

**UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA**

**CARRERA DE NUTRICIÓN**

*Tesis para optar por el grado académico de  
Licenciatura en Nutrición*

**EFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON  
PROBIÓTICOS Y SIMBÓTICOS, SOBRE  
LOS NIVELES DE TOXINAS URÉMICAS Y  
MARCADORES INFLAMATORIOS EN  
PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL  
CRÓNICA. (REVISIÓN SISTEMÁTICA,  
COSTA RICA, 2023)**

**MARIA PAULA MUÑOZ MORA**

Setiembre, 2023.

## **DEDICATORIA**

A mi bebé hermosa Nala, que a lo largo de mi carrera universitaria ha estado conmigo siempre. Por darme apoyo y amor incondicional solo con su mirada y presencia, por ser alegría y consuelo en mi vida, dándole color a mi mundo solo moviendo la colita y por convertirme en una persona con mejor corazón. Porque este trayecto de vida no sería la misma sin vos, siendo siempre mi amuleto de suerte, mi compañera inseparable de desvelos y madrugadas, que nada más faltaba verte dormida a mi lado para sentirme en paz y acompañada. Gracias mi bolita de pelos de cuatro patas, por robarte mi corazón y por ser el mejor regalo que ha llegado a mi vida.

Maria Paula

## **AGRADECIMIENTO**

Principalmente a mi madre que nunca me ha dejado sola, por ser un pilar indispensable para hoy llegar a cumplir mis sueños, por sus sacrificios, por siempre darme el apoyo y las herramientas que han sido la clave de mi éxito. Mi heroína de capa larga, quien con su fortaleza, sabiduría y amor incondicional me ha guiado en cada paso de mi vida.

A mis mujeres (mi tita hermosa, mi mamá, tía Pao y Tía Ju) por ser inspiración de empoderamiento, de mejora como persona, por ser influencias de trabajar con amor y pasión, por sus consejos y amor incondicional.

A mi compañero de vida, mi confidente, mi novio Edgardo. Por ser un motivador por excelencia, por siempre ser mi fan #1, por nunca soltarme la mano en este proceso, impulsándome a dar lo mejor de mí y por hacer que con su ayuda siempre crea en mí y mi potencial.

A mis compañeros Allison y Carlos, por las risas, el apoyo y el estudio. Por las conversaciones para sobrellevar el estrés y todos momentos que compartimos juntos, por los trabajos compartidos y por ser unos seres con un corazón como pocos.

A mi ángel en el cielo, mi bisabuela Mama, porque ha sido luz en cada cosa que hago, porque esa luz ha sido parte fundamental de mi proceso en esta etapa, porque desde allá arriba me cuida y me da su amor que traspasa toda lógica y espacio físico.

A mis hermanos de sangre y hermanas de corazón, por ser amor puro y razón de mi felicidad, por amarme y ser incondicionales en cada paso que tomo en mi vida.

A la persona más fuerte que conozco, yo. Por dar todo de mí y por nunca rendirme. Porque sin cada uno de ustedes no sería posible este éxito.

## RESUMEN

**Introducción:** La disbiosis de la microbiota intestinal se ha implicado en la patogénesis de la enfermedad renal crónica (ERC). La reestructuración y mejora de la composición de la microbiota intestinal con probióticos y simbióticos ha surgido como una posible intervención terapéutica, pero no se ha evaluado sistemáticamente su efecto en toxinas urémicas y marcadores inflamatorios en la población con ERC. **Objetivo general:** Determinar el efecto de la suplementación de los probióticos y simbióticos, sobre los niveles de toxinas urémicas y marcadores inflamatorios los niveles de toxinas urémicas en pacientes con enfermedad renal crónica mediante una revisión sistemática en el año 2023.

**Metodología:** Se realiza una revisión sistemática de acuerdo con el enfoque PRISMA, con enfoque cualitativo y de tipo correlacional, siendo la unidad de estudio los artículos científicos obtenidos de las 5 bases de datos. De un total de 260 artículos examinados, se seleccionan 9, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión establecidos, para posteriormente realizar el análisis de la información e inclusión en la investigación.

**Resultados y discusión:** Se evidencia que la ERC, impacta más a las mujeres que a los hombres, sin embargo, en la inclusión de estas poblaciones en los diferentes artículos existe más población masculina. El riesgo para padecer la enfermedad incrementa con la edad, siendo más frecuente entre los 51 y 70 años. La composición suplementos se basa en la repetición de cepas como *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* y *Streptococcus*, principalmente las dos primeras, que tienen respaldo de ser los microorganismos diana del tratamiento en pacientes con ERC. La gran parte de los artículos consultados no presentan diferencias en los marcadores inflamatorios, empero, puede haber efecto en la disminución de PCR junto con el ácido ascórbico. Se observa una reducción significativa en los niveles pCS e IS

séricos, generalmente con la combinación de *Lactobacillus*, *Bifidobacterias* e inulina.

**Conclusiones:** La suplementación de simbióticos puede mejorar los niveles de toxinas urémicas principalmente la pCS e IS, no hay evidencia significativa para concluir que la suplementación con probióticos tenga efecto en las toxinas urémicas ni los marcadores inflamatorios, ni los simbióticos en los marcadores inflamatorios. Se requieren futuros estudios clínicos a gran escala para evaluar sus beneficios sobre otros resultados clínicos importantes, incluida la mortalidad de los pacientes.

## **ABSTRAC**

**Introduction:** Dysbiosis of the intestinal microbiota has been implicated in the pathogenesis of chronic kidney disease (CKD). Restructuring and improving the composition of the intestinal microbiota with probiotics and synbiotics has emerged as a possible therapeutic intervention, but its effect on uremic toxins and inflammatory markers in the CKD population has not been systematically evaluated. **General objective:** To determine the effect of probiotic and synbiotic supplementation on the levels of uremic toxins and inflammatory markers, the levels of uremic toxins in patients with chronic kidney disease through a systematic review in the year 2023. **Methodology:** A review is carried out. Systematic according to the PRISMA approach, with a qualitative and correlational approach, the unit of study being the scientific articles obtained from the 5 databases. Of a total of 260 articles examined, 9 are selected, according to the established inclusion and exclusion criteria, to later carry out the analysis of the information and inclusion in the research. **Results and discussion:** It is evident that CKD impacts women more than men, however, in the inclusion of these populations in the different articles there is more male population. The risk of suffering from the disease increases with age, being

more frequent between 51 and 70 years. The composition of the supplements is based on the repetition of strains such as Lactobacillus, Bifidobacteria and Streptococcus, mainly the first two, which have the support of being the target microorganisms for treatment in patients with CKD. Most of the articles consulted do not show differences in inflammatory markers, however, there may be an effect in reducing CRP together with ascorbic acid. A significant reduction in serum pCS and IS levels is observed, generally with the combination of Lactobacillus, Bifidobacteria and inulin. **Conclusions:** Symbiotic supplementation can improve the levels of uremic toxins, mainly pCS and IS, there is no significant evidence to conclude that probiotic supplementation influences uremic toxins or inflammatory markers, nor symbiotics on inflammatory markers. Future large-scale clinical studies are required to assess its benefits on other important clinical outcomes, including patient mortality.

## ÍNDICE DE CONTENIDO

DEDICATORIA.....	2
AGRADECIMIENTO .....	3
RESUMEN .....	5
ABSTRAC.....	6
ÍNDICE DE CONTENIDO .....	8
ÍNDICE DE TABLAS.....	11
ÍNDICE DE FIGURAS .....	12
CAPÍTULO I.....	13
PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN.....	13
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	14
1.1.1 Antecedentes del problema.....	14
1.1.2 Delimitación del problema .....	20
1.1.3 Justificación.....	20
1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN .....	21
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	22
1.3.1 Objetivo general: .....	22
1.3.2 Objetivos específicos:.....	22
1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES.....	22
1.4.1 Alcances de la investigación.....	22
1.4.2 Limitaciones de la investigación .....	23
CAPÍTULO II.....	24
MARCO METODOLÓGICO .....	24
2.1 CONTEXTO TEÓRICO -CONCEPTUAL.....	25
2.1.1 Microbiota intestinal.....	25
2.1.1.1 Composición de la microbiota intestinal normal .....	25
2.1.1.2 Adquisición del microbiota intestinal.....	28
2.1.1.3 Funciones del microbiota intestinal .....	30
2.1.1.3.1 Funciones metabólicas.....	30



2.1.1.3.2 Funciones de protección e inmunológicas.....	31
2.1.1.4 Microbiota intestinal en la ERC .....	32
2.1.1.5 Estados de la microbiota intestinal .....	34
2.1.1.5.1 Eubiosis y disbiosis intestinal.....	34
2.1.1.6 Probióticos y simbióticos.....	36
2.1.1.6.1 Probióticos .....	37
2.1.1.6.1 Simbióticos .....	40
2.1.1 Enfermedad renal crónica.....	43
2.1.1.1 Etiología de la enfermedad renal crónica .....	44
2.1.1.2 Fisiología de la enfermedad renal crónica .....	47
2.1.1.3 Síntomas y signos de la enfermedad renal crónica.....	48
2.1.1.4 Factores de riesgo de la enfermedad renal crónica.....	49
2.1.1.4.1 Clasificación .....	52
2.1.1.5 Toxinas urémicas en la enfermedad renal crónica.....	53
2.1.1.6 Inflamación en la ERC .....	56
2.1.1.6.1. Permeabilidad e inflamación en la ERC.....	56
2.1.1.6.2. Marcadores inflamatorios en la ERC.....	57
CAPÍTULO III .....	60
MARCO METODOLÓGICO .....	60
3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN .....	61
3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	61
3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO .....	61
3.3.1 Área de estudio:.....	61
3.3.2 Población: .....	61
3.3.3 Muestra: .....	62
3.3.4 Fuentes de información primaria y secundarias: .....	64
3.3.5 Criterios de inclusión y exclusión .....	64
3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN .....	66
3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	68
3.5.1 1 Términos, descriptores y palabras clave.....	68
3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES .....	69
3.7 PLAN PILOTO.....	73

	10
3.8 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	74
3.8.1 Estrategia de búsqueda .....	75
3.9 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS .....	76
CAPÍTULO IV .....	78
PRESETACIÓN DE LOS RESULTADOS .....	78
4.1 RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	79
4.1.1 Principales características de los estudios incluidos.....	79
4.1.2 Artículos incluidos en la investigación, información relevante y resultados .....	82
4.1.3 Resultados según los objetivos específicos de investigación y la operacionalización de las variables. ....	86
CAPÍTULO V.....	105
DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADO.....	105
5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN O EXPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS .....	106
5.1.1 Factores sociodemográficos .....	106
5.1.2 Composición de los suplementos .....	108
5.1.3 Efecto de la suplementación sobre los marcadores inflamatorios. ....	111
5.1.4 Efecto de la suplementación sobre las toxinas urémicas. ....	115
CAPÍTULO VI .....	119
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	119
6.1 CONCLUSIONES.....	120
6.2 RECOMENDACIONES .....	122
BIBLIOGRAFÍA .....	123
BIBLIOGRAFÍA TEÓRICA.....	124
BIBLIOGRAFÍA – REVISIÓN SISTEMÁTICA.....	146
GLOSARIO Y ABREVIATURAS .....	148
ANEXOS .....	150
ANEXO 1. HOJA PARA CADA BASE DE DATOS PARA LA FILTRACIÓN NÚMERO 1.....	151
ANEXO 2. FILTRACIÓN MANUAL CON PROGRAMA ZOTERO SEGÚN CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN. ....	152
ANEXO 3. HOJA PARA CADA BASE DE DATOS PARA LA FILTRACIÓN NÚMERO 2.....	153

ANEXO 4. HOJA PARA LOS RESULTADOS DE LA FILTRACIÓN MANUAL DE ARTÍCULOS CON TEXTO COMPLETO.....	154
ANEXO 4. DECLARACIÓN JURADA.....	155
ANEXO 5. CARTAS DE APROBACIÓN .....	156

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Cambios de la microbiota intestinal en la ERC.....	33
Tabla 2. Microorganismos probióticos utilizados en la nutrición humana.....	38
Tabla 3. Causas de lesión renal y progresión de la patología.....	46
Tabla 4. Clasificación de la enfermedad renal crónica.....	53
Tabla 5. Criterios de inclusión y exclusión para la selección de los artículos científicos ....	64
Tabla 6. Palabras claves empleados en la búsqueda sistemática .....	68
Tabla 7. Operacionalización de las variables para la revisión sistemática .....	69
Tabla 8. Resultados del primer filtrado por palabras clave en las distintas bases de datos..	75
Tabla 9. Resultados del último filtrado por base de datos.....	76
Tabla 10. Resultados de las características principales de los estudios incluidos .....	80
Tabla 11. Artículos incluidos en la revisión sistemática .....	83
Tabla 12. Artículos entre los años 2016 y 2023 incluidos en la revisión sistemática que responden a aspectos sociodemográficos .....	87
Tabla 13. Artículos entre los años 2016 y 2023 incluidos en la revisión sistemática que responden a la composición de los suplementos .....	91
Tabla 14. Artículos entre los años 2016 y 2023 incluidos en la revisión sistemática que responden al efecto de la suplementación con probiótico y simbióticos sobre los marcadores inflamatorios.....	94

Tabla 15. Artículos entre los años 2016 y 2023 incluidos en la revisión sistemática que responden al efecto de la suplementación con probiótico y simbióticos sobre las toxinas urémicas.....	98
---	----

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Distribución del microbiota intestinal normal.....	27
Figura 2. Desarrollo del microbiota intestinal a lo largo de la vida. ....	29
Figura 3. Ilustración de la homeostasis intestinal y la disbiosis.....	36
Figura 4. Criterios para clasificar una cepa bacteriana como probiótico .....	40
Figura 5. Diseño y mecanismos de acción de simbióticos complementarios y sinérgicos .	42
Figura 6. Factores de inicio y/o progresión de la enfermedad renal crónica.....	51

**CAPÍTULO I**  
**PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN**

## **1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

En el presente apartado se plantean los antecedentes de la enfermedad renal crónica (ERC), como también, algunas estadísticas a nivel internacional y nacional de la prevalencia y la incidencia de su mortalidad y morbilidad. De igual forma, en las siguientes secciones se incluye la delimitación del problema y la justificación de la investigación.

### **1.1.1 Antecedentes del problema**

En la actualidad, la ERC es un problema a nivel de salud pública en el mundo, es considerada una de las enfermedades más comunes. Se estima que un 10% de la población mundial presenta esta afección, perjudicando la salud de un total aproximado de 843,6 millones de personas alrededor del mundo en el 2017, siendo una cifra alarmante, debido a que duplica el número de personas que padecen de diabetes mellitus en el mundo y 20 veces más que el total de personas que padecen SIDA/VIH (Jager et al., 2019).

La prevalencia global general de ERC aumentó un 86,95% entre 1990 y 2016, de la misma forma hubo un aumento del 98,02% en las muertes por esta enfermedad en el mismo periodo de tiempo (Xie et al., 2018). El informe Global Burden of Disease (GBD) de 2013 se dio a conocer por primera vez cómo de manera rápida las causas de muerte por ERC aumentaron a manera global. El análisis de los datos del informe GBD del 2016, demuestra un 87 % de incremento en la carga mundial de enfermedad renal crónica, ocupando el puesto número 11 en la lista de causas de muerte en el mundo (Jha & Modi, 2018; Xie et al., 2018), siendo esto alarmante por el progreso de la enfermedad en el futuro, donde se debe tomar en cuenta mayores esfuerzos para mejorar la prevención y el tratamiento.

Además, según Hill et al. (2016) considera que el 3,5 % del total mundial de personas con ERC están en la etapa 1, el 3,9 % en etapa 2, el 7,6 % en etapa 3, el 0,4 % en etapa 4 y el

0,1 % etapa 5. Por otro lado, en países como Estados Unidos, la prevalencia de los estadios del 1 a 4 fue de 11,8% en el periodo de 1988 y 1994, aumentando entre el 2015 y 2016 a un 14,2% (CDC, 2022), aumento el cual no fue lineal. En la década entre 1990 y el 2000, los estadios 3 y 4 aumentaron y después del 2003 hasta la actualidad se ha mantenido estable (Murphy et al., 2016).

También se puede hacer una comparación en países de Europa como lo es Noruega, en donde los estadios del 1 al 5 de la enfermedad se han mantenido durante el periodo de tiempo entre 1995 y 2008 (Hallan et al., 2016). Por otro lado, según la encuesta de salud representativa a nivel nacional para Inglaterra, en el Reino Unido la prevalencia de los estadios 3 a 5 de la ERC, en los se redujo desde el 2003 al 2016 (Gr et al., 2014; Hounkpatin et al., 2020) Sin embargo, las causas de la estabilidad o la mejora de la prevalencia no son conocidas.

Del mismo modo, este aumento en la incidencia, prevalencia y la mortalidad por ERC, se puede atribuir por un lado al crecimiento y envejecimiento de la población mundial, así como el aumento de la pandemia de diabetes en mayor medida y, en menor medida, a la hipertensión (MINISTERIO DE SALUD DEL PERÚ, 2016, p.71). También, la Organización Panamericana de la Salud, hace referencia a la diabetes e hipertensión como una de las principales causas de la mortalidad y carga de enfermedad en la Región de las Américas en el año 2019. (*Carga de Enfermedades Renales - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud*, s. f.)

Aunque, la prevalencia de la ERC y su impacto en la salud ha sido estudiada principalmente en los países económicamente desarrollados, la carga de esta enfermedad es aún mayor en países en desarrollo. Precisamente, el factor sociodemográfico es uno de los

principales determinantes de la gravedad entorno a la ERC (Robles-Osorio & Sabath, 2016). Aproximadamente el 80 % de todas las muertes prematuras por enfermedades no transmisibles ocurren en países de ingresos bajos y medios (*Enfermedades no transmisibles - OPS/OMS / Organización Panamericana de la Salud, s. f.*).

En una investigación, se evaluó la prevalencia y la carga de la ERC en año 2010, en donde se combinaron los resultados de 33 estudios distintos acerca de la población mundial. Este arrojó diferencias importantes por región geográfica clasificada por nivel de ingresos, con una prevalencia estandarizada por edad de ERC de 8,6% en hombres y 9,6% en mujeres, en países de altos ingresos, y de 10,6% y 12,5% en hombres y mujeres, respectivamente, en países de bajos y medianos ingresos (Mills et al., 2015). Con estos resultados se destaca cómo el nivel económico y el progreso del país afecta directamente a la propuesta de vida de las personas afectadas, como el género femenino tiene mayor impacto en este padecimiento a nivel global.

La ERC se asocia con altas tasas de morbilidad y mortalidad, esto debido al gran impacto socioeconómico que interpone este padecimiento, lo que la convierte en un desafío de salud pública a nivel global (Bastos & Kirsztajn, 2011). Esto es, lo que se aprecia en Estados Unidos, donde según el Informe Anual de Datos 2020 del Sistema de Datos Renales de los Estados Unidos, el crecimiento del gasto público y privado en el tratamiento de la enfermedad renal crónica terminal fue de 154% en la última década, totalizando \$49.2 mil millones en 2018. Actualmente, ese gasto ahora representa alrededor del 23,8% del gasto de Medicare para el grupo de edad de 66 años y más, superando los \$70 mil millones en 2018, doblando el gasto anual por persona, en comparación con pacientes sin ERC (*Kidney Disease Statistics for the United States / NIDDK, s. f.*)



Por otro lado, mediante una revisión sistemática se pudo mencionar que alrededor de 434,3 millones adultos tienen ERC en el este, sur y sureste de Asia, ahí se incluyen 65,6 millones que tienen ERC avanzada, y se encuentran en las etapas 4 y 5 de la enfermedad. Por esta razón, los países con mayor cantidad de adultos que viven con ERC son en China e India (Liyanage et al., 2022).

Asimismo, el informe de la GBD también brinda información sobre la carga desproporcionada de muertes relacionadas con la ERC en diferentes regiones del mundo, como lo son América Latina, la región del Caribe, el Sudeste Asiático y el Este de Asia, Oceanía, el Norte de África y el Medio Oriente todos afectados de manera desigual (Collaborators, 2015).

La suplementación con probióticos y simbióticos ha surgido como una terapia adyuvante para la ERC en los últimos años alrededor del mundo, siendo un tema relativamente nuevo, aunque no se conoce el inicio específico de las investigaciones y descubrimiento de los efectos que esta suplementación puede brindar al paciente con la enfermedad. En la actualidad, existen muchos estudios comprobando si los probióticos pueden ralentizar la progresión de la ERC, regulando la disbiosis intestinal y reduciendo las toxinas urémicas (Jia et al., 2018a). Incluso en revisiones sistemáticas, se ha concluido que los regímenes terapéuticos de probióticos eran inconsistentes, teniendo pruebas limitadas para apoyar el uso de prebióticos, probióticos o simbióticos en el tratamiento de la ERC (McFarlane et al., 2019).

Sin embargo, otros investigadores encontraron un efecto positivo de esta suplementación, en la mejora de la alteración de la microbiota intestinal y en la disminución de algunas toxinas urémicas, como lo es el caso de la revisión sistemática y metaanálisis de Jia et al.,

(2018) en el cual se concluyó que la suplementación de probióticos puede reducir los niveles de p-cresilo (pCS) y elevar los niveles de interleucina 6 (IL-6), haciendo función de proteger la barrera epitelial del intestino de los pacientes con que padecen esta patología.

También, en un estudio desarrollado en pacientes con ERC, cuyo objetivo fue valorar el efecto de la suplementación de probióticos en la disminución de las concentraciones de toxinas urémicas y el impacto en la respuesta antiinflamatoria. Se dio como resultado la disminución en el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-6 y Lipopolisacárido (LPS) en 46 pacientes en diálisis peritoneal tras 6 meses de suplementación con *Bifidobacterium bifidum*, *B. catenulatum*, *B. longum* y *Lactobacillus plantarum*. Como resultado se dio la disminución del sulfato de indoxilo (IS) y pCS en plasma y de otras toxinas urémicas (dimetilamina y nitrosodimetilamina) respectivamente (Koppe et al., 2015a).

Este es un tema con factores que causan confusión, uno de estos es la duración del tratamiento, la diversidad existente de cepas, los tamaños de muestras, los tipos de investigación realizadas, el tipo de población en estudio, como también el estadio de la enfermedad, etc. Dado a esto, la comparación de los estudios e investigaciones es difícil de realizar. Siendo necesario realizar una evaluación de los efectos terapéuticos de los está suplementación en la ERC mediante un método basado en la evidencia.

Debido a esto, se han establecido diversos enfoques nutricionales, siendo propuestos para el control de la microbiota intestinal, teniendo como objetivo principal lograr un posible beneficio para la reducción de la disbiosis o alteración de la microbiota intestinal en pacientes que padecen ERC. Algunos nutrientes y otros componentes de la dieta como las proteínas, la fibra dietética, los probióticos y los simbióticos, son factores dietéticos muy importantes en relación con la composición de la microbiota intestinal (FINUT, 2019)

En Costa Rica, se puede distinguir una similitud a nivel de desproporción a nivel país, esto debido a que hay un gran parte de los casos de ERC, provienen de la provincia de Guanacaste ubicado al norte del país, en zonas predominantemente agrícolas. Se conoce que hay una mayor carga de la enfermedad en altitudes inferiores a los 500 metros sobre el nivel del mar, comparándose con zonas del país que viven por encima de este nivel (CCSS, 2014). Igualmente, esta provincia presenta un predominio del género masculino en el padecimiento de la enfermedad, con edades entre los 20 a los 50 años, siendo esta edad menor a la presencia en otras provincias (Wong McClure et al., 2014)

Del 2005 al 2010, la CCSS evidenció en un informe final de resultados, que la provincia de Guanacaste tuvo la mayor mortalidad en todas las edades, en comparación con el resto del país, teniendo una mortalidad prematura, sosteniendo esta condición durante los últimos años, con un aumento de 3,5 hasta 5,5 veces más de tasa de mortalidad que las demás áreas del país. Se presenta una tasa de hospitalización más elevada en cantones como Cañas, Nandayure, Carrillo y también en Los Chiles en Alajuela. Todo este fenómeno puede ser explicado por las actividades económicas o culturales de la zona (CCSS, 2014).

Sin embargo, la enfermedad está presente en todo el país. En San José se establece la estimación de la mortalidad prematura basada en los años de vida potencialmente perdidos (AVPP) con el primer lugar en Costa Rica, debido a tener el mayor número de población residente, teniendo una cantidad mayor de casos de esta patología. Aunque, el índice de años de vida potencialmente perdidos (IAVPP), el cual es basado en cada 100 000 habitantes, presenta un alza importante en el sector de Guanacaste (CCSS, 2017).

Se puede mencionar, que en nuestro país no hay investigaciones ni estudios basados en la ERC relacionado con los efectos de los probióticos y simbióticos al microbiota intestinal y

las toxinas urémicas. Esto relacionado, a la novedad del tema y a la falta de investigación a nivel país en el área de la nutrición.

### **1.1.2 Delimitación del problema**

Para el desarrollo de la siguiente investigación, se toma como base la declaración de Prisma 2020, mediante una revisión bibliográfica sistémica de aquellas publicaciones cuyo enfoque sea dirigido a los efectos beneficiosos y resultados de la suplementación con probióticos y/o simbióticos en la mejora de la microbiota y productos nitrogenados en la ERC en personas adultas, con una fecha de publicación máxima de 10 años de antigüedad, basados y delimitados por los criterios de inclusión y exclusión planteados para el presente trabajo. Determinados artículos son obtenidos de las bases de datos EBSCO, PubMed, Science Direct, Google Académico, Cochrane Library, Redalyc y Dialnet con fechas de búsqueda entre el 26 de enero y el 29 de setiembre del 2023, haciendo uso de los operadores booleanos como el “AND”, “NOT” y “OR”, para la búsqueda de los artículos referentes al tema.

### **1.1.3 Justificación**

En la ERC, desde los estadios tempranos se producen alteraciones de la microbiota intestinal (disbiosis) con un aumento de la flora patógena sobre la simbiote (Cigarran Guldris et al., 2017). Además, la permeabilidad de la barrera intestinal está aumentada, lo que permite el paso de endotoxinas y otros productos bacterianos a la sangre (Hobby et al., 2019).

La endotoxina derivada de las bacterias intestinales incita una poderosa respuesta inflamatoria en el organismo huésped, así como también la fermentación de proteínas por parte del microbiota intestinal genera un sinnúmero de metabolitos tóxicos, incluidos

sulfato de indoxilo, glucurónido de p-cresil, sulfato de p-cresil y ácido indol-3-acético, entre otros (Ramezani & Raj, 2014).

La interrupción de la función de barrera intestinal en la ERC permite la translocación de endotoxinas y metabolitos bacterianos a la circulación sistémica, lo que contribuye a la toxicidad urémica, inflamación, progresión de la ERC, incremento de la morbimortalidad y enfermedades cardiovasculares asociadas (Plata et al., 2019). En condiciones normales, las toxinas urémicas unidas a proteínas son excretadas por medio de la orina, sin embargo, en esta patología, se acumulan por la falla en las funciones de filtración de los riñones, generando diversos efectos negativos en la salud de los pacientes.

El uso de probióticos o simbióticos, han demostrado que la administración de estos ejerce efectos positivos sobre el metabolismo de las toxinas urémicas, mejorando la disbiosis o el aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal en la ERC (Rysz et al., 2021), conllevando así, nuevas posibilidades terapéuticas para el manejo de la enfermedad y prevención de resultados adversos a la ERC.

## **1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN**

El problema que se desea solucionar en la presente investigación responde a la pregunta a continuación:

¿Cuál es el efecto de la suplementación con probióticos y simbióticos, sobre los niveles de toxinas urémicas y marcadores inflamatorios en pacientes con ERC?

## **1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **1.3.1 Objetivo general:**

Determinar el efecto de la suplementación de los probióticos y simbióticos, sobre los niveles de toxinas urémicas y marcadores inflamatorios los niveles de toxinas urémicas en pacientes con enfermedad renal crónica mediante una revisión sistemática en el año 2023.

### **1.3.2 Objetivos específicos:**

1. Identificar las características sociodemográficas de los sujetos con ERC de los estudios científicos.
2. Describir la composición de los suplementos probiótico o simbiótico utilizado en los estudios científicos.
3. Analizar el efecto de la suplementación con probióticos y simbióticos sobre los niveles de las toxinas urémicas en pacientes con ERC.
4. Relacionar el efecto de la suplementación con probióticos y simbióticos sobre los marcadores inflamatorios en pacientes con ERC.

## **1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES**

### **1.4.1 Alcances de la investigación**

La actual investigación se basa principalmente en el efecto beneficiosos de la suplementación con probióticos y simbióticos sobre las toxinas urémicas y los marcadores inflamatorios en los pacientes con ERC. Como hallazgo inesperado, puede haber relación entre la disminución de PCR con la administración de tratamiento simbiótico y vitamina C.

### **1.4.2 Limitaciones de la investigación**

Se descubre la limitación a la falta de acceso e inexistencia de datos y estudios a nivel nacional, la amplia gama de estudios en animales, mayor cantidad de estudios en relación de la microbiota intestinal y la suplementación en la ERC con otras enfermedades relacionadas como la Diabetes Mellitus.

**CAPÍTULO II**  
**MARCO METODOLÓGICO**



## **2.1 CONTEXTO TEÓRICO -CONCEPTUAL**

En este capítulo se procura describir y explicar conceptos importantes para el entendimiento de la investigación.

### **2.1.1 Microbiota intestinal**

En primer lugar, el estudio de Elie Metchnikoffex alumno de Pasteur, fue el primer científico que propuso el uso terapéutico y los beneficios de las bacterias del ácido láctico (probióticos), estudiando las propiedades de las bacterias presentes en los intestinos y sus beneficio en la microbiota intestinal (Martínez, 2014). Propuso que las bacterias al contrario de ser malas o patógenas son beneficiosas para el organismo humano (Icaza-Chávez, 2013).

La microbiota intestinal según Salinas de Reigosa (2013) se puede definir como un “...ecosistema microbiano del intestino, el cual incluye especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal y una serie variable de microorganismos vivos que se encuentran transitoriamente en el tubo digestivo.” En este las comunidades de microorganismo con densamente pobladas, incluso más que el suelo, el subsuelo y los océanos. En la última década, el microbiota ha sido reconocida como una parte esencial para la salud de las personas, tener una microbiota saludable está asociada con una adecuada salud (Jandhyala et al., 2015).

#### **2.1.1.1 Composición de la microbiota intestinal normal**

En el intestino humano hay una población numerosa de microorganismos, que se han adaptado a la vida en las superficies mucosas o en la luz del intestino. En estudios del Proyecto del microbioma humano y el Metagenoma del tracto intestinal humano (MetaHIT) se sugiere que aproximadamente podrían existir más de 10 millones de genes no

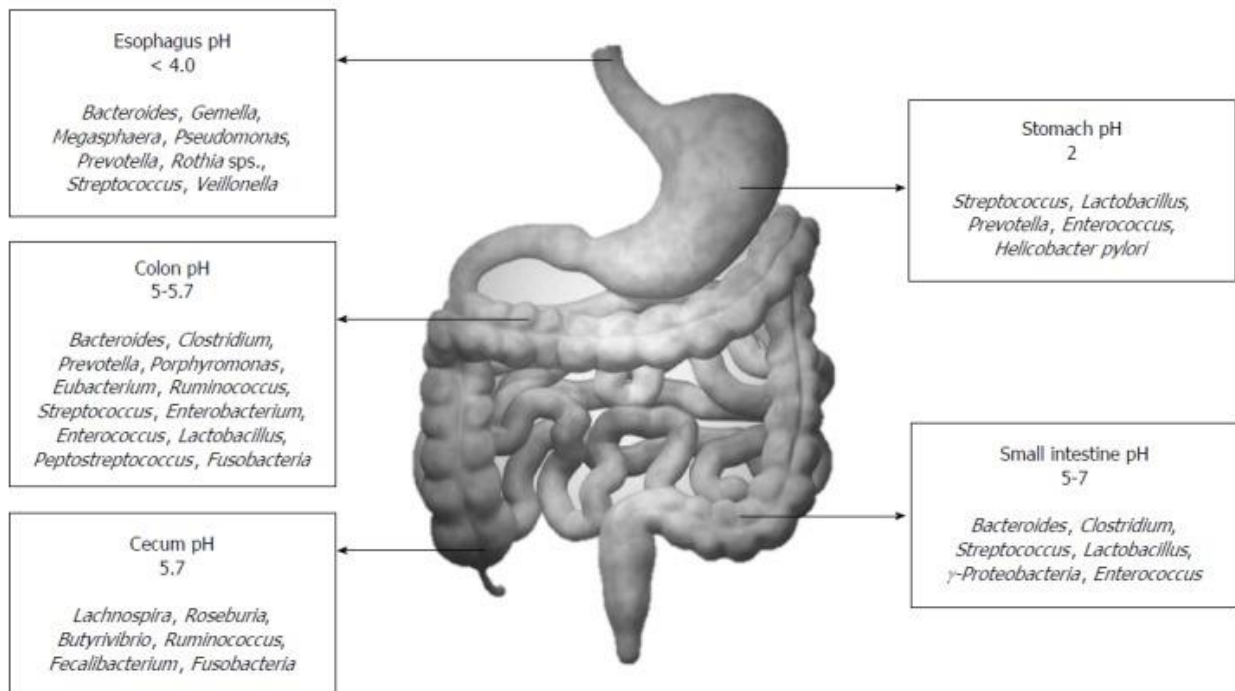
redundantes en el microbioma humano (Jandhyala et al., 2015). Además, en una investigación se ha estimado a gran escala que la microbiota intestinal humana está compuesta por más de 35000 especies bacterianas (Frank et al., 2007).

Por otro lado, la distribución de la diversidad, como el número de bacterias o microorganismos van cambiando, dependiendo de la zona gastrointestinal que se encuentre, desde el esófago hasta el recto existe una marcada diferencia de estas. Se menciona que en el caso del esófago y estómago hay un estimado de  $10^1$  por gramo, hasta  $10^{12}$  por gramo de contenido en el colon y el intestino distal (O'Hara & Shanahan, 2006).

En el ecosistema intestinal, predominan las bacterias, no obstante se encuentran presentes las arqueas y eucariotas (O'Hara & Shanahan, 2006). A su vez, las bacterias presentes en el trato gastrointestinal van cambiando dependiendo de la dieta, peristaltismo, el pH, la secreción de la mucina que posee inmunoglobulinas (IgA), la disponibilidad de nutrientes, entre otras (Castañeda Guillot, 2018).

La composición de un microbiota intestinal normal en mayor proporción por los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, esto seguido de los filos *Actinobacteria* y *Verrucomicrobia*. Los hongos y archaea igualmente habitan, pero su población se corresponde al 1 % del total. También, en el caso del esófago distal, el duodeno y el yeyuno es dominado por el *Streptococcus* (Jandhyala et al., 2015). En el estómago, predomina la presencia del género *Helicobacter*, cuando el *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) habita como comensal, existe una rica diversidad constituida por otros géneros dominantes como *Streptococcus* (el cual es el más dominante), *Prevotella*, *Veillonella* y *Rothia*, sin embargo, esta la diversidad estos se pueden disminuir o eliminar cuando el *H. pylori* adquiere un fenotipo patógeno (Andersson et al., 2008).

Igualmente, los filos que en mayor parte se albergan en el colon son los *Firmicutes* y *Bacteroides*, la relación de estos dos puede predisponer a estados de enfermedad. (Ley et al., 2006). Además, de estos filos, en esta parte del intestino habitan patógenos primarios, siendo estas especies como *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enterica*, *Vibrio cholera* y *Escherichia coli* (*E. coli*) y *Bacteroides fragilis*, sin embargo, estos se encuentran en una disminuida cantidad, se dice que es menor a 0,1% de todo el microbioma intestinal (Gillespie et al., 2011).



**Figura 1.** Distribución del microbiota intestinal normal.

Fuente: Role of the normal gut microbiota, (Jandhyala et al., 2015).

### 2.1.1.2 Adquisición del microbiota intestinal

En primer lugar, la adquisición de la microbiota intestinal está determinada por diferentes factores como, la edad gestacional del bebé, el tipo de parto, la alimentación inicial así como la exposición de la leche materna, la utilización de antibióticos, entre otros (Milani et al., 2017). Esta empieza a desarrollarse durante la infancia y hasta terminar su forma adulta. Tener hermanos mayores, mascotas y vivir en el sector urbano o rural determina el tipo de obtención de los microorganismos (Milani et al., 2017).

Anteriormente, se pensaba que la colonización de microorganismos iniciaba a la hora de la exposición del recién nacido a partir de la cavidad oral y medio exterior, sin embargo, estudios recientes han demostrado que el desarrollo del microbiota intestinal del recién nacido se programa desde la vida intrauterina, siendo el primer contacto del feto con la microbiota intestinal de la madre, a través de la placenta y el líquido amniótico (Rautava et al., 2012).

Por otro lado, según Arboleya et al. (2015) considera que los bebés prematuros presentan niveles disminuidos de anaerobios como *Bifidobacterium* o *Bacteroides*, y niveles más altos de enterobacterias, que contienen microorganismos patógenos potenciales como lo son la *E. coli* o *Klebsiella pneumoniae*.

El modo de nacer influye directamente en la microbiota, los bebés nacidos por parto vaginal adoptan un microbiota intestinal parecida a la de la vagina materna. Sin embargo, los nacidos por cesárea, la colonización microbiana, se da por microorganismos aislados de la madre, como el aire, la piel, de otros recién nacidos o transferidos por el personal médico. (Salinas de Reigosa, 2013). De igual manera, los antibióticos perinatales utilizados a la madre, incluida la profilaxis antimicrobiana intraparto, tienen efecto de alterar el

microbiota intestinal, incrementando los organismos de la familia *Enterobacteriaceae* en los bebés (Arboleya et al., 2015).

De igual importancia, la forma de alimentación influye en este tema, los bebés con lactancia materna exclusiva presentan una abundancia de Bifidobacterias, comparado con los niños alimentados con fórmulas infantiles (F et al., 2015). La progresión de la alimentación de leche materna o fórmula infantil a alimentos más sólidos tiene efecto en los cambios importantes que se produce en el microbiota del infante, aquí los *Bacteroidetes* y *Firmicutes* pasan a ser dominantes para el resto de la vida.

Incrementando la diversidad y cantidad de ecología microbiana, dando así a los 3 años un microbiota similar a la de un adulto, aunque algunos grupos de microbios alcanzan los niveles de un adulto hasta a adolescencia (Milani et al., 2017).



**Figura 2.** Desarrollo del microbiota intestinal a lo largo de la vida.

Fuente: Todo sobre la microbiota (European Society of Neurogastroenterology & Motility, 2022).

Asimismo, como se aprecia en la figura 2, el microbiota intestinal madura de un adulto, aunque es estable durante la edad adulta, es cambiante dependiendo del índice de masa corporal, patologías, el sexo, dieta, consumo de fibra y agua, actividad física, entre otras (Moreno del Castillo et al., 2018). En cambio, al llegar a la vejez, tendrá una diversidad menor y la disminución de genes importantes, principalmente los establecidos para la producción de ácidos grasos de cadena corta (European Society of Neurogastroenterology & Motility, 2022).

### **2.1.1.3 Funciones del microbiota intestinal**

En los estudios de colonización intestinal controlada, se han establecido tres funciones principales que realiza el microbiota intestinal, las cuales se explican a continuación.

#### **2.1.1.3.1 Funciones metabólicas**

Se puede mencionar, que el tracto alimentario, se cataloga como uno de los órganos desde el punto de vista inmunológico más activos del cuerpo humano. Una gran parte de sus funciones están determinadas por la microbiota bacteriana intestinal, entre las cuales la principal es la de ahorro de energía mediante la fermentación de hidratos de carbono como la fibra de los vegetales y los oligosacáridos, esto produce la elaboración de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), funcionando como el energía favorito de los colonocitos (células que recubren el epitelio del intestino grueso), teniendo la posibilidad de inhibir determinadas citoquinas proinflamatorias, generando un efecto antiinflamatorio (Andoh et al., 2003).

Entre los AGCC formados en el proceso anterior, se destacan el acetato, butirato y propionato, siendo una fuente de energía importante para distintas células, el acetato para

los miocitos, el butirato para los enterocitos y el propionato para los hepatocitos, acelerando la reparación epitelial (Hosseini et al., 2011).

Entre las principales funciones metabólicas, se encuentran el ahorro de energía mediante la fermentación de carbohidratos como lo son los oligosacáridos y la fibra de los vegetales y frutas. Del mismo modo, la sinterización de la vitamina K, B12, biotina, ácido fólico y ácido pantoténico, así como la producción de aminoácidos a partir del amoniaco y o la urea, se da lugar en la microbiota intestinal (Zamudio-Vázquez et al., 2017).

En los segmentos más lejanos del colon se realiza el metabolismo anaeróbico de las proteínas y péptidos, llamado putrefacción, generando toxinas como el amoniaco, fenoles, aminas, tioles e indoles (Guarner, 2007). Además, las bacterias presentes en el colon realizan con las reductasas la conversión de la bilirrubina en urobilinógeno, como la transformación de ácidos biliares primarios a ácidos biliares secundarios por medio de deshidroxilasas bacterianas (Zamudio-Vázquez et al., 2017).

#### **2.1.1.3.2 Funciones de protección e inmunológicas**

En primer lugar, el efecto protector, defensivo o de barrera, se compone de dos funciones principales: la resistencia a la colonización y la estimulación del sistema inmune. (Duque & Acero, 2011, p.78). Las bacterias están establecidas en un espacio impiden la implantación de bacterias no comunes en el ecosistema bacteriano existente, aumentando la resistencia de la mucosa intestinal contra la colonización o establecimientos de patógenos (Zamudio-Vázquez et al., 2017).

La respuesta de protección del epitelio intestinal se divide en una barrera protectora y la liberación de inmunoglobulinas A y de péptidos. La primera, brinda una función de evitar

que los microorganismos patógenos tengan relación con la superficie de los enterocitos y formen una barrera física por medio de una capa de moco epitelial. Por otro lado, en la secreción de IgA, se generan proteínas antimicrobianas transportadas desde la lámina propia por las células epiteliales hacia la capa de moco en el epitelio (Montalto et al., 2009), las cuales generan su efecto para aumentar la protección en el paso de bacterias o microorganismos extraños.

Igualmente, el microbiota intestinal cumple la función de estimular el sistema inmunológico, no solo a nivel local sino también a nivel sistémico. De este modo, las bacterias presentes en la microbiota desarrollan distintos componentes humorales del sistema inmune, de la misma manera, producen citoquinas por parte de las células T y T-helper (Th), con esto produciendo un papel central en la inmunotolerancia, debido a que las citoquinas reguladoras son de carácter antiinflamatorio (Guarner, 2007).

#### **2.1.1.4 Microbiota intestinal en la ERC**

En la ERC, las alteraciones de la microbiota intestinal, tanto de manera cuantitativa como cualitativamente en cuanto a su composición y actividad metabólica, aún en estadios precoces, constituyen un tema candente de innovación en los estudios nefrológicos. Estos cambios incluyen deterioro del tránsito intestinal, disminución de la absorción de proteínas, terapia oral con hierro, la ingesta de fibra dietética disminuida, y uso frecuente de antibióticos (Cigarran Guldris et al., 2017).

Normalmente, las personas que padecen ERC se encuentran polimedicaos, lo que genera que se consuman tipos de antibióticos, produciendo un desequilibrio en la microbiota intestinal (Hallan et al., 2016), como también fármacos que generan el ralentizan del tránsito intestinal (Wu et al., 2004).



Por otro lado, se da una alteración de la barrera intestinal en la ERC, dado por el aumento de la permeabilidad intestinal. De igual manera, el edema y la hipervolemia son frecuentes en pacientes con ERC, lo que puede agudizar la disfunción de la barrera intestinal en pacientes con la enfermedad que estén en tratamiento de reemplazo como la hemodiálisis y diálisis peritoneal. Además, la ultrafiltración excesiva y los episodios de hipotensión durante la hemodiálisis pueden inducir episodios isquémicos intestinales transitorios y aumentar la permeabilidad de la barrera intestinal, facilitando así el paso de endotoxinas (Vaziri, 2012).

**Tabla 1. Cambios de la microbiota intestinal en la ERC.**

<b>Tracto intestinal</b>	<b>Normal</b>	<b>ERC/ERCA</b>
<b>Estómago</b>	<i>Lactobacillus</i> <i>Helicobacter</i>	Sin cambios
<b>Duodeno</b>	Estafilococo Estreptococo Lactococos	Aumentado
<b>Yeyuno</b>	Enterococo Estreptococo <i>Lactobacillus</i>	Aumentado
<b>Íleon</b>	<i>Enterobacteriaceae</i> Bacteroides <i>Clostridium</i> Fragmentos bacterianos	Aumentado

---

<b>Colon</b>	Firmicutes Bacteroides Actinobacteria Proteus <i>Clostridium</i> Lactobacilos <i>Prevotellaceae</i> <i>Fusobacterium</i> TM7	Aumentado de: Protobacteria, enterobacteria, <i>E. coli</i> , acinetobacter, <i>Proteus spp.</i>  Disminución de: <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium spp.</i> Sobrecrecimiento de aeróbicos de al menos 100 veces Aumento de <i>Clostridium</i> <i>perfringens</i>
--------------	--	---

---

ERC: enfermedad renal crónica; ERCA: enfermedad renal crónica avanzada.

Fuente: Adaptado de Microbiota intestinal en la enfermedad renal crónica por Cigarran, Gónzales & Cases, (2017).

### 2.1.1.5 Estados de la microbiota intestinal

Desde el momento del nacimiento existe una relación simbiótica estable entre la microbiota y nuestras células, y su papel en nuestra vida y salud es sin duda importante y beneficioso. La microbiota intestinal de cada ser humano tiene peculiaridades y características que se ven afectas por diversos factores o causas, donde el nivel de estos efectos negativos depende de a intensidad, duración y el tipo de perturbación a la microbiota, así como el estado inicial de la misma (Rojo et al., 2017).

#### 2.1.1.5.1 Eubiosis y disbiosis intestinal

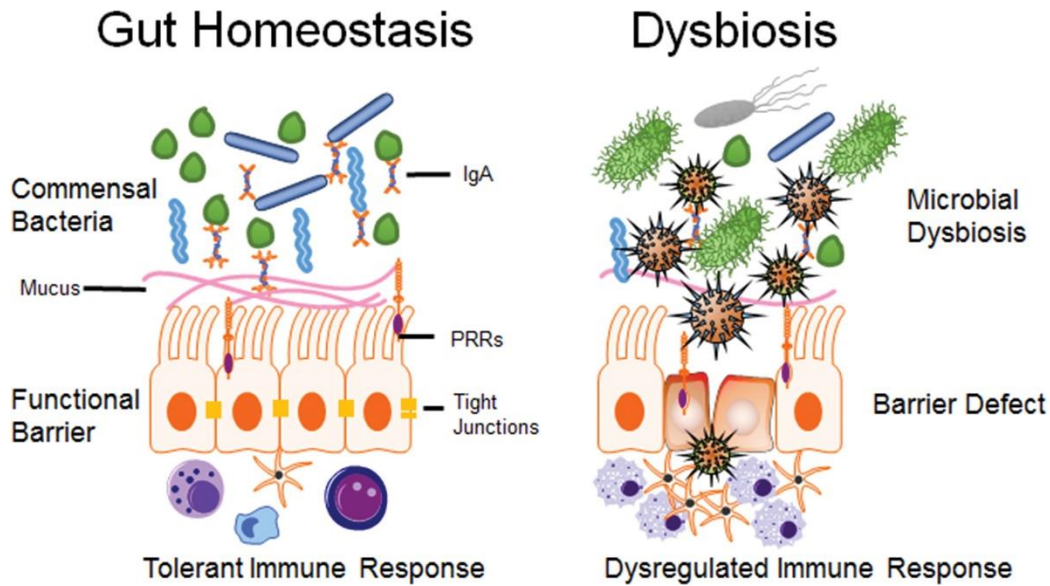
En el epitelio intestinal, habitan distintos tipos de comunidades bacterianas, coexistiendo en un estado de equilibrio, caracterizado por la abundancia de especies que tienen relación directa con el hospedador, teniendo ambos beneficios de la simbiosis a nivel inmune, metabólico, neuronal y de barrera de protección. Por esta razón, a este equilibrio de la

microbiota intestinal se le conoce como eubiosis, determinando el funcionamiento normal y beneficioso del grupo de microorganismos intestinales (Álvarez et al., 2021).

Al contrario, la disbiosis intestinal se puede describir como una alteración composicional y funcional de la microbiota en individuos con enfermedad en comparación con sujetos sanos (Levy et al., 2017). Este desequilibrio abarca la perturbación del estado de simbiosis, donde se generan cambios cualitativos y cuantitativos de la composición y tipos de microorganismos en la microbiota y de las funciones de esta, por la pérdida de la homeostasis intestinal. Debido a que se disminuye la diversidad de especies beneficiosas, aumentando las especies minoritarias que en un microbiota normal habitan, siendo generalmente patógenos oportunistas, sin embargo, no necesariamente baja la cantidad de organismos totales (Bäckhed et al., 2012).

Además, los cambios que existen en ésta son pertenecientes a cada enfermedad y a los nichos de microorganismos, presentando un adquisición o incremento de ciertas especies específicas, de una alteración de la estructura de la microbiota y/o de una pérdida de determinadas bacterias (Álvarez et al., 2021). Un ejemplo claro de ésta es el cáncer colorrectal, debido al crecimiento abundante de *Fusobacterium* en las heces, un género perteneciente de la microbiota bucal (Kasper et al., 2020). Un microbioma alterado, refleja directamente cambios en la microbiota, no solo es un marcador de enfermedad, sino que también contribuye activamente a la patogénesis de la enfermedad.

Existen múltiples factores que influyen como el estrés, uso de antibióticos y otros medicamentos, estilo de vida, dieta, genética, enfermedades, etcétera. Si uno de los factores es persistente o tiene una durabilidad larga en el tiempo, conduce a la disbiosis como una enfermedad, pudiendo ser de tipo crónico y con un patrón inflamatorio (Milani et al., 2017).



**Figura 3.** Ilustración de la homeostasis intestinal y la disbiosis

Fuente: Adaptado de Gut Homeostasis, Microbial Dysbiosis, and Opioids por Wang & Roy, (2017).

La homeostasis intestinal se mantiene gracias a las bacterias comensales, las barreras funcionales y las respuestas inmunitarias tolerante, como se puede apreciar en la Figura 3. Las relaciones simbióticas entre microorganismos simbióticos y huéspedes alcanzan un estado de equilibrio y beneficio mutuo. Se ha demostrado que los cambios en la microbiota intestinal conducen a respuestas inmunitarias desreguladas, deterioro de la función intestinal y alteración de la barrera intestinal (Wang & Roy, 2017).

#### **2.1.1.6 Probióticos y simbióticos**

Según expresa Bacardi-Sarmiento (2021), los probióticos y simbióticos se destacan como suplementos dietéticos que actúan sobre la salud del microbiota intestinal, brindando especies beneficiosas y nutrientes para el desarrollo y crecimiento de especies favorables en la microbiota.

### **2.1.1.6.1 Probióticos**

En cuanto a los probióticos, su nombre proviene del griego pro, teniendo su significado a favor y biótico, el cual se describe como vida, en conjunto “a favor de la vida”. La primera vez que se menciona el concepto de probiótico en la ciencia fue por el premio nobel Elie Metchnikoff en el año 1907, mencionando como se podría obtener efectos beneficiosos por la ingesta de microorganismos. Definiéndose en 1965 por Lilly y Stillwell, como sustancias secretadas por microorganismos que estimulan el crecimiento bacteriano benéfico (Iannitti & Palmieri, 2010).

Sin embargo, hoy en día la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, definen a los probióticos como “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped” (Iannitti & Palmieri, 2010).

Se denomina su función como mantenimiento, restablecimiento o incremento del microbiota y la actividad de la flora bacteriana, por la presencia de bacterias vivas no patógenas, que reequilibren la simbiosis intestinal.

Al mismo tiempo, para que un microorganismo sea considerado probiótico, debe tener requisitos específicos: como no ser patógeno ni tóxico, ser parte del sistema gastrointestinal, llegar en adecuadas condiciones al lugar donde se inicia la acción, tener especificidad de especie simbiote, mantener interacción con el microbioma, síntesis de sustancias de protección para hacer frente a agentes tóxicos y diferentes microorganismos, periodo corto de reproducción, un número importante de biodisponibilidad y hacer notar una estabilidad del organismo durante el periodo de almacenamiento (Heydari et al., 2019).

Usualmente, los probióticos más comúnmente usados son Gram positivos anaerobios facultativos, como las especies de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, en menor proporción se utilizan *Enterococcus*, *E. coli*, *Streptococcus* y *Lactococcus lactis*; la levadura más usada en la mayoría de las formulaciones es *Saccharomyces boulardii* (Islam, 2016). Estos deben sobrevivir al ácido clorhídrico estomacal y la bilis, para ejercer su efecto en el intestino.

Así como, la especie de *Lactobacillus* incluye varias especies individuales, las más destacables que se pueden mencionar son *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *L. reuteri* y *L. casei*. Al igual que, las especies de *Bifidobacterium* que se usan con más frecuencia en los probióticos son las *B. animalis*, *B. infantis*, *B. lactis* y *B. longum* (Islam, 2016).

**Tabla 2. Microorganismos probióticos utilizados en la nutrición humana**

Tipo <i>Lactobacillus</i>	Tipo <i>Bifidobacteria</i>	Otras bacterias del ácido láctico	Otros microorganismos
<i>L. acidophilus</i> <sup>(a), *</sup>			
<i>L. amylovorus</i> <sup>(b), *</sup>			
<i>L. casei</i> <sup>(a), (b), *</sup>	<i>B. adolescentes</i> <sup>(a)</sup>	<i>Enterococcus</i>	<i>Bacillus clausii</i> <sup>(a), *</sup>
<i>L. gasseri</i> <sup>(a), *</sup>	<i>B. animalis</i> <sup>(a), *</sup>	<i>faecium</i> <sup>(a)</sup>	<i>Escherichia coli</i> Nissle
<i>L. helveticus</i> <sup>(a), *</sup>	<i>B. bifidum</i> <sup>(a)</sup>	<i>Lactococcus</i>	1917 <sup>(a)</sup>
<i>L. johnsonii</i> <sup>(b), *</sup>	<i>B. breve</i> <sup>(b)</sup>	<i>lactis</i> <sup>(b), *</sup>	<i>Saccharomyces</i>
<i>L. pentosus</i> <sup>(b), *</sup>	<i>B. infantis</i> <sup>(a)</sup>	<i>Streptococcus</i>	<i>cerevisiae</i>
<i>L. plantarum</i> <sup>(b), *</sup>	<i>B. longum</i> <sup>(a), *</sup>	<i>thermophilus</i> <sup>(a), *</sup>	<i>(boulardi)</i> <sup>(a), *</sup>
<i>L. reuteri</i> <sup>(a), *</sup>			
<i>L. rhamnosus</i> <sup>(a), (b), *</sup>			

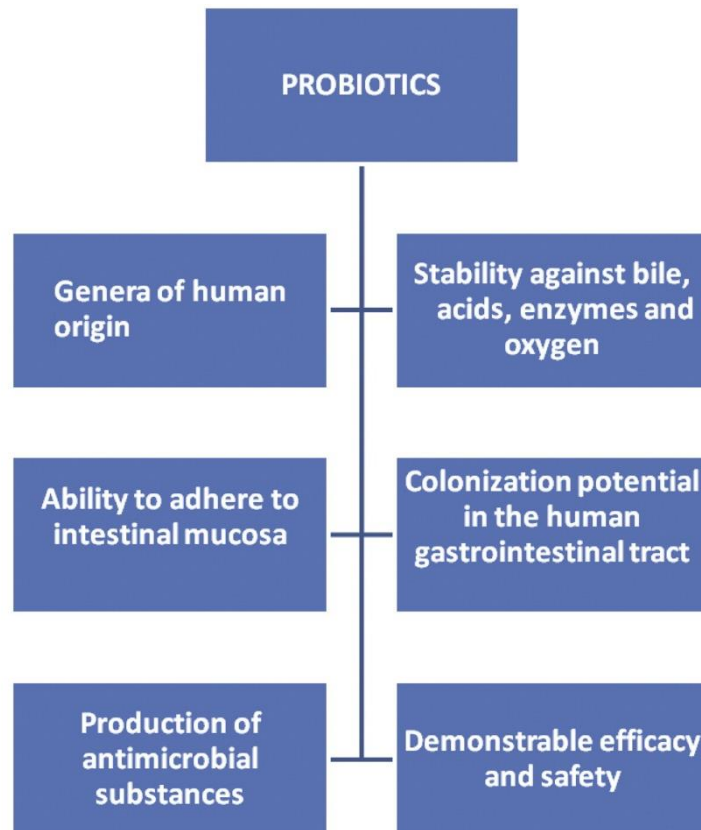
<sup>a)</sup> principalmente como productos farmacéuticos; <sup>(b)</sup> principalmente como aditivos alimentarios; \* Microorganismos QPS (Presunción Cualificada de Seguridad).

Fuente: Adaptado de Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health por Markowiak & Śliżewska, (2017).

Por otro lado, en las formas de disponibilidad del mismo se encuentran capsulas, tabletas y polvos, en los alimentos y suplementos probióticos, la levadura o bacteria puede estar presente desde un inicio o ser añadida en la preparación (Iannitti & Palmieri, 2010).

No obstante, no se puede decir que todos los probióticos tienen las mismas propiedades beneficiosas. Asimismo, cuando se atribuye un efecto beneficioso a una cepa, no puede extrapolarse a otras cepas de la misma especie. Se ha concluido en diferentes estudios realizados en distintas cepas y preparaciones, que no solo se debe considerar la especificidad de la cepa o la ubicación de la enfermedad de origen; sino, se debe considerar cuidadosamente la dosis, el tipo, la duración, la ruta y la frecuencia de uso (Sánchez et al., 2015).

Por lo tanto, es importante establecer la dosis terapéutica recomendada con la que se llegan a lograr los acciones o efectos beneficiosos para el organismo humano, tanto en el tratamiento, así como en la prevención de distintas enfermedades. Ahora bien, la dosis de probióticos necesaria varía grandemente de la cepa y el producto que se vaya a utilizar en la administración. Normalmente, se presenta en un rango que ronda entre un millón y 10 mil millones ( $10^6$ - $10^{10}$ ) de UFC (unidades formadoras de colonias) / dosis; hasta llegar viables  $\geq 10^6$  y de  $\geq 10^8$  UFC/dosis al intestino delgado y colon, respectivamente. Aunque se ha demostrado, que en algunos de los casos en cantidades menores se puede alcanzar el efecto deseado, mientras que otros llegan a requerir aumentar las cantidades base del probiótico (Hernández et al., 2015).



**Figura 4.** Criterios para clasificar una cepa bacteriana como probiótico

Fuente: Adaptado de Therapeutical use of probiotic formulations in clinical practice por Iannitti & Palmieri, (2010).

#### **2.1.1.6.1 Simbióticos**

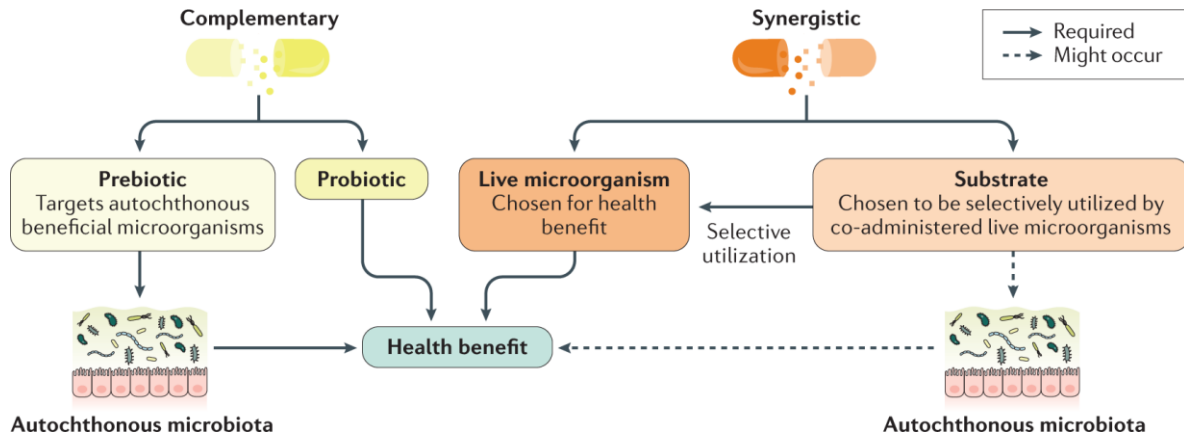
Los simbióticos son una mezcla que contiene una o más especies de probióticos y de ingredientes de prebióticos, produciendo una mayor eficacia, debido a la acción sinérgica entre estos que potencian la acción de unos a otros (Normon, 2021). Se define como “una mezcla que comprende microorganismos vivos y sustrato(s) utilizados selectivamente por los microorganismos hospedantes que confieren un beneficio para la salud del hospedador” (Normon, 2021).



En agosto del 2020, la International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) dio a conocer un documento de consenso en el que se indica que únicamente se deberían establecer como simbióticos aquellos preparados, donde la combinación sea confirmada científicamente que aporta eficacia. Por esta razón, el efecto beneficioso verdadero, no se podrá otorgar al simbiótico solo porque se haya demostrado anteriormente la eficacia individualizada del probiótico. (Swanson et al., 2020)

También, es importante explicar que cambiando o variando las proporciones de cada uno de ellos (pro y prebióticos), se puede modificar la prevalencia de la acción de un componente en comparación con los demás, obteniéndose diferentes resultados e incluyendo la combinación de las actividades propias de cada probiótico y prebiótico. Esperándose que la mejora de acción sea continua al incremento del efecto que por si solo genera el prebiótico o el probiótico (Hernández et al., 2015).

Además, existen dos subgrupos de los simbióticos; los complementarios y los sinergistas. Los simbióticos sinergistas, están compuestos por un microorganismo vivo y un sustrato utilizado selectivamente, donde el sustrato será seleccionado para ser utilizado por el microorganismo coadministrado, en este no se necesita cumplir por parte de ninguno los criterios mínimos estipulados. En cambio, un simbiótico complementario se crea de un probiótico combinado con un prebiótico, el cual es designado como microorganismo autóctono, deben de cumplir con los criterios mínimos de estipulados, donde se demuestre que tiene un efecto benéfico a la salud comprobándose con un placebo, sino la mezcla no se le puede denominar simbiótico (Swanson et al., 2020).



**Figura 5.** Diseño y mecanismos de acción de simbióticos complementarios y sinérgicos

Fuente: Adaptado de The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics (p,691) por Swanson et al., (2020).

En la actualidad, según Normon (2021) se han dado a conocer la existencia de dos modos de acción de los simbióticos, explicándose a continuación:

- El primero es la acción de mejorar de la viabilidad de los microorganismos probióticos. Los simbióticos generan una reducción de las concentraciones de metabolitos indeseables, como de la misma forma. la eliminación de la activación de sustancias cancerígenas y de las nitrosaminas. También, la utilización de este incrementa la cantidad de sustancias o moléculas como cetonas, disulfuros de carbono, acetatos de metilo y AGCC, generando un posible efecto beneficioso en la salud de la persona.
- El segundo es la acción aportar efectos saludables, presentando impacto anticancerígenos, antibacterianos y antialérgicos, donde de igual manera tienen amplia influencia de prevención de osteoporosis, estreñimiento y diarrea,

contrarresta el desarrollo de la descomposición intestinal, disminuye las cantidades de lípidos séricos y glicemia, y regula el sistema inmune.

Por otra parte, tienen capacidad de cambiar o alterar la composición de la microbiota intestinal, disminuyendo los procesos inflamatorios en la mucosa del intestino (Rosas, 2011). Se ha destacado por su mayor efecto positivo sobre la misma, en comparación que los probióticos y prebióticos administrados de forma aislada. De la misma manera, administrar al mismo tiempo un probiótico y un sustrato (prebiótico) que pueda metabolizar, es una de las mejores estrategias para integrar el probiótico a la comunidad de microorganismos ya presente en el trato gastrointestinal, esta brinda a las cepas un aumento en las oportunidades para la colonización y supervivencia en el intestino, especialmente en el colon de la persona que le fue otorgado, con esto teniendo posibilidades de incrementar y alargar los efectos positivos (Hernández et al., 2015).

Para la identificación de los productos simbióticos debe contener en el etiquetado su composición de probióticos y prebióticos. Igualmente, las cepas del organismo probiótico deben ser identificadas según su género, especie, subespecie si se presenta y una identificación alfanumérica la cual es particular de la cepa (Normon, 2021).

### **2.1.1 Enfermedad renal crónica**

#### ***Definición***

La enfermedad renal crónica se define según Gómez, Arias & Jiménez (2015) "...como la pérdida progresiva, permanente e irreversible de la tasa de filtración glomerular a lo largo de un tiempo variable, a veces incluso de años, expresada por una reducción del aclaramiento de creatinina estimado  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ...". De la misma manera, se

puede decir que para presentar la enfermedad se debe tener un daño renal persistente por un periodo de 3 meses, una reducción progresiva, irreversible y lenta de la cantidad de nefronas, como realizar las funciones normales de los riñones, entre ellas están excretar, regular, depurar y funciones endocrino-metabólicas (National Kidney Foundation, 2016). En general, la ERC considera dos vertientes principales, el descenso en la filtración glomerular y la presencia de albuminuria (CCSS, 2017).

Por otro lado, se ha utilizado en los últimos años el término insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), sus tasas de prevalencia e incidencia han ido en aumento en los últimos años. Es utilizado para referirse a aquellos pacientes con una situación en la cual presentan iniciación de tratamiento de función renal sustitutivo, siendo estos la hemodiálisis, diálisis o trasplante (Gómez et al., 2015).

#### **2.1.1.1 Etiología de la enfermedad renal crónica**

Es importante conocer los diferentes las situaciones y enfermedades que llegan a tener como resultado una falla o lesión renal, evolucionando a enfermedad renal crónica (ERC), las cuales ayudan a la progresión y desarrollo de la patología.

En la etiopatogenia, existen gran cantidad de posibles causas, en donde la incidencia va a variar dependiendo del grupo poblacional. Sin embargo si se conoce o se identifica la parte del riñón que es afectada en el inicio de la enfermedad se puede establecer la causa principal y los procesos que sucedieron para la afectación (Calderón-González & García-Fernández, 2011).

Por otro lado, las dos causas más comunes que se destacan entre las demás, son la diabetes mellitus y la hipertensión arterial. El primer padecimiento, afecta un amplio número de

órganos y músculo del organismo humano, siendo parte de estos; los riñones, el corazón, los ojos, los nervios y vasos sanguíneos. En los riñones, los vasos sanguíneos pertenecientes al mismo, son dañados por los altos niveles de glicemias, cuya afectación también se basa en el daño de las nefronas, al suceder lo anterior en el riñón la función renal empeora (National Kidney Foundation, 2016).

Igualmente, al no ser controlada la hipertensión arterial, tiene el efecto negativo de provocar ERC, accidentes cardiovasculares y ataque cardíacos. Presenta efecto de al elevarse la presión sanguínea, se estrechan o restringen los vasos sanguíneos que llevan la sangre a los riñones, haciendo que la disminución del flujo genere una baja de la función renal (National Kidney Foundation, 2016).

De la misma forma, se hacen presente otras causas frecuentes de presentar esta enfermedad, una de ellas es la glomeronefritis, dañando las unidades de filtro de los riñones, también, enfermedades hereditarias y congénitas en esta está la enfermedad renal poliquística, produciendo quistes en este órgano, impidiendo el paso de los productos de desecho en el proceso de filtración (NIDDK, 2016).

De igual importancia, la nefropatía asociada al virus de inmunodeficiencia humana o como una obstrucción urinaria o bloqueo urinario (UNC Kidney Center, 2012). Estos orígenes de la enfermedad se describen más ampliamente en la Tabla 1.

Existen procesos los cuales son capaces de causar una lesión renal y empezar la ERC y otros que generan el progreso de la patología. A continuación, se describen la etiología de este estado patológico:

**Tabla 3. Causas de lesión renal y progresión de la patología****1. Procesos capaces de causar lesión renal***Enfermedades renales primarias:*

- Glomerulonefritis extracapilar: tipos I, II y III.
- Glomerulonefritis mesangioproliferativas.
- Nefropatías tubulointersticiales:
  - Pielonefritis crónica con reflujo vesicoureteral.
  - Pielonefritis crónica con obstrucción.
  - Nefropatía obstructiva congénita.
  - Pielonefritis idiopática.
- Nefropatías por nefrotóxicos:
  - Analgésicos: AAS, paracetamol.
  - AINEs.
  - Litio.
  - Antineoplásicos: cisplatino, nitrosureas.
  - Ciclosporina A.
  - Metales: plomo, cadmio, cromo.
- Nefropatías quísticas y displasias renales:
  - Poliquistosis AD.
  - Poliquistosis AR.
  - Enfermedad quística medular nefronoptosis.
  - Displasia renal bilateral.
- Nefropatías heredofamiliares:
  - Síndrome de Alport.
  - Nefritis progresiva hereditaria sin sordera.
  - Enfermedad de Fabry.

*Enfermedades renales secundarias:*

- Nefropatías vasculares.
- Nefropatía isquémica (ateromatosis).
- Enfermedad renal ateroembólica.
- Nefroangiosclerosis.
- Colagenosis.
- Síndrome hemolítico-urémico.
- Vasculitis.
- Síndrome Goodpasture.
- Sarcoidosis.
- Disproteinemias.

**2. Procesos capaces de hacer progresar la enfermedad**

- Hipertensión arterial.
- Hipertensión intraglomerular.
- Niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad.
- Hipercalcemia.
- Proteinuria > 1-2 g/día.
- Hiperuricemia.
- Obstrucción urinaria.
- Reflujo.
- Insuficiencia cardiaca congestiva.
- Infecciones sistémicas víricas o bacterianas.
- Malnutrición.
- Ferropenia.
- Dietas con alto contenido proteico y fósforo.
- Factores genéticos.
- Disminución del volumen extracelular (deshidratación, hemorragia...).

Fuente: Adaptado de INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (p,639-640) por Gómez, Arias & Jiménez (2017).

### **2.1.1.2 Fisiología de la enfermedad renal crónica**

En la fisiopatología el daño renal crónico lleva consigo alteraciones hemodinámicas con hipertensión e hipertrofia glomerular, donde también se puede generar isquemia renal, así los cambios histológicos de la enfermedad en estadios avanzados normalmente son parecidos entre distintos pacientes, presentando fibrosis tubulointersticial, esclerosis glomerular y un engrosamiento de la pared de los vasos con un decrecimiento de la luz (Calderón-González & García-Fernández, 2011). Asimismo, se da una acumulación de productos de la acción de metabolizar proteínas y cambios que se dan por la merma de la función del riñón (Venado, Moreno, Rodríguez & López, p. 4, s.f.).

A la vez, el decremento de la función del riñón tiene peso en la capacidad de obtener una homeostasis de líquidos y electrolitos, debido a que la capacidad de concentración de orina baja desde estadios iniciales, lo que genera una disminución de la expulsión por medio de la orina de potasio, ácido y fósforo (Malkina, 2023).

De igual forma, la hipertensión e hipertrofia glomerular, se da como respuesta compensatoria de las nefronas. Por esta razón, la hipertensión glomerular está establecida por la vasodilatación renal preglomerular, cuyo proceso es dado por la presencia de condiciones como la obesidad y la diabetes mellitus, dándose así un incremento del flujo plasmático por nefrona y de la presión capilar glomerular (Fung, 2021). También, incita a una afectación endotelial del órgano renal similar al del corazón.

Por otro modo, la hipertrofia glomerular es un proceso compensatorio de las nefronas intactas, conociéndose como un dato indispensable e importante en la biopsia de los pacientes con la patología secundaria a diabetes mellitus y obesidad (Fung, 2021).

Además, a nivel de productos séricos y de situaciones, suceden cambios que impactan grandemente la función del riñón, por un lado, la creatinina y la urea dependen en gran porcentaje a la TFG, aumentando sus valores rápidamente cuando la TFG disminuye. Por otra parte, el sodio y el agua, aunque se decremente la TFG, la homeostasis del agua y el sodio se sigue estableciendo por el incremento de la fracción urinaria de sodio y la respuesta del organismo para mantener los niveles adecuados de la sed (Malkina, 2023).

Asimismo, se producen directas anomalías en el fosfato, el calcio el metabolismo de la vitamina D y la hormona paratiroidea (PTH), desarrollándose hipocalcemia por la disminución de la síntesis de calcitriol, cuya hormona es el activador de la vitamina D. Al descender la expulsión de fosfatos se genera hiperfosfatemia. Igual, el pH y el bicarbonato generan acidosis metabólica moderada y se produce anemia a causa de la deficiencia de creación de eritropoyetina y de deficiencias de hierro, vitamina B12 y folato (Malkina, 2023).

### **2.1.1.3 Síntomas y signos de la enfermedad renal crónica**

En primer lugar, se debe comentar que los pacientes con estadios iniciales o una lesión renal leve, generalmente son asintomáticos, incluso aquellos que puedan clasificarse como una lesión renal moderada. Todo lo anterior sin importar que los niveles séricos de creatinina y nitrógeno ureico en la sangre estén ampliamente alterados. De igual manera, las manifestaciones clínicas pueden ir sucediendo de forma progresiva (García-Montemayor et al., 2019).

Según Gómez, Arias & Jiménez (p. 640, 2017) comenta que a partir de los niveles en sangre de creatinina menores a 30 ml/min, se traza una línea para la aparición de síntomas y signos propios de la enfermedad, haciéndose sintomática. Los síntomas iniciales son



cansancio, fatiga, baja de la agudeza mental, anorexia, pérdida de peso, sabor desagradable en la boca, estomatitis. En la piel hay cambios de color y textura, una piel amarillenta y/o seca, como la presencia de escarcha urémica, que es generada cuando el sudor se cristaliza

Los síntomas que usualmente se desencadenan en la enfermedad renal con una TFG menos de 15ml/min, son neuropatías sensoriales y motoras, calambres musculares, convulsiones, síndrome de piernas inquietas e hiperreflexia. Por otro lado, cuando la patología está avanzada se generan pericarditis, úlceras y hemorragias digestivas, se puede llegar a presentar hipervolemia por la presencia de hipertensión arterial en la persona, como edema por la retención renal de agua y sodio (García-Montemayor et al., 2019).

#### **2.1.1.4 Factores de riesgo de la enfermedad renal crónica**

A lo largo de los años se han identificados diversos factores que aumentan la posibilidad de padecer ERC, por lo que es importante aplicar un mayor esfuerzo para la detección precoz de esta condición. Aunque, de la misma forma se pueden potenciar la enfermedad por medio de estos factores de riesgo (Sellarés & Rodríguez, 2022).

Cabe destacar, que la existencia de varios factores de riesgos se da de forma frecuente y agravan la lesión ya presentada en muchos casos. Se describen 3 tipos generales de condiciones que impactan en el funcionamiento renal; siendo las condiciones no modificables, las alteraciones comórbidas potencialmente modificables y las alteraciones inherentes a la ERC (Gorostidi et al., 2014).

Por un lado, en las condiciones no modificables, se incluyen aspectos como la edad, teniendo un mayor impacto la edad avanzada en la enfermedad. El sexo, es una condición en la que el género masculino es el más perjudicado en esta condición, también, el tipo de

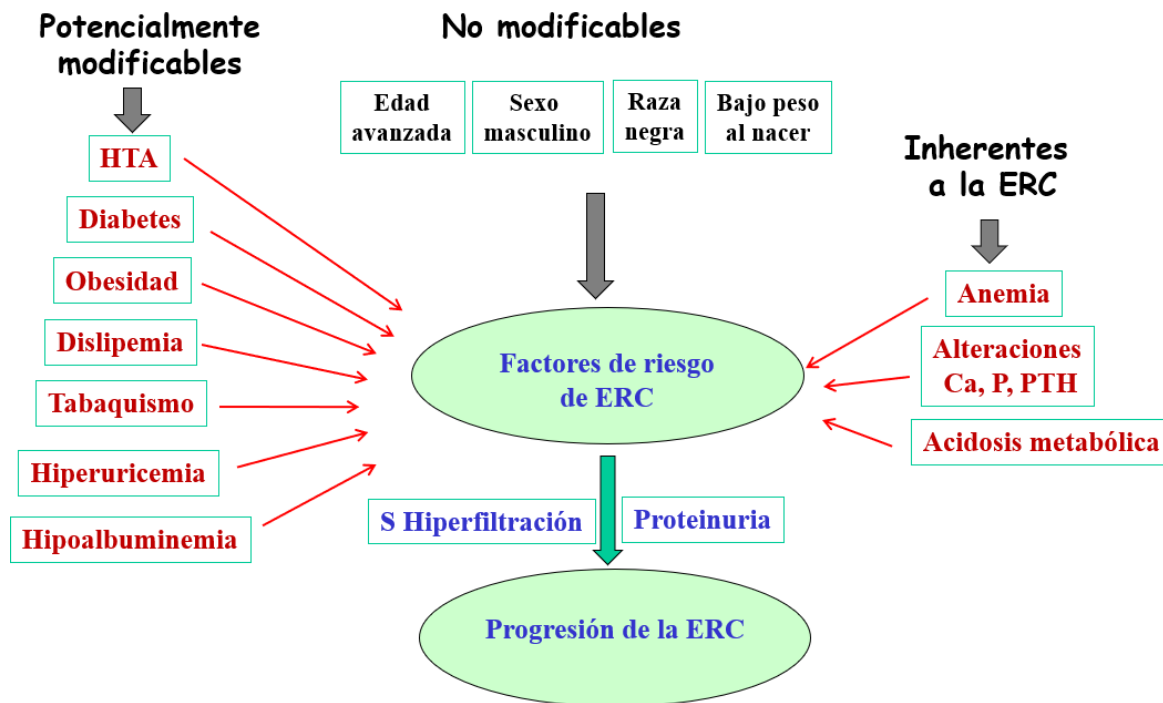
raza; siendo la negra o afrodescendiente la más afectada, se dice que es gracias a los altos índices de hipertensión arterial en esta etnia. (Norris & Nissenon, 2008). Un nacimiento con bajo peso, se relaciona con una cantidad disminuida de nefronas y progreso posterior a la ERC (Be et al., 2008). Otro de estos factores, es la privación sociocultural, en donde se verifica que un bajo nivel económico, social y cultural, se traduce a un acceso limitado de la salud (Yinusa et al., 2022).

Igualmente, los factores de riesgos modificables, son predictores del inicio y progresión de la enfermedad riesgo, siendo la proteinuria presente en los factores, el principal influenciador de la evolución de la condición (Sellarés & Rodríguez, 2022). Entre los factores que hacen parte de esta clasificación se destacan la hipertensión arterial (HTA), siendo una causa y a la misma vez consecuencia de la ERC, la HTA combinada con la diabetes mellitus o con proteinuria se debe monitorear de forma más exhaustiva la presión arterial (Weldegiorgis & Woodward, 2020).

Del mismo modo, la diabetes es un potente factor iniciador de la patología, estableciéndose como la causa más frecuente de ERC, presentar una HbA1 (hemoglobina glicosilada) alta tiene aumentado riesgo del inicio de la enfermedad, siendo la proteinuria el indicador de la progresión de la misma (Gómez, Martínez, Artola, Górriz & Menéndez, 2013). Otros factores que hacen parte, es la obesidad, asociando al exceso de peso con una hiperfiltración glomerular, la dislipidemia influye en la progresión del daño renal, el tabaquismo se establece como un factor independiente de riesgo renal y la hiperuricemia normalmente se da por la caída de la filtración glomerular (Gorostidi et al., 2014).

Por último, los factores de riesgo inherentes, los más comunes son la anemia, las alteraciones del metabolismo de minerales, sin embargo, no se han identificado como

predictores, sino como efectos de la misma enfermedad. Igual, la acidosis metabólica se produce por la deficiente excreción de la carga ácida del riñón, siendo un efecto negativo para el desarrollo de la condición patológica (Sellarés & Rodríguez, 2022).



**Figura 6.** Factores de inicio y/o progresión de la enfermedad renal crónica

Fuente: Adaptado de Enfermedad Renal Crónica por Sellarés & Rodríguez, (2022).

#### 2.1.1.4 Diagnóstico de la enfermedad renal crónica

Al presentarse una duda sobre un daño renal es vital elaborar una investigación adecuada, donde se pueda establecer la diferenciación de una enfermedad renal aguda. El diagnóstico normalmente se inicia con una búsqueda profunda del historial clínico del paciente, recopilando parámetros analíticos, pruebas de imagen, antecedentes personales como también familiares y síntomas clínicos (Gómez et al., p. 640-641, 2017).

Según el Protocolo para la atención de la persona con enfermedad renal crónica de la CCSS (2017) se establece el diagnóstico de la ERC cuando ya la TFG es menor a  $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ , siendo confirmado con el nuevo examen en un periodo de un mes. También, se declara la enfermedad por la presencia persistente de parámetros de daño renal por al menos 3 meses, siendo estos parámetros como oligoalbuminuria o proteinuria. Normalmente una de las señales a esto es el aumento de la creatinina, por lo que se debe conocer los niveles de creatinina sérica, edad, raza y sexo.

Dependiendo del médico tratante, existen otros exámenes para determinar un diagnóstico adecuado, entre ellas se deben identificar, síntomas y signos de urinemia, hacer una exploración física, exámenes de laboratorio clínico, exámenes radiológicos, ultrasonidos de riñones y vías urinarias y biopsias (Malkina, 2022).

#### **2.1.1.4.1 Clasificación**

Se recomienda que la clasificación de la enfermedad renal crónica sea basada en la causa, en la categoría de la TFG y en la categoría de la albuminuria. Debido a que la evaluación de concentraciones altas de proteína o albúmina en la orina persistente en el tiempo es junto con la TFG, una de las mejores estrategias para establecer un diagnóstico y pronóstico adecuado de la enfermedad (CCSS, 2017).

**Tabla 4. Clasificación de la enfermedad renal crónica**

<b>Clasificación y manejo de los estadios de la enfermedad renal crónica, según las guías K/DOQI 2002 de la National Kidney Foundation</b>			
<b>Estadio</b>	<b>Descripción</b>	<b>TFG ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	<b>Intervención</b>
0	Riesgo aumentado de ERC	Mayor de 60 con factores de riesgo	Tamizaje periódico (una vez al año) de la enfermedad renal crónica y manejo adecuado de cada situación de riesgo para prevención de la enfermedad renal.
1	Daño renal presente con tasa de filtración glomerular normal	Mayor o igual a 90	Diagnóstico y tratamiento adecuado a cada causa; tratamiento de las condiciones comórbidas; tratamiento para frenar la progresión de la enfermedad renal y prevención cardiovascular. Se debe informar sobre la coexistencia de factores comunes para el desarrollo de enfermedad cardíaca y renal, como hipertensión arterial, proteinuria, anemia, alteraciones metabólicas y dislipidemia, que pueden contribuir a la progresión de ambas enfermedades.
2	Daño renal presente con filtración glomerular ligeramente disminuida	60-89	Igual que el anterior y estimación de la progresión de la enfermedad renal.
3	Filtración glomerular moderadamente disminuida	30-59	Igual que el anterior y evaluación y tratamiento de las complicaciones de la ERC, así como prevención cardiovascular.
4	Filtración glomerular gravemente disminuida	15-29	Igual que el anterior y preparación, si procede, del tratamiento renal sustitutivo.
5	Fallo renal	Menor de 15 o diálisis	Tratamiento renal sustitutivo, si procede, y prevención cardiovascular.

Fuente: Adaptado de Protocolo para la Atención de la Persona en Enfermedad Renal Crónica en la Red de Servicios de la Salud de la CCSS (p,5) por CCSS (2017).

#### **2.1.1.5 Toxinas urémicas en la enfermedad renal crónica**

En la enfermedad renal crónica se acumulan gran cantidad de moléculas conocidas como toxinas urémicas, siendo responsables de múltiples síntomas asociados a la enfermedad, como también a su aumento de la mortalidad y morbilidad del paciente que presenta la patología. Existen efectos directamente relacionados con la presencia de estas moléculas, como la morbilidad cardiovascular, pérdida progresiva del funcionamiento renal y la sintomatología urémica, como vómitos, debilidad, neuropatía, anorexia, trastornos del sueño, entre otros. (Panadero et al., 2017).

La disbiosis intestinal provocada por la presencia de la ERC podría afectar la asimilación de las proteínas de manera alterada, esta combinado con la uremia puede ayudar a la desnutrición, como también a una entrada aumentada de proteínas no digeridas en el intestino distal, procurando la proliferación de bacterias proteolíticas y la fermentación bacteriana (Bammens et al., 2003).

Esta fermentación de proteínas conlleva consecuencias negativas, debido a que produce metabolitos tóxicos, como lo son las aminas, indoles, amoníaco, tioles y fenoles. Lo anterior, junto con la permeabilidad aumentada de la barrera intestinal, hace más simple el paso de las toxinas urémicas al torrente sanguíneo, trayendo una acumulación de toxinas y progreso de la enfermedad (Vaziri et al., 2016).

En condiciones normales, las toxinas urémicas que se unen a la albúmina plasmática se excretan en la orina a través de transportadores orgánicos de aniones y cationes presentes en las células tubulares renales (secreción tubular) y las no unidas son eliminados mediante filtración glomerular, en la ERC al existir un deterioro de las estructuras y de la barrera de selectividad de tamaño, se da una acumulación en la circulación.

Éstas son clasificadas de acuerdo con el tamaño que presenten, denominadas pequeñas cuando tienen un peso molecular a 500 Da, medianas con un peso molecular entre 500 Da y 5000 Da y las grandes con un peso molecular mayor a 5000 Da. Igualmente, se pueden clasificar dependiendo de la unión a proteínas, debido a que estas se encuentran unidas a las proteínas lo que dificulta su eliminación (Vanholder et al., 2008).

En el progreso de la ERC, se acumulan paulatinamente toxinas urémicas unidas a proteínas (PBUT), como lo son el sulfato de indoxilo (IS), glucurónido de p-cresil (pCG), sulfato de

p-cresil (PCS) y ácido indol-3-acético (IAA), y otros no unidos como N-óxido de trimetilamina (TMAO), y fenilacetilglutamina (PAG) (Gryp et al., 2020). Los PBUT se crean en el proceso de fermentación de aminoácidos aromáticos por la microbiota colónica, como el triptófano, tirosina y fenilalanina (Mair et al., 2018)

Entre los fenoles e indoles se destacan, la toxina urémica p-crestol, es desarrollado por la metabolización en el colon distal por parte de los aminoácidos tirosina y fenilalanina, por medio de las bacterias anaeróbicas intestinales. El p-crestol por medio de la pared intestinal es invertido a p-crestil (PCS) y en el hígado a glucurónido de p-cresil (pCG) (Mair et al., 2018).

Del mismo modo, el triptófano se metaboliza por medio de la *Escherichia coli* en indol y ácido indol-3-acético (IAA). Pasado esto en el hígado se convierten en el sulfato de indoxilo (IS), expulsándose por medio de la orina, sin embargo, en pacientes con ERC, éste se acumula como resultado de la disminución del transporte celular por medio de los transportadores de aniones orgánicos OAT1 y OAT3 (Motojima et al., 2002).

También, la TMAO es producido en el intestino por la metabolización de aminas cuaternarias como colina/fosfatidilcolina, betaína o L-carnitina. En primer lugar, se forma trimetilamina y se absorbe para formar TMAO. Los niveles altos de esta toxina urémica están relacionados con un mayor riesgo de aterosclerosis, prediciendo un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares y mayor riesgos de mortalidad en las personas con ERC (Zeisel & Warrier, 2017).

Finalmente, la fenilacetilglutamina (PAG) es un producto nitrogenado derivado de microorganismos presentes en el intestino, por la fermentación de la fenilamina. El ácido

fenilacético tóxico derivado de la fenilamina, se metaboliza en el hígado produciendo PAG (T et al., 2020)

#### **2.1.1.6 Inflamación en la ERC**

Las personas que padecen ERC, presentan un constante estrés oxidativo e inflamación, los cuales desempeñan un papel muy importante en la progresión de la enfermedad y las comorbilidades como la enfermedad cardiovascular, siendo una de las principales causas de muerte de los pacientes con esta patología (principalmente en pacientes que tienen un tratamiento de sustitución como el hemodiálisis) (Mafra & Fouque, 2015; Vaziri, 2012).

Actualmente, autores han sugerido que un desequilibrio en la eubiosis de microorganismos que ocupa el intestino humano, se puede considerar un nuevo factor de riesgo cardiovascular para pacientes con ERC, ya que está directamente asociado con el estrés inflamatorio y oxidativo (Mafra & Fouque, 2015).

La inflamación en la ERC es de origen multifactorial, se habla que tiene causas como el decremento de la eliminación de citocinas proinflamatorias, la acidosis metabólica, el estrés oxidativo, las dificultades al acceso de la diálisis, las infecciones y la obesidad, contribuyen a la inflamación (Mafra et al., 2014).

##### **2.1.1.6.1. Permeabilidad e inflamación en la ERC**

La afluencia de la urea desde la circulación sanguínea hacia la luz intestinal promueve la disbiosis, generando una expansión de bacterias que contienen enzimas formadoras de ureasa Indol y p-cresol (Borges et al., 2016). Los desequilibrios en la microbiota intestinal conducen a alteraciones en las uniones epiteliales responsables de la composición de la barrera intestinal, lo que genera un aumento de la permeabilidad del intestino, una vez que



la urea en el intestino es metabolizada por la ureasa bacteriana a amoníaco (Cani et al., 2008). Lo que lleva a la ruptura de la estructura de la barrera epitelial intestinal y su determinada función, por esta razón al aumentar la permeabilidad, se incrementa la translocación bacteriana y productos intestinales, generándose en el flujo sanguíneo (Schippa & Conte, 2014).

Los subproductos de bacterias intestinales incluyendo precursores de toxinas urémicas, sulfato de indoxil y sulfato de p-cresol, producido por el metabolismo bacteriano de aminoácidos aromáticos como el triptófano y la tirosina, respectivamente. Las toxinas urémicas en los pacientes con ERC tienen niveles más altos de estas, debido al aumento de la producción y acumulación a causa de los riñones dañados, los cuales no pueden ser eliminados de manera fácil de la sangre a través de la orina. Esta acumulación e incrementa masivo de las toxinas en la sangre, empeoran la inflamación y estrés oxidativo (Lau & Vaziri, 2017).

#### **2.1.1.6.2. Marcadores inflamatorios en la ERC**

En la actualidad, existe evidencia sobre la relación importante que existe entre el tracto gastrointestinal y la inflamación crónica en los pacientes con ERC, mencionando que esta es una fuente importante de la inflamación que se establece en esta enfermedad. () En un estudio realizado por Borges et al. (2016) revela que los pacientes sin importar su estadio, mostraron niveles elevados de toxinas urémica como IS, p-CS e IAA, las cuales se asociaron positivamente con marcadores inflamatorios como la IL-6, TNF $\alpha$  y MCP-1 (proteína 1 quimioatrayente de monocitosséricos) (Munguía-Miranda & Paniagua-Sierra, 2017).

Por otro lado, en un estudio se demostró que IAA aumentó la expresión de inflamación endotelial genes como los marcadores inflamatorios IL-6, IL-8, ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular-1) y MCP-1 en células endoteliales (Dou et al., 2015).

Igualmente, otro marcador inflamatorio es la PCR, esta es la prueba más comúnmente utilizada para diagnosticar, pronosticar y analizar la presencia de inflamación. La PCR se produce en muchos órganos, particularmente en el hígado, en respuesta a la interleucina 6 (IL-6). (Pepys & Hirschfield, 2003). Se establece como la primera proteína de fase aguda que se describió, debido a su respuesta precisa y la facilidad del estudio, la han convertido en un excelente marcador de inflamación (Black et al., 2004).

Las condiciones de los pacientes con ERC, hacen que la inflamación se refleje en niveles elevados de PCR y otras citoquinas proinflamatorias (Jialal et al., 2004). Con corta diferencia, entre el 30-50% de pacientes no dializados, en hemodiálisis (HD) y en diálisis peritoneal (DP) tienen evidencia serológica de respuesta inflamatoria activa con aumento de los niveles en las concentraciones séricas de PCR. Por esta razón, las concentraciones elevadas de PCR predicen la mortalidad general y cardiovascular en pacientes con ERC (Suliman & Stenvinkel, 2008).

También, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) es una citocina proinflamatoria producida principalmente por células activas del sistema inmunitario: monocitos, macrófagos, células asesinas naturales y linfocitos B y T. En la uremia, el detrimento de la función renal puede ser una causas más importantes para la relación de este con el aumento de la actividad del TNF- $\alpha$ . Asimismo, se ha demostrado un vínculo entre la función renal, el TNF- $\alpha$  y sus receptores solubles en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal (Stenvinkel et al., 2005).

No obstante, la IL-6 es muy importante como marcador en la ERC, aunque en el proceso inflamatorio participan diferentes tipos de citoquinas, esta molécula en específico es interesante ya que tiene efectos pro y antiinflamatorios. Los efectos antiinflamatorios de la IL-6 son críticos en las respuestas inflamatorias locales y sistémicas agudas. Este mismo se logra controlando los niveles de citoquinas proinflamatorias, debido a que la actividad antiinflamatoria mediada por IL-6 no puede ser compensada por IL-10 y los demás miembros de la familia IL-6. (Scheller et al., 2011).

La causa más importante es el propio síndrome urémico, que se atribuye a la menor excreción urinaria de receptores de IL-6 en pacientes con ERC. De hecho, el empeoramiento de la función renal se relacionó con niveles significativamente incrementados de citoquinas séricas, ya que se encontró una fuerte conexión entre las citoquinas, los receptores solubles y la depuración de creatinina en pacientes sin diálisis con diversos grados de ERC., donde el nivel plasmático de IL-6 correlaciona con aumento de la mortalidad y con malos resultados en pacientes con esta enfermedad (Xing et al., 1998; Zhang et al., 2013).

**CAPÍTULO III**  
**MARCO METODOLÓGICO**

### **3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN**

La actual investigación se realiza bajo un enfoque cualitativo, debido a que la recolección de datos a través de la revisión bibliográfica permite incluir artículos científicos en los que se puede discutir, analizar y describir las diferentes variables presentes en el tema establecido. Se establece una metodología de revisión sistemática bajo las diversas directrices de la Declaración PRISMA 2020.

### **3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Se presenta una investigación de tipo correlacional o analítico, estudiando la relación existente entre las variables establecidas, mediante la búsqueda de artículos científicos que aborden la relación de la suplementación de probióticos o simbióticos sobre el microbiota intestinal y su efecto en las toxinas urémicas y marcadores inflamatorios en personas adultas con ERC.

### **3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO**

Las unidades de análisis y aspectos relevantes se declaran a continuación:

#### **3.3.1 Área de estudio:**

Debido a las características de la investigación, no se establece un área geográfica en específico. Sin embargo, los artículos seleccionados en la búsqueda por medio de las bases de datos científicas en internet fueron realizados en los siguientes lugares: Brasil, Italia, Australia, Serbia e Irán.

#### **3.3.2 Población:**

En la investigación actual la población está definida por el total de artículos científicos dados como resultado de la búsqueda en bases de datos. Los cuales estén enfocados en la

suplementación con probióticos y/o simbióticos, junto con su efecto en las toxinas urémicas y los marcadores inflamatorios en personas con ERC. Esta población tuvo un total de 1386 artículos.

### **3.3.3 Muestra:**

La muestra está definida en este trabajo como la cantidad de artículos que pasaron las 3 filtraciones, cumpliendo con todos los criterios de inclusión y exclusión (Tabla 3), así como con las variables establecidas en la operacionalización de las variables para la revisión sistemática (Tabla 5), con una muestra total de 8 artículos científicos elegibles, los cuales forman parte del análisis, discusión y conclusiones del presente estudio.

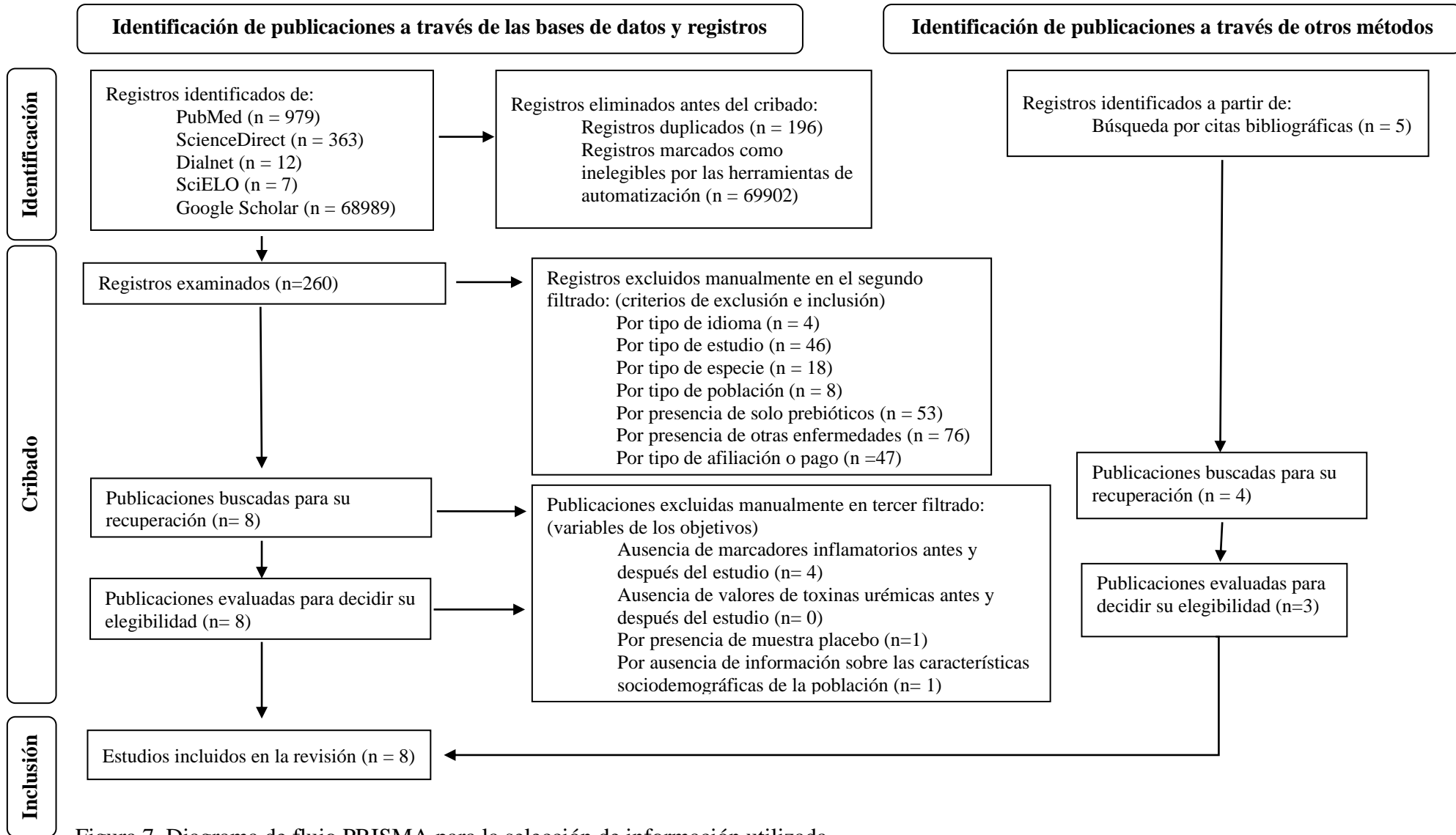


Figura 7. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de información utilizada.

Fuente: Elaboración propia, 2023.

### 3.3.4 Fuentes de información primaria y secundarias:

En el proceso de la elaboración de esta investigación se han examinado especialmente fuentes de información primarias, provenientes en su mayoría de artículos e investigaciones científicas. Sin embargo, en los apartados de los antecedentes, el marco teórico y resultados se hizo uso de la información correspondiente de tesis, sitios web, revisiones sistemáticas, metaanálisis e informes.

Para encontrar las diferentes fuentes primarias y secundarias, se utilizan bases de datos de SicELO, Dialnet, ScienceDirect, PudMed, y del buscador Google Académico. También, se emplean fuentes terciarias como la lista de referencias de artículos científicos encontrados y las sugerencias proporcionadas por las bases de datos anteriormente mencionadas, en cuanto a artículos relacionados.

### 3.3.5 Criterios de inclusión y exclusión

A continuación, se plantean los criterios de inclusión y exclusión para la selección de la muestra utilizada en la presente revisión:

**Tabla 5. Criterios de inclusión y exclusión para la selección de los artículos científicos**

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Artículos que incluyan en su título las palabras clave de <i>enfermedad renal crónica</i> (siendo sus siglas en inglés <i>CKD</i> y en español <i>ERC</i> ), <i>microbiota intestinal</i> , <i>probióticos</i> , <i>simbióticos</i> , <i>toxinas urémicas</i> (así como sus posibles traducciones en inglés), o que la combinación de algunas de las palabras claves se establezcan	Artículos que incluyan en su título las palabras clave de <i>enfermedad renal crónica</i> (siendo sus siglas en inglés <i>CKD</i> y en español <i>ERC</i> ), <i>microbiota intestinal</i> , <i>probióticos</i> , <i>simbióticos</i> , <i>toxinas urémicas</i> (así como sus posibles traducciones en inglés), pero no muestran una combinación de las palabras clave en el



---

en el resumen o texto completo como parte del tema tratado en el artículo.	desarrollo del texto completo.  Artículos que incluya en su título la palabra prebiótico o esté relacionada la suplementación solo con este.
Artículos cuya población de estudio sean hombres y mujeres mayores a 18 años con diagnóstico de ERC en cualquiera de sus estadíos.	Artículos cuya población de muestra sean personas menores de 18 años o mujeres embarazadas.
Artículos publicados en el idioma español e inglés.	Artículos publicados en idiomas diferentes al inglés y el español.
Ensayos clínicos, estudios de caso/control, estudios prospectivos, estudios transversales, estudios de cohorte (todos los anteriores que se hayan llevado a cabo ya), con 10 años de antigüedad máxima	Artículos de revisión y divulgación científica, post o comentarios, metaanálisis, revisiones sistemáticas, de literatura o bibliográficas, presentaciones científicas, guías clínicas, noticias.
Artículos cuyo texto completo esté disponible.	Artículos cuyo texto completa se obtenga por medio de afiliación o pago.
Artículos cuya investigación exista una muestra placebo.	
Artículos cuya investigación esté basada en humanos.	Artículos cuya investigación esté basada en animales de laboratorio.  Artículos que incluyan la ERC, pero en relación con otras enfermedades como: diabetes mellitus e hipertensión.

---

### **3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

La obtención de la información presente en la revisión sistemática se basa en la declaración PRISMA 2020, significando “Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses”.

Los instrumentos utilizados en esta revisión sistemática son Zotero (versión 6.0.8), un libro en el programa Microsoft Excel y las bases de datos como SicELO, Dialnet, SienceDirect, PudMed, y del buscador Google Académico.

En primer lugar, se utiliza la búsqueda por medio de Google Chrome (versión: 103.0.5060.66), con la extensión de Zotero Conector (versión: 5.0.96), facilitado la importación de los artículos en Zotero. Esta importación se puede establecer en carpetas y abarca toda la información del artículo, siendo parte de éste el resumen y el título también, simplificando la identificación de artículos duplicados y la selección de los artículos que cumplan los criterios de inclusión.

Para la primera filtración se utilizan los filtros y límites presentes en cada una de las bases de datos consultadas, en esta parte los artículos se importan a Zotero y se transcriben en Excel en las 5 primeras hojas (una para cada base de datos), las cuales son parte de la filtración número uno. En la hojas correspondiente a la filtración número uno, se escriben el nombre de la base de datos, el número de búsqueda, fecha de búsqueda, palabras claves en la búsqueda y su subtotal, los filtros aplicados y su subtotal, los límites aplicados y su subtotal, el total de registros inelegibles por herramienta de automatización, registros duplicados, total de registros a examinar, como también, total de los artículos encontrados

en la base de datos, total ilegibles por base de datos, duplicados por base de datos y artículos a examinar por base de datos (Anexo 1).

Seguido a esto, se realiza la filtración número dos, y anteriormente los artículos ya fueron importados a Zotero, siendo un programa que sirve como estrategia para sintetizar y ordenar los diferentes artículos encontrados en la base de datos. Esto facilita el filtrado manual por título y resumen, buscando que, en estos dos (título y resumen), se apliquen los criterios de inclusión y exclusión (sección 3.3.2). Las hojas 6, 7, 8, 9, 10, son establecidas para la anotación y de los artículos en análisis, siendo compuesta del número del artículo el título, idioma, objetivo de estudio, tipo de especie, tipo de población, tipo de estudio: fuente secundaria, ausencia de efecto a las toxinas urémicas, presencia de otras enfermedades y el texto completo no gratis (Anexo 2). Además, del total de registros examinados, total de registros excluidos y número de artículos buscados para su lectura completa.

Posteriormente, se hace la suma de los datos seleccionados en las diversas bases de datos, y se añaden a la hoja número 11, correspondiente de la filtración tres. Esta contiene todos los datos extraídos de los artículos científicos seleccionados para su lectura, presentándose en forma de cuestionario, divididas en dos, las preguntas anteriores del cuestionario de la base de datos, junto con 4 preguntas importantes para la investigación, siendo estas; reporte de valores de toxinas urémicas pre y post intervención, cantidad y tipo de probiótico o simbiótico, ausencia de marcadores inflamatorios, presencia de valores de los marcadores inflamatorios antes y después de la suplementación. (Anexo 3).

Finalmente, los artículos que cumplan con esta última filtración se clasifican para la inclusión en la investigación.

### 3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El tipo de investigación presente es transversal, debido a que obteniendo la misma en un momento dado, adquiriendo la información de los artículos científicos seleccionados en el proceso de filtración, en el periodo de enero – x del 2023. También, es de tipo no experimental, a causa de no existir manipulación de datos, información y variables de estudio.

#### 3.5.1 1 Términos, descriptores y palabras clave

A continuación, se presenta la Tabla 4, resumiendo las palabras claves utilizadas en las diferentes bases de datos y buscadores, para la obtención de los artículos científicos presentes en la investigación. Se utilizan los operadores booleanos “AND” y “OR”, para la búsqueda automatizada en las bases de datos.

**Tabla 6. Palabras claves empleados en la búsqueda sistemática**

<b>PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL</b>	<b>PALABRAS CLAVES EN INGLÉS</b>
“probióticos” AND “simbióticos” AND “toxinas urémicas”	“probiotics” AND “symbiotics” AND “uremic toxins”
“probióticos” AND “simbióticos” AND “microbiota intestinal”	“probiotics” AND “symbiotics” AND “gut microbiota”
“probióticos” AND “simbióticos” NOT “prebióticos”	“probiotics” AND “symbiotics” NOT “prebiotics”
“probióticos” AND “simbióticos” AND “ERC”	“probiotics” AND “symbiotics” AND “CKD”

Fuente: Elaboración propia, 2023.

### 3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

La siguiente tabla muestra la operacionalización de las variables investigadas.

*Tabla 7. Operacionalización de las variables para la revisión sistemática*

<b>Objetivo específico</b>	<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Dimensión</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Instrumento</b>
Identificar las características sociodemográficas de los sujetos con ERC de los estudios científicos.	Características sociodemográficas	Características sociales de una población determinada.	Conjunto de datos	Edad	Años	Base de datos
			sociodemográficos de la población de estudio reportados por las investigaciones incluidas.	Sexo	Femenino (%) Masculino (%)	Excel
				Zona del estudio	País	
Describir la composición de los suplementos probiótico o simbiótico utilizado en los estudios científicos.	Características de los suplementos probióticos o simbiótico	Probióticos: son suplementos que albergan microorganismos vivos destinados a mantener o impulsar la producción de bacterias buenas, en	Evidencia por medio de la búsqueda de literatura científica actual, que indique la composición de los probióticos o simbióticos utilizados en los artículos	Probiótico	Tipo y cepa Dosis	Base de datos Excel
				Simbiótico	Tipo y cepa Dosis	

		la microbiota intestinal.		científicos consultados.		
		Simbióticos: son combinaciones farmacéuticas de una o más especies de probióticos junto con prebióticos.				
Analizar el efecto de la suplementación con probióticos y simbióticos sobre los niveles de las toxinas urémicas en pacientes con ERC.	Efecto de la suplementación con probióticos y simbióticos en los niveles de las toxinas urémicas.	Cantidad contenida en el cuerpo de solutos biológicos retenidos y acumulados debido a la ERC.	Cambios significativos encontrados en los niveles de las toxinas urémicas de las investigaciones incluidas.	Tipo de probiótico o combinación de simbiótico	Filo Género Especie Descripción de simbiótico. Dosis Incremento Disminución	Base de datos Excel
				p-CS	Incremento Disminución	
				IS	Incremento Disminución	

				IAA	Incremento	
					Disminución	
				TMAO	Incremento	
					Disminución	
				PAG	Incremento	
					Disminución	
Relacionar el efecto de la suplementación con probióticos y simbióticos sobre los marcadores inflamatorios en pacientes con ERC.	Efecto de la suplementación con probióticos y simbióticos sobre los marcadores inflamatorios.	Probióticos: son suplementos que albergan microorganismos vivos destinados a mantener o impulsar la producción de bacterias buenas, en la microbiota intestinal. Simbióticos: son combinaciones farmacéuticas de una	Identificación de los cambios en marcadores inflamatorios producidos por la suplementación de probióticos y simbióticos.	Tipo de probiótico o combinación de simbiótico  Proteína C reactiva (PCR)  Interleucina (IL)-6	Filo Género Especie Descripción de simbiótico. Dosis Incremento Disminución Incremento Disminución	Base de datos Excel

o más especies de  
probióticos junto con  
prebióticos.

Creatinina sérica	Incremento
(sCr)	Disminución
Urea	Incremento
	Disminución
TNF $\alpha$	Incremento
	Disminución

---

Fuente: Elaboración propia, 2023. *Nota.* Abreviaciones: p-CS: sulfato de p-cresil. IS: sulfato de indoxilo. IAA: ácido indol-3-acético.

TMAO: N-óxido de trimetilamina. PAG: fenilacetilglutamina.



### 3.7 PLAN PILOTO

Se desarrolla y pone a prueba un instrumento para validar la recolección de datos. Se ejecuta del día 7 al 20 de junio del 2023, con una meta clara de cinco artículos para incluir en la hoja de extracción de datos en el programa Excel.

Se realiza dicha búsqueda en la base de datos PudMed, por medio de las palabras clave seleccionadas (Tabla 4), para estas palabras son empleadas junto con operadores booleanos, tales como “AND” y “OR”, de este modo disminuye la complejidad de la búsqueda de los artículos científicos.

Anteriormente, se había realizado la plantilla del instrumento de búsqueda y selección de la información a incluir en la investigación. Ésta se menciona detalladamente en el apartado 3.4. Del mismo modo, en la elaboración del plan piloto se hicieron cambios a los puntos específicos como ciertas preguntas en el filtrado 2 y filtrado 3 de las hojas de Excel destinadas para la extracción de datos.

En la base de datos con se realizaron cinco búsquedas avanzadas, siendo ésta una función que nos brinda la misma, así encontrando 1022 artículos. Con los filtros aplicados y la eliminación de artículos duplicados, se redujo su número a 26 artículos totales para examinar con Zotero por título y abstrac, junto con la filtración 2 de la hoja de Excel.

En la filtración 2, se añades la pregunta vinculada a la relación que tiene el objetivo del estudio junto con los objetivos a tratar en la investigación actual, como también la asociación de la suplementación con probióticos o simbióticos con las toxinas urémicas, siendo estas dos preguntas de gran importancia para la selección de los artículos en esta fase de filtración. Por otro lado, se mantienen todas las preguntas relacionadas con los

criterios de inclusión y exclusión (Tabla 3). Al aplicar estas preguntas el número de artículos aprobados para su lectura completa y filtración 3, son un total de 6 estudios.

Asimismo, en la filtración 3 se añadieron preguntas relacionadas con las dimensiones e indicadores de la operacionalización de variables, de las cuales las preguntas más indispensables para la correcta selección de los artículos fueron, la existencia de muestra de heces antes y después de la suplementación como también el conteo y la descripción de los tipos de microorganismos encontrados en las muestras, siendo estas de suma importancia porque con esa información se puede evaluar el cambio de la composición de la microbiota y su relación con la producción de ciertas toxinas urémicas. Al aplicar esta pregunta de 6 artículos, se redujo a 3.

También, en la filtración 3 se adiciona la razón de la aprobación o eliminación de los estudios en lectura, para de esta forma tener en cuentas los puntos por los cuales van o no a ser incluidos en la investigación en curso.

### **3.8 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

En la elaboración y desarrollo de la presente investigación se hace uso de la lista ampliada de verificación de 27 ítems de la declaración PRISMA (Page et al., 2021), junto con la Guía metodológica para trabajos finales de graduación de la Universidad Hispanoamericana (Comité de Investigación de Ciencias de la Salud, 2022).

La actual revisión sistemática inicia con los ítems 1, 3, 4 y 5 de PRISMA y estos incluyen la selección del tema, la justificación y los antecedentes, lo anterior establecido en la sección (1.1) del documento, los objetivos (sección 1.3) y los criterios de inclusión y exclusión (apartado 3.3.2) respectivamente.

De la misma manera, se incluye un capítulo de marco teórico (capítulo II) que desarrolla el contexto teórico-conceptual del tema tratado. Se hace uso del ítem 6, en el apartado (3.3.2), describiéndose las bases de datos utilizadas para la elección y selección de los artículos científicos. Por último, el ítem 7 se ejecuta en el siguiente apartado (3.8.1)

### 3.8.1 Estrategia de búsqueda

Se inició la búsqueda de los artículos científicos en cinco bases de datos disponibles en internet, entre las cuales están ScienceDirect, PudMed, Google Académico, ScieELO y Dialnet. La búsqueda en las bases de datos y las tres etapas de filtrado se realizan durante el 1 y 11 de julio del 2023.

En el proceso de búsqueda de los artículos, se identificaron cinco artículos fuera de la base de datos consultadas, siendo artículos encontrados por otros artículos científicos, de los cuales tres quedaron para incluirlos en la investigación. A continuación, se describe como fue la búsqueda por base de datos del primer filtrado por palabras claves (Tabla 6). También, se indica el diagrama de flujo PRISMA (figura 1) que hace referencia de forma general los artículos incluidos.

**Tabla 8. Resultados del primer filtrado por palabras clave en las distintas bases de datos**

Palabras clave	PudMed	ScienceDirect	Dialnet	SciELO	Google Académico
“probiotics” AND “symbiotics” AND “CKD”	43	136	1	0	24600
“probiotics” AND “symbiotics” AND “uremic toxins”	35	110	0	0	999
“probiotics”	589	107	6	4	24600

AND “symbiotics”					
AND “inflammation”					
AND “probiotics”					
AND “symbiotics”	312	10	5	3	38400
NOT “prebiotics”					
Total de registros	979	363	12	7	68989

Fuente: Elaboración propia, 2023

Los 8 estudios elegibles se presentan como resultados de los estudios tras la lectura crítica y analítica de los mismos, la cantidad de estudios provenientes de cada base de datos se muestra en la tabla 7.

**Tabla 9. Resultados del último filtrado por base de datos.**

<i>Base de datos</i>	<i>Total de estudios elegibles</i>
PudMed	5
ScienceDirect	0
Dialnet	0
SciELO	0
Googel Académico	0
Búsqueda por citas bibliográficas	3
	Total de estudios elegibles: 8

Fuente: Elaboración propia, 2023

### 3.9 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS

En primer lugar, para la organización se siguieron los pasos mencionados en la sección 3.4, para lograr obtener los artículos científicos que son la base principal para el análisis,

discusión y conclusiones de esta revisión sistemática. Posterior a las 3 filtraciones, se da un total de 7 artículos que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión, como con las variables de los objetivos del estudio.

También, los artículos incluidos son trasladados a 5 nuevas tablas resumen en Excel, la cual presenta datos indispensables para realizar un adecuado análisis de los resultados. Cada una está elaborada para obtener la información ordenada de cada objetivo en esta investigación. La primera se compone de 4 secciones como el título, revista, autor/es, año, idioma, país, DOI, objetivo del estudio. Seguidamente, está la tabla de características sociodemográficas, estableciéndose con 5 componentes, título, muestra, edad promedio, porcentaje y número del sexo de los participantes y zona de estudio.

Luego, se establecen los datos de la tabla llamada “composición de los suplementos”, teniendo información del título, el tipo de suplemento, cantidad de suplemento y cepa del probiótico o simbiótico. Como tercera tabla, se encuentra la referente a la suplementación con probióticos y simbióticos sobre los marcadores inflamatorios, tiene entre sus secciones, el título, tipo y descripción de suplemento utilizado, el marcador inflamatorio, con su valor inicial y valor final y los resultados de esta suplementación en los marcadores inflamatorios.

Por último, en la tabla 5 se encuentra la referente a la suplementación con probióticos y simbióticos sobre las toxinas urémicas, entre sus secciones están el título, tipo y descripción de suplemento utilizado, la toxina urémica, con su valor inicial y valor final, los resultados y las conclusiones de esta suplementación en las toxinas urémicas. Así, se analiza cada artículo científico de manera meticulosa y profunda para poder llevar a cabo la discusión de la investigación.

**CAPÍTULO IV**  
**PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS**

## **4.1 RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN**

Este capítulo presenta los resultados finales de los datos extraídos en las 3 fases de filtración, establecidos bajo la pregunta de investigación ¿Cuál es el efecto de la suplementación con probióticos y simbióticos, sobre los niveles de toxinas urémicas y marcadores inflamatorios en pacientes con ERC? así como la aplicación de la metodología PRISMA y considerando los criterios de inclusión y exclusión establecidos anteriormente.

Se hizo la revisión de 260 artículos de cinco bases de datos. Tras la filtración número dos de los criterios de inclusión y exclusión, quedaron 7 artículos para lectura completa por medio de las bases de datos 5 artículos de lectura completa y 2 por medio de la bibliografía de otros artículos científicos, quedando los artículos elegibles para esta revisión sistemática. La minuciosa búsqueda, depuración y selección de resultados permite obtener respuestas aptas para discutir. Este capítulo presenta los resultados obtenidos de los 7 resultados finales.

### **4.1.1 Principales características de los estudios incluidos**

Todos los artículos científicos incluidos en esta investigación sistemática son artículos de investigación primarios completos, publicados entre 2013 y 2023, en su totalidad están en el idioma inglés. Por medio del lugar en donde se elaboraron los estudios, están los países Brasil (1), Italia (2), Australia (2), Serbia (1) e Irán (1).

Por otro lado, los artículos se encontraron en las bases de datos en PubMed (5) y artículos encontrados por bibliografía de otros artículos (2). Cabe destacar, que estos estudios son controlados y aleatorios donde generalmente se trabaja con un grupo estudio y un grupo control. Dentro de los artículos se dan a conocer datos sociodemográficos como que la investigación se realiza en 294 participantes, de ambos sexos.

**Tabla 10. Resultados de las características principales de los estudios incluidos**

<b>Autor (año)</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>País</b>	<b>Población (N)</b>	<b>Tipo de suplemento</b>	<b>Edad (M, años)</b>	<b>Femenino (%)</b>	<b>Duración de la suplementación</b>
Borges et al. (2017)	Ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	Brasil	Placebo: 17 Grupo de suplemento: 16	Probiótico	Placebo: 50,3 ± 8,5 Grupo de suplemento: 53,6 ± 11,0	Placebo: 41,2 Grupo de suplemento: 29,4	3 meses
Cosola et al. (2021)	Ensayo piloto aleatorizado, simple ciego, controlado con placebo.	Italia	Placebo: 10 Grupo de suplemento: 13	Simbiótico	Placebo: 51,5 ± 2,8 Grupo de suplemento: 51 ± 4,3	Placebo: 30 Grupo de suplemento: 46,1	2 meses
Rossi et al. (2016)	Ensayo cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Australia	Placebo: 10 Grupo de suplemento: 13	Simbiótico	Placebo: 51,5 ± 2,8 Grupo de suplemento: 51 ± 4,3	Placebo: 30 Grupo de suplemento: 46,1	6 semanas (1 mes y medio)
McFarlane et al. (2021)	Ensayo controlado	Australia	Placebo: 33 Grupo de	Simbiótico	Placebo: 69 (56–73)	Placebo: 33 Grupo de	12 meses



	aleatorio, doble ciego, controlado con placebo		suplemento: 35		Grupo de suplemento: 72 (66–76)	suplemento: 34	
Mitrovic et al. (2022)	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Serbia	Placebo: 17 Grupo de suplemento: 17	Simbiótico	Placebo: $69 \pm 8$ Grupo de suplemento: $69 \pm 10$	Placebo: 47,1 Grupo de suplemento: 47,1	12 semanas (3 meses)
De Mauri et al. (2022)	Ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego	Italia	Total: 60	Probiótico	Total: $64,8 \pm 11,8$	Total: 30	3 meses
Mirzaeian et al. (2020)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Iran	Placebo: 21 Grupo de suplemento: 21	Simbiótico	Placebo: $69,7 \pm 42,9$ Grupo de suplemento: $58,3 \pm 11,3$	Placebo: 30,5 Grupo de suplemento: 33,4	2 meses

---

Fuente: Elaboración propia, 2023.

#### **4.1.2 Artículos incluidos en la investigación, información relevante y resultados**

A continuación, en la tabla 9 se presentan todos los artículos incluidos en la revisión sistemática. Se le asigna a cada uno un número, la base de datos donde se obtuvo, el título completo y la traducción de este, el idioma de publicación, la revista donde se puede encontrar, año y tipo de publicación.

También, todos los artículos incluidos en esta revisión están en el idioma inglés, por esta razón se hizo uso del traductor de Google como ayuda en la comprensión de los estudios. La totalidad de las investigaciones son ensayos clínicos los cuales presentan una población placebo.

**Tabla 11. Artículos incluidos en la revisión sistemática**

#	Base de Datos	Título	Traducción al español	Autor(es)	Idioma	Año	Revista
1	PudMed	Probiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial	<i>Suplementación con probióticos en la enfermedad renal crónica: un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo</i>	Borges, N., Carmo, F., Stockler, M., De Brito, J., Dolenga, C., Ferreira., Nakao, L., Rosado, A., Fouqué, D. & Mafra, D.	Inglés	2017	<i>National Kidney Foundation,</i>
2	PudMed	An Innovative Synbiotic Formulation Decreases Free Serum Indoxyl Sulfate, Small Intestine Permeability and Ameliorates Gastrointestinal Symptoms in a Randomized Pilot Trial in Stage IIIb-IV CKD Patients	<i>Una formulación sinbiótica innovadora reduce el sulfato de indoxilo sérico libre, la permeabilidad del intestino delgado y mejora los síntomas gastrointestinales en un ensayo piloto aleatorizado en pacientes con ERC en estadio IIIb-IV.</i>	Cosola, C., Rocchetti, M. T., Di Bari, I., Acquaviva, P. M., Maranzano, V., Corciulo, S., Di Ciaula, A., Di Palo, D. M., La Forgia, F. M., Fontana, S., De Angelis, M., Portincasa, P., & Gesualdo, L.	Inglés	2021	<i>Toxins</i>
3	PudMed	Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut	<i>Simbióticos que alivian la insuficiencia renal al mejorar la</i>	Rossi, M., Johnson, D. W., Morrison, M.,	Inglés	2016	<i>Clin J Am Soc</i>

		Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial	<i>microbiología intestinal (SYNERGY): un ensayo aleatorizado</i>	Pascoe, E. M., Coombes, J. S., Forbes, J. M., Szeto, C., McWhinney, B., Ungerer, J. P., & Campbell, K. L. McFarlane, C., Krishnasamy, R., Stanton, T., Savill, E., Snelson, M., Mihala, G., Kelly, J. T., Morrison, M., Johnson, D. W., & Campbell, K. L. Mitrović, M., Stanković-Popović, V., Tolinacki, M., Golic, N., Bajić, S. S., Veljovic, K., Nastasijević, B., Soldatovic, I., Svorcan, P., & Dimkovic, N.			<i>Nephrol.</i>
4	PudMed	Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology II (SYNERGY II): A Feasibility Randomized Controlled Trial	<i>Simbióticos que alivian la insuficiencia renal mediante la mejora de la microbiología intestinal II (SYNERGY II): un ensayo controlado aleatorio de viabilidad.</i>		Inglés	2021	<i>Nutrients</i>
5	PudMed	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	<i>El impacto del tratamiento simbiótico en los niveles de toxinas urémicas derivadas del intestino, la inflamación y el microbioma intestinal de pacientes con enfermedad renal crónica: un ensayo aleatorizado.</i>		Inglés	2023	<i>Journal of Renal Nutrition,</i>

6	Búsqueda por citas bibliográficas	Probiotics-Supplemented Low-Protein Diet for Microbiota Modulation in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease (ProLowCKD): Results from a Placebo-Controlled Randomized Trial	<i>Dieta baja en proteínas suplementada con probióticos para la modulación de la microbiota en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (ProLowCKD): resultados de un ensayo aleatorizado controlado con placebo</i>	De Mauri, A., Carrera, D., Bagnati, M., Rolla, R., Vidali, M., Chiarinotti, D., Pane, M., Amoruso, A., & Del Piano, M.	Inglés	2022	<i>Nutrients</i>
7	Búsqueda por citas bibliográficas	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	<i>Efectos de la suplementación con simbióticos sobre las toxinas urémicas unidas a proteínas derivadas de la microbiota, la inflamación sistémica y los parámetros bioquímicos en pacientes en hemodiálisis: un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo</i>	Mirzaeian, S., Saraf-Bank, S., Entezari, M. H., Hekmatdoost, A., Feizi, A., & Atapour, A.	Inglés	2020	<i>Nutrition</i>

---

Fuente: Elaboración propia, 2023.

#### **4.1.3 Resultados según los objetivos específicos de investigación y la operacionalización de las variables.**

Ya realizada la selección de los 7 artículos finales incluidos en la actual revisión sistemática, el resultado de este capítulo es exponer los resultados de los estudios investigados, tomando en cuenta siempre los objetivos específicos planteados en el problema de investigación, como la operacionalización de las variables para establecer los indicadores y dimensiones que se necesitan incluir para un adecuado análisis de los datos y respuesta a cada uno de los objetivos. Es importante mencionar que los resultados son una copia exacta al texto original traducido del idioma inglés al español.

La tabla 10, hace referencia al objetivo específico número uno, se responden los aspectos sociodemográficos de interés en esta tesis. Se presentan 6 de los 7 artículos con todos los datos necesarios, exponiendo en sus resultados el artículo 6 los datos totales, no por grupo control y grupo placebo (Tabla 9).

El 100% de los artículos (7 artículos) se observa una población mayor de hombres que de mujeres, con una población total de 35,67% del sexo femenino en los estudios incluidos en esta revisión sistemática y 64,29% del sexo masculino. Todos los artículos se basan en una población meta de adultos con ERC, entre los estadíos III, IV y V, con una edad promedio total de 62,25 años.

La muestra total es de 294 adultos, En la zona de estudio de los artículos se encuentran los países Brasil (1), Italia (2), Australia (2), Serbia (1) e Irán (1).

**Tabla 12. Artículos entre los años 2016 y 2023 incluidos en la revisión sistemática que responden a aspectos sociodemográficos**

#	Título	Muestra	Edad promedio (años)	Sexo (%)	Zona de estudio	Tipo de población
1	<i>Probiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial</i>	N: 33	51,95	Masculino: 63,6 Femenino:36,4	Brasil	Pacientes adultos con ERC con HD
2	<i>An Innovative Synbiotic Formulation Decreases Free Serum Indoxyl Sulfate, Small Intestine Permeability and Ameliorates Gastrointestinal Symptoms in a Randomized Pilot Trial in Stage IIIb-IV CKD Patients</i>	N: 23	51,05	Masculino: 60,8 Femenino: 39,1	Italia	Pacientes adultos con ERC en estadio IIIb-IV y voluntarios sanos
3	<i>Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial</i>	N: 37	69	Masculino: 57 Femenino: 43	Australia	Pacientes adultos con ERC estadio 4 o 5 no dializados
4	<i>Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology II (SYNERGY II): A Feasibility Randomized Controlled Trial</i>	N: 68	70	Masculino: 66 Femenino: 34	Australia	Pacientes adultos con ERC en estadios 3-4.

5	<i>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</i>	N: 34	69	Masculino: 52,9 Femenino: 47,1	Serbia	Pacientes adultos con ERC con TFG entre 15 y 45 ml/min, sin diálisis.
6	<i>Probiotics-Supplemented Low-Protein Diet for Microbiota Modulation in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease (ProLowCKD): Results from a Placebo-Controlled Randomized Trial</i>	N: 57	64,8	Masculino: 73,6 Femenino: 26,3	Italia	Pacientes adultos con ERC con TFG inferior a 25 ml/min/1,73m <sup>2</sup> , sin diálisis.
7	<i>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</i>	N: 42	60	Masculino: 76,19 Femenino: 23,81	Irán	Pacientes adultos con ERC con HD.

---

Fuente: Elaboración propia, 2023.



En la Tabla 11, se encuentran los artículos incluidos revisión sistemática con un periodo de los años 2016 y 2023, que responden a características y condiciones de la composición de los suplementos aplicados en los 7 artículos finales, abordando una suplementación por medio de probiótico y/o simbiótico. Se establecen 4 aristas: el tipo de suplemento, la cantidad suministrada en UFC (unidades formadoras de colonias), la duración de esta suplementación y la cepa utilizada.

El 29% de los artículos (2) mencionan una suplementación a base de probióticos, mientras que el 71% de los estudios incluidos (5) implementan simbióticos como suplementación. También, cada cantidad administrada de suplemento varía y se establece por UFC (unidades formadoras de colonias), estas son administradas en forma de cápsula (3 articulo) generalmente siendo esto para la toma del probiótico, sea solo o en forma de simbiótico. En bolsa (1 articulo), en gramos (1 articulo), capsula más cucharadas (o polvo) (1 articulo) y un artículo queda incluso su administración debido a que menciona solo la palabra dosis.

En la duración de la administración del suplemento y placebo, menos del 15% (1 artículo) dura menos dos meses, siendo un periodo de toma del suplemento de 1 mes y medio a 12 meses o 1 año. Respectivamente, 3 semanas (1 articulo), 2 meses (2 artículos), 3 meses (2 artículos) y 12 meses (1 articulo).

Por otro lado, la cepa de cada suplemento es diferente, sin embargo, se puede observar una repetición de cepas como *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* y *Streptococcus*. Se tiene en su composición 4 artículos (57 %) con cepas de *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* y *Streptococcus* y 3 artículos (43 %) con cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacteria*. Igualmente, algunos de estos suplementos son acompañados con prebióticos para la formación de simbióticos, por lo que se encuentran fructooligosacáridos, inulina, galactooligosacáridos, almidón de alta

resistencia y maltodextrina. Donde resaltan la inulina (3 artículos) y los fructooligosacáridos (3 artículos) como principales acompañantes en la composición de los suplementos.

**Tabla 13. Artículos entre los años 2016 y 2023 incluidos en la revisión sistemática que responden a la composición de los suplementos**

#	Título	Tipo	Cantidad	Duración	Cepa
1	<i>Probiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial</i>	Probiótico	3 capsulas Cada capsula contiene: 30 billones de bacterias vivas (UFC)	3 meses	Streptococcus thermophilus, Lactobacillus acidophilus, y Bifidobacteria longum.
2	<i>An Innovative Synbiotic Formulation Decreases Free Serum Indoxyl Sulfate, Small Intestine Permeability and Ameliorates Gastrointestinal Symptoms in a Randomized Pilot Trial in Stage IIIb-IV CKD Patients</i>	Simbiótico	2 bolsas al día	2 meses	NATUREN G: probióticos ( <i>Lactobacillus Casei</i> LC4P1 $2,4 \times 10^9$ , <i>Bifidobacterium Animalis</i> BLC1 $2,4 \times 10^9$ ), prebióticos (fructooligosacáridos 2,5 g e inulina 2,5 g) y antioxidantes naturales (mezcla de quercetina 0,064 g, resveratrol 0,023 g y proantocianidinas 0,013 g)
3	<i>Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial</i>	Simbiótico	Primerías 3 semanas: 7,5g de prebiótico y 1 cápsula con 40 UFC cada una de probiótico. Después, 15g diarios (2 cucharadas rasas de prebiótico y 2 cápsulas de probiótico (80 UFC).	6 semanas (1 mes y medio)	9 cepas de <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacteria</i> y <i>Streptococcus</i> y inulina de alto peso molecular (inulina de alto rendimiento), fructooligosacáridos y galactooligosacáridos (GOS)
4	<i>Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology II (SYNERGY II): A Feasibility Randomized Controlled Trial</i>	Simbiótico	20 g/día de prebiótico y $4.5 \times 10^{11}$ UFC al día.	12 meses	9 cepas diferentes de tres géneros diferentes <i>Bifidobacteria</i> , <i>Lactobacillus</i> y <i>Streptococcus</i> y fibra de almidón de alta resistencia (Hi-Maize 260, 50 % de almidón resistente; Ingredion)

5	<i>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</i>	Simbiótico	2 capsulas con 16 mil millones de UFC	12 semanas (3 meses)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CBT LA1 ( $4 \times 10^9$ ), <i>Lactobacillus casei</i> CBT LC5 ( $4 \times 10^9$ ) y <i>Bifidobacterium lactis</i> CBT BL3 ( $8 \times 10^9$ ) y 1,6 g de inulina,
6	<i>Probiotics-Supplemented Low-Protein Diet for Microbiota Modulation in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease (ProLowCKD): Results from a Placebo-Controlled Randomized Trial</i>	Probiótico	2 dosis por 1 mes y una dosis en los siguientes 2 meses.	3 meses	$5 \times 10^9$ de <i>Bifidobacterium longum</i> (mezcla DLBL), $1 \times 10^9$ <i>Lactobacillus reuteri</i> LRE02 (DSM 23878) y maltodextrina (total 2 g)
7	<i>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</i>	Simbiótico	2 cápsulas (500 mg c/u)	2 meses	<i>Lactobacillus casei</i> ( $3.5 \times 10^9$ UFC), <i>L. acidophilus</i> ( $1.5 \times 10^9$ UFC), <i>L. rhamnosus</i> ( $3 \times 10^9$ UFC), <i>L. bulgaricus</i> ( $3.5 \times 10^9$ UFC), <i>Bifidobacterium breve</i> ( $5 \times 10^9$ UFC), <i>B. longum</i> ( $1 \times 10^{10}$ UFC), y <i>Streptococcus thermophiles</i> ( $3.5 \times 10^8$ UFC) y fructooligosacáridos.

Fuente: Elaboración propia, 2023. **NOTA:** UFC: Unidades formadoras de colonias

En la Tabla 11, se encuentran los artículos incluidos revisión sistemática con un periodo de los años 2016 y 2023, que responden al efecto de la suplementación sobre los marcadores inflamatorios aplicados en los 7 artículos finales. Se establecen 5 aristas: el tipo de suplemento, descripción del suplemento, tipo de marcador inflamatorio, valores iniciales y finales como su diferencia del grupo placebo y el grupo control (suplemento) y los resultados comentados por los autores de los artículos.

Los marcadores inflamatorios estudiados en los diferentes estudios incluidos en la revisión sistemática son sCr, PCR, IL-6, urea, TNF-  $\alpha$  e IL-10. Es importante mencionar que los más analizados fueron sCr y PCR, incluidos en la mayor parte de los artículos científicos. Entre los resultados el 85% de los artículos mencionan que en los marcadores inflamatorios incluidos en el estudio no hay un cambio significativo o se mantienen los valores estadísticamente entre los valores iniciales y finales de estos, lo que hace referencia a la inexistencia de un efecto de la suplementación sobre las toxinas urémicas. Sin embargo, un artículo menciona que al inicio de la intervención ambos grupos de estudio presentaban los valores de la PCR aumentados más de lo normal, aunque esos valores estuvieran de ese modo, se observó que, si se dio una reducción mayor en el grupo del simbiótico que en el de placebo, una disminución del 39,5%.

**Tabla 14. Artículos entre los años 2016 y 2023 incluidos en la revisión sistemática que responden al efecto de la suplementación con probiótico y simbióticos sobre los marcadores inflamatorios**

#	Tipo	Descripción	Marcador inflamatorio	Valor inicial	Valor final	D	Valor inicial	Valor final	D	Resultados
				Suplementación			Placebo			
1	Probiótico	Streptococcus thermophilus, Lactobacillus acidophilus Bifidobacteria longum.	sCr (mg/dL):	14,3	9,6	-4,6	9,3	10,3	1	La urea pre-diálisis aumentaron después de 3 meses del probiótico. También, hubo un cambio en la creatinina sérica y la urea post-diálisis del grupo control, pero nada significativo. Debido a esto se menciona que no existen cambios estadísticos significativos.
			PCR mg/dL):	4,1	5,5	0,06	4,2	4,2	0	
			IL-6 (pg/mL):	41,2	38,4	-2,8	32,9	30,3	-2,6	
			Urea prediálisis (pg/mL):	150	173	22,9	152,2	156	3,7	
			Urea post-diálisis (pg/mL):	52,8	51,3	-1,5	47,3	49,5	2,1	
2	Simbiótico	NATUREN G: Lactobacillus Casei LC4P1 Bifidobacterium Animalis BLC1 Fructoligosacáridos Inulina Antioxidantes naturales (mezcla de quercetina, resveratrol y proantocianidinas)	sCr (mg/dL):	2,3	2,3	0	3,2	3,1	-0,1	La diferencia inicial en la creatinina sérica se mantuvo entre los valores iniciales y finales. La PCR e IL-6 no cambiaron después de la suplementación con simbióticos, entre el grupo placebo y el grupo control, lo que indica que no hay efectos específicos de NATUREN G ® en los parámetros inflamatorios y oxidativos.
			PCR mg/dL):	3	4,2	1,2	4,1	3,1	-1	
			IL-6 (pg/mL):	100	150	50	150	170	20	

3	Simbiótico	9 cepas de Lactobacillus, Bifidobacteria y Streptococcus y inulina de alto peso molecular (inulina de alto rendimiento), fructooligosacáridos y galactooligosacáridos (GOS)	sCr (mg/dL):	2,6	2,6	0	2,6	2,6	0	No se observaron cambios significativos en las concentraciones de biomarcadores inflamatorios séricos (Scr, PCR, IL-6, IL-10 y TNF- $\alpha$ )
			IL-6 (pg/mL):	2,3	2,2	-0,5	2,2	2	-0,2	
			TNF- $\alpha$ (pg/mL):	2,2	2,2	0	2,1	2	-0,1	
			IL-10 (pg/mL):	3,7	3,6	-0,1	3,6	3,6	0	
4	Simbiótico	9 cepas de 3 géneros diferentes Bifidobacteria , Lactobacillus y Streptococcus y fibra de almidón de alta resistencia (Hi-Maize 260, 50 % de almidón resistente; Ingredion)	sCr (mg/dL):	1,9	2	-0,1	1,84	1,68	0,16	La suplementación incrementó la concentración de creatinina. No menciona más marcadores inflamatorios estudiados en la investigación.
			PCR (mg/dL):		0,23			0,3		
5	Simbiótico	Lactobacillus acidophilus CBT LA1 ( $4 \times 10^9$ ), Lactobacillus casei CBT LC5 ( $4 \times 10^9$ ) y Bifidobacterium lactis CBT BL3 ( $8 \times 10^9$ ) y 1,6 g de inulina,	IL-6 (pg/mL):		9,3			8,9		Al inicio de la intervención ambos grupos de estudio presentaban los valores de la PCR aumentados más de lo normal, sin embargo, si se dio una reducción mayor en el grupo del simbiótico que en el de placebo, un 39,5% de disminución. También, no se observó ninguna ventaja significativa de la suplementación en la IL-6.
			PCR mg/dL):	0,54	0,48	-	0,37	0,6	0,2	
6	Probiótico	$5 \times 10^9$ de <i>Bifidobacterium</i>	PCR mg/dL):	0,54	0,48	-	0,37	0,6	0,2	Se mantuvo estable la PCR y no se detectaron diferencias entre el grupo de

		<i>longum</i> (mezcla DLBL), 1 × 10 <sup>9</sup> <i>Lactobacillus reuteri</i> LRE02 (DSM 23878) y maltodextrina (total 2 g)	Aclaramiento medio de creatinina y urea (ml/min)	17,6	17,9	0,3	17,6	18,7	1,1	probióticos y el grupo placebo, con respecto al resto de parámetros.
		Lactobacillus casei (3.5 x 10 <sup>9</sup> UFC), L. acidophilus (1.5 x10 <sup>9</sup> UFC), L. rhamnosus (3 x 10 <sup>9</sup> UFC), L. bulgaricus (3.5 x 10 <sup>9</sup> UFC),	sCr (mg/dL):	65	65,9	0,9	70,4	68	-2,4	
7	Simbiótico	Bifidobacterium breve (5 x 10 <sup>9</sup> UFC), B. longum (1 x 10 <sup>10</sup> UFC), y Streptococcus thermophiles (3.5 x 10 <sup>8</sup> UFC) y fructooligosacáridos.	PCR mg/dL):	0,46	0,49	0,03	0,4	0,42	0,02	No hay cambios estadísticos significativos entre los dos grupos del estudio, se demuestra que son estadísticamente similares.

Fuente: Elaboración propia, 2023. **Nota:** IL-6: Interlukina-6, sCr: creatinina sérica, PCR: proteína C-reactiva, IL-10: Interlukina-10, TNF- α: Factor de necrosis tumoral alpha, D: Diferencia



En la Tabla 12, se encuentran los artículos incluidos revisión sistemática con un periodo de los años 2016 y 2023, que responden al efecto de la suplementación sobre las toxinas urémicas aplicados en los 7 artículos finales. Se establecen 8 aristas: el tipo de suplemento, descripción del suplemento, tipo de toxina urémica, los valores iniciales y finales como su diferencia del grupo placebo y el grupo control (suplemento), los resultados y las conclusiones comentadas por los autores de los artículos.

Entre las toxinas urémicas analizadas en los estudios están IS, p-CS, IAA y TMAO, siendo las dos primeras las más estudiadas en los diferentes artículos, se encuentra la toxina urémica IS en el 100% de las investigaciones y el 85% (6 artículos) el p-CS. No obstante, el IAA y TMAO son toxinas urémicas menos investigadas, ubicándose en un artículo cada una.

Entre los 7 artículos el 28,5% (2 artículos) “IS disminuyó con simbiótico”, aunque 2 artículos tuvieron como resultado que el “IS aumentó con probióticos”, 1 artículo “IS aumentó con simbióticos”, 2 artículos el “IS no tuvo cambios significativos con simbióticos” y 1 artículo de “tendencia a reducir p-CS con simbiótico”. Como también el 14% (1 artículo) el “p-CS aumentó con probióticos” y el 28,5% (2 artículos)” redujo p-CS con simbiótico” y una “tendencia a reducir p-CS con simbiótico y probiótico” (2 artículos).

Igualmente, el 28,5% “no tuvo un cambio significativo con p-CS en probiótico y simbiótico”. Por otro lado, el IAA no tuvo cambio significativo con probiótico (1 artículo) y TMAO no tuvo cambio significativo con simbiótico (1 artículo).

**Tabla 15. Artículos entre los años 2016 y 2023 incluidos en la revisión sistemática que responden al efecto de la suplementación con probiótico y simbióticos sobre las toxinas urémicas**

#	Tipo	Descripción	Toxina urémica	Valor inicial	Valor final	D	Valor inicial	Valor final	D	Resultados	Conclusiones
				Suplementación			Placebo				
1	Probiótico	Streptococcus thermophilus, Lactobacillus acidophilus Bifidobacteria longum.	IS (mg/L)	31,2	36,5	5,2	39,1	42,5	3,3	Se muestra un aumento significativo en el plasma IS después de la suplementación con probióticos, lo que podría ser una consecuencia del aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal que permite una mayor difusión de las toxinas urémicas desde el intestino luz al torrente sanguíneo. Por otro lado, las otras toxinas analizadas (p-CS e IAA) no mostraron cambiar sus valores, sino mantienen estos valores estadísticamente estables.	El presente estudio presenta una serie de limitaciones. Primero, el pequeño tamaño de la muestra puede haber limitado otros efectos estadísticamente significativos de la suplementación con probióticos. También, los marcadores inflamatorios utilizados en este estudio puede estar influenciado por una variedad de factores (sin embargo, la aleatorización debería controlar esto). No se registró la comida en este periodo, por lo que se cree que se debe mejorar el diseño del estudio, teniendo esta suplementación a más largo plazo y cruzado, es crucial para caracterizar mejor los efectos de los
			p-CS (mg/L):	50,4	46,3	4,1	57,0	57,5	0,4		
			IAA (ng/L)	451	456,8	5,6	678,4	744,9	66,4		

probióticos.

2 Simbiótico	<p>NATUREN G:  <i>Lactobacillus Casei</i> LC4P1  <i>Bifidobacterium Animalis</i> BLC1          Fructoligosacáridos          Inulina          Antioxidantes naturales (mezcla de quercetina, resveratrol y proantocianidinas)</p>	<b>IS (mg/L)</b>	<p>Los valores no pueden ser expuestos detalladamente en forma numérica, debido que el estudio muestra estos valores de forma de gráficos, sin exactitud de los valores exactos. Adjuntado en la figura 8.</p>	<p>Se observó una reducción significativa de IS libre en la comparación del grupo de simbiótico y placebo. (S 0.033 [0.030, 0.046] vs. P 0.054 [0.034, 0,086] <math>\mu\text{g}/\text{mL}</math>, <math>p = 0,02</math>). IS y PCS totales y PCS libre no mostró variaciones significativas entre ambos grupos, sin embargo, en el grupo placebo se puede observar una tendencia hacia su aumento progresivo en el tiempo. Por el contrario, en el grupo simbiótico se observó una tendencia de reducción de los IS y PCS totales y PCS libres tras el tratamiento con simbiótico</p>	<p>La innovadora formulación simbiótica utilizada en este estudio es eficaz para reducir el IS libre en suero y mejorar el dolor abdominal y los síndromes de estreñimiento en pacientes con ERC en estadio IIIb-IV.</p>
		<b>p-CS (mg/L):</b>	<p>Los valores no pueden ser expuestos detalladamente en forma numérica, debido que el estudio muestra estos valores de forma de gráficos, sin exactitud de los valores exactos. Adjuntado en la figura 8.</p>		

3	Simbiótico 9 cepas de <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacteria</i> y <i>Streptococcus</i> y inulina de alto peso molecular (inulina de alto rendimiento), fructooligosacáridos y galactooligosacáridos (GOS)	<b>IS (mg/L)</b>	3,2	2,7 S.A: 2,7	-0,5 S.A: - 0,5	2,7	2,8 S.A: 3,6	0,1 S.A: 0,9	En comparación con el placebo, la terapia con simbióticos resultó en una reducción media significativa en la concentración sérica de PCS de 14 μ mol/L (reducción del 13 %). pero la reducción en el resultado primario, IS, no alcanzó significación estadística. Sin embargo, cuando se excluyó de la comparación a los participantes que recibieron antibióticos, la terapia con simbióticos redujo significativamente las concentraciones séricas libres y totales de PCS y IS en los 21 participantes restantes en un 22 %–28 %. Curiosamente, hubo una reducción progresiva en las concentraciones séricas de PCS, pero no de IS en el transcurso del estudio.	Se sugiere que las reducciones en la concentración sérica de PCS y IS requieren el uso sostenido de la terapia con simbióticos. La suplementación redujo eficazmente las concentraciones séricas de PCS y, en menor medida, de IS en pacientes con ERC de moderada a grave, en particular cuando a dichos pacientes no se les recetaron antibióticos. El medicamento fue bien tolerado y la adherencia del paciente fue alta. Se justifican ensayos controlados aleatorios más grandes que evalúen el efecto de la terapia con simbióticos en los resultados a nivel del paciente en la ERC.
		<b>p-CS (mg/L):</b>	23,1	13,5 S.A: 12,3	-9,6 S.A: -10,8	18	16,7 S.A: 16,3	-1,3 S.A: -1,7		
4	Simbiótico 9 cepas de 3 géneros diferentes <i>Bifidobacteria</i> , <i>Lactobacillus</i> y	<b>IS total (mg/L)</b>	2,97	2,16	-0,81	2,88	2,34	-0,54	No se observaron diferencias entre las toxinas urémicas libres y totales entre los grupos	Hubo alteraciones notables en el microbioma gastrointestinal y

		<i>Streptococcus</i> y fibra de almidón de alta resistencia	<b>p-CS total (mg/L):</b>	15	12,43	-2,57	13,69	11,62	-2,07	<p>placebo y simbiótico. Se encontró que 12 meses de suplementos simbióticos no tuvieron efecto sobre las concentraciones séricas de las toxinas urémicas, IS y PCS.</p>	<p>algunos grupos funcionales involucrados en la microbiota gastrointestinal después de la suplementación con simbióticos.</p>
			<b>IS libre (mg/L)</b>	0,12	0,14	0,02	0,14	0,14	0		
			<b>p-CS libre (mg/L):</b>	0,41	0,49	0,08	0,5	0,5	0		
			<b>IS (mg/L)</b>	13,2	9,96	-3,24	9,21	9,82	0,61	<p>Se redujeron el IS total (73,1 mol/L frente a 55,3 mol/L, P = 0,001) y el PCS (136,7 mol/L frente a 128 mol/L, P = 0,0153). Si se compara la dinámica de la toxina urémica entre el grupo con simbiótico y con placebo, el efecto de la terapia con simbióticos fue de una magnitud significativamente mayor (<math>\Delta</math>IS -21,5 % frente a 5,33 %, p &lt; 0,001). Si comparamos 2 grupos de pacientes, el impacto de la terapia con simbióticos en el cambio del nivel de PCS y TMAO no fue estadísticamente diferente en comparación con el placebo. Pero si tuviéramos en cuenta</p>	<p>Los simbióticos podrían estar disponibles, ser seguros y una estrategia terapéutica efectiva que podríamos usar en la práctica diaria para disminuir los niveles de toxinas urémicas y microinflamación en pacientes con ERC.</p>
5	Simbiótico	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Bifidobacterium lactis</i> e inulina,	<b>p-CS (mg/L):</b>	24,6	23,06	-1,5	25	24,2	-0,8		
			<b>TMAO (mg/L):</b>	0,78	0,74	-0,04	0,54	0,59	0,5		

									<p>toda la población por intención de tratar, observaríamos una diferencia estadística no solo en la dinámica de IS (<math>\Delta</math>IS -14,6 % vs. 5,3 %, <math>p = 0,002</math>) sino también en TMAO (<math>\Delta</math>TMAO - 5,3 % vs. .1,6 %, <math>P = 0,039</math>).</p>	
		<b>IS total (mg/L)</b>	5,46	5,06	-0,40	5,42	6,22	0,8		
		<b>p-CS total (mg/L):</b>	22,36	20,68	-1,68	21,02	22,68	1,66		
		<b>IS libre (mg/L)</b>	0,24	0,23	-0,01	0,25	0,28	0,03	<p>Los resultados globales de este estudio parecen demostrar que una dieta baja en proteínas suplementada con probióticos previene el aumento de los niveles séricos de IS, muestra una tendencia a la reducción de p-CS</p>	
6	Probiótico	<i>Bifidobacterium longum</i> <i>Lactobacillus reuteri</i> y maltodextrina							<p>Una dieta baja en proteínas suplementada con probióticos reduce las toxinas urémicas tradicionales, derivadas de la microbiota y urémicas aterogénicas, parece retrasar la progresión a la enfermedad renal en etapa terminal, reduce la sobrecarga de medicamentos y mejora la calidad de vida sin aumentar la incidencia de efectos adversos o desnutrición y podría representar una buena opción para modular la microbiota en pacientes con ERC.</p>	
		<b>p-CS libre (mg/L):</b>	0,7	0,81	0,11	0,81	0,97	0,16		
7	Simbiótico	<i>Lactobacillus casei</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. rhamnosus</i>	<b>IS (mg/L):</b>	5,14	7,91	2,77	5,76	6.63	0,87	<p>Se observa en los dos grupos tanto placebo como el grupo control un</p>
									<p>El presente estudio reveló que la suplementación con</p>	

*L. bulgaricus*  
*Bifidobacterium*  
*breve*  
*B. longum*  
*Streptococcus*  
*thermophiles* y  
 fructooligosacáridos.

incremento en los  
 valores del IS, después  
 de 8 semanas de  
 intervención.

simbióticos durante 8  
 semanas en pacientes  
 con ERC podría  
 aumentar los niveles  
 séricos de IS. A pesar  
 del creciente interés en  
 el uso de prebióticos,  
 probióticos y simbióticos  
 para pacientes sometidos  
 a HD, esta área de  
 la investigación está en  
 sus principios y amerita  
 más investigaciones bien  
 diseñadas para  
 determinar los efectos  
 potenciales de esta  
 terapia emergente  
 en pacientes en HD.

---

Fuente: Elaboración propia, 2023. NOTA: S.A: Sin antibiótico, IS: Sulfato indoxil, p-CS: p-cresil sulfato, IAA: ácido indol-3 acético y TMAO: trimetilamina-N-óxido.

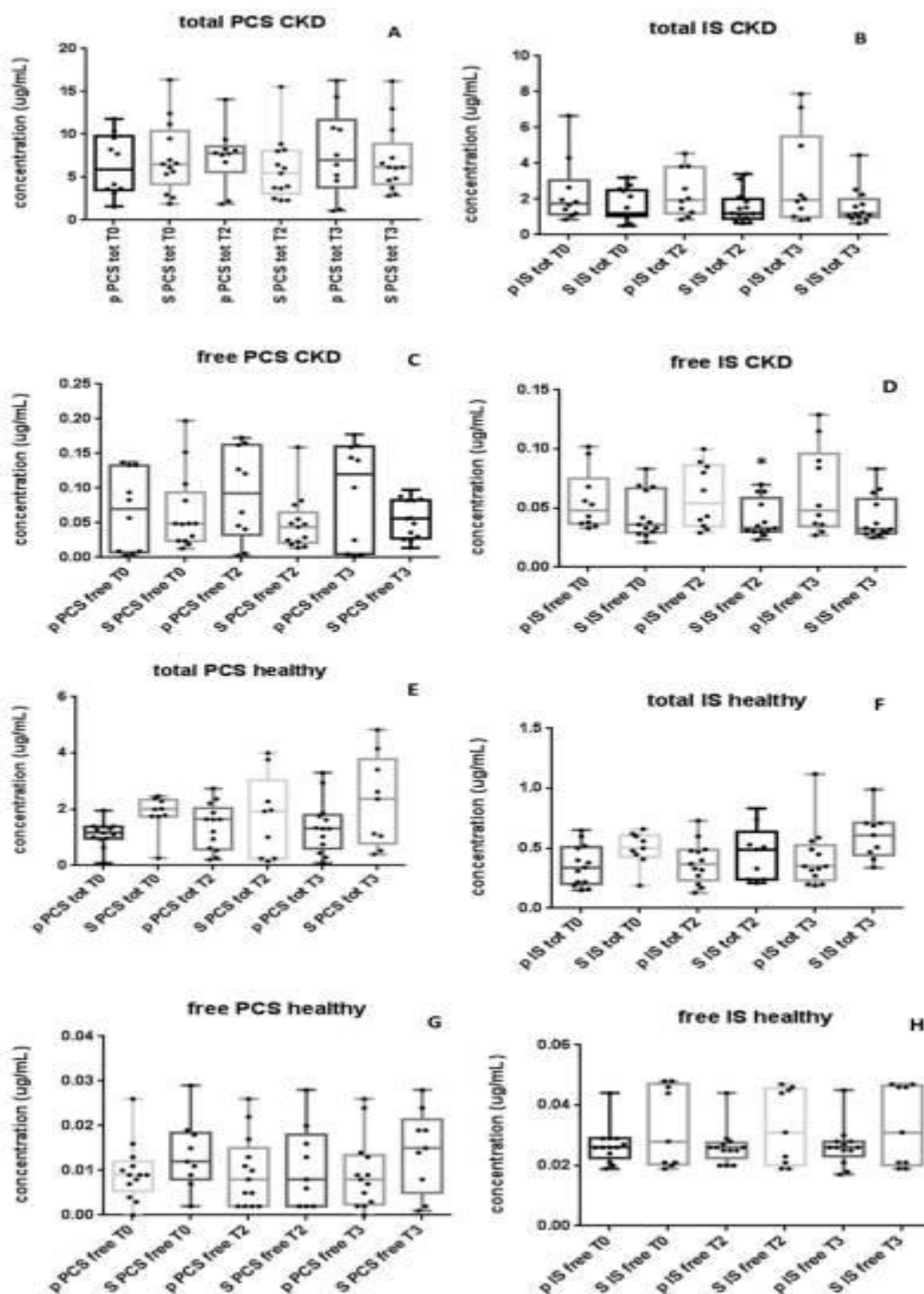


Figura 8. Valores antes del tratamiento y después de las toxinas urémicas en estudio.

Fuente: Adaptado de An Innovative Synbiotic Formulation Decreases Free Serum Indoxyl Sulfate, Small Intestine Permeability and Ameliorates Gastrointestinal Symptoms in a Randomized Pilot Trial in Stage IIIb-IV CKD Patients por Casola et al. (2021).



**CAPÍTULO V**  
**DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADO**

## **5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN O EXPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS**

La siguiente investigación se basa en una revisión sistemática sobre el efecto de la suplementación con probióticos y simbióticos, sobre los niveles de toxinas urémicas y marcadores inflamatorios en pacientes con enfermedad renal crónica. Para el desarrollo de este, se utiliza un total de 7 artículos que se respaldan con un total de 294 personas involucradas en los artículos seleccionados para la formulación de los resultados.

Para realizar el siguiente análisis se dividen las categorías basándose en la tabla 5 la cual indica las variables escogidas para esta investigación

### **5.1.1 Factores sociodemográficos**

En primer lugar, se revisan los resultados de la Tabla 10, a partir de esta información se discuten las características sociodemográficas de las poblaciones observadas permiten mencionar aspectos importantes que se encuentran en relación con los efectos beneficiosos de la suplementación en los pacientes con ERC. Entre los aspectos que se plantean discutir se encuentran la edad, el país en donde se realizó el estudio y el sexo de los pacientes participantes.

La población estudiada en los artículos incluidos, se incluyen ambos sexos en las investigaciones, las cuales no analizan o mencionan diferencias entre ambos sexos. Por esta razón, no se establece un enfoque para conocer el efecto de la suplementación por sexo, sin tener conocimiento de si hay presencia de alguna relación entre el efecto de la suplementación y el sexo, lo que no establece si hay un efecto mayor o menor en hombres o mujeres.

Por otro lado, según menciona Arenas Jiménez et al. (2018) la proporción de mujeres con ERC es mayor que la de hombres en la mayoría de los países, con la excepción de Japón y Singapur. Lo que se puede ver diferenciado entre los 7 artículos incluidos en la investigación, debido a que la totalidad de los estudios presentan una mayor proporción en los grupos de participantes masculinos que femeninos, siendo esto contradictorio, debido a que se obtuvo un porcentaje total de 35,67% del sexo femenino y 64,29% del sexo masculino.

El estudio realizado por Casola et al. (2021) presenta una edad promedio de 51,05 años, estableciéndose como la menor de los artículos incluidos en esta investigación. Por otra parte, Rossi et al. (2018) tiene una edad promedio de 70 años, el más alto de todos los estudios incluidos. Los demás estudios, presentan una edad promedio entre los 60 a 69 años, solo el estudio de Borges et al. (2017), comprende una edad promedio de 51,9 años.

Sin embargo, existen pacientes que padecen la ERC y se encuentran en edades de 20 a 39 años, aunque solo incluyen a un 0,5% de la prevalencia mundial (OMS, 2014). La prevalencia de la ERC, con mayor incidencia con un 34% es en personas mayores a los 65 años en los Estados Unidos, donde también se logra ver esa misma característica alrededor del mundo.(CDC, 2023). Este aspecto resalta la similitud con la edad promedio de la mayoría de los artículos tomados en cuenta para la revisión.

Es bien sabido que la carga de la enfermedad renal varía ampliamente a nivel mundial, aunque los países desarrollados tienen mejores definiciones de la gravedad y el impacto de la enfermedad renal, la carga de la enfermedad en los países en desarrollo es similar o incluso mayor que en los países desarrollados. (Kassebaum et al., 2016). Es importante mencionar que ninguno de los artículos consultados menciona una relación entre la suplementación dada y los valores de toxinas urémicas y marcadores inflamatorios.

Además, la incidencia de la enfermedad renal y la atención a la patología están determinadas por factores socioeconómicos, culturales y políticos (Crews et al., 2019). La mayoría de las zonas de estudio incluidas son países desarrollados, sin embargo, lugares como Irán y Serbia son países los cuales sus sistemas de salud y problemáticas tanto social, religioso, cultural como política, afectan la atención de esta enfermedad. En un artículo se demostró que la prevalencia de los estadios 3 a 5 de la ERC en Irán, es notablemente mayor que la reportada en países desarrollados (Hosseinpanah et al., 2009).

### **5.1.2 Composición de los suplementos**

La elección de la cepa adecuada ayuda a mantener la homeostasis entre las diferentes poblaciones microbianas, lo que reduce el potencial de crecimiento excesivo y patogenicidad. Los pacientes con insuficiencia renal forman disbiosis cuando aumenta el número de bacterias patógenas, lo que puede llevar a niveles elevados de toxinas urémicas, que normalmente se relacionan con la progresión de la ERC. La colonización intestinal está influenciada en gran medida por el estilo de vida del huésped, los hábitos alimentarios, el fenotipo del huésped y la salud mental (Al Khodor & Shatat, 2017; Salonen et al., 2014).

La composición de los suplementos está basada en si es un probiótico o un simbiótico, sin embargo, todos los artículos incluidos contienen *Streptococcus*, *Lactobacillus* y *Bifidobacteria*, estos en ambos tipos de suplementos, solo un 43% presenta solo estas cepas sin otros complementos. En una revisión sistemática se reveló que los principales microorganismos diana en el tratamiento de la ERC, son las bacterias pertenecientes a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacteria* (Fagundes et al., 2018).

De igual forma, uno de los beneficios observados es el incremento que generan las cepas anteriores aumentando las poblaciones de *bifidobacterias*, un género conocido por desempeñar un papel clave en la función de la barrera mucosa intestinal (Stürmer et al., 2012).

En forma de simbiótico estas bacterias mencionadas, se combinan junto a prebióticos los cuales en los artículos estudiados utilizan inulina, fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, almidón de alta resistencia y maltodextrina. En donde la inulina y galacto y oligofruktosa favorecen el desarrollo de las *Bifidobacterias* (*Probióticos, Prebióticos y Simbióticos*, s. f.) La maltodextrina tiene la capacidad de atenuar la subida de glicemia, como también ayuda a disminuir malestares gastrointestinales y el almidón de alta resistencia previene el cáncer de colon y ayuda al control de patologías metabólicas (Viveur, 2023).

Por otra parte, la dosis utilizada fue variada en cada uno de los artículos incluidos, estos se muestran en modo de administración y unidades formadoras de colonias (UFC). Debido a que los artículos exponen sus dosis de distintas maneras, la comparación es imposible. Por esta razón, es necesario para lograr una comparación las dosis con las cepas y el tipo de suplementación, con el objetivo de demostrar la relación del efecto de estas en los niveles de las toxinas urémicas y los marcadores inflamatorios.

Mencionando esta parte, los suplementos probióticos incluidos en la revisión sistemática tienen una duración de 3 meses cada uno, se compone en 3 capsulas con un contenido en cada una de 30 billones de UFC (*Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, y *Bifidobacteria longum*.) y 2 dosis por 1 mes y una dosis en los siguientes 2 meses ( $5 \times 10^9$  de *Bifidobacterium longum*,  $1 \times 10^9$  *Lactobacillus reuteri* y maltodextrina (total 2 g). Teniendo como comparación solo el género *Bifidobacterium longum*.

Esta última bacteria en un estudio realizado por Iwashita et al., (2018) demostró que *Bifidobacterium* o *B. longum* pueden reducir las toxinas séricas en ratones con ERC. También en otras investigaciones se concluyeron que los probióticos que contienen *B. longum* pueden bajar los niveles de las concentraciones de nitrógeno ureico en sangre, ácido úrico, toxina urémica y marcadores inflamatorios en pacientes con ERC (Ranganathan et al., 2010; Ranganathan et al., 2009).

Sin embargo, según los resultados de los dos artículos como medio de suplementación probiótica, ambos en el mismo periodo de tiempo (3 meses) y en diferentes dosis y cepas en su composición, tuvieron resultados similares, no teniendo significativos en los marcadores inflamatorios y en las toxinas urémicas después de la suplementación los niveles de IS aumentaron, generando un efecto negativo (Borges et al., 2018; De Mauri et al., 2022). Lo que se puede ver diferenciado debido a que los artículos de Ranganathan et al., (2010); Ranganathan et al., (2009) tuvieron una duración de 6 meses, siendo el doble y teniendo una posible mejora en el efecto.

De igual forma, los artículos con la suplementación basada en el simbiótico tienen amplias combinaciones de probióticos y prebióticos, los cuales en conjunto forman simbióticos únicos con dificultad de ser comparados. Por esta razón, se van a analizar las bacterias más repetidas en la utilización como suplementos. De este modo, el *Lactobacillus casei* junto con otras combinaciones simbióticas, tuvo en 2 artículos que mencionan la disminución de IS libre luego de 2 meses (Cosola et al., 2021) e IS total después de 3 meses (Mitrović et al., 2023), sin embargo, otro menciona que se aumentó los niveles de IS después de 2 meses de tratamiento (Mirzaeian et al., 2020), generando una conclusión inconclusa.

Igualmente, los simbióticos SYNERGY I y SINERGY II, son suplementos que aunque su base es similar, (basándose en 9 cepas diferentes de tres géneros diferentes *Bifidobacteria*, *Lactobacillus* y *Streptococcus*), sus demás componentes son diversos, teniendo como punto de comparación la diferencia tan significativa en el periodo de administración del suplemento y placebo, siendo 1 mes y medio y 1 año respectivamente.

Se puede ver reflejado sus diferencia en los resultados de ambas, (Rossi et al., 2016) su dosis es en las 3 primeras semanas: 7,5g de prebiótico y 1 cápsula con 40 UFC cada una de probiótico. Después, 15g diarios (2 cucharadas rasas de prebiótico y 2 cápsulas de probiótico (80 UFC, teniendo una disminución de PCS del 13% y en la exclusión de antibióticos se puede apreciar una baja en las cantidades de PCS e IS totales y libres. Mientras que (McFarlane et al., 2021) su dosis es de 20g al día de prebiótico y  $4.5 \times 10^{11}$  UFC de probiótico al día, el cual menciona que en los marcadores inflamatorios hay un aumento de la creatina y no hay cambios significativos en los demás marcadores inflamatorios ni en las toxinas urémicas.

Esto da como respuesta a que la duración no es parte importante de los resultados finales, sino la composición de los simbióticos y las dosis dadas. Según (Chen et al., 2023a) hace referencia en su revisión sistemática que el tipo y la dosis de la intervención pueden tener un efecto sobre los resultados.

### **5.1.3 Efecto de la suplementación sobre los marcadores inflamatorios.**

El efecto de la suplementación sobre los marcadores inflamatorios se va a dividir para mejor comprensión en los dos suplementos administrados en los 7 artículos incluidos. En esta sección se va a discutir la Tabla 12, analizando los marcadores inflamatorios en estudio (Proteína C reactiva (PCR), Interleucina (IL-6), Creatinina sérica (sCr), urea y TNF $\alpha$ ).

En esta revisión sistemática forman parte de dos artículos con suplementación con probióticos, el estudio realizado por (De Mauri et al., 2022a), se basa en la administración de suplementación probiótica de *Bifidobacterium longum*, mezcla DLBL y *Lactobacillus reuteri*, los cuales tienen altas propiedades antiinflamatorias y una alta tasa de supervivencia y replicación in vitro. Investigación la cual está muy enfocada en la dieta baja en proteínas junto con la administración de probióticos. Los resultados de los marcadores inflamatorios son insuficientemente significativos, se mantuvo estable la PCR y no se detectaron diferencias entre el grupo de probióticos y el grupo placebo, con respecto a los parámetros de sCr y aclaramiento medio de creatinina y urea.

Igualmente, en el artículo de (Borges et al., 2018) existieron cambios en la urea pre-diálisis aumentando después de 3 meses del probiótico. También, hubo un cambio en la creatinina sérica y la urea post-diálisis del grupo control, pero nada significativo y los demás parámetros (IL-6 y PCR) no presentaron diferencias, debido a esto se menciona que no existen cambios estadísticos significativos. En dos metaanálisis realizados con una población objetivo de pacientes con ERC, sin o con tratamientos de sustitución, no encontraron efectos significativos sobre los niveles de PCR e IL-6 después de una intervención de probióticos (Jia et al., 2018; Tao et al., 2019).

Empero, de manera contraria según un estudio los probióticos podrían reducir significativamente los niveles séricos de endotoxina, citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$  e IL-6), aumentar los niveles séricos de antiinflamatorios citocina (IL-10), y preservar la función renal residual en pacientes con ERC.

En comparación con nuestro hallazgo, no existe relación con el metaanálisis realizado por Thongprayoon et al., (2019) los cuales informaron que los pacientes en con la terapia de



sustitución diálisis que recibían probióticos, tenían niveles de PCR significativamente más bajos, pero no cambios significativos en el TNF- $\alpha$  sérico. También, otro metaanálisis realizado por Liu et al., (2018) ha demostrado que los niveles séricos de PCR e IL-6 se disminuyeron de manera significativa en pacientes con ERC tratados con probióticos. Sin embargo, no se observó ninguna reducción del TNF- $\alpha$ . A pesar de ello, no se observó ninguna reducción del TNF- $\alpha$ .

De acuerdo con Chen et al., (2023) los probióticos y simbióticos disminuyen principalmente la inflamación de las siguientes maneras. En primer lugar, los probióticos tienen la posibilidad de estimular la diferenciación de las células B e incentivar la síntesis de inmunoglobulina A secretora y citocinas antiinflamatorias (Koppe et al., 2015); pueden mejorar la función de barrera y en consecuencia, regular negativamente la inflamación al reducir los lipopolisacáridos desde el intestino a la circulación sistémica (Sanders et al., 2019). Los probióticos tienen un efecto completo ya que aprovechan el flujo de nutrientes en el intestino y bajan el riesgo de infección completa por patógenos. Los microbios intestinales pueden fermentar los prebióticos para producir ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que actúan como moléculas de señalización para reducir la producción de citoquinas proinflamatorias y aumentar la cantidad de células T reguladoras en el intestino grueso.

Por otro lado, la información de la suplementación simbiótica en este estudio se basa en 5 artículos científicos. Los resultados del simbiótico NATUREN G, tuvo una diferencia inicial en la creatinina sérica se mantuvo entre los valores iniciales y finales. La PCR e IL-6 no cambiaron después de la suplementación con simbióticos, entre el grupo placebo y el grupo control, lo que indica que no hay efectos específicos de simbiótico en los parámetros inflamatorios y oxidativos (Cosola et al., 2021).

También, 3 artículos incluidos presentan resultados similares al estudio anterior, en los cuales el efecto del simbiótico fue nulo, no hubo un cambio significativo estadísticamente o se conservaron las concentraciones a lo largo del estudio. Se puede ver con el estudio de SYNERGY, no obteniendo cambios importantes las concentraciones séricas de biomarcadores inflamatorios entre esos están IL-6, IL-10 y TNF-  $\alpha$  (Rossi et al., 2016); por otro lado, en el estudio SYNERGY II, incrementó la concentración de creatinina y no menciona más marcadores inflamatorios estudiados en la investigación. (McFarlane et al., 2021). Además en el estudio de Mirzaeian et al., (2020) no se encontraron cambios estadísticos significativos en los marcadores inflamatorios sCr y PCR entre los dos grupos del estudio, lo que demuestra que son estadísticamente similares.

En cuanto a la investigación proporcionada por Mitrović et al., (2023) se dio una reducción mayor en el grupo del simbiótico que en el de placebo de PCR, un 39,5% de disminución. También, no se observó ninguna ventaja significativa de la suplementación en la IL-6. Lo que se puede comparar con un simbiótico tiene una combinación de probióticos (*Lactobacillus acidophilus* NCFM and *Bifidobacterium lactis* Bi-07) por un total de  $11 \times 10^6$  UFC; 2.31 g de inulina, 1.5 g de ácidos grasos de omega-3 (ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico); y vitaminas (complejo B, ácido fólico, ácido ascórbico y vitamina E), este tuvo como resultado la disminución de la PCR, sin embargo los autores mencionan la relación que existe entre la suplementación simbiótica con vitamina C, tiene beneficios efectivos en la reducción de las concentraciones séricas de PCR. en pacientes en hemodiálisis (Viramontes-Hörner et al., 2015).

Lo cual se puede ver reflejo como un precursor del efecto que tiene el simbiótico sobre la PCR, teniendo los dos artículos *Bifidobacterias* y *Lactobacilos* junto con inulina como

prebiótico. Es importante mencionar que el artículo de Mitrović et al., (2023) es el único con la combinación simbiótica con inulina, lo que genera conclusiones con el artículo comparado de la influencia que puede generar la inulina en una combinación simbiótica con cepas de *Bifidobacterias* y *Lactobacilos*. En un metanálisis se comenta como los probióticos son especialmente efectivos en una población con un IMC alrededor o menos de 26 kg/m<sup>2</sup> o si se utiliza una combinación de cultivos de *Bifidobacteria* y *Lactobacillus* (Zheng et al., 2021). También, Lai et al., (2019) concluyó que se encontró una reducción significativa en los niveles de PCR y TNF- $\alpha$ , cuando los pacientes seguían una dieta baja en proteínas acoplada a inulina.

La elaboración, planificación y análisis de ensayos clínicos en torno al microbioma intestinal e interpretar los resultados ciertamente no es algo fácil. Los factores que pueden contribuir a la variación de las respuestas a la terapia se encuentran; la densidad variable de la microbiota intestinal, las diferencias genéticas que afectan las interacciones huésped-microorganismos y la diferente composición microbiana. En efecto, en 2011 se informó a partir del análisis de metagenomas fecales de cuatro países que existen tres enterotipos discernibles del microbioma humano (Arumugam et al., 2011). El nivel de cambio y diferencia en los marcadores inflamatorios séricos medidos que se traducirían en resultados clínicos significativos no está claro en este momento. Aunque se puede tomar en cuenta las cepas probióticas y prebióticos junto con las vitaminas que mostraron resultados positivos para futuros estudio en el campo.

#### **5.1.4 Efecto de la suplementación sobre las toxinas urémicas.**

Para una mejor comprensión de los datos recolectados, se van a analizar e interpretar los resultados de la tabla 12, por la división de la suplementación (probiótico y simbiótico) y su efecto en las toxinas urémicas.

En los artículos referidos a la suplementación con probióticos tienen efectos contrarios. El autor Borges et al., (2018) tiene como suplemento una combinación de probióticos con *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacteria longum*. Entre sus resultados menciona que luego de la administración del tratamiento hay un aumento importante en la IS sérica y las otras toxinas p-CS e IAA no mostraron cambiar sus valores, sino mantienen estos valores estadísticamente estables. Por otro lado, De Mauri et al., (2022) concluye que una dieta baja en proteínas suplementada con probióticos previene el incremento de los niveles séricos de IS, muestra una tendencia a la reducción de p-CS. Tiene entre su combinación de probióticos *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus reuteri* y maltodextrina, la cual esta última se clasifica entre prebiótico.

Igualmente, esta premisa tiene similitud con un estudio donde se menciona que los probióticos por sí solos no lograron remodelar la microbiota en la ERC, mientras que una combinación de probióticos, principalmente *Lactobacillus* o *Bifidobacterium* spp., y prebióticos, principalmente fructooligosacáridos (FOS), redujeron con éxito la sobrecarga de toxina urémica (Simeoni et al., 2019)

Por lo que se refiere a la suplementación simbiótica, NATUREN G está formado por una mezcla de *Lactobacilos* y *Bifidobacterias*, FOS e inulina como prebióticos, en el grupo tratado con simbióticos se evidenció una disminución significativa en el IS libre en suero. El pCS (tanto en forma total como libre) e IS total mostraron de manera similar una tendencia hacia la reducción después del tratamiento, sin lograr significación estadística (Cosola et al., 2021). Vale la pena observar que las formas libres de las toxinas urémicas deben considerarse el verdadero objetivo de estas estrategias, ya que las toxinas urémicas circulan principalmente

unidas a la albúmina, siendo las fracciones libres las formas biológicamente activas (Abad et al., 2016).

En esta revisión sistemática, el artículo de Rossi et al., (2016) con SYNERGY, tuvo una importante reducción en la concentración sérica de pCS de 14  $\mu$  mol/L (una reducción del 13 %), como también las concentraciones séricas de pCS y IS totales y libres. Redujo el IS total y la pCS y TMAO no tuvieron cambios significativos entre los dos grupos, pero si se toma en cuenta toda la población a tratar, se evidenciaría una en la dinámica de IS y TMAO (Mitrović et al., 2023).

Por otro lado, SYNERGY II con una composición de 9 cepas de 3 géneros diferentes *Bifidobacteria*, *Lactobacillus* y *Streptococcus* y fibra de almidón de alta resistencia, no obtuvo diferencia entre los grupos y las toxinas urémicas libres y totales (McFarlane et al., 2021), se puede respaldar con un metanálisis actual de McFarlane et al., (2019) que no informó ningún efecto sobre IS y PCS después de la suplementación. Mientras que SYNERGY, si tuvo disminución de IS sérica e IS y pCS total y libre (Rossi et al., 2016), estableciéndose como el primer artículo con la estructura SYNERGY y compartiendo bases del suplemento como lo son las 9 cepas de *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* y *Streptococcus*.

Además del SYNERGY, 2 artículos más tienen similitudes en la composición del suplemento simbiótico, estos en conjunto presentan géneros de *Lactobacillus* y *Bifidobacteria*, unidos con el prebiótico inulina.(Cosola et al., 2021; Mitrović et al., 2023; Rossi et al., 2016). Todos generando un efecto positivo en la disminución de alguna toxina urémica. Por lo tanto, es posible que la formulación, la dosis y la duración del tratamiento de prebióticos y probióticos sean fundamentales para inducir cambios en las concentraciones de toxina urémica.

Al igual que Borges et al., (2018), la investigación de Mirzaeian et al., (2020) existió un incremento de los niveles séricos de IS después del tratamiento, lo que se menciona que puede ser consecuencia del aumento de la permeabilidad de la pared intestinal, permitiendo mayores difusiones de las toxinas urémicas del lumen de la microbiota intestinal al sistema circulatorio. No se evidencian más estudios aparte de los dos mencionados en esta revisión que muestren una causa específica o tengan parecido en el incremento. De igual modo, la PAG es una toxina urémica la cual no es muy estudiada, por esta razón no se analiza ni se dispone de información para mostrar efectos de esta.

**CAPÍTULO VI**  
**CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## 6.1 CONCLUSIONES

En el actual capítulo se abarcan las conclusiones que se obtienen luego de la revisión sistemática con sus respectivos análisis y de acuerdo con los objetivos de esta investigación, tanto el general como los específicos.

Esta revisión sistemática concluye que, si existe efecto en la suplementación de simbióticos sobre las toxinas urémicas en personas con ERC, hay una disminución más evidenciada de pCS y IS séricos, No existen efectos en la suplementación con probióticos y simbióticos sobre los marcadores inflamatorios en pacientes con ERC.

Las características sociodemográficas de la muestra estudiada son variables, se establecen edades desde los 51 a los 70 años, con una muestra total de 294 adultos, con porcentajes de sexo de 35,67% (104) femenino y 64,29% (189) masculino. Entre estadíos III, IV y V. Residen en los países Brasil (1), Italia (2), Australia (2), Serbia (1) e Irán (1).

La composición de los suplementos se basa en la repetición de cepas como *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* y *Streptococcus*, principalmente las dos primeras, que tienen respaldo de ser los microorganismos diana del tratamiento en pacientes con ERC. En caso de los prebióticos inulina y galacto y oligofruktosa favorecen el desarrollo de las *Bifidobacterias*, bacterias clave para la función de barrera en la mucosa intestinal. Las dosis son relativamente variadas por esta razón las cantidades fueron de suma dificultad compararlas. teniendo desde dosis en gramos, UFC, dosis hasta en cápsula y la duración va desde 1 mes y medio a 1 año.

Ninguna evidencia sugirió que la suplementación con probióticos y simbióticos tuvieran impactos significativos en la reducción la proteína C reactiva, la creatinina, la urea, la IL.-6 y TNF- $\alpha$ , en pacientes con ERC, debido a que la gran parte de los artículos consultados no



presentan diferencias en los marcadores inflamatorios. También, son necesarios más estudios detallados para verificar el efecto que tiene el ácido ascórbico junto con la suplementación simbiótica en la PCR. Por lo tanto, la terapia con probióticos y simbióticos debe elegirse con precaución.

Se descubre el efecto de la suplementación simbióticos sobre los niveles de los marcadores inflamatorios en pacientes con ERC, encontramos una reducción significativa en los niveles pCS e IS séricos, generalmente con la combinación de *Lactobacillus*, *Bifidobacterias* e inulina. Es probable que la formulación, las dosis y la duración del tratamiento de la suplementación de prebióticos y probióticos sean indispensables para influir en los cambios de los niveles de las toxinas urémicas. Se necesitan más evidencia sobre la influencia sobre los marcadores inflamatorios IAA, TMAO y PAG. No se puede concluir que exista un efecto de la suplementación sola de probiótico por dos razones, siendo la primera la poca información en los artículos incluidos y la segunda que el artículo con efecto en las toxinas presenta un prebiótico como acompañamiento.

Factores como la diversidad de cepas, heterogeneidad de las poblaciones, estadíos y tratamiento de sustitución, tamaño de muestra limitado, diferentes diseños experimentales, diferentes períodos de tratamiento, entre otros, dificultan la comparación de los estudios.

Aunque nuestros resultados combinados indicaron que las heterogeneidades se consideraron altas en la evaluación de los biomarcadores de inflamación entre los estudios, informamos este resultado y recomendamos más estudios de alta calidad con consenso sobre la metodología para resolver estos resultados inconsistentes.

## 6.2 RECOMENDACIONES

En este último apartado se proponen recomendaciones para futuras investigaciones basadas en algunas limitantes, criterios de exclusión o vacíos observados en la investigación:

- Realizar investigaciones enfocadas a los efectos que puede generar la vitamina E junto con la suplementación simbiótico, prebiótica y/o probiótica en la ERC.
- Crear estudios metabolómicos y de microbioma más detallados para comprender mejor el efecto de la terapia simbiótica y probiótica en los microorganismos, la pared intestinal y su función de impermeabilidad.
- Ejecutar estudios con dietas controladas a gran escala, a largo plazo y con educación nutricional en cada uno de los estudios, para conocer el impacto que puede generar el conjunto de la suplementación y una determinada dieta.
- Efectuar más estudios que sean aleatorios controlados con el objetivo de tener una mayor oportunidad para comparar o contrastar la información requerida.
- Abordar en otros estudios un enfoque en donde se determine el efecto en cada uno de los tratamientos de sustitución.
- Enfocar los estudios a un estadio de la enfermedad específico, como al sexo, edad, raza y nivel socioeconómico, para de este modo delimitar más el efecto de la suplementación en cada uno de estos factores y tener comparaciones y futuras soluciones e innovaciones para el tema de la microbiota intestinal y la suplementación.

## **BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFÍA TEÓRICA

Abad, S., Vega, A., Quiroga, B., Arroyo, D., Panizo, N., Reque, J. E., & López-Gómez, J.

M. (2016). Toxinas unidas a proteínas: Valor añadido en su eliminación con altos volúmenes convectivos. *Nefrología*, *36*(6), 637-642.

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.05.013>

Al Khodor, S., & Shatat, I. F. (2017). Gut microbiome and kidney disease: A bidirectional relationship. *Pediatric Nephrology*, *32*(6), 921-931. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3392-7>

Álvarez, J., Fernández Real, J. M., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J. M., Saenz de Pipaon, M., & Sanz, Y. (2021). Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*, *44*(7), 519-535. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>

*ANALISIS DE LA SITUACION DE LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA EN EL PERU*

*(1).pdf*. (s. f.). Recuperado 4 de mayo de 2023, de

[https://www.spn.pe/archivos/ANALISIS%20DE%20LA%20SITUACION%20DE%20LA%20ENFERMEDAD%20RENAL%20CRONICA%20EN%20%20EL%20PERU%20\(1\).pdf](https://www.spn.pe/archivos/ANALISIS%20DE%20LA%20SITUACION%20DE%20LA%20ENFERMEDAD%20RENAL%20CRONICA%20EN%20%20EL%20PERU%20(1).pdf)

Andersson, A. F., Lindberg, M., Jakobsson, H., Bäckhed, F., Nyrén, P., & Engstrand, L.

(2008). Comparative Analysis of Human Gut Microbiota by Barcoded Pyrosequencing. *PLoS ONE*, *3*(7), e2836.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002836>

Andoh, A., Tsujikawa, T., & Fujiyama, Y. (2003). Role of dietary fiber and short-chain fatty acids in the colon. *Current Pharmaceutical Design*, *9*(4), 347-358.

<https://doi.org/10.2174/1381612033391973>

- Arboleya, S., Sánchez, B., Milani, C., Duranti, S., Solís, G., Fernández, N., de los Reyes-Gavilán, C. G., Ventura, M., Margolles, A., & Gueimonde, M. (2015). Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *The Journal of Pediatrics*, *166*(3), 538-544. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.09.041>
- Arenas Jiménez, M. D., Martin-Gómez, M. A., Carrero, J. J., & Ruiz Cantero, M. T. (2018). La nefrología desde una perspectiva de género. *Nefrología*, *38*(5), 463-465. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.04.001>
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. R., Fernandes, G. R., Tap, J., Bruls, T., Batto, J.-M., Bertalan, M., Borrueal, N., Casellas, F., Fernandez, L., Gautier, L., Hansen, T., Hattori, M., Hayashi, T., Kleerebezem, M., ... Bork, P. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, *473*(7346), 174-180. <https://doi.org/10.1038/nature09944>
- Bäckhed, F., Fraser, C. M., Ringel, Y., Sanders, M. E., Sartor, R. B., Sherman, P. M., Versalovic, J., Young, V., & Finlay, B. B. (2012). Defining a Healthy Human Gut Microbiome: Current Concepts, Future Directions, and Clinical Applications. *Cell Host & Microbe*, *12*(5), 611-622. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.10.012>
- Bammens, B., Verbeke, K., Vanrenterghem, Y., & Evenepoel, P. (2003). Evidence for impaired assimilation of protein in chronic renal failure. *Kidney International*, *64*(6), 2196-2203. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00314.x>
- Bastos, M. G., & Kirsztajn, G. M. (2011). Chronic kidney disease: Importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *Jornal Brasileiro De Nefrologia: 'Orgao Oficial De Sociedades Brasileira E Latino-Americana De Nefrologia*, *33*(1), 93-108.

- Be, V., Lm, I., T, L., S, H., & Bm, I. (2008). Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 19(1).  
<https://doi.org/10.1681/ASN.2007020252>
- Black, S., Kushner, I., & Samols, D. (2004). C-reactive Protein. *The Journal of Biological Chemistry*, 279(47), 48487-48490. <https://doi.org/10.1074/jbc.R400025200>
- Borges, N. A., Barros, A. F., Nakao, L. S., Dolenga, C. J., Fouque, D., & Mafra, D. (2016). Protein-Bound Uremic Toxins from Gut Microbiota and Inflammatory Markers in Chronic Kidney Disease. *Journal of Renal Nutrition*, 26(6), 396-400.  
<https://doi.org/10.1053/j.jrn.2016.07.005>
- Borges, N. A., Carmo, F. L., Stockler-Pinto, M. B., de Brito, J. S., Dolenga, C. J., Ferreira, D. C., Nakao, L. S., Rosado, A., Fouque, D., & Mafra, D. (2018). Probiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *Journal of Renal Nutrition: The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 28(1), 28-36.  
<https://doi.org/10.1053/j.jrn.2017.06.010>
- Calderón-González, C., & García-Fernández, N. (2011). Enfermedad renal crónica: Clasificación, etiopatogenia y factores pronósticos. *Medicine*, 10(79), 5364-5369.  
[https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(11\)70105-6](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(11)70105-6)
- Cani, P. D., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A. M., Delzenne, N. M., & Burcelin, R. (2008). Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, 57(6), 1470-1481. <https://doi.org/10.2337/db07-1403>

*Carga de Enfermedades Renales—OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud.*

(s. f.). Recuperado 2 de febrero de 2023, de <https://www.paho.org/es/enlace/carga-enfermedades-renales>

Castañeda Guillot, C. (2018). Microbiota intestinal y salud infantil. *Revista Cubana de Pediatría*, 90(1), 94-110.

*Causes of Chronic Kidney Disease—NIDDK.* (s. f.). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Recuperado 3 de marzo de 2023, de <https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/chronic-kidney-disease-ckd/causes>

Chen, C., Wang, J., Li, J., Zhang, W., & Ou, S. (2023a). Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for Patients on Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Renal Nutrition*, 33(1), 126-139. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2022.04.001>

Chen, C., Wang, J., Li, J., Zhang, W., & Ou, S. (2023b). Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for Patients on Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Renal Nutrition*, 33(1), 126-139. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2022.04.001>

*Chronic Kidney Disease in the United States, 2021.* (2022, agosto 2).

<https://www.cdc.gov/kidneydisease/publications-resources/ckd-national-facts.html>

*Chronic Kidney Disease in the United States, 2023.* (2023, junio 26).

<https://www.cdc.gov/kidneydisease/publications-resources/ckd-national-facts.html>

Cigarran Guldris, S., González Parra, E., Cases Amenós, A., Cigarran Guldris, S., González Parra, E., & Cases Amenós, A. (2017). Microbiota intestinal en la enfermedad renal

crónica. *Nefrología (Madrid)*, 37(1), 9-19.

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.05.008>

- Collaborators, G. 2013 M. and C. of D. (2015). Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 385(9963), 117. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2)
- Cosola, C., Rocchetti, M. T., di Bari, I., Acquaviva, P. M., Maranzano, V., Corciulo, S., Di Ciaula, A., Di Palo, D. M., La Forgia, F. M., Fontana, S., De Angelis, M., Portincasa, P., & Gesualdo, L. (2021). An Innovative Synbiotic Formulation Decreases Free Serum Indoxyl Sulfate, Small Intestine Permeability and Ameliorates Gastrointestinal Symptoms in a Randomized Pilot Trial in Stage IIIb-IV CKD Patients. *Toxins*, 13(5), 334. <https://doi.org/10.3390/toxins13050334>
- Crews, D. C., Bello, A. K., & Saadi, G. (2019). Carga, acceso y disparidades en enfermedad renal. *Revista de nefrología, diálisis y transplante*, 39(01), 1-11.
- CCSS. (2014). Factores asociados a Enfermedad Renal Crónica, Región Chorotega. CCSS.
- De Mauri, A., Carrera, D., Bagnati, M., Rolla, R., Vidali, M., Chiarinotti, D., Pane, M., Amoruso, A., & Del Piano, M. (2022a). Probiotics-Supplemented Low-Protein Diet for Microbiota Modulation in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease (ProLowCKD): Results from a Placebo-Controlled Randomized Trial. *Nutrients*, 14(8), 1637. <https://doi.org/10.3390/nu14081637>
- Dou, L., Sallée, M., Cerini, C., Poitevin, S., Gondouin, B., Jourde-Chiche, N., Fallague, K., Brunet, P., Calaf, R., Dussol, B., Mallet, B., Dignat-George, F., & Burtey, S. (2015). The Cardiovascular Effect of the Uremic Solute Indole-3 Acetic Acid.



*Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 26(4), 876-887.

<https://doi.org/10.1681/ASN.2013121283>

*Enfermedad Renal Crónica | Nefrología al día*. (s. f.). Recuperado 4 de marzo de 2023, de

<http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-enfermedad-renal-cronica-136>

*Enfermedad renal crónica—Trastornos urogenitales*. (s. f.). Manual MSD versión para

profesionales. Recuperado 3 de marzo de 2023, de

<https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-urogenitales/enfermedad-renal-cr%C3%B3nica/enfermedad-renal-cr%C3%B3nica>

*Enfermedades no transmisibles—OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud*.

(s. f.). Recuperado 4 de mayo de 2023, de

<https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-no-transmisibles>

F, B., J, R., Y, P., Q, F., H, J., P, K.-D., Y, L., Y, X., H, X., H, Z., Mt, K., J, Z., J, L., L, X.,

J, A.-A., D, Z., Ys, L., D, K., C, C., ... J, W. (2015). Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host & Microbe*,

17(5). <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.004>

Fagundes, R. A. B., Soder, T. F., Grokoski, K. C., Benetti, F., & Mendes, R. H. (2018).

Probiotics in the treatment of chronic kidney disease: A systematic review. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 40(3), 278-286. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-3931>

Frank, D. N., St. Amand, A. L., Feldman, R. A., Boedeker, E. C., Harpaz, N., & Pace, N. R.

(2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(34), 13780-13785.

<https://doi.org/10.1073/pnas.0706625104>

García-Montemayor, V., Mier, M. V. P. R. de, Peregrín, C. M., & Martín-Malo, R. O. L. y A. (2019). Enfermedades renales. Concepto, clasificación, etiopatogenia, síndromes renales y estrategia diagnóstica. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(79), 4651-4661.

<https://doi.org/10.1016/j.med.2019.05.019>

*Generalidades sobre la enfermedad quística renal—Trastornos urogenitales.* (s. f.).

Manual MSD versión para profesionales. Recuperado 3 de marzo de 2023, de

<https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-urogenitales/enfermedad-qu%C3%ADstica-renal/generalidades-sobre-la-enfermedad-qu%C3%ADstica-renal>

Gillespie, J. J., Wattam, A. R., Cammer, S. A., Gabbard, J. L., Shukla, M. P., Dalay, O., Driscoll, T., Hix, D., Mane, S. P., Mao, C., Nordberg, E. K., Scott, M., Schulman, J. R., Snyder, E. E., Sullivan, D. E., Wang, C., Warren, A., Williams, K. P., Xue, T., ... Sobral, B. W. (2011). PATRIC: The Comprehensive Bacterial Bioinformatics Resource with a Focus on Human Pathogenic Species. *Infection and Immunity*, 79(11), 4286. <https://doi.org/10.1128/IAI.00207-11>

Gorostidi, M., Santamaría, R., Alcázar, R., Fernández-Fresnedo, G., Galcerán, J. M., Goicoechea, M., Oliveras, A., Portolés, J., Rubio, E., Segura, J., Aranda, P., de Francisco, A. L. M., Del Pino, M. D., Fernández-Vega, F., Górriz, J. L., Luño, J., Marín, R., Martínez, I., Martínez-Castelao, A., ... Ruilope, L. M. (2014). Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nefrología: Publicación Oficial De La Sociedad Española Nefrología*, 34(3), 302-316.

<https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12464>

- Gr, A., Pj, R., S, F., Js, M., D, O., J, D., & G, M. (2014). Change in prevalence of chronic kidney disease in England over time: Comparison of nationally representative cross-sectional surveys from 2003 to 2010. *BMJ Open*, 4(9).  
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005480>
- Guarner, F. (2007). Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutrición Hospitalaria*, 22, 14-19.
- Hallan, S. I., Øvrehus, M. A., Romundstad, S., Rifkin, D., Langhammer, A., Stevens, P. E., & Ix, J. H. (2016). Long-term trends in the prevalence of chronic kidney disease and the influence of cardiovascular risk factors in Norway. *Kidney International*, 90(3), 665-673. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.04.012>
- Heydari, Z., Rahaie, M., Alizadeh, A. M., Agah, S., Khalighfard, S., & Bahmani, S. (2019). Effects of Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium bifidum Probiotics on the Expression of MicroRNAs 135b, 26b, 18a and 155, and Their Involving Genes in Mice Colon Cancer. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 11(4), 1155-1162.  
<https://doi.org/10.1007/s12602-018-9478-8>
- Hill, N. R., Fatoba, S. T., Oke, J. L., Hirst, J. A., O'Callaghan, C. A., Lasserson, D. S., & Hobbs, F. D. R. (2016). Global Prevalence of Chronic Kidney Disease—A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*, 11(7), e0158765.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>
- Hosseini, E., Grootaert, C., Verstraete, W., & Van de Wiele, T. (2011). Propionate as a health-promoting microbial metabolite in the human gut. *Nutrition Reviews*, 69(5), 245-258. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2011.00388.x>

- Hosseinpahan, F., Kasraei, F., Nassiri, A. A., & Azizi, F. (2009). High prevalence of chronic kidney disease in Iran: A large population-based study. *BMC Public Health*, 9, 44. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-44>
- Houkpatin, H. O., Harris, S., Fraser, S. D. S., Day, J., Mindell, J. S., Taal, M. W., O'Donoghue, D., & Roderick, P. J. (2020). Prevalence of chronic kidney disease in adults in England: Comparison of nationally representative cross-sectional surveys from 2003 to 2016. *BMJ Open*, 10(8), e038423. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038423>
- Iannitti, T., & Palmieri, B. (2010). Therapeutical use of probiotic formulations in clinical practice. *Clinical Nutrition*, 29(6), 701-725. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.05.004>
- Icaza-Chávez, M. E. (2013). Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista de Gastroenterología de México*, 78(4), 240-248. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.04.004>
- Islam, S. U. (2016). Clinical Uses of Probiotics. *Medicine*, 95(5), e2658. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002658>
- Iwashita, Y., Ohya, M., Yashiro, M., Sonou, T., Kawakami, K., Nakashima, Y., Yano, T., Iwashita, Y., Mima, T., Negi, S., Kubo, K., Tomoda, K., Odamaki, T., & Shigematsu, T. (2018). Dietary Changes Involving *Bifidobacterium longum* and Other Nutrients Delays Chronic Kidney Disease Progression. *American Journal of Nephrology*, 47(5), 325-332. <https://doi.org/10.1159/000488947>
- Jager, K. J., Kovesdy, C., Langham, R., Rosenberg, M., Jha, V., & Zoccali, C. (2019). A single number for advocacy and communication—Worldwide more than 850

- million individuals have kidney diseases. *Kidney International*, *96*(5), 1048-1050.  
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.07.012>
- Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Reddy, D. N. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, *21*(29), 8787-8803. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
- Jha, V., & Modi, G. K. (2018). Getting to know the enemy better—The global burden of chronic kidney disease. *Kidney International*, *94*(3), 462-464.  
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.05.009>
- Jia, L., Jia, Q., Yang, J., Jia, R., & Zhang, H. (2018a). Efficacy of Probiotics Supplementation On Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney and Blood Pressure Research*, *43*(5), 1623-1635.  
<https://doi.org/10.1159/000494677>
- Jialal, I., Devaraj, S., & Venugopal, S. K. (2004). C-reactive protein: Risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, *44*(1), 6-11.  
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000130484.20501.df>
- Kasper, S. H., Morell-Perez, C., Wyche, T. P., Sana, T. R., Lieberman, L. A., & Hett, E. C. (2020). Colorectal cancer-associated anaerobic bacteria proliferate in tumor spheroids and alter the microenvironment. *Scientific Reports*, *10*(1), 5321.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-62139-z>
- Kassebaum, N. J., Arora, M., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., Brown, J., Carter, A., Casey, D. C., Charlson, F. J., Coates, M. M., Coggeshall, M., Cornaby, L., Dandona, L., Dicker, D. J., Erskine, H. E., Ferrari, A. J., Fitzmaurice, C., Foreman, K., Forouzanfar, M. H., Fullman, N., ... Murray, C. J. L. (2016). Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and

healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 388(10053), 1603-1658.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31460-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31460-X)

*Kidney Disease Statistics for the United States / NIDDK.* (s. f.). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Recuperado 11 de febrero de 2023, de <https://www.niddk.nih.gov/health-information/health-statistics/kidney-disease>

Koppe, L., Mafra, D., & Fouque, D. (2015a). Probiotics and chronic kidney disease. *Kidney International*, 88(5), 958-966. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.255>

*La Enfermedad Renal Crónica.* (2016, enero 4). National Kidney Foundation.

<https://www.kidney.org/node/25520>

Lai, S., Molfino, A., Testorio, M., Perrotta, A. M., Currado, A., Pintus, G., Pietrucci, D., Unida, V., La Rocca, D., Biocca, S., & Desideri, A. (2019). Effect of Low-Protein Diet and Inulin on Microbiota and Clinical Parameters in Patients with Chronic Kidney Disease. *Nutrients*, 11(12), Article 12. <https://doi.org/10.3390/nu11123006>

Lau, W. L., & Vaziri, N. D. (2017). Urea, a true uremic toxin: The empire strikes back. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 131(1), 3-12.

<https://doi.org/10.1042/CS20160203>

Levy, M., Kolodziejczyk, A. A., Thaiss, C. A., & Elinav, E. (2017). Dysbiosis and the immune system. *Nature Reviews. Immunology*, 17(4), 219-232.

<https://doi.org/10.1038/nri.2017.7>

Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S., & Gordon, J. I. (2006). Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 444(7122), 1022-1023.

<https://doi.org/10.1038/4441022a>

- Liu, X., Zhai, T., Ma, R., Luo, C., Wang, H., & Liu, L. (2018). Effects of uric acid-lowering therapy on the progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Renal Failure*, *40*(1), 289-297.  
<https://doi.org/10.1080/0886022X.2018.1456463>
- Liyanage, T., Toyama, T., Hockham, C., Ninomiya, T., Perkovic, V., Woodward, M., Fukagawa, M., Matsushita, K., Praditpornsilpa, K., Hooi, L. S., Iseki, K., Lin, M.-Y., Stirnadel-Farrant, H. A., Jha, V., & Jun, M. (2022). Prevalence of chronic kidney disease in Asia: A systematic review and analysis. *BMJ Global Health*, *7*(1), e007525. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-007525>
- Los componentes de la dieta y su influencia en la microbiota intestinal en personas con enfermedad renal crónica. (2019, marzo 15). *Fundación Iberoamericana de Nutrición*. <https://www.finut.org/los-componentes-de-la-dieta-y-su-influencia-en-la-microbiota-intestinal-en-personas-con-enfermedad-renal-cronica/>
- Mafra, D., & Fouque, D. (2015). Gut microbiota and inflammation in chronic kidney disease patients. *Clinical Kidney Journal*, *8*(3), 332-334.  
<https://doi.org/10.1093/ckj/sfv026>
- Mair, R. D., Sirich, T. L., Plummer, N. S., & Meyer, T. W. (2018). Characteristics of Colon-Derived Uremic Solutes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, *13*(9), 1398. <https://doi.org/10.2215/CJN.03150318>
- Martínez, P. (2014, febrero 18). Los Probióticos, Prebióticos y Simbióticos. *Herbolario Casa Pià*. <https://www.casapia.com/blog/complementos-nutricionales/los-probioticos-prebioticos-y-simbioticos-desde-las-primeras-observaciones-por-elie-metchnikoff-por-pascual-martinez.html>

- McFarlane, C., Krishnasamy, R., Stanton, T., Savill, E., Snelson, M., Mihala, G., Kelly, J. T., Morrison, M., Johnson, D. W., & Campbell, K. L. (2021). Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology II (SYNERGY II): A Feasibility Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, *13*(12), 4481.  
<https://doi.org/10.3390/nu13124481>
- McFarlane, C., Ramos, C. I., Johnson, D. W., & Campbell, K. L. (2019a). Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Renal Nutrition*, *29*(3), 209-220.  
<https://doi.org/10.1053/j.jrn.2018.08.008>
- Microbiota, Probióticos, Prebióticos y Simbióticos / Pediatría integral*. (2015, septiembre 4). <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-06/microbiota-probioticos-prebioticos-y-simbioticos/>
- Milani, C., Duranti, S., Bottacini, F., Casey, E., Turrone, F., Mahony, J., Belzer, C., Delgado Palacio, S., Arboleya Montes, S., Mancabelli, L., Lugli, G. A., Rodriguez, J. M., Bode, L., de Vos, W., Gueimonde, M., Margolles, A., van Sinderen, D., & Ventura, M. (2017). The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, *81*(4), e00036-17.  
<https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17>
- Mills, K. T., Xu, Y., Zhang, W., Bundy, J. D., Chen, C.-S., Kelly, T. N., Chen, J., & He, J. (2015). A systematic analysis of world-wide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney International*, *88*(5), 950.  
<https://doi.org/10.1038/ki.2015.230>



- Mirzaeian, S., Saraf-Bank, S., Entezari, M. H., Hekmatdoost, A., Feizi, A., & Atapour, A. (2020). 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. *Nutrition*, 73, 110713. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110713>
- Mitchell, C., & <https://www.facebook.com/pahowho>. (2014, marzo 11). *OPS/OMS / Crece el número de enfermos renales entre los mayores de 60 años con diabetes e hipertensión*. Pan American Health Organization / World Health Organization. [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=9379:2014-kidney-disease-rising-among-seniors-diabetes-hypertension&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9379:2014-kidney-disease-rising-among-seniors-diabetes-hypertension&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0)
- Mitrović, M., Stanković-Popović, V., Tolinački, M., Golić, N., Bajić, S. S., Veljović, K., Nastasijević, B., Soldatović, I., Svorcan, P., & Dimković, N. (2023). 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. *Journal of Renal Nutrition*, 33(2), 278-288. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2022.07.008>
- Montalto, M., D'Onofrio, F., Gallo, A., Cazzato, A., & Gasbarrini, G. (2009). Intestinal microbiota and its functions. *Digestive and Liver Disease Supplements*, 3(2), 30-34. [https://doi.org/10.1016/S1594-5804\(09\)60016-4](https://doi.org/10.1016/S1594-5804(09)60016-4)
- Motojima, M., Hosokawa, A., Yamato, H., Muraki, T., & Yoshioka, T. (2002). Uraemic toxins induce proximal tubular injury via organic anion transporter 1-mediated uptake. *British Journal of Pharmacology*, 135(2), 555. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704482>

- Munguía-Miranda, C., & Paniagua-Sierra, J. R. (2017). Biomarcadores en enfermedad renal crónica\*. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 55, 143-150.
- Murphy, D., McCulloch, C. E., Lin, F., Banerjee, T., Bragg-Gresham, J. L., Eberhardt, M. S., Morgenstern, H., Pavkov, M. E., Saran, R., Powe, N. R., Hsu, C.-Y., & Centers for Disease Control and Prevention Chronic Kidney Disease Surveillance Team. (2016). Trends in Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *Annals of Internal Medicine*, 165(7), 473-481. <https://doi.org/10.7326/M16-0273>
- Nd, V., Yy, Z., & Mv, P. (2016). Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: The nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 31(5). <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv095>
- Norris, K., & Nissenson, A. R. (2008). Race, gender, and socioeconomic disparities in CKD in the United States. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 19(7), 1261-1270. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008030276>
- O'Hara, A. M., & Shanahan, F. (2006). The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Reports*, 7(7), 688-693. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400731>
- Panadero, E. B., Fontao, S. M., Priego, A. R., Egado, J., & Parra, E. G. (2017). Bisfenol (A) una toxina a tener en cuenta en el enfermo renal en hemodiálisis. *Revista Colombiana de Nefrología*, 4(1), Article 1. <https://doi.org/10.22265/acnef.4.1.256>
- Pepys, M. B., & Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: A critical update. *The Journal of Clinical Investigation*, 111(12), 1805-1812. <https://doi.org/10.1172/JCI18921>

*Pilot study of probiotic dietary supplementation for promoting healthy kidney function in patients with chronic kidney disease* | SpringerLink. (s. f.). Recuperado 26 de agosto

de 2023, de <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-010-0059-9>

*Probióticos, Prebióticos y Simbióticos*. (s. f.). Recuperado 26 de agosto de 2023, de

[https://www.ibcrosario.com.ar/articulos/propresimbioticos\\_2016.html](https://www.ibcrosario.com.ar/articulos/propresimbioticos_2016.html)

*Productos simbióticos: Beneficios y modos de acción*. (s. f.). Recuperado 2 de marzo de

2023, de <https://www.normon.com/articulo-blog/productos-simbioticos-beneficios-y-modos-de-accion>

R, G.-H., A, M.-C., S, A., JI, G., E, M., & undefined. (2013). [Treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease. Grupo de Trabajo para el

Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica]. *Medicina Clinica*, 142(2), 85.e1-10.

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.10.011>

R, V., U, B., P, B., G, C., G, G., & J, J. (2008). A bench to bedside view of uremic toxins.

*Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 19(5).

<https://doi.org/10.1681/ASN.2007121377>

Ranganathan, N., Friedman, E. A., Tam, P., Rao, V., Ranganathan, P., & Dheer, R. (2009).

Probiotic dietary supplementation in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease: A 6-month pilot scale trial in Canada. *Current Medical Research and*

*Opinion*, 25(8), 1919-1930. <https://doi.org/10.1185/03007990903069249>

Rautava, S., Luoto, R., Salminen, S., & Isolauri, E. (2012). Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nature Reviews.*

*Gastroenterology & Hepatology*, 9(10), 565-576.

<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.144>

Rd, M., Tl, S., Ns, P., & Tw, M. (2018). Characteristics of Colon-Derived Uremic Solutes.

*Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 13(9).

<https://doi.org/10.2215/CJN.03150318>

Robles-Osorio, M. L., & Sabath, E. (2016). Disparidad social, factores de riesgo y

enfermedad renal crónica. *Nefrología*, 36(5), 577-579.

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.05.004>

Rojo, D., Méndez-García, C., Raczkowska, B. A., Bargiela, R., Moya, A., Ferrer, M., &

Barbas, C. (2017). Exploring the human microbiome from multiple perspectives:

Factors altering its composition and function. *FEMS Microbiology Reviews*, 41(4),

453-478. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuw046>

Rosas, M. R. (2011). Inmunonutrición. Probióticos, prebióticos y simbióticos. *Offarm*,

30(4), 54-59.

Rossi, M., Johnson, D. W., Morrison, M., Pascoe, E. M., Coombes, J. S., Forbes, J. M.,

Szeto, C.-C., McWhinney, B. C., Ungerer, J. P. J., & Campbell, K. L. (2016).

Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A  
Randomized Trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology :*

*CJASN*, 11(2), 223-231. <https://doi.org/10.2215/CJN.05240515>

Salinas de Reigosa, B. (2013). Microbiota intestinal: Clave de la salud. *Salus*, 17(2), 3-5.

Salonen, A., Lahti, L., Salojärvi, J., Holtrop, G., Korpela, K., Duncan, S. H., Date, P.,

Farquharson, F., Johnstone, A. M., Lobley, G. E., Louis, P., Flint, H. J., & de Vos,

W. M. (2014). Impact of diet and individual variation on intestinal microbiota

composition and fermentation products in obese men. *The ISME Journal*, 8(11),

Article 11. <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.63>

- Sánchez, M. T., Ruiz, M. A., & Morales, M. E. (2015). Microorganismos probióticos y salud. *Ars Pharmaceutica (Internet)*, *56*(1), 45-59. <https://doi.org/10.4321/S2340-98942015000100007>
- Sanders, M. E., Merenstein, D. J., Reid, G., Gibson, G. R., & Rastall, R. A. (2019). Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: From biology to the clinic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *16*(10), Article 10. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0173-3>
- Scheller, J., Chalaris, A., Schmidt-Arras, D., & Rose-John, S. (2011). The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochimica Et Biophysica Acta*, *1813*(5), 878-888. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.01.034>
- Schippa, S., & Conte, M. P. (2014). Dysbiotic Events in Gut Microbiota: Impact on Human Health. *Nutrients*, *6*(12), 5786-5805. <https://doi.org/10.3390/nu6125786>
- Simeoni, M., Citraro, M. L., Cerantonio, A., Deodato, F., Provenzano, M., Cianfrone, P., Capria, M., Corrado, S., Libri, E., Comi, A., Pujia, A., Abenavoli, L., Andreucci, M., Cocchi, M., Montalcini, T., & Fuiano, G. (2019). An open-label, randomized, placebo-controlled study on the effectiveness of a novel probiotics administration protocol (ProbiotiCKD) in patients with mild renal insufficiency (stage 3a of CKD). *European Journal of Nutrition*, *58*(5), 2145-2156. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1785-z>
- Stenvinkel, P., Ketteler, M., Johnson, R. J., Lindholm, B., Pecoits-Filho, R., Riella, M., Heimbürger, O., Cederholm, T., & Girndt, M. (2005). IL-10, IL-6, and TNF-alpha: Central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney International*, *67*(4), 1216-1233. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00200.x>

- Stürmer, E. S., Casasola, S., Gall, M. C., & Gall, M. C. (s. f.). *A importância dos probióticos na microbiota intestinal humana.*
- Suliman, M. E., & Stenvinkel, P. (2008). Contribution of inflammation to vascular disease in chronic kidney disease patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation: An Official Publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*, 19(3), 329-345.
- Swanson, K. S., Gibson, G. R., Hutkins, R., Reimer, R. A., Reid, G., Verbeke, K., Scott, K. P., Holscher, H. D., Azad, M. B., Delzenne, N. M., & Sanders, M. E. (2020). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17(11), 687-701. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0344-2>
- T, G., K, D. P., R, V., Fm, K., W, V. B., T, V. de W., F, V., M, S., M, J., Mm, C., M, V., & G, G. (2020). Gut microbiota generation of protein-bound uremic toxins and related metabolites is not altered at different stages of chronic kidney disease. *Kidney international*, 97(6). <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.01.028>
- Tao, S., Tao, S., Cheng, Y., Liu, J., Ma, L., & Fu, P. (2019). Effects of probiotic supplements on the progression of chronic kidney disease: A meta-analysis. *Nephrology*, 24(11), 1122-1130. <https://doi.org/10.1111/nep.13549>
- Thongprayoon, C., Kaewput, W., Hatch, S. T., Bathini, T., Sharma, K., Wijarnpreecha, K., Ungprasert, P., D'Costa, M., Mao, M. A., & Cheungpasitporn, W. (2019). Effects of Probiotics on Inflammation and Uremic Toxins Among Patients on Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestive Diseases and Sciences*, 64(2), 469-479. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5243-9>

- Vaziri, N. D. (2012a). CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: A major link to inflammation and uremic toxicity. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 21(6), 587-592.  
<https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e328358c8d5>
- Vaziri, N. D. (2012b). CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: A major link to inflammation and uremic toxicity. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 21(6), 587-592.  
<https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e328358c8d5>
- Viramontes-Hörner, D., Márquez-Sandoval, F., Martín-del-Campo, F., Vizmanos-Lamotte, B., Sandoval-Rodríguez, A., Armendáriz-Borunda, J., García-Bejarano, H., Renoirte-López, K., & García-García, G. (2015). Effect of a Symbiotic Gel (Lactobacillus acidophilus + Bifidobacterium lactis + Inulin) on Presence and Severity of Gastrointestinal Symptoms in Hemodialysis Patients. *Journal of Renal Nutrition*, 25(3), 284-291. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2014.09.008>
- Viveur, B. (s. f.). *Qué son los alimentos prebióticos*. Bon Viveur. Recuperado 26 de agosto de 2023, de <https://www.bonviveur.es/preguntas/que-son-los-alimentos-prebioticos>
- Wang, F., & Roy, S. (2017). Gut Homeostasis, Microbial Dysbiosis, and Opioids. *Toxicologic Pathology*, 45(1), 150-156. <https://doi.org/10.1177/0192623316679898>
- Weldegiorgis, M., & Woodward, M. (2020). The impact of hypertension on chronic kidney disease and end-stage renal disease is greater in men than women: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology*, 21(1), 506.  
<https://doi.org/10.1186/s12882-020-02151-7>

- Wong McClure, R., Cervantes Loaiza, M., Abarca Gómez, L., & Epidemiológica, C. C. de S. S. S. Á. de V. (2014). *Factores asociados a Enfermedad Renal Crónica, Región Chorotega*. <http://repositorio.binasss.sa.cr/xmlui/handle/20.500.11764/350>
- Wu, M.-J., Chang, C.-S., Cheng, C.-H., Chen, C.-H., Lee, W.-C., Hsu, Y.-H., Shu, K.-H., & Tang, M.-J. (2004). Colonic transit time in long-term dialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, *44*(2), 322-327.  
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.04.048>
- Xie, Y., Bowe, B., Mokdad, A. H., Xian, H., Yan, Y., Li, T., Maddukuri, G., Tsai, C.-Y., Floyd, T., & Al-Aly, Z. (2018). Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney International*, *94*(3), 567-581.  
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.04.011>
- Xing, Z., Gauldie, J., Cox, G., Baumann, H., Jordana, M., Lei, X. F., & Achong, M. K. (1998). IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *Journal of Clinical Investigation*, *101*(2), 311-320.
- Yinusa, A., Faezipour, M., & Faezipour, M. (2022). A Study on CKD Progression and Health Disparities Using System Dynamics Modeling. *Healthcare*, *10*(9), 1628.  
<https://doi.org/10.3390/healthcare10091628>
- Zamudio-Vázquez, V. P., Ramírez-Mayans, J. A., Toro-Monjaraz, E. M., Cervantes-Bustamante, R., Zárate-Mondragón, F., Montijo-Barrios, E., Cadena-León, J. F., Cázares-Méndez, J. M., Zamudio-Vázquez, V. P., Ramírez-Mayans, J. A., Toro-Monjaraz, E. M., Cervantes-Bustamante, R., Zárate-Mondragón, F., Montijo-Barrios, E., Cadena-León, J. F., & Cázares-Méndez, J. M. (2017). Importancia de la



microbiota gastrointestinal en pediatría. *Acta pediátrica de México*, 38(1), 49-62.

<https://doi.org/10.18233/apm1no1pp49-621323>

Zeisel, S. H., & Warriar, M. (2017). Trimethylamine N-Oxide, the Microbiome, and Heart and Kidney Disease. *Annual Review of Nutrition*, 37, 157-181.

<https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064732>

Zhang, W., He, J., Zhang, F., Huang, C., Wu, Y., Han, Y., Zhang, W., & Zhao, Y. (2013). Prognostic role of C-reactive protein and interleukin-6 in dialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Nephrology*, 26(2), 243-253.

<https://doi.org/10.5301/jn.5000169>

Zheng, H. J., Guo, J., Wang, Q., Wang, L., Wang, Y., Zhang, F., Huang, W.-J., Zhang, W., Liu, W. J., & Wang, Y. (2021). 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. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 61(4), 577-598.

<https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1740645>

## BIBLIOGRAFÍA – REVISIÓN SISTEMÁTICA

Borges, Natália A., Flávia L. Carmo, Milena B. Stockler-Pinto, Jessyca S. de Brito, Carla J. Dolenga, Dennis C. Ferreira, Lia S. Nakao, Alexandre Rosado, Denis Fouque, y Denise Mafra. «Probiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial». *Journal of Renal Nutrition: The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 28, n.º 1 (enero de 2018): 28-36. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2017.06.010>.

Cosola, Carmela, Maria Teresa Rocchetti, Ighli di Bari, Paola Maria Acquaviva, Valentina Maranzano, Simone Corciulo, Agostino Di Ciaula, et al. «An Innovative Synbiotic Formulation Decreases Free Serum Indoxyl Sulfate, Small Intestine Permeability and Ameliorates Gastrointestinal Symptoms in a Randomized Pilot Trial in Stage IIIb-IV CKD Patients». *Toxins* 13, n.º 5 (5 de mayo de 2021): 334. <https://doi.org/10.3390/toxins13050334>.

De Mauri, Andreana, Deborah Carrera, Marco Bagnati, Roberta Rolla, Matteo Vidali, Doriana Chiarinotti, Marco Pane, Angela Amoroso, y Mario Del Piano. «Probiotics-Supplemented Low-Protein Diet for Microbiota Modulation in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease (ProLowCKD): Results from a Placebo-Controlled Randomized Trial». *Nutrients* 14, n.º 8 (14 de abril de 2022): 1637. <https://doi.org/10.3390/nu14081637>.

McFarlane, Catherine, Rathika Krishnasamy, Tony Stanton, Emma Savill, Matthew Snelson, Gabor Mihala, Jaimon T. Kelly, Mark Morrison, David W. Johnson, y Katrina L. Campbell. «Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology II (SYNERGY II): A Feasibility Randomized Controlled Trial». *Nutrients* 13, n.º 12 (15 de diciembre de 2021): 4481. <https://doi.org/10.3390/nu13124481>.

Mirzaeian, Soheila, Sahar Saraf-Bank, Mohammad Hassan Entezari, Azita Hekmatdoost, Awat Feizi, y Abdolamir Atapour. «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». *Nutrition* 73 (1 de mayo de 2020): 110713. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110713>.

Mitrović, Miloš, Verica Stanković-Popović, Maja Tolinački, Nataša Golić, Svetlana Soković Bajić, Katarina Veljović, Branislav Nastasijević, Ivan Soldatović, Petar Svorcan, y Nada Dimković. «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». *Journal of Renal Nutrition* 33, n.º 2 (1 de marzo de 2023): 278-88. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2022.07.008>.

Rossi, Megan, David W. Johnson, Mark Morrison, Elaine M. Pascoe, Jeff S. Coombes, Josephine M. Forbes, Cheuk-Chun Szeto, Brett C. McWhinney, Jacobus P.J. Ungerer, y Katrina L. Campbell. «Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial». *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 11, n.º 2 (5 de febrero de 2016): 223-31. <https://doi.org/10.2215/CJN.05240515>.

## **GLOSARIO Y ABREVIATURAS**

ERC: Enfermedad renal crónica

TNF- $\alpha$ : Factor de Necrosis Tumoral Alpha.

PCR: Proteína C reactiva

Scr: Creatinina

IL-6: Interleucina 6

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses/

Elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis

TMAO: N-óxido de trimetilamina

IAA: ácido indol-3-acético

PAG: fenilacetilglutamina

IS: sulfato de indoxilo

pCS: sulfato de p-cresil

pCG: glucurónido de p-cresil

TFG: Tasa de filtración glomerular

PBUT: toxinas urémicas unidas a proteínas

UT: Toxinas urémicas

## **ANEXOS**

**ANEXO 1. HOJA PARA CADA BASE DE DATOS PARA LA FILTRACIÓN NÚMERO 1.**

Resultados del primer filtrado (automático) por bases de datos					
Base de datos:	PudMed				
# de búsqueda:	1	2	3	5	
Fecha de búsqueda	7/6/2023	7/6/2023	7/6/2023	7/6/2023	
Búsqueda con palabras claves:	((probiotics) AND (synbiotics)) AND (CKD)	((Probiotics) AND (synbiotics)) AND ("uremic toxins")	((probiotics) AND (synbiotics)) AND ("inflamation")	((probiotics) AND (synbiotics)) NOT (prebiotics)	TOTAL
Subtotal:	43	35	589	312	979
Filtros aplicados:	Abstract, Free full text, Full text, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial Protocol, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, in the last 10 years, Humans, English, Spanish, Adult: 19+ years.	Abstract, Free full text, Full text, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial Protocol, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, in the last 10 years, Humans, English, Spanish, Adult: 19+ years.	Abstract, Free full text, Full text, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial Protocol, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, in the last 10 years, Humans, English, Spanish, Adult: 19+ years.	Abstract, Free full text, Full text, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial Protocol, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, in the last 10 years, Humans, English, Spanish, Adult: 19+ years.	
Subtotal:	6	5	21	2	
Límites aplicados:	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	
Subtotal:	6	5	21	2	TOTAL
Total de registros inelegibles por herramientas de automatización:	37	30	568	310	945
Registros duplicados	0	4	4	0	8
Total de registros para examinar en ZOTERO:	6	1	17	2	26

< >

F1 PudMed

F1 ScienceDirect

F1 SicELO

F1 Dialnet

F1 Google Scho

## ANEXO 2. FILTRACIÓN MANUAL CON PROGRAMA ZOTERO SEGÚN CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

The screenshot shows the Zotero application window with the following components:

- Menu Bar:** Archivo (F), Editar, Ver, Herramientas, Ayuda (H)
- Toolbar:** Includes icons for adding, deleting, and searching items.
- Left Panel (Library Structure):**
  - Mi biblioteca
    - Antecedentes
    - Artículos - PubMed
    - Artículos encontrados por otros a...
    - Artículos incluidos
    - Dialnet
    - discusión sociodemografico
    - Discusión composición
    - Discusión Marcadores Inflamatori...
    - Discusión TU
    - Google Académico
    - Marco teórico
    - SciELO
    - ScienceDirect** (highlighted)
    - TESIS
    - Mis publicaciones
    - Elementos duplicados
    - Elementos sin archivar
    - Papelera
- Main Table:**

Título	Creador
> Berberine ameliorates chronic kidney disease through inhibiting the production of gut-derived uremic toxins in th...	Pan et al.
> Gastrointestinal Microbiota in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review	Chung et al.
> Gut microbiota generation of protein-bound uremic toxins and related metabolites is not altered at different stag...	Gryp et al.
> In older women, a high-protein diet including animal-sourced foods did not impact serum levels and urinary excre...	Dahl et al.
> Inulin-type fructan intervention restricts the increase in gut microbiome-generated indole in patients with periton...	Li et al.
> Investigation of dietary fructooligosaccharides from different production methods: Interpreting the impact of com...	Wang et al.
> Modulation of the Gut Microbiota by Resistant Starch as a Treatment of Chronic Kidney Diseases: Evidence of Effic...	Snelson et al.
> Nutrition in cancer patients with cachexia: A role for the gut microbiota?	Bindels y Thissen
> Prebiotic Supplementation in Kidney Transplant Recipients for Preventing Infections and Gastrointestinal Upset: A ...	Chan et al.
> Probiotic supplementation in diabetic hemodialysis patients has beneficial metabolic effects	Soleimani et al.
> The Impact of Synbiotic Treatment on the Levels of Gut-Derived Uremic Toxins, Inflammation, and Gut Microbiom...	Mitrović et al.
- Bottom Panel (Filters):**
  - Cresol -cresol -Cresol sulfate
  - bacterial metabolization Berberine
  - Cardiovascular Burden Carnitine
  - Cellular uptake Chronic Kidney Disease
- Bottom Right:** 11 elementos en esta vista



### ANEXO 3. HOJA PARA CADA BASE DE DATOS PARA LA FILTRACIÓN NÚMERO 2.

Resultados del Segundo ingreso manual por título y abstract												
#	Título	ID	Objetivo de evaluación	Tipo de estudio	Atención de género	Tipo de población	Tipo de evidencia	Relación de la evidencia científica y la evidencia profesional	Presencia de enfermedad	Tiene como cual	COMO	# de registros
1	Chronic kidney disease: how do we know what we know? A systematic review of the evidence for the pathogenesis of chronic kidney disease.	10176	NO	NINGUNA	SI	Humana	Paralelo primaria	SI	NO	SI	ELIMINADO	1
2	Gastrointestinal Microbiota in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review	10176	NO	NINGUNA	SI	Humana	Paralelo secundaria	NO	NO	SI	ELIMINADO	1
3	Gut microbiota: potential of probiotics and related metabolites in the management of chronic kidney disease	10176	NO	NINGUNA	SI	Humana	Paralelo primaria	NO	NO	SI	ELIMINADO	1
4	In older women, a high-protein diet including animal-sourced foods did not impact serum levels and urinary excretion of trimethyllysine-Noxide (TMLN) or creatinine	10176	SI	prácticas, intervenciones	SI	Humana	Paralelo primaria	NO	NO	SI	APROBADO	1
5	Interventions to reduce the incidence of acute kidney injury in patients with pre-renal dialysis: a randomized controlled trial	10176	SI	prácticas	NO	Humana	Paralelo primaria	SI	NO	SI	ELIMINADO	1
6	Investigation of dialysis prescription methods: a systematic review of the impact of prescription on patient mortality and quality of life	10176	NO	NINGUNA	SI	Humana	Paralelo primaria	NO	NO	SI	ELIMINADO	1
7	Microbiota by Renal and Systemic Inflammation in Chronic Kidney Disease: Evidence of Association with Mortality and Hospitalization	10176	NO	prácticas	NO	Humana y animal	Paralelo primaria	SI	NO	SI	ELIMINADO	1
8	Mortality in non-dialysis patients with end-stage renal disease: a systematic review	10176	NO	NINGUNA	SI	Humana	Paralelo primaria	SI	SI	SI	ELIMINADO	1
9	Probiotic Supplemental in Kidney Transplant Recipients for Preventing Infection and Gastrointestinal Upset: A Randomized Controlled Feasibility Study	10176	NO	Prácticas	NO	Humana	Paralelo primaria	NO	SI	SI	ELIMINADO	1
10	Probiotic supplementation in dialysis hemodialysis patients has beneficial metabolic effects	10176	NO	Prácticas	SI	Humana	Paralelo primaria	NO	SI	SI	ELIMINADO	1
11	Translational in the Levels of Gut-Derived Uremic Toxins, Inflammation, and Gut Microbiome of Chronic Kidney Disease Patients—A Randomized Trial	10176	SI	Intervenciones	SI	Humana	Paralelo primaria	SI	SI	SI	APROBADO	1
12	TOTAL registros	11										2
13	TOTAL registros excluidos	18										
14	TOTAL registros para su inclusión	1										

# ANEXO 4. HOJA PARA LOS RESULTADOS DE LA FILTRACIÓN MANUAL DE ARTÍCULOS CON TEXTO COMPLETO.

Resultados del tercer filtrado manual de artículos con texto completo																				
Perfil sociodemográfico																				
#	Título	País de origen	Edad promedio de la población	Sexo X	País natal	Tipo de morbilidad o inflamación	Presencia de las alteraciones metabólicas en la enfermedad	Presencia de las alteraciones metabólicas en la enfermedad	Presencia de las alteraciones metabólicas en la enfermedad	Tipo de lesión orgánica en estudio	Presencia de las alteraciones metabólicas en la enfermedad	Presencia de las alteraciones metabólicas en la enfermedad	Metodo principal	Estad. en ERC	Tecnología de sustitución	Objetivo	CONCLUSIÓN	RAZÓN	# de artículos de F2 o similares	
	Prokalia Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial	Países Unidos	51,6	51	Brasil	CR, DM, PCR, IL-6	SI	SI	SI	SI	SI	SI	III, IV y V	III, IV y V	Profilaxis III y IV Dialisis y	Evaluar los efectos de la suplementación con proclialina sobre el perfil de la mineralización ósea en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis (HD) de mantenimiento.	APROBADO	Se relaciona con el objetivo de esta investigación, cumple con los criterios establecidos para esta filtración.	1	
1	Acetazolamide Sulfate Formulation Decreases Free Serum Indoxyl Sulfate, Serum Uric Acid, and Ameliorates Gastrointestinal Symptoms in a Randomized Pilot Trial in Stage IIIA-IV CKD Patients	Países Unidos	51,5	51	Italia	DM, Sur, PCR	SI	SI	SI	SI	SI	SI	III-IV	No dializadas	No dializadas	Validar la eficacia de un fármaco innovador para reducir los niveles séricos de toxinas urémicas derivadas de la mineralización ósea en pacientes con enfermedad renal crónica.	APROBADO	Se relaciona con el objetivo de esta investigación, cumple con los criterios establecidos para esta filtración.	1	
2	Efficacy of Distal Renin Inhibition in Reducing Indoxyl Sulfate and P-Cresol Sulfate in Hemodialysis Patients: Results From the Vito Study and the Vito Pilot Trial (NCT01409822)	Países Unidos	56	56	Italia	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Evaluar la eficacia en el control de los niveles séricos de toxinas urémicas derivadas de la mineralización ósea en pacientes con enfermedad renal crónica.	ELIMINADO	Se cancela el estudio por no cumplir con los criterios establecidos para esta filtración.	0	
3	Syketide Easing Blood Pressure in Improving Gut Microbiota (SYNERGY): A Randomized Trial	Países Unidos	63	63	Australia	CR, IL-6, TNF-α	SI	SI	SI	SI	SI	SI	Etapa IV y V	Etapa IV y V	Profilaxis	Determinar la eficacia de la sustitución de la dieta con un suplemento de fibra de almidón de alta resistencia (HAC) en pacientes con enfermedad renal crónica.	APROBADO	Se relaciona con el objetivo de esta investigación, cumple con los criterios establecidos para esta filtración.	1	
4	Syketide Easing Blood Pressure by Improving Gut Microbiota (SYNERGY II): A Randomized Controlled Trial	Países Unidos	78	78	Australia	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	Etapa IV y V	Etapa IV y V	No dializadas	Evaluar la eficacia de un suplemento de fibra de almidón de alta resistencia (HAC) en pacientes con enfermedad renal crónica.	APROBADO	Se relaciona con el objetivo de esta investigación, cumple con los criterios establecidos para esta filtración.	1	
																			Se cancela el estudio por no cumplir con los criterios establecidos para esta filtración.	0

## ANEXO 4. DECLARACIÓN JURADA

Yo Maria Paula Muñoz Mora, cédula de identidad número 3-0532-0302, en condición de egresado de la carrera de Nutrición de la Universidad Hispanoamericana, y advertido de las penas con las que la ley castiga el falso testimonio y el perjurio, declaro bajo la fe del juramento que dejo rendido en este acto, que mi trabajo de graduación, para optar por el título de (grado académico por el que se opta) titulado " EFECTOS DE LA SUPLEMETACIÓN CON PROBIÓTICOS Y SIMBÓTICOS, SOBRE LOS NIVELES DE TOXÍNAS URÉMICAS Y MARCADORES INFLAMATORIOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. (REVISIÓN SISTEMÁTICA, COSTA RICA, 2023)." es una obra original y para su realización he respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derechos de Autor y Derecho Conexos, número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; especialmente el numeral 70 de dicha ley en el que se establece: "Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que éstos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original". Asimismo, que conozco y acepto que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público. Firmo, en fe de lo anterior, en la ciudad de San José, el 1 de setiembre de 2023.



MARIA PAULA MUÑOZ MORA

## ANEXO 5. CARTAS DE APROBACIÓN

### CARTA DE APROBACION DEL TUTOR

San José, 4 de setiembre del 2023.

Carolina Brenes  
Encargada de Tesis  
Universidad Hispanoamericana

Estimada Carolina:

La estudiante María Paula Muñoz Mora, cédula de identidad número 305320302, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado EFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON PROBIÓTICOS Y SIMBÓTICOS, SOBRE LOS NIVELES DE TOXÍNAS URÉMICAS Y MARCADORES INFLAMATORIOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. (REVISIÓN SISTEMÁTICA, COSTA RICA, 2023), el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Nutrición. En mi calidad de tutora, he verificado que se han hecho las correcciones indicadas durante el proceso de tutoría y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación; antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos; conclusiones y recomendaciones.

De los resultados obtenidos por las postulantes, se obtiene la siguiente calificación:

a)	ORIGINALIDAD DEL TEMA	10%	10%
b)	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	20%
C)	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION	30%	29%
d)	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	19%
e)	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEORICO	20%	19%
	TOTAL	100	97

En virtud de la calificación obtenida, se avala el traslado al proceso de lectura.

Atentamente,



Dra. Kathryn von Saalfeld Kostka  
Número de cédula 1-0944-0530  
Carné Profesional CPN 817-11

**CARTA DEL LECTOR**

San José, 16 de noviembre 2023.

***Carrera de Nutrición  
Universidad Hispanoamericana***

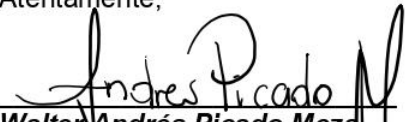
Estimados señores:

La estudiante **María Paula Muñoz Mora**, cédula de identidad **305320302**, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado: **“EFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON PROBIÓTICOS Y SIMBÓTICOS, SOBRE LOS NIVELES DE TOXINAS URÉMICAS Y MARCADORES INFLAMATORIOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. (REVISIÓN SISTEMÁTICA, COSTA RICA, 2023),”**, el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Nutrición.

En mi calidad de lector, he verificado que se han hecho correcciones indicadas durante el proceso de lectoría y he evaluado aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación; antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos; conclusiones y recomendaciones.

Por consiguiente, se avala continuar con el siguiente proceso establecido por la UH.

Atentamente,

  
**Walter Andrés Picado Meza**  
**Cédula de Identidad 1-0884-0471**  
**Carné Colegio Profesional 559-10**

**UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA  
CENTRO DE INFORMACION TECNOLOGICO (CENIT)  
CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA  
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA  
DE LOS TRABAJOS FINALES DE GRADUACIÓN**

San José, 19/12/2023

Señores:  
Universidad Hispanoamericana  
Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

El suscrito (a) Maria Paula Muñoz Mora con número de identificación 3-0532-0302 autor (a) del trabajo de graduación titulado "Efectos de la suplementación con probióticos y simbióticos, sobre los niveles de toxinas urémicas y marcadores inflamatorios en pacientes con enfermedad renal crónica. (Revisión sistemática, Costa Rica, 2023)" presentado y aprobado en el año 2023 como requisito para optar por el título de Licenciatura en Nutrición; Si autorizo al Centro de Información Tecnológico (CENIT) para que con fines académicos, muestre a la comunidad universitaria la producción intelectual contenida en este documento.

De conformidad con lo establecido en la Ley sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos N° 6683, Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica.

Cordialmente,

Firma y Documento de Identidad



3-0532-0302