

RECOMENDACIÓN 8

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PREVENCIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA - 2018

A. PREGUNTA CLÍNICA

La pregunta originalmente planteada por el panel elaborador de la guía se fue precisando en conjunto con el equipo metodológico, con la intención de ir seleccionando la evidencia que más se ajustaba a la incertidumbre clínica del panel. Por lo mismo, se decidió dividir la pregunta original en dos, una que abordara la evidencia de prebióticos y otra de probióticos. Este tiene por objetivo abordar la pregunta asociada a probióticos.

Pregunta clínica original: En personas con enfermedad renal crónica en etapa 1-4 ¿Se deben usar prebióticos y probióticos en comparación a no usar?

Pregunta clínica reformulada: En personas con enfermedad renal crónica en etapa 1-4 ¿Se debe usar probióticos en comparación a no usar?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas con enfermedad renal crónica en etapa 1-4.

Intervención: Probióticos.

Comparación: No usar.

Desenlace (outcome): Mortalidad, síntomas urémicos, ácido úrico, nitrógeno uréico, creatinina, calidad de vida.

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Chronic kidney disease”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un

investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.¹

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron nueve revisiones sistemáticas que incluyen 21 estudios primarios, de los cuales todos corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”², en el siguiente link: [Probióticos, prebióticos y simbióticos para enfermedad renal crónica](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	9 [1-9]
Estudios primarios	17 ensayos aleatorizados [10-26] y 4 observacionales [27-30]

Además, se analizaron 8 artículos provistos por el equipo de expertos participantes del panel convocado para elaborar la guía [31-38].

Las razones por las que la evidencia provista por el equipo de expertos fue considerada como no apropiada para responder la pregunta de interés fueron las siguientes: seis artículos abordan la fisiopatología sin incluir desenlaces importantes para el paciente y tampoco corresponde a estudios comparativos que permitan estimar el efecto de la intervención [32, 34-38], un artículo evalúa simbióticos [31] y un artículo evalúa hierro [33].

También se revisaron las referencias citadas en estos artículos y se buscaron artículos que citaran a los artículos provistos. Sin embargo, no se encontró ningún estudio comparativo adicional que permitiera estimar el efecto de la intervención.

Estimador del efecto

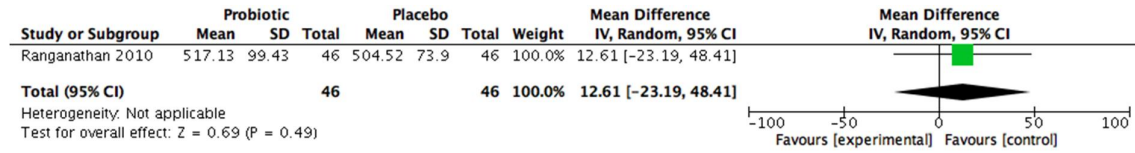
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, observando que, del total de ensayos que contiene, algunos no son relevantes a la pregunta de interés, ya sea porque evalúan prebióticos [10, 17, 20, 25, 26], simbióticos [12, 13, 14, 16, 22, 23] o evalúan pacientes en diálisis [11, 15, 19, 21, 24]. Por lo tanto, sólo un ensayo fue considerado relevante [18] para ser incorporado en la tabla de resumen de resultados.

¹ Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “*Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables*” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

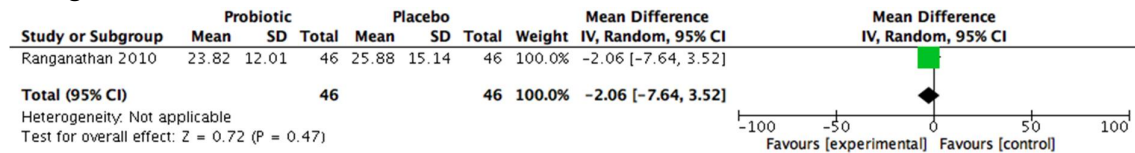
² **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica cuyas filas representan las revisiones sistemáticas y en las columnas los estudios primarios que responden una misma pregunta. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en las respectivas revisiones. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Metanálisis

Ácido úrico



Nitrógeno uréico



Creatinina

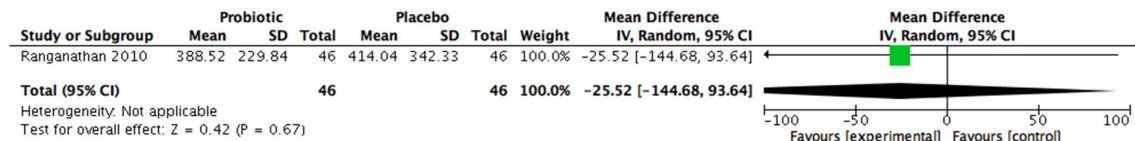


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

PROBIÓTICOS PARA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ETAPA 1-4.						
Pacientes	Enfermedad renal crónica etapa 1-4.					
Intervención	Probióticos.					
Comparación	No uso de probióticos.					
Desenlaces***	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN probióticos	CON probióticos	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	El desenlace no fue medido o reportado por los estudios primarios.				--	--
Síntomas urémicos	El desenlace no fue medido o reportado por los estudios primarios.				--	--
Calidad de vida**	-- 1 ensayo / 46 pacientes [18]	El desenlace fue medido por el estudio, pero no reportado adecuadamente. Solo se menciona que los probióticos "no deterioraron la calidad de vida".			--	--
Ácido úrico (mg/dL)	-- 1 ensayo / 46 pacientes [18]	5,7 mg/dL	5,8 mg/dL	DM: 0,14 más (0,26 menos a 0,54 más)	⊕⊕⊕⊕ ^{1,2} Moderada	El uso de probióticos probablemente tiene poco o nulo impacto en ácido úrico en pacientes con enfermedad renal crónica etapa 1-4.
Nitrógeno uréico (mg/dL)	-- 1 ensayo / 46 pacientes [18]	0,29 mg/dL	0,27 mg/dL	DM: 0,02 menos (0,08 menos a 0,59 más)	⊕⊕⊕⊕ ^{1,2} Moderada	El uso de probióticos probablemente tiene poco o nulo impacto en nitrógeno uréico en pacientes con enfermedad renal crónica etapa 1-4..
Creatinina (μmol/L)	-- 1 ensayo / 46 pacientes [18]	4,68 mg/dL	4,40 mg/dL	DM: 0,28 menos (1,63 menos a 1,06 más)	⊕⊕⊕⊕ ^{1,2} Moderada	El uso de probióticos probablemente tiene poco impacto o nulo impacto en creatinina en pacientes con enfermedad renal crónica etapa 1-4.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%
DM: Diferencia de medias.
GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.
* El promedio **SIN probióticos** está basado en el promedio del grupo control en los estudios. El promedio **CON probióticos** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir de la diferencia de medias (y su intervalo de confianza).
** La calidad de vida fue medida mediante una encuesta realizada a los pacientes donde se les pidió que califiquen su calidad de vida del 1 al 10, que se codificó de la siguiente manera: 1, 2 = muy deficiente; 3, 4 = pobre; 5, 6 = promedio; 7, 8 = bueno; y 9, 10 = muy bueno.
*** El seguimiento fue de 3 meses.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo ya que no estaba clara la generación de secuencia de aleatorización ni ocultamiento de ésta. Además, este estudio correspondió a un ensayo clínico aleatorizado cruzado donde no hubo "washout", por lo que el placebo podría tener efecto residual.
² Si bien es un desenlace sustituto, se decidió no disminuir certeza de evidencia adicional, ya que no existe razón para creer que exista impacto en el desenlace clínicamente relevante frente a una ausencia de cambio en el sustituto.

Fecha de elaboración de la tabla: Enero, 2019.

Referencias

1. Fagundes RAB, Soder TF, Grokoski KC, Benetti F, Mendes RH. Probiotics in the treatment of chronic kidney disease: a systematic review. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2018;
2. Firouzi S, Haghghatdoost F. The effects of prebiotic, probiotic, and synbiotic supplementation on blood parameters of renal function: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*. 2018;51-52:104-113.
3. Jia L, Jia Q, Yang J, Jia R, Zhang H. Efficacy of Probiotics Supplementation On Chronic Kidney Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney & blood pressure research*. 2018;43(5):1623-1635.
4. Khor BH, Narayanan SS, Sahathevan S, Gafor AHA, Daud ZAM, Khosla P, Sabatino A, Fiaccadori E, Chinna K, Karupaiah T. Efficacy of Nutritional Interventions on Inflammatory Markers in Haemodialysis Patients: A Systematic Review and Limited Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(4).
5. Lopes RCSO, Balbino KP, Jorge MP, Ribeiro AQ, Martino HSD, Alfenas RCG. Modulation of intestinal microbiota, control of nitrogen products and inflammation by pre/probiotics in chronic kidney disease: a systematic review. *Nutricion hospitalaria*. 2018;35(3):722-730.
6. McFarlane C, Ramos CI, Johnson DW, Campbell KL. Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2018;
7. McLoughlin RF, Berthon BS, Jensen ME, Baines KJ, Wood LG. Short-chain fatty acids, prebiotics, synbiotics, and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2017;106(3):930-945.
8. Thongprayoon C, Kaewput W, Hatch ST, Bathini T, Sharma K, Wijarnpreecha K, Ungprasert P, D'Costa M, Mao MA, Cheungpasitporn W. Effects of Probiotics on Inflammation and Uremic Toxins Among Patients on Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestive diseases and sciences*. 2018;
9. Thongprayoon C., Hatch S.T., Kaewput W., Sharma K., Ungprasert P., Wijarnpreecha K., D'Costa M., Mao M.A., Cheungpasitporn W.. The effects of probiotics on renal function and uremic toxins in patients with chronic kidney disease; a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Nephropathology*. 2018;7(3):106-114.
10. Bliss DZ, Stein TP, Schleifer CR, Settle RG. Supplementation with gum arabic fiber increases fecal nitrogen excretion and lowers serum urea nitrogen concentration in chronic renal failure patients consuming a low-protein diet. *The American journal of clinical nutrition*. 1996;63(3):392-8.
11. Borges NA, Carmo FL, Stockler-Pinto MB, de Brito JS, Dolenga CJ, Ferreira DC, Nakao LS, Rosado A, Fouque D, Mafra D. Probiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2018;28(1):28-36.
12. Cruz-Mora J, Martínez-Hernández NE, Martín del Campo-López F, Viramontes-Hörner D, Vizmanos-Lamotte B, Muñoz-Valle JF, García-García G, Parra-Rojas I, Castro-Alarcón N. Effects of a symbiotic on gut microbiota in Mexican patients with end-stage renal disease.

- Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation. 2014;24(5):330-5.
13. Dehghani H, Heidari F, Mozaffari-Khosravi H, Nouri-Majelan N, Dehghani A. Synbiotic Supplementations for Azotemia in Patients With Chronic Kidney Disease: a Randomized Controlled Trial. *Iranian journal of kidney diseases*. 2016;10(6):351-357.
 14. Guida B, Germanò R, Trio R, Russo D, Memoli B, Grumetto L, Barbato F, Cataldi M. Effect of short-term synbiotic treatment on plasma p-cresol levels in patients with chronic renal failure: a randomized clinical trial. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2014;24(9):1043-9.
 15. Natarajan R, Pechenyak B, Vyas U, Ranganathan P, Weinberg A, Liang P, Mallappallil MC, Norin AJ, Friedman EA, Saggi SJ. Randomized controlled trial of strain-specific probiotic formulation (Renadyl) in dialysis patients. *BioMed research international*. 2014;2014:568571.
 16. Pavan M. Influence of prebiotic and probiotic supplementation on the progression of chronic kidney disease. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology*. 2016;68(2):222-6.
 17. Poesen R, Evenepoel P, de Loor H, Delcour JA, Courtin CM, Kuypers D, Augustijns P, Verbeke K, Meijers B. The Influence of Prebiotic Arabinoxylan Oligosaccharides on Microbiota Derived Uremic Retention Solutes in Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized Controlled Trial. *PloS one*. 2016;11(4):e0153893.
 18. Ranganathan N, Friedman EA, Tam P, Rao V, Ranganathan P, Dheer R. 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*. 2009;25(8):1919-30.
 19. Shariaty Z, Mahmoodi Shan GR, Farajollahi M, Amerian M, Behnam Pour N. The effects of probiotic supplement on hemoglobin in chronic renal failure patients under hemodialysis: A randomized clinical trial. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2017;22:74.
 20. Sirich TL, Plummer NS, Gardner CD, Hostetter TH, Meyer TW. Effect of increasing dietary fiber on plasma levels of colon-derived solutes in hemodialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9(9):1603-10.
 21. Soleimani A, Zarrati Mojarrad M, Bahmani F, Taghizadeh M, Ramezani M, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Esmailzadeh A, Asemi Z. Probiotic supplementation in diabetic hemodialysis patients has beneficial metabolic effects. *Kidney international*. 2017;91(2):435-442.
 22. SYNERGY. Rossi M, Johnson DW, Morrison M, Pascoe EM, Coombes JS, Forbes JM, Szeto CC, McWhinney BC, Ungerer JP, Campbell KL. Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2016;11(2):223-31.
 23. 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. Effect of a symbiotic gel (*Lactobacillus acidophilus* + *Bifidobacterium lactis* + inulin) on presence and severity of gastrointestinal symptoms in hemodialysis patients. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2015;25(3):284-91.

24. Wang IK, Wu YY, Yang YF, Ting IW, Lin CC, Yen TH, Chen JH, Wang CH, Huang CC, Lin HC. The effect of probiotics on serum levels of cytokine and endotoxin in peritoneal dialysis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Beneficial microbes*. 2015;6(4):423-30.
25. Xie LM, Ge YY, Huang X, Zhang YQ, Li JX. Effects of fermentable dietary fiber supplementation on oxidative and inflammatory status in hemodialysis patients. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(1):1363-9.
26. Younes H, Egret N, Hadj-Abdelkader M, Rémésy C, Demigné C, Gueret C, Deteix P, Alphonse JC. Fermentable carbohydrate supplementation alters nitrogen excretion in chronic renal failure. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2006;16(1):67-74.
27. Miranda Alariste PV, Urbina Arronte R, Gómez Espinosa CO, Espinosa Cuevas Mde L. Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure. *Nutricion hospitalaria*. 2014;29(3):582-90.
28. Nakabayashi I, Nakamura M, Kawakami K, Ohta T, Kato I, Uchida K, Yoshida M. Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients: a preliminary study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(3):1094-8.
29. Ogawa T, Shimada M, Nagano N, Ito K, Ando T, Shimomura Y, Ando Y, Otsuka K. Oral administration of *Bifidobacterium longum* in a gastro-resistant seamless capsule decreases serum phosphate levels in patients receiving haemodialysis. *Clinical kidney journal*. 2012;5(4):373-4.
30. Simenhoff ML, Dunn SR, Zollner GP, Fitzpatrick ME, Emery SM, Sandine WE, Ayres JW. Biomodulation of the toxic and nutritional effects of small bowel bacterial overgrowth in end-stage kidney disease using freeze-dried *Lactobacillus acidophilus*. *Mineral and electrolyte metabolism*. 1996;22(1-3):92-6.
31. Cruz-Mora J, Martínez-Hernández NE, Martín del Campo-López F, Viramontes-Hörner D, Vizmanos-Lamotte B, Muñoz-Valle JF, García-García G, Parra-Rojas I, Castro-Alarcón N. Effects of a symbiotic on gut microbiota in Mexican patients with end-stage renal disease. *J Ren Nutr*. 2014 Sep;24(5):330-5
32. Fricke WF, Maddox C, Song Y, Bromberg JS. Human microbiota characterization in the course of renal transplantation. *Am J Transplant*. 2014 Feb;14(2):416-27
33. Kortman GAM, Reijnders D, Swinkels DW. Oral iron supplementation: Potential implications for the gut microbiome and metabolome in patients with CKD. *Hemodial Int*. 2017 Jun;21 Suppl 1:S28-S36.
34. Lee JR, Muthukumar T, Dadhania D, Toussaint NC, Ling L, Pamer E, Suthanthiran M. Gut microbial community structure and complications after kidney transplantation: a pilot study. *Transplantation*. 2014 Oct 15;98(7):697-705
35. Mafra D, Fouque D. Gut microbiota and inflammation in chronic kidney disease patients. *Clin Kidney J*. 2015 Jun;8(3):332-4
36. Poesen R, Ramezani A, Claes K, Augustijns P, Kuypers D, Barrows IR, Muralidharan J, Evenepoel P, Meijers B, Raj DS. Associations of Soluble CD14 and Endotoxin with Mortality, Cardiovascular Disease, and Progression of Kidney Disease among Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Sep 4;10(9):1525-33
37. Vaziri ND. Gut microbial translocation in the pathogenesis of systemic inflammation in patients with end-stage renal disease. *Dig Dis Sci*. 2014 Sep;59(9):2020-2

38. Vitetta L, Linnane AW, Gobe GC. From the gastrointestinal tract (GIT) to the kidneys: live bacterial cultures (probiotics) mediating reductions of uremic toxin levels via free radical signaling. *Toxins (Basel)*. 2013 Nov 7;5(11):2042-57