

YISSEL MALDONADO TFM .pdf

by Yissel Aurora MALDONADO MUÑOZ

Submission date: 25-Jul-2025 08:55PM (UTC+0200)

Submission ID: 2720474587

File name: YISSEL_MALDONADO_TFM_.pdf (570.06K)

Word count: 7993

Character count: 47712

“Efecto del uso de probióticos en la reducción de toxinas urémicas e inflamación en pacientes con Enfermedad Renal Crónica en Hemodiálisis con disbiosis”

¹
TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Máster Universitario en Nutrición
Clínica**

Autor/a: Dña. Yissel Aurora Maldonado Muñoz

Tutor/a: Dr. Jair Antonio Tenorio Castaño

Curso académico: 2024-2025

Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica– 2024/25
Dña. Yissel Aurora Maldonado Muñoz

Tabla de contenido

Resumen4

Abstract.....5

1. Introducción6

1.1 Enfermedad Renal Crónica 6

1.2 Microbiota Intestinal y asociación con ERC 7

2. Objetivos10

2.1 Objetivo General.....10

2.2 Objetivos específicos.....10

2.2.1 10

2.2.2 10

2.2.3 10

3. Justificación10

4. Metodología.....11

4.1 Tipo de estudio:11

4.2 Descripción de la muestra:11

4.3 Consideraciones éticas.....11

4.4 Criterios de inclusión11

4.5 Criterios de exclusión12

4.6 Selección de individuos12

4.7 Método de recogida de datos:13

4.8 Variables a analizar13

4.8.1 Variable independiente 13

4.8.2 Variables dependientes 14

4.8.3 Registro de los valores de las variables 15

4.9 Descripción del seguimiento de los pacientes16

5. Organización del proyecto17

5.1 Cronograma17

5.2 Presupuesto18

6. Resultados esperados.....19

7.Discusión.....19

8.Conclusiones22

9. Bibliografía	23
10. Anexos	25
10.1 Consentimiento informado.....	25
10.2 Declaración del consentimiento del paciente	29
10.3 Revocación del consentimiento	31

Resumen

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud global que afecta a millones de personas, generando una carga económica significativa y disminuyendo la calidad de vida de los pacientes. En pacientes con ERC en hemodiálisis, la disbiosis intestinal contribuye al aumento de toxinas urémicas y a la inflamación sistémica, factores que están asociados a complicaciones cardiovasculares. Este diseño de estudio busca evaluar el impacto de la suplementación con probióticos en la reducción de toxinas urémicas y marcadores inflamatorios en pacientes con ERC en hemodiálisis que presentan disbiosis intestinal.

Se diseñó un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo, en el que 342 pacientes serán asignados a recibir un suplemento probiótico con *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium longum* o un placebo durante 6 meses. Se medirán los niveles séricos de indoxil sulfato y p-cresol sulfato, mientras que los secundarios abarcan marcadores inflamatorios (TNF- α , IL-6, IL-18) y la composición de la microbiota intestinal.

Se espera que la intervención con probióticos reduzca significativamente las toxinas urémicas y la inflamación, y mejore la diversidad bacteriana intestinal. De comprobarse estos resultados, la suplementación con probióticos podría convertirse en una terapia alternativa segura con potencial para disminuir el riesgo cardiovascular y los costos asociados al manejo de la ERC, así como también mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Enfermedad Renal Crónica, Hemodiálisis, Disbiosis, Probióticos, Toxinas urémicas.

Abstract

⁶ Chronic kidney disease (CKD) is a global health issue that affects millions of people, generating a significant economic burden and reducing patients' quality of life. In CKD patients undergoing hemodialysis, intestinal dysbiosis contributes to increased uremic toxins and systemic inflammation, factors associated with cardiovascular complications. This study is designed to evaluate the impact of probiotic supplementation on the reduction of uremic toxins and inflammatory markers in CKD patients on hemodialysis who present with intestinal dysbiosis.

⁹ A prospective, randomized, placebo-controlled clinical trial was designed, in which 342 patients will be assigned to receive a probiotic supplement containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium longum*, or placebo, for a period of six months. Serum levels of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate will be measured as primary outcomes, while secondary outcomes include inflammatory markers (⁹ TNF- α , IL-6, IL-18) and gut microbiota composition.

It is expected that the probiotic intervention will significantly reduce uremic toxins and inflammation and improve intestinal bacterial diversity. If these outcomes are confirmed, probiotic supplementation could become a safe alternative therapy with the potential to reduce cardiovascular risk and the costs associated with CKD management, as well as improve patients' quality of life.

⁴ **Keywords:** Chronic Kidney Disease, hemodialysis, intestinal dysbiosis, probiotics, uremic toxins.

1. Introducción

⁵ La enfermedad renal crónica (ERC) se define como anomalías en la estructura o función del riñón, presentes durante un mínimo de 3 meses. La ERC se clasifica según la causa, la categoría de Tasa de Filtración Glomerular (TFG) (G1-G5) y la categoría de albuminuria (A1-A3) (1). ¹⁰ La National Kidney Foundation (NKF) define la enfermedad renal crónica como una disminución de la TFG a menos de 15 mL/min/1.73 m². (2)

Esta patología es conocida como “silenciosa” debido al poco conocimiento que tiene la población sobre ella, lo que hace fundamental su diagnóstico oportuno y preciso. Esta enfermedad crónica a menudo se diagnostica de forma tardía debido ² a la falta de síntomas aparentes en las etapas iniciales y ya que la mayoría de las personas son aparentemente asintomáticas. Se estima que el 94% de las personas con un deterioro leve a moderado de la función renal y alrededor del 48% de los individuos con disfunción renal grave no son diagnosticados. (2)

1.1 Enfermedad Renal Crónica

La importancia de esta enfermedad ha comenzado a presentar un auge debido a los costos en salud pública, la disminución de la calidad de vida de los pacientes y el aumento de la incidencia alrededor del mundo. Actualmente se estima que 850 millones de personas alrededor del mundo sufren de ERC. (3) Convirtiéndose en una preocupación a nivel global, y específicamente en España, ya que ¹ el análisis de la información recogida en el estudio ENRICA-Renal ha situado la prevalencia de la ERC en el 15,1%(3).

Los riñones tienen función endócrina y exocrina regulando y manteniendo los mecanismos biológicos fundamentales. Las funciones exocrinas incluyen el equilibrio de líquidos y electrolitos, la regulación ácido-base y la eliminación de desechos del cuerpo. (2). La disminución de estas funciones en el cuerpo puede llevar a desencadenar una serie de complicaciones que deterioran en gran medida la calidad de vida de los pacientes.

Esta enfermedad parece ser cada vez más el resultado de un conjunto de síntomas mal controlados. Las causas más comunes de la enfermedad renal crónica son la diabetes tipo 2 y la hipertensión arterial (HTA). Además, la composición de la microbiota intestinal y sus

metabolitos podrían estar asociados con el inicio y la progresión de esta enfermedad de forma secundaria(4)

² La ERC se asocia con factores no controlables, como género y edad, pero también con hábitos y estilos de vida y por tanto con factores de riesgo evitables como HTA, obesidad, dislipemia, tabaquismo, hiperuricemia y enfermedad cardiovascular. (3) Todas estas patologías pueden ser prevenidas por medio de una dieta correcta, equilibrada y completa en donde exista variedad de alimentos que aporten antioxidantes y probióticos para una microbiota equilibrada.

En ERC usualmente hay un estado inflamatorio elevado. La inflamación sistémica de bajo grado se caracteriza por la presencia constante de marcadores inflamatorios. La cascada inflamatoria comienza con un estímulo inicial, como una lesión tisular o una entidad extraña, lo que aumenta la generación de citocinas proinflamatorias (TNF-alfa e IL-1). Esta da lugar a un aumento del flujo sanguíneo, la regulación al alza de mediadores químicos y la infiltración de leucocitos. La interrupción de esta cascada esta mediada por moléculas antiinflamatorias. (5)

El daño renal progresivo y la reducción de la filtración provocan la acumulación de varias sustancias en el cuerpo, conocidas como toxinas urémicas. Se plantea la hipótesis que existe una correlación entre la presencia de toxinas urémicas, el desarrollo de inflamación y disfunción inmunológica, y la aparición de enfermedades cardiovasculares, así como la severidad y evolución de la ERC. (4)

1.2 Microbiota Intestinal y asociación con ERC

¹⁰ Numerosos estudios han indicado que la progresión de ERC a la enfermedad renal en etapa terminal está estrechamente asociada con la acumulación de metabolitos tóxicos en la sangre y otros compartimentos metabólicos. Esto se debe a su mayor generación por un microbioma disbiótico, junto con una reducción en su eliminación debido al deterioro de la función renal. (6)

Las bacterias probióticas mantienen la barrera epitelial intestinal a modo que ayudan a reducir la inflamación del intestino producidas por la fermentación de las bacterias dañinas. La inflamación es una característica destacada de ² la ERC que afecta al 10-15% de la población mundial. Además, la inflamación es un factor de riesgo establecido para la mortalidad temprana y actúa como un catalizador en el desarrollo de otras complicaciones, como la enfermedad

cardiovascular (ECV). Aunque la inflamación tiene múltiples causas, la disbiosis intestinal está emergiendo como un tema de interés.(7). El microbiota intestinal representa una de las más diversas de todo el cuerpo humano y abarca más de 35,000 especies bacterianas con 10 millones de genes. (8)

Una de las principales funciones del riñón es la eliminación de desechos nitrogenados a través del ciclo de la urea, encargándose del 80% de la eliminación, mientras que el 20% restante es llevado a cabo por la flora intestinal.(5) En la ERC debido a la disminución de la función renal, una gran parte de la eliminación de la urea es realizada por la microbiota, lo que provoca un aumento en la generación de hidróxido de amonio y un incremento del pH intestinal. Es probable que la alteración de la composición de la microbiota, favorece el crecimiento de bacterias patógenas y or tanto, aumente la inflamación. (5) El aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal facilita la entrada de precursores de toxinas urémicas en la circulación, lo que provoca una mayor acumulación de toxinas en el suero. (6) Esto, a su vez, puede acelerar la aterosclerosis y la inflamación sistémica.

Se sabe desde hace mucho tiempo que la ERC causa patologías gastrointestinales significativas. La disbiosis intestinal se caracteriza por la pérdida de diversidad y un desequilibrio en su composición. Una alta alfa diversidad, que mide la riqueza y uniformidad bacteriana, suele estar asociada con un mejor estado de salud. (9)

Tres familias bacterianas (*Clostridiaceae*, *Enterobacteriaceae* y *Verrucomicrobiaceae*) contienen el gen de la triptofanasa, responsable de la producción de indol. Cinco familias (*Cellulomonadaceae*, *Dermabacteraceae*, *Micrococcaceae*, *Polyangiaceae* y *Xanthomonadaceae*) poseen el gen de la uricasa. Dos familias (*Clostridiaceae* y *Enterobacteriaceae*) pueden desaminar la tirosina para convertirla en p-cresol. (10)

La mayoría de las toxinas urémicas de origen intestinal han demostrado tener un papel directo en la mortalidad y en las complicaciones de la enfermedad renal crónica. Por ejemplo, el IS y el PCS están positivamente correlacionados con un aumento de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en pacientes con ERC. (11)

Familias bacterianas que poseen o producen lipopolisacáridos (LPS) se ha observado un aumento de la presencia de familias bacterianas Gram negativas, como *Corynebacteriaceae*, *pseudomonadaceae* y *Enterobacteriaceae* en la población con ERC. El LPS estimula la producción de citocinas proinflamatorias (IL- β 1, TFG- β 1, MCP-1 y TNF- α) contribuyendo a la

8

progresión de la ERC. (10) La conexión entre la enfermedad renal crónica y la microbiota intestinal sugiere la utilidad de incluir probióticos y simbióticos en la terapia. Se dice que la incorporación de estos suplementos ayuda a regular el equilibrio de la flora intestinal, lo que podría contribuir a frenar la progresión de ERC. (4)

Según la *Food and Agriculture Organization* (FAO) ¹¹ Los probióticos son microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, resultan beneficiosos para la salud del huésped. Sin embargo, un aumento en bacterias que producen enzimas formadoras de indol y la reducción de bacterias que poseen enzimas formadoras de ácidos de grasos de cadena corta (SCFA) pueden provocar disbiosis intestinal en modelos humanos y animales. (12)

Los pacientes con ERC en hemodiálisis son más susceptibles a la disbiosis intestinal, lo que aumenta el riesgo de complicaciones en personas con ERC y enfermedad cardiovascular. (13) El número de personas en tratamiento renal sustitutivo TRS - hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante- ya alcanza los 1.363 por millón de población, situándose en 64.600 personas (3) Por medio de marcadores inflamatorios como IL-1 (elevado en pacientes en diálisis), fibrinógeno y TNF-alfa que son predictores independientes de la progresión de la enfermedad. (5)

Otros factores que pueden estar afectando la microbiota de los pacientes con ERC es la dieta. En ERC la intervención nutricional es clave para evitar la acumulación de toxinas, las dietas son bajas en fósforo, potasio, líquidos, sodio, azúcares entre otros. Disminuyendo así la variedad de la alimentación, siendo limitada y dejando al paciente con pocas opciones y fuentes de fibra y magnesio. Debido al bajo consumo de fibra y líquidos estos pacientes pueden presentar estreñimiento, lo que aporta a la fermentación en la microbiota y aumenta las toxinas urémicas.

Es preciso evaluar el desempeño de los tratamientos actualmente disponibles, así como la posibilidad de complementarlos con estrategias nuevas, poco invasivas y seguras que mejoren el perfil inflamatorio del paciente. En este contexto, se hipotetiza que el uso de probióticos podría contribuir a la disminución de toxinas urémicas y marcadores de inflamación en pacientes con enfermedad renal crónica con disbiosis. En la realización de este trabajo se ha utilizado la herramienta de inteligencia artificial Chat GPT como apoyo para la reformulación de ideas y corrección gramatical. Todas las ideas y textos han sido revisados y adaptados por el autor del trabajo.

2. Objetivos

2.1 Objetivo General

Evaluar el efecto del uso de probióticos en la reducción de toxinas urémicas y la disminución de la inflamación en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en hemodiálisis que tienen disbiosis intestinal.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1 Valorar los niveles de marcadores de inflamación como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL)-6, IL-18 y endotoxinas en el suero y ver si se asocian con una intervención nutricional clínica.

2.2.2 Cuantificar los niveles de toxinas urémicas (como indoxil sulfato y p-cresol sulfato) en pacientes con ERC en hemodiálisis antes y después de la intervención con probióticos.

2.2.3 Evaluar si el uso de probióticos como estrategia nutricional en pacientes con ERC representa una intervención sostenible en nutrición clínica, al reducir la necesidad de tratamientos farmacológicos adicionales.

3. Justificación

Son pocos los estudios que se han realizado para poder probar la eficacia de los probióticos sobre la mejoría en el estado de salud de un paciente con ERC en terapia de hemodiálisis, disminución de las toxinas urémicas, mejora de la inflamación y ralentización en el progreso de la enfermedad renal.

La relación que existe entre la microbiota y las enfermedades crónicas es un área muy amplia que se puede investigar, debido a la gran cantidad de vacíos de conocimiento dentro de la microbiota intestinal. Con el aumento cada vez mayor de la incidencia de Enfermedad Renal Crónica, se ha evidenciado la necesidad de nuevos tratamientos más allá de la terapia sustitutiva.

Aunque los tratamientos tradicionales como hemodiálisis para tratar ERC han probado ser eficientes a la hora de eliminar las toxinas urémicas, no los eliminan en su totalidad, debido a la disbiosis intestinal generada propiamente por la enfermedad. Por lo tanto, en este estudio se pretende evaluar el impacto que tienen los probióticos en la disminución de toxinas urémicas en pacientes con ERC en hemodiálisis.

Este estudio podría contribuir de una forma significativa a la definición y la comprensión de muchos conceptos y la relación entre variables, principalmente en el ámbito de la microbiota intestinal y como está impacta e influye en la ERC. Se podría llegar a una definición más específica del significado de tener una microbiota equilibrada y que efectos benéficos tiene sobre la disminución de marcadores inflamatorios.

Debido a la alta prevalencia de enfermedad renal crónica a nivel mundial, así como al impacto social y económico que representa para los sistemas de salud, la suplementación con probióticos podría ser una estrategia útil para reducir la disbiosis intestinal asociada a esta patología. Esta intervención no solo podría contribuir a disminuir los costos sanitarios, si no también beneficiar a enfermedades relacionadas con ERC, como HTA y diabetes mellitus tipo 2. De esta forma, se mejoraría la calidad de vida para los pacientes en TRS y se optimizaría el uso de los recursos en salud.

4. Metodología

4.1 Tipo de estudio:

El tipo de estudio es experimental de casos y controles, prospectivo, longitudinal.

Casos: intervención con la suplementación de probióticos.

Controles: no intervención con suplementación.

4.2 Descripción de la muestra:

Pacientes que viven con enfermedad renal crónica con tratamiento de terapia de sustitución renal hemodiálisis en una unidad hospitalaria, que cumplen con los criterios de inclusión y que hayan firmado el consentimiento informado.

4.3 Consideraciones éticas

El proyecto será evaluado y aprobado por el comité de ética del centro donde se va a realizar, y que, además, cumple con la Declaración de Helsinki.

4.4 Criterios de inclusión

1. Pacientes entre 30 y 80 años.
2. Pacientes diagnosticados con enfermedad renal crónica en hemodiálisis con un mínimo de 3 meses de tratamiento en una unidad hospitalaria de Madrid, España.
3. Pacientes que presenten disbiosis intestinal confirmada por análisis de microbiota fecal.

4. Pacientes que tengan capacidad de ingerir probióticos de manera oral.
5. Pacientes que firmen el consentimiento informado.

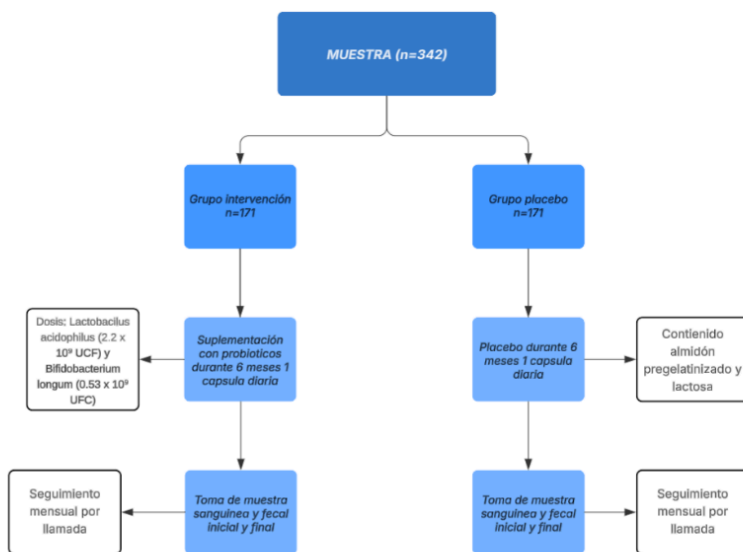
4.5 Criterios de exclusión

1. Pacientes con infecciones activas.
2. Pacientes con enfermedades autoinmunes o uso reciente de inmunosupresores.
3. Uso reciente de antibióticos o probióticos previos a la intervención.
4. Pacientes que se sometieron a una resección intestinal, pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
5. Historia de trasplante renal o en protocolo de selección para trasplante.
6. Pacientes que no firmen el consentimiento informado o no se comprometan a seguir todo el tiempo del proyecto.

4.6 Selección de individuos

Se utilizará ¹ un muestreo aleatorizado, ciego simple seleccionando pacientes ² que cumplan con los criterios de inclusión y firmen el consentimiento informado. Los sujetos serán ³ pacientes atendidos en una unidad de hemodiálisis de un hospital en Madrid, España. El tamaño de la muestra será de 342 ⁴ pacientes 171 grupo intervención y 171 ⁵ grupo placebo.

⁶ Para determinar el tamaño muestral de este estudio, se utilizó la fórmula para poblaciones finitas, dado que el universo de estudio está constituido por un número conocido y limitado de pacientes en hemodiálisis. Según el Informe del Registro Madrileño de Enfermos Renales (REMER) 2021, existen 3,105 ⁷ pacientes en tratamiento de hemodiálisis ⁸ en la Comunidad de Madrid.



4.6.1 Figura 1. Descripción de la intervención y diseño del estudio. Elaboración propia

4.7 Método de recogida de datos:

Se llevará a cabo una evaluación inicial (T0) y final (T1) así como seguimiento de los pacientes durante 6 meses realizando recolección de laboratorio.

Se tomarán muestras de sangre y heces en 2 momentos, al inicio del tratamiento y al final de este. Marcadores inflamatorios TNF- α (< 10 pg/mL), IL-6 (< 5 pg/mL), IL-18 (20 – 50 pg/mL), Indoxil sulfato (IS) (4-8 μ mol/L), p-Cresol sulfato (5-25 μ mol/L).

Microbiota intestinal: proporción de Firmicutes/bacteroidetes, presencia de bacterias productoras de toxinas urémicas. Evaluación de disbiosis mediante secuenciación de 16S rRNA.

4.8 Variables a analizar

4.8.1 Variable independiente: suplementación con probióticos.

El grupo de intervención (n=171) recibirá un suplemento en capsulas de probióticos durante 6 meses. *Lactobacillus acidophilus* (2.2×10^9 UFC) y *Bifidobacterium longum* (0.53×10^9 UFC) unidades formadoras de colonias. Fueron seleccionados como principales familias que muestran efectos benéficos en el equilibrio de la microbiota intestinal. La dosis diaria fue de dos capsulas por día, tomadas cada mañana antes de una comida. La dosis fue seleccionada por estudios anteriores en los que han reflejado resultados prometedores. (14)

Grupo control (n=171) recibirá intervención con placebo. Las capsulas de placebo son similares en apariencia, textura y sabor a las del grupo intervención y contienen únicamente almidón pregelatinizado y lactosa.

Ambos grupos fueron instruidos en mantener su dieta y el régimen habitual de medicación durante la duración del estudio.

4.8.2 Variables dependientes

Niveles de toxinas urémicas:

- **Indoxil sulfato (IS):** se medirá mediante análisis de sangre.
Valor de referencia normal: 4-8 $\mu\text{mol/L}$.
Valor alterado: >8 $\mu\text{mol/L}$.
- **p-Cresol sulfato (PCS):** medido mediante análisis de sangre.
Valor de referencia normal: 5-25 $\mu\text{mol/L}$.
Valor alterado: >25 $\mu\text{mol/L}$.

Marcadores inflamatorios:

- **TNF- α :** se medirá mediante análisis de sangre.
Valor de referencia normal: < 10 pg/mL.
Valor alterado: \geq 10 pg/mL.
- **Interleucina 6 (IL-6):** se medirá mediante análisis de sangre.
Valor de referencia normal: <5 pg/mL.
Valor alterado: \geq 5 pg/mL.
- **Interleucina 18 (IL-18)**
Valor de referencia normal: 20-50 pg/mL.

Valor alterado: ≥ 50 pg/mL.

Composición de la microbiota intestinal

Se evaluará mediante la secuenciación del gen 16S rRNA a partir de muestras fecales, recogidas al inicio y al final del tratamiento.

Se analizará:

- **Proporción Firmicutes/Bacteroidetes:** valorar la presencia de disbiosis, aumento de bacterias patógenas y descenso de cepas beneficiosas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.
- **Presencia de bacterias productoras de toxinas urémicas**

Variables de confusión

- **Uso de medicamentos: antibióticos,** inmunosupresores o fármacos que alteren la composición de la microbiota.
- **Hábitos alimentos durante el estudio:** podrían afectar la composición bacteriana o los niveles inflamatorios.
- **Adherencia al tratamiento probiótico:** verificada mensualmente mediante entrevista telefónica estructurada.

4.8.3 Registro de los valores de las variables

Se registrarán los valores obtenidos en Excel y posteriormente en una base de datos de software estadístico como SPSS (Fabricante: IBM, Estados Unidos, 2009).

1. Análisis descriptivo:

- Las variables cuantitativas (TNF- α , IL-6, edad) se expresarán como media \pm desviación estándar o mediana, según distribución.
- Variables cualitativas (sexo, presencia de bacterias, disbiosis) se presentarán como frecuencias absolutas y porcentajes.

2. Pruebas de normalidad:

- Se aplicará Shapiro-Wilk para verificar la distribución normal de las variables cuantitativas.

3. Comparación entre mediciones (T0 y T1):

- Si la variable tiene distribución normal: t de Student para muestras pareadas.

- Si no tiene distribución normal: prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas
4. Análisis de microbiota:
- Comparación de diversidad entre T0 y T1 mediante Kruskal-Wallis o Mann-Whitney según la variable.
5. Correlaciones:
- Se usará Pearson (si distribución normal) o Spearman (si no normal) para correlacionar: Marcadores inflamatorios con toxinas urémicas y diversidad microbiana con niveles de IS y p-Cresol.
6. Nivel de significancia:
- Se considerará $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

4.9 Descripción del seguimiento de los pacientes

Durante la intervención inicial se les solicitará a los participantes la firma del consentimiento informado, y toma de muestras de laboratorio. Cada 30 días después de la medida inicial se le realizará un seguimiento mediante llamada indagando sobre la adherencia al tratamiento. En la semana 12 se realizará la evaluación final del análisis de sangre y heces.

La estrategia de análisis se basará en un análisis descriptivo de las variables mediante media, desviación estándar y frecuencias, en este apartado se medirán los datos demográficos edad (años), sexo (femenino/masculino), tiempo en hemodiálisis (meses) antecedentes de enfermedades asociadas (hipertensión, diabetes etc). Marcadores inflamatorios TNF- α (< 10 pg/mL), IL-6 (< 5 pg/mL), IL-18 (20 – 50 pg/mL), Indoxil sulfato (IS) (4-8 μ mol/L), p-Cresol sulfato (5-25 μ mol/L). Microbiota intestinal: proporción de Firmicutes/bacteroidetes, presencia de bacterias productoras de toxinas urémicas. La comparación entre grupos se realizará por prueba de t de Student para variables continuas y prueba de chi-cuadrado para las categóricas. En nivel de significancia será de $p < 0.05$.

5. Organización del proyecto

5.1 Cronograma

A continuación, se presenta el cronograma del diseño de estudio, en el cual se detallan las principales fases del proyecto, incluyendo la planificación, selección de individuos, recolección de datos, análisis y redacción del informe final. En el cronograma se puede visualizar la distribución de las actividades a lo largo de 12 meses.

ACTIVIDADES	TIEMPO DE DURACIÓN (MESES)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Formación del equipo de trabajo									
Selección y aleatorización de participantes y firma de consentimiento informado									
Evaluación inicial muestras de sangre y heces									
Suplementación con probióticos									
Seguimiento mensual (llamadas + control adherencia)									
Evaluación final (muestras)									
Análisis e interpretación de resultados									
Redacción de informe final									
Difusión									

5.1.1 Figura 2. Cronograma de organización del proyecto

5.2 Presupuesto

El siguiente cuadro muestra el presupuesto estimado para la ejecución del estudio, desglosado en recursos humanos y materiales. Los costos han sido calculados tomando como referencia precios medios del mercado español y tarifas profesionales aproximadas de las tasas salariales.

RECURSOS			
Recursos humanos	Duración	Coste/hora	COSTO
Personal			
Bioquímico (análisis de biomarcadores)	80 horas	25 €	2.000 €
	En 2 meses		
Técnico en laboratorio	120 horas	20 €	2.400 €
	6 meses		
Estadístico (análisis de datos SPSS)	60 h	20 €	1.200 €
	Al final del estudio		
Nutricionista	90 h	20 €	1.800 €
	6 meses		
Material y suministros			
Cápsulas de probióticos (6 meses x 171 pacientes)		13.680 €	
Placebo (6 meses x 171 pacientes)		6.840 €	
Análisis de marcadores inflamatorios (684 muestras)		8.500 €	
Análisis de microbiota 16S rRNA (684 muestras)		27.360 €	
Impresiones, papelería y consentimientos informados		300 €	
Total estimado		64.080 €	

5.2.1 Figura 3: Tabla de presupuesto estimado para la intervención.

6. Resultados esperados

Este estudio, aún en fase de diseño tiene como objetivo evaluar el posible efecto de la suplementación probiótica con cepas seleccionadas sobre los niveles de toxinas urémicas y marcadores inflamatorios en pacientes con disbiosis que viven con enfermedad renal crónica que se someten a terapia de hemodiálisis.

Se plantea la hipótesis que la administración de cepas probióticas específicas podría generar una disminución significativa en los niveles séricos de indoxil sulfato (IS) y p-cresol sulfato (PCS), así como en los niveles de marcadores inflamatorios como TNF- α , IL-6 e IL-18.

Dentro de los principales resultados esperados se espera que el grupo intervención muestre una reducción de los niveles séricos de indoxil sulfato (IS) y p-cresil sulfato (PCS) en comparación con el grupo control.

Con respecto a los marcadores inflamatorios TNF- α , IL-6 e IL-8, los cuales están elevados en pacientes con ERC, contribuyendo a la inflamación crónica y mayor riesgo cardiovascular, se espera que presenten una disminución en el grupo que recibe la suplementación probiótica.

En la barrera intestinal, se espera que los participantes del grupo intervención muestren un aumento en la diversidad bacteriana y una reducción en proporción de bacterias productoras de toxinas urémicas, si la adherencia es la adecuada.

7. Discusión

En pacientes con enfermedad renal crónica, hay una alteración en la función de la microbiota intestinal, en donde predominan bacterias dañinas que aumentan la producción de toxinas urémicas, incrementando así la permeabilidad intestinal de productos como endotoxinas. Aumentando la inflamación en estos pacientes.

Este diseño de investigación parte de la hipótesis de que la suplementación con cepas específicas de probióticos como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* puede mejorar la composición de la microbiota intestinal, reducir los niveles de toxinas urémicas y disminuir los niveles de marcadores inflamatorios como TNF- α , IL-6 e IL-18.

Estudios previos han descrito la incidencia de disbiosis en la ERC. Los pacientes con ERC en hemodiálisis son más susceptibles a la disbiosis intestinal, lo que aumenta el riesgo de complicaciones en personas con ERC y enfermedad cardiovascular. (13) El número de personas en TRS - hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante- ya alcanza los 1.363 por millón de población, situándose en 64.600 personas (3) Por medio de marcadores inflamatorios como IL-1 (elevado en pacientes en diálisis), fibrinógeno y TNF-alfa que son predictores independientes de la progresión de la enfermedad. (5)

Li J describió la disbiosis y su relación con la enfermedad renal. Fue un estudio transversal con la participación de 94 pacientes con ERC y 54 sanos se recopilaban los datos clínicos y se obtuvieron muestras de heces de cada participante, se observó que los pacientes con ERC mostraron un aumento en la presencia de *proteobacteria* y *bacteroidetes*, mientras que presentaron niveles reducidos de *actinobacteria* y *firmicutes*. Además, el estudio demostró una reducción en la diversidad de la microbiota intestinal en pacientes con ERC. Estos hallazgos sugieren una disbiosis en la microbiota de estos pacientes. (15)

(15) Con respecto a la selección de la sepa para este diseño, un estudio previo desarrolló una plataforma de selección de probióticos basada en la capacidad de reducir toxinas urémicas de origen intestinal y logró preseleccionar tres cepas probióticas: *Lactobacillus paracasei* subsp. BCRC 12188, *Streptococcus salivarius* subsp. *Thermophilus* BCRC 13869, *Lactobacillus plantarum* subsp. *Plantarum* BCRC 12251. Estas cepas fueron seleccionadas debido a su capacidad para reducir el indoxil sulfato (IS) in vitro. (10)

En cuanto a la composición de la microbiota intestinal, los resultados muestran una mejora en la diversidad bacteriana y un aumento de cepas beneficiosas en el grupo que recibió los probióticos. La evidencia de modelos in vivo e in vitro ha demostrado que las Bifidobacterias pueden mejorar eficazmente el daño epitelial, restaurar la función epitelial y producir ácidos grasos de cadena corta (AGCC), especialmente butirato. (11). Otro estudio piloto que administró *Lactobacillus casei* en pacientes con ERC encontró que esta cepa modula favorablemente la microbiota intestinal, aumentando metabolitos beneficiosos como la nicotamida y reduciendo la inflamación, lo que puede retrasar la progresión de la enfermedad. (16).

Una revisión sistemática de 45 estudios con más de 2,200 participantes mostró que aunque existen indicios de reducción de toxinas urémicas y marcadores inflamatorios, la calidad de evidencia es baja, lo que evidencia la necesidad de más estudios clínicos como este. (17).

Estudios previos respaldan la hipótesis de este diseño. Por ejemplo Liu et al. (2020) demostraron en un ensayo clínico que la administración de probióticos en pacientes en hemodiálisis mejoró el equilibrio bacteriano intestinal y redujo significativamente las concentraciones séricas de IS y PCS (14). De forma similar en el siguiente estudio realizado por De Araújo et al. (2023) reportaron mejoras en la inflamación sistémica y la diversidad microbiana tras 12 semanas de intervención probiótica en pacientes con ERC en hemodiálisis. (13). En cuanto a la disminución de niveles inflamatorios estudios como el de Wagner et al. (2022) y Yang et al. (2021), sugieren que el uso de probióticos y simbióticos puede aliviar la carga tóxica intestinal y mejorar los perfiles inflamatorios en pacientes con diferentes estadios de ERC. (7) (12). Esta evidencia concuerda con revisiones recientes que detallan cómo la disbiosis intestinal contribuye a la acumulación de toxinas urémicas y la inflamación sistémica (18) (19).

La nutrición clínica es una intervención determinante en la progresión de la enfermedad, la dieta y las intervenciones nutricionales pueden modificar la composición de la microbiota intestinal, lo que repercute en la reducción de la carga tóxica y la inflamación. (20).

Dentro de las ventajas del presente diseño de investigación se hace mención al periodo de intervención más prolongado de 6 meses en comparación con otros estudios de menor duración, así como también que se presenta un diseño experimental con grupo control y aleatorización, lo que permite una evaluación más específica.

Dentro de las posibles limitaciones, aún no se ha realizado el estudio, por lo que los resultados esperados son exclusivamente hipotéticos. Además, factores como la adherencia al tratamiento, el consumo de medicamentos y la dieta podrían comprometer la validez del estudio.

8. Conclusiones

1. La suplementación con probióticos podría representar una estrategia segura para reducir toxinas urémicas e inflamación en pacientes con ERC en hemodiálisis, al modular la microbiota intestinal de forma positiva, esto es respaldado por estudios previos que han demostrado disminuciones significativas de marcadores inflamatorios.
2. La disbiosis intestinal en pacientes con ERC está relacionada con la inflamación sistémica y la producción elevada de toxinas urémicas, por lo cuál la intervención con probióticos puede ser una estrategia prometedora. Este diseño se basa en la elección cepas seguras y con evidencia previa de eficacia.
3. Si los resultados esperados se confirman, este enfoque podría tener un impacto relevante no solamente en la calidad de vida de los pacientes si no también en la reducción de costos para el sistema de salud, al reducir complicaciones, menor estadía en hospital y mejora de la enfermedad en general.
4. A pesar de ser una estrategia innovadora y prometedora, es necesario realizar más estudios clínicos con muestras más amplias y en diferentes contextos y poblaciones para validar los resultados. Las diferencias de microbiota intestinal, influencia de factores dietéticos y genéticos, hacen imprescindible realizar más investigaciones.

9. Bibliografía

1. Stephenson Gehman Citation K. Global Kidney Health Atlas 2023. [cited 2025 Feb 17]; Available from: www.theisn.org/global-atlas
2. Naber T, Purohit S. Chronic Kidney Disease: Role of Diet for a Reduction in the Severity of the Disease. *Nutrients* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Feb 17];13(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34579153/>
3. LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA 2022 EN ESPAÑA.
4. Młynarska E, Budny E, Saar M, Wojtanowska E, Jankowska J, Marciszuk S, et al. Does the Composition of Gut Microbiota Affect Chronic Kidney Disease? Molecular Mechanisms Contributed to Decreasing Glomerular Filtration Rate. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 Feb 10];25(19). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39408756/>
5. Kadatane SP, Satariano M, Massey M, Mongan K, Raina R. The Role of Inflammation in CKD. *Cells* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 Feb 10];12(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37371050/>
6. Rysz J, Franczyk B, Ławiński J, Olszewski R, Ciałkowska-Rysz A, Gluba-Brzózka A. The Impact of CKD on Uremic Toxins and Gut Microbiota. *Toxins (Basel)* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 Feb 10];13(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33807343/>
7. Wagner S, Merkl T, Metzger M, Koppe L, Laville M, Boutron-Ruault MC, et al. Probiotic Intake and Inflammation in Patients With Chronic Kidney Disease: An Analysis of the CKD-REIN Cohort. *Front Nutr* [Internet]. 2022 Mar 30 [cited 2025 Feb 10];9:772596. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35433774>
8. Voroneanu L, Burlacu A, Brinza C, Covic A, Balan GG, Nistor I, et al. Gut Microbiota in Chronic Kidney Disease: From Composition to Modulation towards Better Outcomes-A Systematic Review. *J Clin Med* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2025 Feb 10];12(5). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36902734>
9. Lin TY, Wu PH, Lin YT, Hung SC. Gut dysbiosis and mortality in hemodialysis patients. *NPJ Biofilms Microbiomes* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Feb 10];7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33658514/>
10. Huang HW, Chen MJ. Exploring the Preventive and Therapeutic Mechanisms of Probiotics in Chronic Kidney Disease through the Gut-Kidney Axis. *J Agric Food Chem*. 2024 Apr 17;72(15):8347–64.
11. Tian N, Li L, Ng JKC, Li PKT. The Potential Benefits and Controversies of Probiotics Use in Patients at Different Stages of Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2022 Oct 1;14(19).
12. Yang CY, Chen TW, Lu WL, Liang SS, Huang H Da, Tseng CP, et al. Synbiotics Alleviate the Gut Indole Load and Dysbiosis in Chronic Kidney Disease. *Cells* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Feb 10];10(1):1–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33435396/>

13. De Araújo ÉMR, Meneses GC, Carioca AAF, Martins AMC, De Francesco Daher E, Da Silva Junior GB. Use of probiotics in patients with chronic kidney disease on hemodialysis: a randomized clinical trial. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2023;45(2):152–61.
14. Liu S, Liu H, Chen L, Liang SS, Shi K, Meng W, et al. Effect of probiotics on the intestinal microbiota of hemodialysis patients: a randomized trial. *Eur J Nutr*. 2020 Dec 1;59(8):3755–66.
15. Li J, Shen Y, Yan K, Wang S, Jiao J, Chi H, et al. The compositional and functional imbalance of the gut microbiota in CKD linked to disease patterns. *J Transl Med* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Feb 18];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39152439/>
16. Zhu H, Cao C, Wu Z, Zhang H, et al. *The probiotic L. casei Zhang slows the progression of acute and chronic kidney disease*. *Cell Metab*. 2021 Oct;33(10):1926–1942.e8. PMID: 34270930.
17. Cooper TE, Khalid R, Craig JC, et al. *Synbiotics, prebiotics and probiotics for people with chronic kidney disease*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;CD013631. PMID: 37870148
18. Khiabani SA, Asgharzadeh M, Samadi Kafil H, et al. *Chronic kidney disease and gut microbiota*. *Heliyon*. 2023 Aug;9(8):e18991. PMID: 37609403.
19. Khalid R, Bacci M. *An overview of gut microbiota and uremic toxins*. [Revista]. 2023. PMID: 39744796.
20. Ondrussek-Sekac M, Navas-Carrillo D, Orenes-Piñero E. *Intestinal microbiota alterations in chronic kidney disease and the influence of dietary components*. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(9):1490–1502. PMID: 32393049. DOI: 10.1080/10408398.2020.1761771.

10. Anexos

10.1 Consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN AL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

Título del estudio: Efecto del uso de probióticos en la reducción de toxinas urémicas e inflamación en pacientes con Enfermedad Renal Crónica en hemodiálisis con disbiosis.

Promotor: Universidad Europea de Madrid

Investigador: Yissel Aurora Maldonado Muñoz

Centro/Facultad: Unidad de Hemodiálisis

Duración del estudio: 12 meses

Le invitamos a participar en el estudio por que ha sido diagnosticado de Enfermedad Renal Crónica y está en tratamiento con hemodiálisis. Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir NO participar. Si decide participa, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere su atención sanitaria.

Lea con calma la información que a continuación le proporcionamos y que le permitirá decidir si quiere o no participar. No es necesario que, de una respuesta en este momento, puede llevarse esta información que le proporcionamos y valorarla con calma. Puede consultarlo con sus familiares, amigos o su médico de cabecera, si así lo quiere. Puede hacer cuantas preguntas desee. Se le contestarán y resolverán todas las dudas que puedan surgirle respecto al estudio. Debe saber que su participación es completamente voluntaria y que, si decidiera dejar de participar, puede hacerlo en cualquier momento sin dar explicación y sin consecuencia alguna.

¿Por qué se realiza este estudio?

Este estudio busca evaluar el efecto que tiene la suplementación de probióticos en la disminución de toxinas urémicas y marcadores de inflamación en pacientes que viven con Enfermedad Renal Crónica (ERC). Actualmente se ha demostrado el efecto que tiene la disbiosis intestinal (mayor concentración de bacterias dañinas en el intestino) en el aumento de la inflamación en pacientes con ERC, por lo cual la regulación en el perfil de bacterias por medio de la suplementación con probióticos puede disminuir la inflamación.

Descripción del estudio

Se espera incluir 80 pacientes en total. Usted será asignado aleatoriamente a uno de dos grupos: uno que recibirá un suplemento probiótico (con *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium longum*) y otro que recibirá un placebo, una capsula sin principios activos. Ni usted ni el médico sabrán qué cápsulas está recibiendo durante el estudio. El placebo tendrá la misma apariencia, pero sin ingredientes activos.

¿Cómo se va a realizar el estudio?

El estudio tendrá una duración total de 6 meses de intervención y seguimiento durante un año. Se realizarán análisis de sangre y heces al inicio y al final del estudio, y recibirá seguimiento telefónico mensual para evaluar la adherencia al tratamiento.

Riesgos y molestias derivados de su participación en el estudio

La investigación no supondrá ningún riesgo adicional para usted, dado que todas las intervenciones son seguras y mínimamente invasivas. Los probióticos utilizados en este estudio son cepas reconocidas como seguras. Sin embargo, podrían provocar efectos leves como gases o molestias intestinales transitorias. Los análisis de sangre podrán provocar una sensación de ardor en el punto en el que se introduce la aguja en la piel y le puede ocasionar un pequeño hematoma, que desaparece en pocos días. Más raramente mareo en el momento de la extracción de sangre. La toma de muestras de heces causa molestias leves.

Posibles beneficios

Es posible que su estado inflamatorio mejore y que se reduzcan los niveles de toxinas urémicas. Sin embargo, no se garantiza que usted tenga un beneficio personal. Con independencia al tratamiento que reciba, puede contribuir a un avance científico que sirva para mejorar la calidad de vida de personas que viven con ERC, posiblemente disminuyendo los niveles de inflamación y mejorando el pronóstico de la enfermedad.

Contacto en caso de dudas

Si tiene alguna duda, puede contactar con la investigadora principal, LN. Yissel Aurora Maldonado Muñoz, al correo yisselmaldonado24.ym@gmail.com o al teléfono +3461037658, en horario de 9:00 a 17:00.

Advertencia relativa al embarazo

Si usted es mujer en edad fértil o tiene pareja en edad fértil, deberá evitar el embarazo durante el estudio. Actualmente se desconocen los riesgos de los probióticos sobre el feto. En caso de embarazo, deberá comunicarlo al médico del estudio inmediatamente.

Tratamientos alternativos

En caso de no participar, continuará recibiendo el tratamiento habitual para la enfermedad renal crónica y hemodiálisis. Puede consultar otras opciones con su médico.

Gastos y compensación económica

Usted no tendrá que pagar por ningún procedimiento del estudio. No recibirá compensación económica, pero se cubrirán los gastos relacionados con el estudio.

¿Qué tratamiento recibiré cuando finalice el ensayo clínico?

Una vez finalizado el estudio, usted continuará recibiendo el tratamiento que su médico considere más adecuado. No se garantiza el suministro de probióticos una vez terminado el estudio.

Protección de datos personales

Sus datos personales serán tratados con estricta confidencialidad y conforme a la normativa vigente, incluyendo el Reglamento General de Protección de Datos (UE) 2016/679 y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Toda la información recopilada será utilizada exclusivamente con fines científicos y no será compartida con terceros sin su consentimiento expreso, salvo requerimiento legal. Tanto el promotor como el centro se asegurará de que se cumplan los principios contemplados en la normativa de protección de datos, tanto la nacional como la europea. Solo el personal autorizado podrá acceder a la información identificativa.

¿Para qué se utilizarán mis datos?

Sus datos se utilizarán para evaluar los efectos de los probióticos en pacientes con ERC, mejorar el conocimiento científico y podrían emplearse en futuras investigaciones con fines similares. Sus datos ayudarán a comprender cómo funcionan los probióticos en el organismo y su efecto en pacientes con enfermedad renal crónica.

¿Me puedo retirar del estudio?

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si en cualquier momento decide no continuar, podrá retirarse sin necesidad de justificar su decisión y sin que eso genere ninguna consecuencia.

Agradecimiento

Sea cual sea su decisión, el promotor y el equipo investigador le agradecen sinceramente su tiempo y atención.

10.2 Declaración del consentimiento del paciente

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo _____
_____ (Nombre y apellidos del participante). Con
DNI _____, en pleno uso de mis facultades mentales, declaro bajo mi
responsabilidad que:

- ☐ He leído esta hoja de información y he tenido tiempo suficiente para considerar mi
 - o decisión.
- ☐ Me han dado la oportunidad de formular preguntas y todas ellas se han respondido
 - o satisfactoriamente.
- ☐ Comprendo que mi participación es voluntaria.
- ☐ Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - 1º Cuando quiera
 - 2º Sin tener que dar explicaciones.
 - 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- ☐ Comprendo los procedimientos del estudio, incluidas las evaluaciones médicas y pruebas que se me realizarán
- ☐ He sido informado/a sobre los posibles riesgos y beneficios de mi participación en el estudio.
- ☐ Entiendo que mis datos personales serán tratados de forma confidencial y de acuerdo con la normativa vigente de protección de datos.
- ☐ Comprendo que mi identidad no será revelada en ninguna publicación o presentación derivada de este estudio.
- ☐ Sé que el estudio ha sido aprobado por un Comité de Ética y que cumple con los principios de investigación en seres humanos.
- ☐ Comprendo que el equipo de investigadores puede interrumpir mi participación en el estudio si lo consideran necesario por razones de seguridad o científicas.
- ☐ Entiendo que no recibiré compensación económica por mi participación en el estudio.

29

- ☐ Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.
- ☐ He recibido una copia de este documento.

Después de haber meditado sobre la información que me han proporcionado, declaro que mi decisión es la siguiente:

- ☐ DOY
- ☐ NO DOY

Mi consentimiento para participar en este estudio.

-
- ☐ DOY
 - ☐ NO DOY

Mi consentimiento para que se realicen las siguientes pruebas y evaluaciones:

- ☐ Extracción de sangre en ayunas para la evaluación de biomarcadores.
- ☐ Toma de muestras de heces para valoración de la composición de la microbiota
- ☐ Recibir llamada mensual de seguimiento

-
- ☐ DOY
 - ☐ NO DOY

Mi consentimiento para que mis datos personales sean tratados de forma confidencial y utilizados exclusivamente con fines de investigación, de acuerdo con la normativa vigente.

Fecha:

Firma del participante:

Fecha:

Firma del investigador:

10.3 Revocación del consentimiento

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña. _____ revoco el consentimiento
prestado en fecha _____ y no deseo continuar participando en el estudio.

“Efecto del uso de probióticos en la reducción de toxinas urémicas e inflamación en pacientes
con Enfermedad Renal Crónica en hemodiálisis con disbiosis intestinal”.

Fecha:

Firma del participante:

Fecha:

Firma del investigador:

ORIGINALITY REPORT

14%

SIMILARITY INDEX

8%

INTERNET SOURCES

5%

PUBLICATIONS

11%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	Submitted to Universidad Europea de Madrid Student Paper	6%
2	www.seden.org Internet Source	2%
3	www.aeesme.org Internet Source	1%
4	repositorio.uwiener.edu.pe Internet Source	1%
5	Submitted to Universidad Internacional Isabel I de Castilla Student Paper	1%
6	dspace.uib.es Internet Source	1%
7	digibuo.uniovi.es Internet Source	1%
8	core.ac.uk Internet Source	<1%
9	Hsiao-Wen Huang, Ming-Ju Chen. "Exploring the Preventive and Therapeutic Mechanisms	<1%

of Probiotics in Chronic Kidney Disease
through the Gut-Kidney Axis", Journal of
Agricultural and Food Chemistry, 2024

Publication

10

www.elrincondelamedicinainterna.com

Internet Source

<1 %

11

Leidy Indira Hinestroza Còrdoba. "Aplicación de tecnologías sostenibles para el desarrollo de alimentos nutritivos y saludables dirigidos a mejorar el estado nutricional de la población del departamento del Chocó (Colombia)", Universitat Politècnica de Valencia, 2021

Publication

<1 %

12

www.jneurosci.org

Internet Source

<1 %

13

Submitted to
[consultoriadeserviciosformativos](#)

Student Paper

<1 %

14

revistas.uta.edu.ec

Internet Source

<1 %

Exclude quotes On

Exclude matches < 21 words

Exclude bibliography On