

# TRATAMIENTO CON VIVOMIXX® EN UN PACIENTE DIAGNOSTICADO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTADIO IV Y ENFERMEDAD DE CROHN: ANÁLISIS DE SU EFICACIA EN LA EVOLUCIÓN DE AMBAS PATOLOGÍAS

Dr. Juan Carlos Alonso Gómez. Sección de nefrología y diálisis.  
Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva. Valencia.

## 1. Introducción

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) se caracteriza por la inflamación crónica del tracto gastrointestinal e incluye dos entidades, la Colitis Ulcerosa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC). En la CU casi el 50% de los casos cursa con afectación de recto y sigma, con una afectación continua y superficial de la mucosa, a diferencia de la EC, donde las lesiones son discontinuas y transmurales.

En la Colitis Ulcerosa, los síntomas más frecuentes son la diarrea con sangre y/o moco y la hemorragia franca rectal, mientras que en la Enfermedad de Crohn el síntoma predominante es la diarrea y el dolor abdominal tipo cólico que suele ceder con la deposición. En ambos casos, puede acompañarse de fiebre, anorexia, pérdida de peso y malestar general.

En muchas ocasiones, los pacientes afectados pueden presentar una serie de manifestaciones extradigestivas, que a veces coinciden en el tiempo con los síntomas digestivos, y otras veces pueden preceder a los mismos, siendo las más frecuentes las manifestaciones mucocutáneas, oculares, articulares, óseas y hepáticas. También se puede presentar *compromiso nefrourológico*, en mucha menor medida y suele presentarse en forma de nefrolitiasis, glomerulonefritis, uropatía obstructiva, absceso perirrenal y perivesical, fístulas enterovesicales.

El manejo de estos pacientes con EII requiere en todos los casos una cuidadosa atención multidisciplinaria, en la que deben intervenir además del digestólogo, el médico de atención primaria que lo atiende habitualmente, el dietista/nutricionista, el radiólogo, el patólogo, el cirujano experto en cirugía de EII, y en muchas ocasiones otros especialistas en el caso de que aparezcan manifestaciones de otras áreas que comprometan la evolución del estado de salud del paciente.

El diagnóstico de la EII se va a basar, además de en una cuidadosa historia clínica, en la colonoscopia o sigmoidoscopia con toma de biopsias de la mucosa. El tratamiento dependerá de la severidad del cuadro clínico y de la evolución del mismo, pudiendo llevar el tratamiento inmunosupresor habitual o tratamiento con medicamentos biológicos como los anticuerpos monoclonales.

## 2. Presentación del caso

### 2.1. Motivo de consulta:

Varón de 68 años controlado en la consulta de Enfermedad Renal Crónica (ERC) avanzada desde hace 1 año para preparar su próxima inclusión en diálisis dado su filtrado glomerular por debajo de 25 ml/minuto. Acude a revisión extraordinaria tras nuevo ingreso por descompensación de su enfermedad de base, presentando entre 10-15 deposiciones diarreicas sanguinolentas diarias, dolor abdominal tipo cólico que mejoraba ligeramente con la deposición y afectación importante de su estado general. En urgencias se detectó un empeoramiento agudizado de su Insuficiencia Renal Crónica de base (creatinina al ingreso de 6,7), alteraciones electrolíticas asociadas (hiponatremia, acidosis metabólica e hipocalcemia) y signos de deshidratación secundaria al cuadro diarreico.

En el último año se han venido repitiendo estos episodios con una frecuencia aproximada de un ingreso cada 2 meses por el mismo motivo. En todos los casos se iniciaba tratamiento con reposición hidroelectrolítica con rápida mejoría de su función renal (creatinina al alta oscila entre 2,5-3) a sus niveles basales previos y ocasionalmente requería el ajuste del tratamiento de enfermedad de Crohn de base.

Ante la presencia de una Insuficiencia Renal Crónica agudizada periódicamente por los repetidos ingresos a causa de las diarreas copiosas, se le propone al paciente añadir al tratamiento el probiótico multiespecie Vivomixx® para reposición de la microbiota y evitar las recaídas.

### 2.2. Antecedentes:

- ERC estadio IV (Filtrado Glomerular por debajo de 30).
- Hiperparatiroidismo secundario en tratamiento con hidroferol mensual y carbonato de calcio a dosis moderadas.
- Enfermedad de Crohn de 15 años de evolución con una cirugía de resección ileo-cólica segmentaria por suboclusión intestinal que se cerró con anastomosis termino-terminal y se puso una malla por eventración abdominal. Actualmente está en tratamiento con mesalazina 2 gramos al día y budesonida oral y rectal ocasionalmente.
- Hipertensión arterial de larga evolución en tratamiento con combinación de olmesartan y amlodipino con buen control.
- Diabetes Mellitus tipo 2 en tratamiento con vildagliptina con buen control.
- Dislipemia combinada con tratamiento dietético y aceptable control.
- Prostatismo en tratamiento con Urolosin Ocas® con mejoría de los síntomas.



### 2.3. Exploración física y pruebas complementarias:

Impresiona de gravedad. TA: 90/55. Apirético. Consciente, orientado y colaborador. Sequedad de piel y mucosas.

ACP: Tonos cardíaco rítmicos. No soplos, ni rones. Murmullo vesicular conservado.

Abdomen blando, depresible y doloroso a la palpación profunda. No masas, ni megalias.

Pulsos periféricos vivos y simétricos. Exploración neurológica dentro de la normalidad.

#### BIOQUÍMICA GENERAL

GLUCOSA	73 mg/dl	70,00 - 110,00
CREATININA	<b>6,70 mg/dl</b>	* 0,60 - 1,10
UREA	<b>169 mg/dl</b>	* 10,00 - 50,00
ÚRICO	6,5 mg/dl	3,40 - 7,10
BILIRRUBINA TOTAL	0,35 mg/dl	0,30 - 1,00
PROTEÍNAS TOTALES	6,8 g/dl	6,60 - 8,70
ALBÚMINA	4,2 g/dl	3,80 - 5,00
SODIO	<b>140 mEq/L</b>	135 - 145
POTASIO	<b>7,1 mEq/L</b>	* 3,5 - 5,2
CLORO	107,00 mEq/L	* 95,00 - 105,00
CALCIO	<b>8,4 mg/dl</b>	* 8,6 - 10,5
FÓSFORO	4,5 mg/dl	2,7 - 4,5
COLESTEROL	73 mg/dl	* 100 - 200
TRIGLICÉRIDOS	70 mg/dl	70 - 200
HDL-COLESTEROL	36,5 mg/dl	* 40 - 80
LDL-COLESTEROL	23,0 mg/dl	* 35 - 180
GOT/AST	12 UI/L	5 - 37
GPT/ALT	10 UI/L	5 - 40
GGT	13 UI/L	10 - 49
FOSFATASA ALCALINA	76 U/L	40 - 129
PCR	<b>13,8 mg/L</b>	0,0 - 5,0
CO2	<b>15 mEq/L</b>	* 22,00 - 28,00

#### HORMONAS Y MARCADORES TUMORALES

PARATHORMONA INTACTA	84 pg/ml	* 10,00 - 65,00
----------------------	----------	-----------------

#### HEMOGRAMA

RETICULOCITOS x mil	5,3 x mil	2,00 - 15,00
LEUCOCITOS	8,90 x10 <sup>9</sup> /L	4,00 - 11,00
HEMATÍES	3,75 x10 <sup>12</sup> /L	* 4,00 - 5,10
HEMOGLOBINA	11,60 g/dl	* 3,00 - 18,00
HEMATOCRITO	35,90%	* 38,00 - 52,00
VCM	95,60 fL	* 80,00 - 94,00
HCM	30,90 pg	27,00 - 34,00
CHCM	32,30 g/dl	* 33,00 - 37,00
ADE	16,70%	* 10,00 - 16,00
PLAQUETAS	230,00 x10 <sup>9</sup> /L	130,00 - 400,00
VPM	7,90 fL	6,60 - 10,50
LINFOCITOS %	16,60%	* 20,00 - 50,00
MONOCITOS %	4,60%	2,00 - 12,00
GRANULOCITOS %	73,40%	37,00 - 78,00
EOSINÓFILOS %	2,10%	1,00 - 6,00
BASÓFILOS %	3,30%	* 0,00 - 2,00
LINFOCITOS	1,50 x10 <sup>9</sup> /L	1,50 - 4,50
MONOCITOS	0,40 x10 <sup>9</sup> /L	0,20 - 1,10
GRANULOCITOS	6,60 x10 <sup>9</sup> /L	2,00 - 8,50
EOSINÓFILOS	0,20 x10 <sup>9</sup> /L	0,04 - 0,70
BASÓFILOS	0,30 x10 <sup>9</sup> /L	* 0,00 - 0,20

#### EROTROPATOLOGÍA

SIDEREMIA	<b>48 ug/dl</b>	* 60,00 - 170,00
I.SATURACIÓN TRANSFERRINA	<b>15,6%</b>	* 20,00 - 55,00
TRANSFERRINA	218,2 mg/dl	200,00 - 350,00
CAPACIDAD TS TRANSFERRINA	307,7 ug/dl	250,00 - 400,00
FERRITINA	208 ng/ml	* 25,00 - 200,00
VITAMINA B 12	235 pg/ml	145,00 - 925,00
FOLATO SÉRICO	6,5 ng/ml	3,00 - 12,00

## ECOGRAFÍA ABDOMINAL

Se observan algunas asas del intestino delgado más patentes a nivel centro-abdominal con abundante contenido, sin llegar a estar distendidas ni engrosadas. Sugiere crisis suboclusiva por EC. No se observa líquido libre. Marco cólico de calibre normal. Hígado, páncreas y bazo sin alteraciones.

Ambos riñones hiperecogénicos con pérdida de la diferenciación córtico-medular en relación con insuficiencia renal crónica. Múltiples quistes simples corticales. No se visualiza hidronefrosis.

## COLONOSCOPIA

*Tacto rectal e inspección anal:* canal anal estenótico, fibroso al tacto. Recto y sigma sin lesiones. Marco cólico sin lesiones. Anastomosis ileo-cólica latero-lateral a 70 cm de margen anal. A nivel de la anastomosis, ulceración amplia con superficie de fibrina. Íleon preanastomótico con pequeñas ulceraciones serpiginosas sugestivo de recurrencia de la Enfermedad de Crohn.

## 3. Diagnóstico

- Insuficiencia renal crónica agudizada
- Disbiosis secundaria a desequilibrio de la microbiota
- Enfermedad de Crohn

(Ver antecedentes)

## 4. Tratamiento

- Reposición hidroelectrolítica para hidratación y corregir las alteraciones electrolíticas.
- Iniciar tratamiento con probióticos de alta potencia a altas dosis (Vivomixx®: 1 sobre antes de desayunar y 1 sobre antes de cenar) para corregir la disbiosis presente.

## 5. Evaluación

Actualmente el paciente lleva 6 meses de tratamiento con Vivomixx®. Desde que inició tratamiento con el producto, se ha ido reduciendo el número de ingresos respecto a etapas previas. La frecuencia de ingresos ha descendido de 1-2 ingresos mensuales a uno cada 2 meses y ahora lleva más de 3 meses sin precisar ingresos hospitalarios.

A nivel digestivo se ha confirmado una mejoría de su hábito defecatorio con muchas menos deposiciones diarias, pasando de 3 o 4 diarias a 1 o 2, y mejorando también la consistencia de las mismas, sin apreciarse hasta la fecha de hoy sangre o pus en las heces, ni precisar cambios en la medicación de base de su EI (pentasa y budesonida oral y rectal).

En consonancia con la mejoría digestiva, se ha apreciado una mejoría evidente en la función renal a lo largo del tiempo analizado (ver gráfica evolutiva adjunta). Esta mejoría estaría en relación con la mejoría de la volemia al evitar el componente prerrenal producido por la deshidratación secundaria al elevado número de deposiciones diarias. Dado el descenso significativo de recaídas y la ausencia de situaciones con hipovolemia severa y/o alteraciones electrolíticas propias de las pérdidas tan abundantes como la acidosis e hipopotasemia, se ha conseguido una estabilización de las cifras de creatinina alrededor de 2-2,5 que permiten al paciente retrasar su entrada en programa sustitutivo renal o diálisis.

Urea	129	95	60	52	45	39
Creatinina	6,5	6	3,5	2,7	2,5	2,2
Sodio	148	146	147	144	143	141
Potasio	3	3	3,1	3,5	3,7	4,8
Bicarbonato	15	18	27	28	23	25



## 6. Resultado y Discusión

Según la definición de la OMS, **“los probióticos son microorganismos vivos que cuando se administran en las dosis adecuadas confieren un beneficio para la salud del huésped”**.

En los últimos años, el estudio exhaustivo de la flora intestinal o “microbiota” (este último es el término más aceptado por la comunidad científica) ha generado un alud de nuevos conocimientos sobre el papel que desarrollan estos microorganismos tanto a nivel local (tracto digestivo) como a nivel sistémico<sup>1</sup>. Este interés creciente ha dado como resultado la creación de un proyecto a nivel internacional conocido como **“Human Microbiome Project and Metagenomics of the Human Intestinal Tract” que está desvelando, gracias a las nuevas técnicas de secuenciación genómica, el complejo entramado de las más de 300-500 especies diferentes que colonizan nuestro intestino y todas las funciones que desempeñan.**

Desde el momento del nacimiento, donde se produce la colonización del intestino al atravesar el bebé el canal del parto, la microbiota empieza a convertirse en un elemento básico en la preparación de la estructura fisiológica de los tejidos linfoides, dirigiendo la interacción funcional de todos los elementos del sistema inmune adaptativo<sup>2</sup>. Esto se aplica no sólo al tejido linfóide asociado a mucosas (conocido como MALT) de las placas de Peyer, sino también al resto de tejidos linfoides extraintestinales asociados a otras mucosas. La barrera intestinal separa anatómicamente la microbiota intestinal del medio interno del huésped, pero la absorción fisiológica de los nutrientes a través de esa barrera permite el paso de ciertos componentes bacterianos que modulan la respuesta del sistema inmune. Si esta barrera se ve comprometida con un aumento de la permeabilidad y permite el paso de forma incontrolada a través de la misma de bacterias<sup>3</sup> o componentes bacterianos<sup>4</sup> o incluso nutrientes no procesados, estaría provocando una reacción inmunitaria persistente que recientes estudios han demostrado que también podría contribuir al desarrollo de enfermedades autoinmunitarias, hepatopatías o fallo cardíaco entre otras.

Desde la ciencia básica y aplicada se han publicado numerosos estudios que correlacionan un adecuado equilibrio de la microbiota con el mantenimiento de una buena salud en el tracto gastrointestinal evitando diarreas<sup>5</sup> o mejorando el síndrome de colon irritable<sup>6</sup> e incluso colitis ulcerosa<sup>7,8</sup>, modulación del sistema inmune<sup>9</sup>, mayor biodisponibilidad de nutrientes como la vitamina K o del complejo B, reducción de los síntomas en la intolerancia a la lactosa<sup>10</sup>, descenso de la prevalencia de aparición de alergias en pacientes susceptibles<sup>11</sup> e incluso la suplementación con probióticos podría reducir el riesgo de desarrollar cáncer de colon<sup>12,13</sup>.

Los mecanismos por los que los probióticos ejercen estos efectos empiezan a ser reconocidos paulatinamente, aunque queda todavía mucho por averiguar y entre ellos están su contribución a la modificación del pH intestinal, antagonismo sobre patógenos potenciales por la síntesis de compuestos antibacterianos como las defensinas, mecanismos de exclusión competitiva o la retirada y eliminación de la luz intestinal de compuestos potencialmente mutagénicos y carcinogénicos<sup>14</sup>.

En la actualidad es innegable el prometedor futuro del papel de los probióticos como agentes terapéuticos en diversas y tan diferentes patologías por sus beneficios locales y sistémicos conocidos<sup>15</sup>.

**Existen evidencias de alto grado que muestran la utilidad de los probióticos, en concreto de la mezcla Vivomixx®, para la prevención y el mantenimiento de la remisión en pacientes con pouchitis.** Otras formulaciones basadas en *Lactobacillus* no parecen tener la misma eficacia<sup>33</sup>. En el momento actual se puede recomendar a pacientes con pouchitis en remisión como terapia de mantenimiento o como tratamiento en aquellos con actividad leve. **La adición de probióticos al tratamiento convencional, también puede ser útil para la inducción de la remisión en pacientes con brote leve o moderado de Colitis Ulcerosa. Una vez más el probiótico más estudiado tanto en niños<sup>34</sup> como en adultos<sup>35</sup> es Vivomixx®<sup>37</sup>.**

**Los ensayos clínicos sobre el empleo de probióticos en la Enfermedad de Crohn han mostrado resultados dispares. Por este motivo en el momento actual no se recomienda el uso de probióticos en esta entidad. A pesar de todo, estudios prometedores con simbióticos que incluyen distintos tipos de bifidobacterias sugieren que los probióticos podrían tener un rol tanto para la inducción de la remisión, como para el tratamiento de mantenimiento.**

En la Enfermedad Renal Crónica (ERC) existen alteraciones de la microbiota intestinal (disbiosis) con implicaciones clínicas y constituye un tema candente e innovador en la literatura nefrológica. **Las alteraciones de la microbiota intestinal en la ERC contribuyen a la acumulación de toxinas urémicas derivadas del intestino, que se eliminan por el riñón y a la inflamación sistémica, factores que pueden jugar un papel central en la fisiopatología de la aterosclerosis acelerada en la uremia, así como en otras complicaciones vasculares asociadas a la ERC.**

Aproximadamente, 10 g de proteínas por día escapan a la digestión en el intestino delgado y alcanzan el colon donde son degradadas por las bacterias intestinales a metabolitos potencialmente tóxicos como amonio, aminas, tioles, fenoles e índoles. Estos productos de la fermentación son eliminados en el colon por las heces, aunque una parte son absorbidos y se eliminan por el riñón, por lo que se acumulan en la ERC.

En este punto nos parece sumamente interesante revisar el impacto de la microbiota en el contexto de la enfermedad renal. La contribución de la microbiota en el metabolismo de la urea o la producción de toxinas urémicas está claramente estudiada<sup>16,17</sup>. Pero el papel potencial de la misma en la inflamación sistémica presente, catabolismo proteico, aterogénesis acelerada e inmunosupresión como factores determinantes de mortalidad en la Enfermedad Renal Crónica está muy poco estudiada.

El impacto potencial de la ERC en la fisiopatología de la barrera intestinal y de la microbiota está claramente asociado a las alteraciones metabólicas y hemodinámicas presentes que pueden llegar a ocasionar disbiosis. Vaziri et al. demostraron que la microbiota intestinal de ratas urémicas versus no urémicas se distinguía por un mayor número de microorganismos patógenos en las primeras<sup>18</sup>. Entre los factores que podrían jugar un papel en esos cambios tenemos la acidosis metabólica, la retención de toxinas urémicas, la sobrecarga de volumen (edema en la barrera intestinal), el frecuente uso de antibióticos y los suplementos de hierro entre otros, todos ellos promueven el sobrecrecimiento bacteriano conocido como *disbiosis*.

---

La disfunción renal, no solo causa alteraciones metabólicas, sino que es directamente responsable de un estado inflamatorio crónico mantenido como demuestra los valores elevados de proteína C reactiva (PCR), citoquinas proinflamatorias como la IL-6 y otros activadores de inflamación sistémica como el conocido lipopolisacárido (LPS), inductor de activación de monocitos-macrófagos<sup>19</sup>. La inflamación sistémica persiste por la inducción directa de las toxinas urémicas, estrés oxidativo, infecciones de catéter, pureza del agua o biocompatibilidad de las membranas. Sin embargo, esta inflamación persistente no tiene una diana terapéutica definida sobre la que actuar para atajarla. Por otro lado, la microbiota posee una inagotable fuente de productos bacterianos con una capacidad inmunomoduladora reconocida y responsable de regulación de la respuesta inmune.

Wang et al. demostró recientemente que la uremia experimental en las ratas incrementa la translocación bacteriana desde el tubo digestivo a los nódulos linfáticos mesentéricos, hígado y bazo e iba asociada a niveles altos de interleukin-6 y PCR<sup>20</sup>.

Adicionalmente, los efectos inmunomoduladores de la microbiota intestinal incluyen la inducción de *T-helper* tipo 17 que pueden provocar inmunopatología en el sistema nervioso central (SNC). Así, la ERC está relacionada con la disbiosis y los cambios en la barrera intestinal que pueden favorecer la translocación de bacterias vivas o productos bacterianos desde la luz intestinal hasta la circulación y mantener la persistente inflamación sistémica en ERC<sup>21</sup>.

Esta inflamación persistente es un predictor independiente de menor supervivencia en la ERC y conduciría a algunas de las complicaciones presentes en la ERC como la aterogénesis precoz y catabolismo proteico acelerado entre otras<sup>22</sup>. La conexión entre el tubo digestivo y el desarrollo de la ERC podría venir de la mano de la translocación de productos bacterianos presente en diferentes contextos patológicos. Estos productos bacterianos activan los "*Toll-like receptor*" (TLR, receptores de patrones de reconocimiento bacterianos) presentes en diferentes tipos celulares como las células endoteliales, dendrí-

ticas y macrófagos dentro y fuera del riñón. Por ejemplo, el *Toll-like receptor* 4 (TLR4) es un mediador de la arterioesclerosis que al ser activado aceleraría el proceso de aterogénesis en los pacientes renales<sup>23</sup>. El mismo mecanismo podría conducir a la activación de células inmunes intrarrenales mediadas vía TLR y acelerar la progresión de la ERC, como ya se ha demostrado. Una exposición mantenida a estos productos bacterianos, en el contexto de una barrera intestinal más permeable que facilitaría la traslocación bacteriana de la luz intestinal al torrente circulatorio, podría activar diferentes tipos celulares y producir mediadores proinflamatorios favoreciendo el desarrollo de diferentes patologías inmunomediadas<sup>24</sup>.

Finalmente, existen pocos estudios en los que se ha testado el impacto de la administración de probióticos en la evolución de la ERC y de sus complicaciones, con conclusiones esperanzadoras como enlentecimiento del deterioro de la ERC y mejoría en parámetros de calidad de vida<sup>30</sup>. Por ejemplo, la administración de *Sporosarcina pasteurii* mejoró la función renal y la supervivencia de ratas urémicas. Existen estudios en humanos con otras combinaciones de probióticos con buenos resultados en cuanto a la función renal, pero tienen sus limitaciones por el escaso número de participantes. El más relevante es el realizado por Ranganathan et al. donde evaluó durante 6 meses en un ensayo clínico randomizado, doble ciego y cruzado a un grupo de 46 pacientes con ERC estadio 3 y 4 el efecto de un combinado de probióticos conocido como Renadyl<sup>®</sup><sup>31</sup>. En 29 de ellos observaron descenso de la urea ( $p < 0,05$ ) y de la creatinina en 20 (no significativo) y en la gran mayoría se apreció una sustancial mejoría de su calidad de vida ( $p < 0,05$ )<sup>32</sup>.

En base a todo lo expuesto anteriormente, estamos convencidos de que los cambios patológicos en la microbiota tienen un papel patogénico en la ERC y sus complicaciones. Por tanto, **las intervenciones terapéuticas para manipular la composición de la microbiota con probióticos tienen un rol potencial en la corrección de las alteraciones inflamatorias e inmunitarias de la ERC, su progresión en el tiempo y en la posible prevención de sus complicaciones.**



## 7. Bibliografia

1. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiol Rev.* 2010; 90(3): 859–904.
2. Gibson GR, Collins MD. Concept of balanced colonic microbiota, prebiotics and synbiotics. Hanson LA, Yolken RH, editors. *Probiotics other nutritional factors and intestinal microflora.* 1999; 42, 139.
3. Berg R, Garlington A. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a genotobiotic mouse model. 1979 Feb;23(2):403-11.
4. Wiest R, Rath HC. Bacterial translocation in the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003 Jun;17(3):397-425
5. Chouraqui JP, Grathwohl D, Labaune JM, Hascoet JM, de Montgolfier I, Leclaire M, Giarre M, Steenhout P. Assessment of the safety, tolerance, and protective effect against diarrhea of infant formulas containing mixtures of probiotics or probiotics and prebiotics in a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2008 May;87(5):1365-73.
6. Colecchia A, Vestito A, La Rocca A, Pasqui F, Nikiforaki A, Festi D; Symbiotic Study Group. Effect of a symbiotic preparation on the clinical manifestations of irritable bowel syndrome, constipation-variant. Results of an open, uncontrolled multicenter study. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2006 Dec;52(4):349-58.
7. Fujimori S, Gudis K, Mitsui K, Seo T, Yonezawa M, Tanaka S, Tatsuguchi A, Sakamoto C. A randomized controlled trial on the efficacy of synbiotic versus probiotic or prebiotic treatment to improve the quality of life in patients with ulcerative colitis. *Nutrition.* 2009 May;25(5):520-5.
8. Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A, Cummings JH, Walsh SV, O'neil DA, Macfarlane GT. Synbiotic therapy (Bifidobacterium longum/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut.* 2005 Feb;54(2):242-9.
9. Gill HS, Rutherford KJ, Cross ML. Dietary probiotic supplementation enhances natural killer cell activity in the elderly: an investigation of age-related immunological changes. *J Clin Immunol.* 2001 Jul;21(4):264-71.
10. De Vrese M, Stegelmann A, Richter B, Fenselau S, Laue C, Schrezenmeir J. Probiotics-compensation for lactase insufficiency. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73 (suppl. 2): 421S-429S.
11. Wheeler JG, Shema SJ, Bogle ML, Shirrell MA, Burks AW, Pittler A, et al. Immune and clinical impact of *Lactobacillus acidophilus* on asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997a; 79: 229-233.
12. Malhotra SL. Dietary factors in a study of colon cancer from cancer registry, with special reference to the role of saliva, milk, and fermented milk products and vegetable fibre. *Med Hypotheses* 1977; 3: 122-134.
13. Kampman E, Giovannucci E, vant Veer P, Rimm E, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Calcium, vitamin D, dairy foods, and the occurrence of colorectal adenomas among men and women in two prospective studies. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 16-29.
14. Collins MD, Gibson GR. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *Am J Clin Nutr.* 1999 May;69(5):1052S-1057S.
15. Vyas U, Ranganathan N. Probiotics, Prebiotics and Synbiotics: Gut and Beyond. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:872716. doi: 10.1155/2012/872716
16. Friedman E. Bowel as a kidney substitute in renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1996 Dec;28(6):943-50.
17. Hida M, Alba Y, Sawamura S, Suzuki N, Satoh T, Koga Y. Inhibition of the accumulation of uremic toxins in the blood and their precursors in the feces after oral administration of *Lebenin*, a lactic acid bacteria preparation, to uremic patients undergoing hemodialysis. *Nephron.* 1996;74(2):349-55.
18. Vaziri ND. CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: a major link to inflammation and uremic toxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012 Nov;21(6):587-92.
19. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int.* 2013; 83, 1010–1016.
20. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472: 57–63.
21. Nosratola D. Vazir, Jakk Wong, Madeleine Pah, Yvette M. Piceno, Jun Yuan, Todd Z. DeSantis, Zhenmin Ni, Tien-Hung Nguyen and Gary L. Andersen. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney International.* 2013; 83, 308–315.
22. Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease—what have we learned in 10 years? *Semin Dial.* 2010; 23: 498–509.
23. Kiechl S, Lorenz E, Reindl M et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. *N Engl J Med.* 2002; 347: 185–192.
24. Patole PS, Pawar RD, Lichtnekert J et al. Coactivation of Toll-like receptor- 3 and -7 in immune complex glomerulonephritis. *J Autoimmun.* 2007; 29: 52–59.
25. Björn K.I. Meijers and Pieter Evenepoel. The gut–kidney axis: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 759–761.
26. Ando Y, Miyata Y, Tanba K, Saito O, Muto S, Kurosu M, Homma S, Kusano E, Asano Y. Effect of oral intake of an enteric capsule preparation containing *Bifidobacterium longum* on the progression of chronic renal failure. *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* 2003;45(8):759-64.
27. Ranganathan N, Patel B, Ranganathan P, Marczyly J, Dheer R, Chordia T, Dunn SR, Friedman EA. Probiotic amelioration of azotemia in 5/6th nephrectomized Sprague-Dawley rats. *Scientific World Journal.* 2005 Aug 24;5:652-60.
28. Maeda K, Hamada C, Hayashi T, Shou I, Wakabayashi M, Fukui M, Horikoshi S, Tomino Y. Long-Term Effects of the Oral Adsorbent, AST-120, in Patients with Chronic Renal Failure. *Journal of International Medical Research* 2009; 37: 205.
29. Hatakeyama S et al. Effect of an Oral Adsorbent, AST-120, on Dialysis Initiation and Survival in Patients with Chronic Kidney Disease. *Int J Nephrol.* 2012;2012:376128. doi: 10.1155/2012/376128.
30. Ranganathan N, Patel BG, Ranganathan P, Marczyly J, Dheer R, Pechenyak B, Dunn SR, Verstraete W, Decroos K, Mehta R, Friedman EA. In vitro and in vivo assessment of intraintestinal bacteriotherapy in chronic kidney disease. *ASAIO J.* 2006 Jan-Feb;52(1):70-9.
31. Ranganathan N, Pechenyak B, Vyas U, et al. Dose Escalation, Safety and Impact of a Strain-Specific Probiotic (Renady™) on Stages III and IV Chronic Kidney Disease Patients. *J Nephrol Ther.* 2013; 3:3.
32. Ranganathan N, Ranganathan P, Friedman EA et al. Pilot Study of Probiotic Dietary Supplementation for Promoting Healthy Kidney Function in Patients with Chronic Kidney Disease. *Adv Ther.* 2010; 27(9):634-647.
33. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 16(6):CD001176.
34. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 437-43.
35. Jonkers D, Penders J, Masclee A, Pierik M. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease: a systematic review of intervention studies in adult patients. *Drugs.* 2012; 72:803-823.
36. Floch MH, Walker WA, Madsen K, Sanders ME, Macfarlane GT, Flint HJ, et al. Recommendations for probiotic use-2011 update. *J Clin Gastroenterol.* 2011; 45 Suppl: S168-S171.
37. Orel R, Kamhi Trop T. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20:11505-24.