



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

TESIS DE MAESTRÍA

Eficacia de un *sinbiótico* (*Lactobacillus acidophilus* La-14 y Fructooligosacáridos) comparado contra placebo, en la disminución de Indoxil Sulfato en pacientes con enfermedad renal crónica estadios III y IV
Ensayo Clínico Controlado. ADD ON

PRESENTA

L.N. Fabiola Yolanda Medina Elías

DIRECTOR DE TESIS

M. en C. Mauricio Pierdant Pérez
No. de CVU: 278349
Identificador de ORCID: 0000-0002-4606-0071

CODIRECTOR DE TESIS

D. en C. Fidel Martínez Gutiérrez
No. de CVU: 111415
Identificador de ORCID: 0000-0002-2760-8273

ASESORES

D. en C. Leticia Guadalupe Yáñez Estrada
No. de CVU: 5437
Identificador de ORCID: 0000-0001-6822-3858

M. en C. Anamaría Bravo Ramírez
No. de CVU: 480584
Identificador de ORCID: 0000-0003-4362-7738

D. en C. Lorena Díaz de León Martínez
No. de CVU: 778008
Identificador de ORCID: 0000-0002-8969-9924

Dr. Alejandro Chevaile Ramos
Identificador de ORCID: 0000-0002-5844-040X

San Luis Potosí, S.L.P. Marzo de 2023.

| DIRECTOR DE TESIS | |
|--|---|
| M. en C. Mauricio Pierdant Pérez | |
| CO-DIRECTOR DE TESIS | |
| D. en C. Fidel Martínez Gutiérrez | |
| ASESORES | |
| D. en C. Leticia Yáñez Estrada | |
| M.C.I.C. Anamaría Bravo Ramírez | |
| Dr. Alejandro Chevaile Ramos | |
| D. en C. Lorena Díaz de León Martínez | |
| SINODALES | |
| M. en C. Francisco Javier Valadez Castillo Sinodal Interno | |
| D. en C. Antonio Augusto Gordillo Moscoso Sinodal Interno | |
| M.C.I.C Raúl Héctor Roque Sanchez Sinodal Externo | |
| M.C.F.B Daniel Vázquez Maldonado Sinodal Externo | |
| Dra. María Esther Jiménez Cataño Secretaría de Investigación y Posgrado Facultad de Medicina, UASLP | D. en C. Antonio Augusto Gordillo Moscoso Coordinador de la Maestría en Ciencias en Investigación Clínica Facultad de Medicina, UASLP |



Convocatoria Becas Nacional (Tradicional) **2018- 1**

Numero de Convocatoria **20181**

Registro CVU: **896360**



Eficacia de un sinbiótico (Lactobacillus acidophilus La-14 y fructooligosacáridos) comparado contra placebo, en la disminución de Indoxil Sulfato en pacientes con enfermedad renal crónica estadios III y IV. Ensayo clínico Controlado. ADD ON. Por Fabiola Yolanda Medina Elías se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: En México el 98% de los pacientes con ERC se encuentra en estadios III y IV. El declive de la función renal genera disbiosis intestinal. Las familias bacterianas que poseen enzimas formadoras de índoles se expanden. El indoxil sulfato (IS), es una toxina urémica producida en el colon y excretada por vía renal, la cual se acumula en sangre durante la ERC. Las terapias que modulan la microbiota intestinal pueden ser efectivas para disminuir los niveles de las toxinas urémicas. Los *sinbióticos* podrían mejorar los parámetros bioquímicos de los pacientes con ERC.

OBJETIVO: Evaluar la eficacia de un *sinbiótico* (*Lactobacillus acidophilus* La-14 y fructooligosacáridos) comparado contra placebo en la disminución de Indoxil Sulfato en pacientes con ERC estadios III y IV durante 30 días

MATERIALES Y MÉTODOS: Ensayo clínico controlado, aleatorizado, triple ciego, ADD ON. Se invitó a los pacientes que asistieron al área de consulta externa del Servicio de Nefrología y Trasplantes, Servicio de Endocrinología y Medicina Interna del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” que cumplieran con los criterios de inclusión y hayan firmado el consentimiento informado. Los pacientes se aleatorizaron en dos grupos: control y activo. El análisis estadístico se realizó con el software Rstudio versión 1.1.383. ®, mediante la Prueba T Student o el equivalente no paramétrica U de Mann Whitney. Se tomó un valor de $p < 0.05$ como significativo.

RESULTADOS: Después de 30 días de intervención, la concentración final de IS en el grupo control fue de 41.1 mg/L (17.7 – 103.9), con un valor de $p = 0.33$ y en el activo fue de 43.4 mg/L (24.2 – 144.9) con un valor de $p = 0.52$.

CONCLUSIONES: Posterior a los 30 días de administración de un *sinbiótico* no se detectaron diferencias estadísticas significativas en las concentraciones plasmáticas de Indoxil Sulfato. La microbiota en el grupo activo tuvo una disminución de bacterias Gram negativo con un valor $p = 0.05$.

PALABRAS CLAVE: disbiosis intestinal, enfermedad renal crónica, indoxil sulfato, probióticos, prebióticos, *sinbióticos*.

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| Resumen | 4 |
| Índice de tablas | 5 |
| Índice de imágenes | 7 |
| Índice de esquemas | 7 |
| Índice de gráficos | 8 |
| Abreviaturas | 9 |
| Glosario | 11 |
| 1. Antecedentes | 14 |
| 1.1 Enfermedad Renal Crónica | 14 |
| 1.1.1 Características de los pacientes con ERC en estadios III Y IV | 14 |
| 1.2 Disbiosis en la Enfermedad Renal Crónica | 15 |
| 1.2.1 Fisiología de la microbiota intestinal | 16 |
| 1.2.2 Causas de la disbiosis en la ERC | 18 |
| 1.3 Indoxil Sulfato | 18 |
| 1.4 Tratamiento actual de la Enfermedad Renal Crónica | 20 |
| 1.5 Prebióticos, probióticos, <i>sinbióticos</i> y toxinas urémicas | 20 |
| 1.5.1 Pre/pro/sinbióticos en la ERC | 21 |
| 1.5.2 <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-14 | 22 |
| 1.5.3 Fructooligosacáridos | 22 |
| 1.5.4 Tecnología Licaps® | 23 |
| 2. Pregunta de investigación | 25 |
| 3. Justificación | 25 |
| 4. Hipótesis | 26 |
| 5. Objetivos | 26 |
| 6. Diseño y Métodos | 27 |
| 7. Análisis Estadístico | 32 |
| 8. Factibilidad | 35 |
| 9. Recursos | 36 |
| 10. Plan de trabajo | 38 |
| 11. Aspectos éticos | 41 |
| 12. Cronograma de actividades | 42 |

| | |
|-------------------------|-----------|
| 13. Resultados | 43 |
| 14. Discusión | 61 |
| 15. Conclusiones | 65 |
| 16. Bibliografía | 66 |
| 17. Anexos | 70 |

Anexo 1. Estadios de la Enfermedad Renal Crónica. Guías KDIGO 2013.

Anexo 2. El rol de las concentraciones de proteínas y carbohidratos en la disbiosis intestinal.

Anexo 3. Estudios de prebióticos, probióticos y sinbióticos en ERC en estadios III a V sin diálisis.

Anexo 4. Instructivo para la toma de heces en casa.

Anexo 5 Escala de Bristol.

Anexo 6. Tríptico informativo para pacientes.

Índice de tablas

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Factores de riesgo e inicio de la ERC. | 14 |
| Tabla 2. Prevalencia de complicaciones según TFG. | 15 |
| Tabla 3. Concentraciones plasmáticas promedio de indoxil sulfato. | 19 |
| Tabla 4. Variables de estudio. | 32 |
| Tabla 5. Edad. | 44 |
| Tabla 6. Sexo. | 44 |
| Tabla 7. Concentración plasmática de indoxil sulfato. | 45 |
| Tabla 8. Características de la microbiota intestinal. | 46 |
| Tabla 9. Función renal y química sanguínea. | 47 |
| Tabla 10. Clasificación KDIGO de la ERC. | 48 |
| Tabla 10. Electrolitos séricos. | 49 |
| Tabla 11. Biometría hemática: línea roja. | 50 |
| Tabla 12. Perfil de lípidos. | 51 |
| Tabla 13. Albúmina, proteína C reactiva y hemoglobina glucosilada. | 52 |
| Tabla 14. Características de la dieta. | 54 |
| Tabla 15. Índice de masa corporal. | 57 |
| Tabla 16. Evaluación global subjetiva modificada para el paciente renal. | 58 |
| Tabla 17. Tratamiento farmacológico. | 59 |

Índice de imágenes

| | |
|--|----|
| Imagen 1. Cápsula de tecnología Licaps®. | 28 |
|--|----|

Índice de esquemas

| | |
|--|----|
| Esquema 1. Ilustración del flujo de urea y su conversión a amoniaco en el intestino. | 16 |
| Esquema 2. Microbiota en ERC y expansión de las familias bacterianas. | 17 |
| Esquema 3. Formación de indoxil sulfato. | 18 |
| Esquema 4. Etapas de la operatividad de la investigación. | 38 |
| Esquema 5. Etapa 1: reclutamiento de pacientes. | 38 |
| Esquema 6. Operatividad de la etapa 1: reclutamiento de pacientes. | 39 |
| Esquema 7. Operatividad de la etapa 2: consulta inicial de nutrición. | 39 |

| | |
|--|-----------|
| Esquema 8. Operatividad de la etapa 3: consulta intermedia de nutrición. | 40 |
| Esquema 9. Operatividad de la etapa 4: consulta final de nutrición. | 40 |
| Esquema 10. Diagrama CONSORT. | 43 |

Índice de gráficos

| | |
|---|-----------|
| Gráfica 1. Relación entre los eventos cardiovasculares y tasa de filtración glomerular. | 20 |
|---|-----------|

ABREVIATURAS

| | |
|-------------------------|---|
| ACGG | Ácidos grasos de cadena corta |
| ARA II | Fármacos antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II |
| AAS | Ácido acetilsalicílico |
| BCC | Fármacos bloqueadores de calcio |
| CO₂ | Dióxido de Carbono |
| DAOS | Departamento de Vigilancia Epidemiológica |
| DM | Diabetes Mellitus |
| DMA | Dimetilamina |
| DPP-4 | Fármaco Inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 |
| ECV | Enfermedad Cardiovascular |
| ERC | Enfermedad Renal Crónica |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FOS | Fructooligosacáridos |
| GRAS | Generally Recognized as Safe/ Generalmente reconocidas como seguros |
| GPC | Guías de Práctica Clínica |
| H₂ | Hidrógeno |
| IECA | Fármaco inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina |
| IS | Indoxil Sulfato |
| KDIGO | Kidney Disease Improving Global Outcomes |
| NDMA | Nitrosodimetilamina |
| NH₃ | Amoniac |
| NH₄OH | Hidróxido de amonio |
| PAG | Fenilacetilglutamina |
| pCG | p-Cresol Glucoronide |
| pCS | p-Cresol Sulfato |
| PBUTs | Protein Bound Uremic Toxins |
| REDTJAL | Registro Estatal de Diálisis y Trasplante del estado de Jalisco |
| SGLT2 | Fármaco inihidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 |
| SULTA1T | Sulfotransferansa |
| TDMA | Nitrosodimetilamina |

| | |
|-------------|---------------------------------|
| TMAO | N-óxido de trimetilamina |
| TnaA | Triptofanasa |
| TFG | Tasa de filtración glomerular |
| TZD | Tiazolidinedionas |
| UFC | Unidades formadoras de colonias |

GLOSARIO

Ácidos grasos de cadena corta: Son un subgrupo de ácidos grasos con cadenas carbonadas de menos de seis carbonos. Son los principales productos finales de la fermentación microbiana en el tracto digestivo de los rumiantes y también han sido implicados en la causa de enfermedades neurológicas en humanos.

Bacterias comensales: Conjunto de bacterias que se asocian a otras dentro de un mismo medio, en donde la bacteria se beneficia de dicha asociación, sin afectar al otro.

Bacterias sacarolíticas: Conjunto de bacterias que tienen la capacidad de descomponer y fermentar carbohidratos a nivel intestinal. Familias: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Eubacterium* y *Lactobacillus*

Bacterias proteolíticas Conjunto de bacterias que tienen la capacidad de degradar proteínas a aminoácidos, a nivel intestinal.

***Bacteroides*:** Género de bacterias Gram negativos, anaerobias, en forma de bastoncillos. Sus organismos habitan normalmente en la cavidad oral, respiratoria, intestinal y urogenital de humanos, animales e insectos. Algunas especies pueden ser patógenas.

***Bifidobacterium*:** Género de bacterias en forma de bastoncillos, Gram positivas, no resistentes a ácidos, que no forman esporas, son inmóviles y pertenecen a la familia *Bifidovacteriaceae*, orden *Bifidobacteriales*, clase *Actinobacteria*. Habita en los intestinos y las heces humanos así como en la vagina humana.

***Citrobacter*:** Género de enterobacterias Gram negativas que pueden utilizar el citrato como única fuente de carbono.

***Clostridium*:** Género de bacterias Gram positivas móviles e inmóviles de la familia *Clostridiaceae*. Se han identificado muchas especies, siendo algunas patógenas. Se encuentran en el agua, suelo y en el tracto intestinal de humanos y animales inferiores.

Disbiosis: Cambios en la composición cuantitativa y cualitativa de la microbiota. Los cambios pueden conducir a la alteración de la interacción microbiana-huésped o desequilibrio homeostático que puede contribuir a un estado de enfermedad a menudo con inflamación.

Enfermedad Renal Crónica: Según a las guías KDIGO, es alteración en la estructura renal o su función presentas por más de tres meses, con implicaciones para la salud.

Escherichia: Género de bacterias gran negativas, facultativamente anaerobias, en bastoncillos cuyos organismos se encuentran en la parte inferior del intestino de animales de sangre calientes. Las especies no son patógenos o son patógenos oportunistas.

Enterobacter: Bacilos gramnegativos productores de gas que se encuentran en las heces del hombre y de otros animales, desagües, suelos, aguas y productos lácteos.

Fenol (Fenoles): Derivado del benceno, que incluyen uno o más grupos hidroxilos unidos a la estructura de anillo.

Fermentación: Degradación anaerobia de la glucosa u otros nutrientes orgánicos para proporcionar energía en forma de ATP. Los productos finales varían según los organismos, sustratos y vías enzimáticas. Entre los productos comunes de fermentación están el etanol y ácido láctico.

Indol (Indoles): Es un compuesto orgánico heterocíclico, con una estructura cíclica que consiste un anillo de seis miembros (benceno) unido a otro de cinco miembros (pirrol).

Lactobacillus: Género de bacterias Gram positivas, microaerófilicas, en forma de bastoncillos que están ampliamente distribuidas en la naturaleza. Sus especies son parte también de la flora normal de la boca, del tracto intestinal y de la vagina de muchos mamíferos incluidos del hombre. La patogenicidad de este género es rara.

Microbiota intestinal: Comunidad de microbios que vive en el tracto gastrointestinal de una persona. El término abarca *Bacteria*, *Archea*, *Eukarya* y virus.

Prebióticos: Aquel ingrediente fermentado selectivamente, el cual generará cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota gastrointestinal. Estimulará el crecimiento específico de *Lactobacillus* y *Bifidobacterias*.

Probióticos: Microorganismos, cuando se administran en cantidades adecuadas, tienen la capacidad de conferir un beneficio para la salud del huésped. Dentro de

las principales bacterias usadas como agente probiótico, son las bacterias ácidos lácticas: *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.

Proteus: Género de bacterias Gram negativos, facultativamente anaerobias, en forma de bastoncillos que se encuentran en los intestinos de humanos y en una gran variedad de animales, así como en el estiércol, suelo y aguas con polución. Sus especies son patógenos, producen infecciones del tracto urinario y se consideran también invasores secundarios, que producen lesiones sépticas en otros sitios del cuerpo.

Simbiosis: Relación entre dos especies diferentes de organismos que son interdependientes; cada uno gana beneficios del otro o una relación entre las diferentes especies donde tanto de los organismos en cuestión se benefician de la presencia del otro.

Sinbiótico: Producto con combinaciones apropiadas de probióticos y prebióticos, tienen un efecto tanto probiótico como prebiótico. Para fines de este estudio, es la combinación de *Lactobacillus acidophilus* La-14 y fructooligosacáridos.

Toxinas urémicas: Solutos urémicos que no pueden ser eliminados por la vía renal y quedan retenidos en circulación sanguínea, afectando a los demás órganos.

Urea: Compuesto formado en el hígado a partir del amoníaco producido por desaminación de los aminoácidos. Es el principal producto final del catabolismo de las proteínas y constituye aproximadamente la mitad del total de los sólidos urinarios.

Ureasa: Enzima que cataliza la conversión de la urea y agua en dióxido de carbono y amonio.

Uricasa: Enzima que cataliza la conversión de urato y productos no identificados. Es una proteína que contiene cobre. Los productos iniciales se descomponen para formar alantoína.

1. ANTECEDENTES

1.1 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La Enfermedad Renal Crónica tiene un impacto importante en la población, el Reporte de Salud Mundial de la Organización Mundial de la Salud indica que las enfermedades renales y del tracto urinario representan la décimo segunda causa de mortalidad con 850,000 casos anuales y son la décimo séptima causa de discapacidad. En México es la décima causa de mortalidad y la segunda incidencia más elevada a nivel mundial, conforme a lo reportado por el Registro Estatal de Diálisis y Trasplante del estado de Jalisco REDTJAL (1).

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) en México establecen los siguientes los factores de riesgo para la ERC, que se pueden apreciar en la tabla 1 (1):

Tabla 1. Factores de riesgo e inicio de la ERC.

| FACTORES DE RIESGO DE SUSCEPTIBILIDAD PARA EL DESARROLLO DEL DAÑO RENAL | FACTORES PARA EL INICIO DE ERC |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Edad >60 años.• Antecedente familiar de ERC.• Síndrome Metabólico.• Grupo étnico (afroamericano, latino).• Reducción de masa renal.• Bajo nivel socioeconómico y educativo. | <ul style="list-style-type: none">• Diabetes Mellitus.• Hipertensión arterial sistémica.• Enfermedades autoinmunes.• Uso de nefrotoxinas (AINEs, aminoglicósidos, medios de contraste invasivos, litio).• Obstrucción urinaria.• Litiasis urinaria.• Infección urinaria recurrente. |

Tomado de: Secretaría de Salud. Guía de Práctica Clínica Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica Temprana. México: Secretaría de Salud; 2009. 95 p.

Actualmente en el país, la DM es la causa más frecuente de enfermedad renal secundaria y el 98% de los pacientes con ERC se sitúan en los estadios III y IV (2).

1.1.1 Características de los pacientes con ERC en estadios III y IV

La ERC se clasifica en cinco estadios, aunque sus manifestaciones clínicas son más notables a partir los estadios III y IV. La tasa de filtración glomerular (TFG) en dichos

estadios corresponde a 30-59ml/min/1,73m² y 15-29ml/min/1,73m² respectivamente, lo que refleja una disminución moderada a severa de la función renal (anexo 1).

Sin embargo, la mayoría de los pacientes no progresan al estadio V debido a que mueren prematuramente por enfermedad cardiovascular (3).

Desde el estadio III se detecta el aumento de las complicaciones como: hipertensión arterial, hiperparatiroidismo, anemia, déficit de vitamina D, hiperfosfatemia, acidosis e hipoalbuminemia que suelen progresar en el estadio IV.

Tabla 2. Prevalencia de complicaciones según TFG.

Tabla 3. Prevalencia de las complicaciones habituales de la enfermedad renal crónica según los grados del filtrado glomerular^a

| Complicación | Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m ²) | | | | |
|--------------------------------------|---|-------|-------|-------|------|
| | ≥ 90 | 60-89 | 45-59 | 30-44 | < 30 |
| HTA ^b | 18,3 | 41,0 | 71,8 | 78,3 | 82,1 |
| Anemia ^c | 4,0 | 4,7 | 12,3 | 22,7 | 51,5 |
| Hiperparatiroidismo ^d | 5,5 | 9,4 | 23,0 | 44,0 | 72,5 |
| Hiperfosfatemia ^e | 7,2 | 7,4 | 9,2 | 9,3 | 23,0 |
| Déficit de 25(OH) Vit D ^f | 14,1 | 9,1 | 10,7 | | 27,2 |
| Acidosis ^g | 11,2 | 8,4 | 9,4 | 18,1 | 31,5 |
| Hipoalbuminemia ^h | 1,0 | 1,3 | 2,8 | 9,0 | 7,5 |

ESTADIO III
ESTADIO IV-V

Tabla tomada de: Josep M. Galcerán MG, Rafael Santamaría, Roberto Alcázar, Gema Fernández-Fresnedo. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. Nefrología. 2014 34:302–16.

Asimismo se presentan desde las etapas iniciales las alteraciones en la microbiota intestinal en composición y actividad metabólica (4) .

1.2 DISBIOSIS EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

1.2.1 Fisiología de la microbiota intestinal

En el tracto gastrointestinal humano se encuentra el 70% de la microbiota, la distribución varía según el segmento del aparato digestivo, con menor presencia en el lumen gástrico y aumento progresivo en el intestino delgado y colon. En condiciones normales, el intestino delgado tiene una concentración de 10⁴ a 10⁸ bacterias y el intestino grueso de 10¹⁰ y 10¹² bacterias. Entre las funciones de la

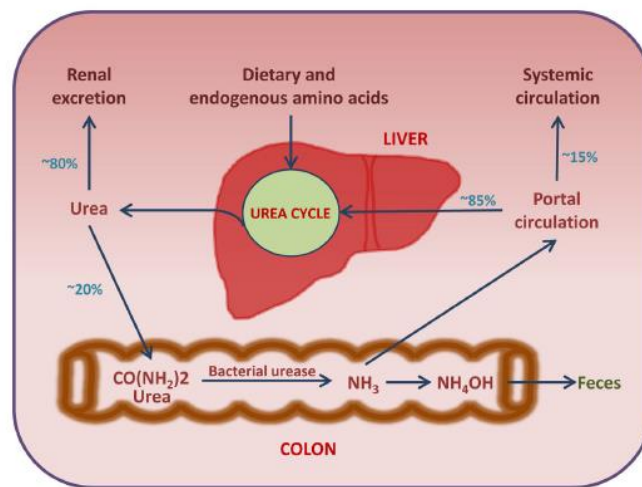
microbiota intestinal se encuentran las de tipo metabólico, que consiste en la fermentación de los carbohidratos y péptidos (5).

1.2.2. Causas de la Disbiosis en la ERC

La disbiosis presente en la ERC es multifactorial, entre las causas que alteran el equilibrio de las bacterias intestinales se encuentran el flujo de la urea hacia el intestino, la intervención dietética en conjunto con el tránsito intestinal lento:

Flujo de la urea hacia el intestino: la urea generada en el hígado mediante su propio ciclo y proveniente de los aminoácidos dietéticos y endógenos, es excretada en 80% a través de la vía renal y el 20% restante llega al intestino.

En la microbiota intestinal, por acción de las familias bacterianas que poseen la ureasa, la urea se convierte en amoníaco (NH_3) y dióxido de carbono (CO_2). El amoníaco formado puede reconvertirse en urea mediante su ciclo o ser transformado en hidróxido de amonio (NH_4OH) para ser excretado por las heces (6).



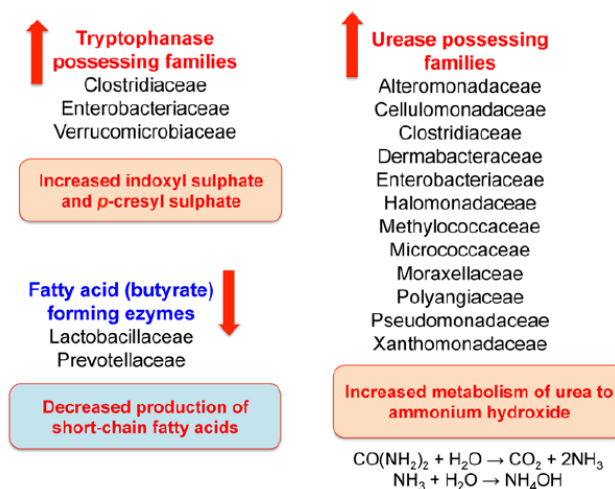
Esquema 1. Ilustración del flujo de urea y su conversión a amoníaco en el intestino.

Tomado de: (Ramenazi A y cols., 2016).

Con la disminución de la función renal, el flujo de urea aumenta en el intestino, el cual conlleva a una mayor producción de NH_3 e NH_4OH . Ambos compuestos modifican el pH a nivel del lumen intestinal y afectan el equilibrio entre las bacterias comensales y patógenas. La pérdida de la función renal conduce al incremento de los niveles de urea, ácido úrico y oxalato en el colon y propicia así, la expansión de las familias bacterianas que poseen ureasa, uricasa y enzimas formadoras de

indoles y p-cresol, con la subsecuente disminución de las familias sacarolíticas, las cuales producen ácidos grasos de cadena corta. Dichos factores también modifican el equilibrio de la bacterias intestinales, lo que contribuye a la disbiosis presente en el paciente con ERC en el esquema 2, se muestran los cambios antes mencionados (7), (8), (9), (10).

Estas alteraciones son potenciadas por la prescripción de dietas bajas en potasio, fósforo y fibra (9).



Esquema 2. Microbiota en ERC y expansión de las familias bacterianas.

Tomado de: (Lau, WL y cols., 2018).

Intervención dietética y tránsito intestinal lento: Un objetivo en el tratamiento nutricional durante la ERC es el control del potasio en la alimentación, su restricción conlleva a una dieta baja en fibra, se ha reportado que los pacientes tienen un consumo 17 g de fibra al día. La reducción de la fibra dietética propicia la disminución de las bacterias sacarolíticas que producen AGCC (11).

La presencia de carbohidratos y proteínas en el intestino promueven la producción de toxinas urémicas. En promedio, de 0.3 a 4.1 g de nitrógeno (50% en forma de proteína y 20-30% en péptidos) difunden al colon. Estos compuestos son hidrolizados en pequeños aminoácidos y aminoácidos libres. Cuando la cantidad de fibra es insuficiente, en el lumen del colon, éstos sufren una fermentación y pueden convertirse en metabolitos como: amoniaco, aminos, tioles, fenoles e indoles. Aunado a ello, un tránsito intestinal lento promueve la proliferación de bacterias, lo que modifica la disponibilidad de los carbohidratos y favorecen la expansión de las

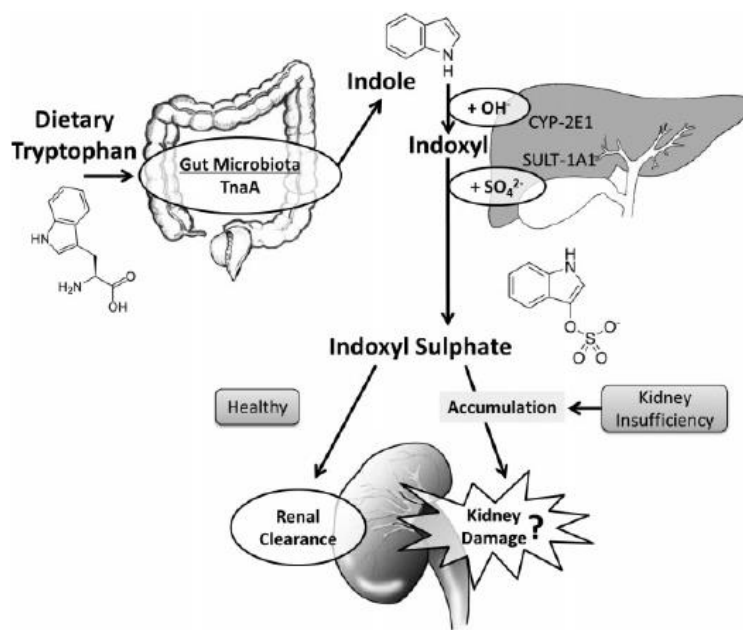
bacterias proteolíticas y disminución de las bacterias sacarolíticas. Estos factores también contribuyen a la disbiosis intestinal y al incremento en la formación de toxinas urémicas, (anexo 2), (10).

1.3 INDOXIL SULFATO

Las toxinas urémicas son solutos que no pueden ser eliminados por vía renal y se retienen en la circulación sanguínea, ocasionando efectos sobre múltiples funciones fisiológicas y bioquímicas del organismo (12), (13).

El Indoxil Sulfato (IS), es una toxina urémica unida a proteínas, derivada del indol (14).

En el colon distal y por acción de la enzima Triptofanasa (TnaA), que se encuentra presente en la microbiota intestinal en los géneros *Citrobacter*, *Escherichia*, *Proteus* entre otros. El triptófano puede ser convertido en indol y derivados. Posteriormente en el hígado, el indol es oxidado por el citocromo p450 (CYP 2E1) y convertido en indoxil y éste ser sulfatado por la enzima SULTA1T y transformarse en indoxil sulfato, en el esquema 3 se muestra la formación de indoxil sulfato (15).



Esquema 3. Formación de indoxil sulfato

Tomado de: (Ellis, RJ y cols., 2016).

El IS se excreta vía renal, pero en condiciones de insuficiencia renal se acumula en sangre y subsecuentemente afecta las funciones de diferentes órganos produciendo así, procesos inflamatorios, progresión de la misma ERC, ECV y riesgo de mortalidad (15), (16), (17).

En la tabla 3, se muestran los valores de la concentración plasmáticas de IS en sujetos sanos y en pacientes con ERC (13).

Tabla 3. Concentraciones plasmáticas promedio de indoxil sulfato.

| TOXINA | Sujetos Sanos | Promedio de concentración urémica | Concentración urémica más elevada |
|-----------------|-----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Indoxil Sulfato | 0.53 ± 0.29mg/L | 23.1± 13.0 mg/L | 44.5± 15.3 mg/L |

Tomado de Duranton F y cols., 2012.

De acuerdo con los valores de la tabla 3, la concentración plasmática de IS en pacientes con ERC, puede ser de entre 43 y 84 veces superiores a las detectadas en sujetos sanos.

El IS se asocia con mayor mortalidad conforme a lo reportado por un metaanálisis realizado por Lin y Cols., (OR 1.10, IC95%: 1,03- 1,17). Esta toxina urémica inhibe la proliferación de células endoteliales, promueve la agregación plaquetaria y formación de trombos. Además, induce al estrés oxidativo, acelera la fibrosis e hipertrofia cardíaca, favoreciendo así la progresión de la ECV (10),(17) .

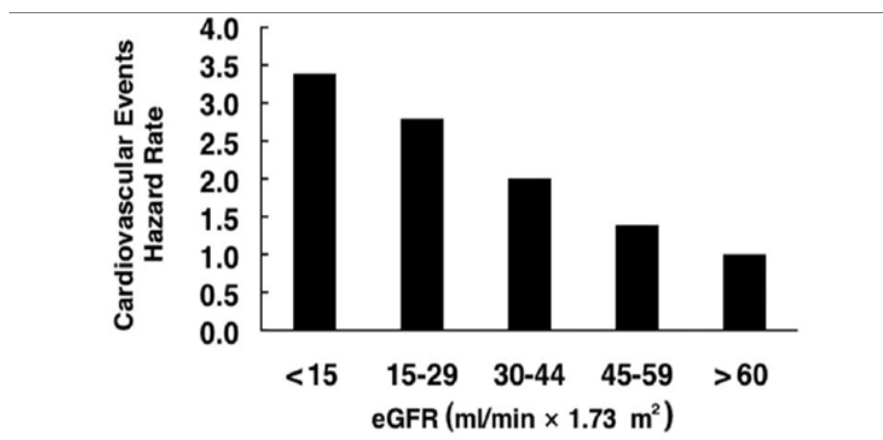
Sato y cols., encontraron mayor prevalencia de disfunción ventricular izquierda en pacientes que tenían niveles plasmáticos de IS más elevados. Otros estudios detectaron en pacientes con ERC estadio I a III y cardiomiopatía, que los niveles más altos de indoxil sulfato total se asociaron con el riesgo de hospitalización por insuficiencia y muerte cardíaca. Por otra parte, el grupo de investigación de Lin mostró que en pacientes con estadio III a V, a mayor concentración de IS total incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares (19),(20).

En la gráfica 1 se muestra la relación de ECV con ERC, en donde a medida que progresa el daño renal aumentan los eventos cardiovasculares.

En pacientes con ERC la complicación mayor es la Insuficiencia Cardíaca (IC) con una prevalencia de 63%. La ERC es considerada como un factor de riesgo

cardiovascular independiente y su diagnóstico implica un alto riesgo cardiovascular (21).

Gráfica 1. Relación entre los eventos cardiovasculares y tasa de filtración glomerular



Tomada de: (Liu, M y cols., 2014).

1.4 TRATAMIENTO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Con el objetivo de retardar la progresión de la enfermedad, las guías KDIGO establecen que el tratamiento de la ERC dependerá del estadio y de las comorbilidades presentes en el paciente, entre las medidas generales se incluyen: cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico, las cuales de forma conjunta mejoran la salud cardiovascular. Además dichas guías ofrecen un tratamiento específico para cada alteración de la ERC, presentan así el manejo de: anemia, desórdenes del metabolismo óseo y mineral, hepatitis, dislipidemias (22), (23), (24), (25), (26).

1.5 PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS, SINBIÓTICOS Y TOXINAS URÉMICAS

Con la finalidad de bloquear o disminuir la concentración de las toxinas urémicas, se han propuesto diversos tratamientos que incluyen:

- Reducir del sustrato a través de la dieta.
- Incremento del aclaramiento a través de las terapias de sustitución renal.
- La modulación de vías celulares.
- Modulación de la microbiota intestinal (27).

1.5.1 Pre/Pro/Sinbióticos en ERC

Los probióticos disminuyen: BUN, marcadores de estrés, procesos inflamatorios y toxinas urémicas, mientras que los prebióticos estimulan el crecimiento de *Bifidobacterium*, y que al combinarse con los probióticos, forman *sinbióticos*, que mejoran los parámetros bioquímicos de los pacientes con ERC. De ahí que la suplementación con pre, pro y *sinbióticos* mejora los síntomas gastrointestinales, disminuye la inflamación y por ende la acumulación de las toxinas urémicas (6) (26).

Dunn y cols., (28) e Hida y cols., (29) fueron los primeros en estudiar el efecto de los probióticos en la disminución de las toxinas urémicas. El grupo de investigación de Dunn y cols (28) comprobó los efectos de la suplementación de *L.acidophilus* NCFM y BG2F04 al reducir los niveles de dimetilamina (DMA) y nitrosodimetilamina (NDMA). Mientras que Hida y cols. (29), con el probiótico *L. acidophilus*, *B. infantis* y *E.faecalis* con el que disminuyeron las concentraciones plasmáticas de p-cresol e indican en pacientes con hemodiálisis.

Posterior a los resultados de las investigaciones efectuadas en pacientes con hemodiálisis, los estudios comenzaron a enfocarse en la población de individuos en etapas previas a la final, es decir en individuos que se encontraban en estadios III a V sin diálisis (anexo 3).

Miranda y cols., (30) evaluaron durante dos meses el efecto de *Lactobacillus casei Shirota* en la reducción de urea en pacientes con ERC estadios III y IV durante dos meses. Mientras que Rossi y cols., (31) emplearon un *sinbiótico* constituido por *Lactobacillus*, *Bidifobacterium* y *Streptococcus* en combinación con inulina, fructooligosacáridos y galactooligosacáridos para disminuir IS y pCS en estadios IV y V sin diálisis, con una intervención de cuatro semanas. Poesen y cols., (32) administraron el prebiótico oligosacáridos de arabinosilano en la disminución de pCS, pCG, TMAO y PAG en etapas IIIb y IV por cuatro semanas.

El grupo de Guida y cols., (33) ha demostrado la mayor reducción en los niveles de toxinas urémicas, los autores reportaron que después de un tratamiento de cuatro semanas, a partir del día catorce de intervención, se detectó la disminución de en 40% de pCS. Emplearon un *sinbiótico* conformado por *L. plantarum*, *L. casei*

rhamnosus, *B. infantis*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. salivarius*, *L. sporogenes*, *S. termophilus*, inulina y tapioca el tratamiento fue por cuatro semanas.

Por tanto, los géneros más empleados como probióticos son *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, debido a que se ha demostrado su capacidad para disminuir los niveles de urea, BUN, amoníaco y pCS e IS (34), (35).

Debido a la capacidad de producción de ácido láctico, reducción de pH intestinal e inhibición de bacterias, el equipo de investigación de Ranganathan y cols., (36) recomendó el género *Lactobacillus*, en específico *L. acidophilus*, ya que ha demostrado ser seguro por más de 70 años.

En México, el grupo de Cruz Mora y cols., (37) así como Viramontes - Hörner y cols. (38), realizaron estudios en pacientes con hemodiálisis, ambos grupos de investigación utilizaron un gel sinbiótico compuesto por *Lactobacillus acidophilus* NCFM e inulina, el cual modificó la microbiota al aumentar la población de *Bifidobacterium* y disminuyó la sintomatología gastrointestinal ocasionada por el síndrome urémico.

Con base a lo anterior, *L. acidophilus* NCFM es una de las cepas más empleadas en la enfermedad renal crónica. Asimismo, la FDA determina que *L. acidophilus* NCFM tiene un 99.98% con *L. acidophilus* La-14 y ser extremadamente similares. Con base a lo anterior, declara a la cepa La-14 como categoría GRAS – Generalmente Reconocido como Seguro-(39), (40).

1.5.2 *Lactobacillus acidophilus* La-14

L. acidophilus es una bacteria Gram positiva, su tasa más alta de crecimiento es en medio ligeramente ácido – (pH 5.5-6.0) -, tiene la capacidad de fermentar azúcares convirtiéndolos en ácido láctico. Es el más empleado para uso dietético, el 80% de los yogurt comerciales en Estados Unidos lo contienen (39), (41) .

La cepa La-14 es una bacteria productora de ácido láctico (L-ácido láctico en 66%), con baja probabilidad de producir histamina y tiramina, usada en alimentos convencionales y suplementos lácteos, sin causar efectos adversos o incidentes. Son bien tolerados, además degradan oxalatos, producen bacteriocinas y modulan la respuesta inmunológica (39).

Se ha reportado que el empleo de *L. acidophilus* en dosis diaria de 3.8×10^{11} UFC durante 6 días (la dosis más alta en un periodo corto), así como una dosis de 1×10^{10}

durante 6 meses (dosis mínima para un periodo largo) no ocasionó efectos adversos. El nivel más elevado de la ingesta de NCFM que ha sido reportado como seguro en humanos es de $3 \cdot 10^{11}$ UFC/día (39), (42).

1.5.3 Fructooligosacáridos

Es un prebiótico compuesto por una mezcla de oligosacáridos de glucosa con fructosa unidos por enlaces β , con un grado de polimerización entre los carbonos 1 y 5. Su principal fuente es la cebolla y también se encuentra en trigo, alcachofas y centeno. Posterior a su paso por el tracto gastrointestinal en el colon, son fermentados a lactato y AGCC: acetato, propionato y butirato. Estimulando así el crecimiento de *Bifidobacterium* y suprimiendo las bacterias dañinas en el colon. Lo que conlleva a una disminución del pH en el colon al aumentar la concentración de AGCC. La cantidad sugerida de FOS para que logre el efecto prebiótico es de 2 a 5 gramos (43).

Entre los aspectos que se deben considerar en la elección de un probiótico, es que llegue en cantidad adecuada y vivo al órgano a colonizar, por lo que debe superar tanto el pH como la exposición a los ácidos del estómago y a las sales biliares (44).

1.5.4 Tecnología Licaps®

Esta tecnología consiste en un cuerpo de dos piezas y tapa herméticamente sellada, para conformar una sola cápsula a prueba de fugas, evitando así la pérdida de su contenido. Por lo que le confiere la propiedad de ser impermeable a la atmósfera y oxígeno y proporciona un alto nivel de protección contra la degradación de compuestos sensibles (45).

Como ya se describió en párrafos anteriores, la disbiosis intestinal es una de las alteraciones ocasionadas por la ERC, condición que se presenta desde etapas iniciales y que favorece a la producción y acumulación de toxinas que no pueden ser eliminadas mediante la vía renal, afectando no solo al riñón, también a otros órganos, en especial al sistema cardiovascular. Por lo tanto, conviene preguntarse si el uso de *sinbióticos*, al restaurar el equilibrio de la microbiota intestinal, sería posible disminuir la formación de toxinas urémicas como el indoxil sulfato.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Será eficaz la administración de un *sinbiótico* comparado contra placebo para disminuir los niveles de indoxil sulfato en pacientes con ERC estadio III y IV?

3. JUSTIFICACIÓN

La Enfermedad Renal Crónica representa la décimo segunda causa de mortalidad a nivel mundial. México posee la segunda incidencia más elevada.

La pérdida de la función renal trae consigo complicaciones metabólicas, hidroelectrolíticas y cardiovasculares. Los pacientes no progresan al estadio final porque presentan una muerte prematura a causa del daño cardiovascular que esta enfermedad propicia. Las toxinas urémicas como el Indoxil Sulfato, son en parte responsable de los eventos cardiovasculares en esta población, por lo tanto es pertinente y necesario buscar estrategias para disminuir sus concentraciones plasmáticas.

La modulación de la microbiota intestinal figura como una alternativa viable para reducir la producción de dichos compuestos a través de administración de probióticos, prebióticos o *sinbióticos*. Actualmente, el género *Lactobacillus* ha sido el más estudiado, el combinarlo con un prebiótico, para conformar un *sinbiótico*, podría incrementar su eficacia, de ser así, su empleo podría mejorar el manejo de esta enfermedad, por lo que el cuidado de la salud intestinal se incorporaría como un nuevo aspecto de atención en el tratamiento de la ERC.

4. HIPÓTESIS

La administración de un *sinbiótico* reduce en 40% los niveles de indoxil sulfato comparado contra placebo en pacientes con ERC estadios III y IV

5. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia de la administración de un *sinbiótico* durante 30 días (*Lactobacillus acidophilus* La-14 y fructooligosacáridos), comparado contra placebo, en la disminución de los niveles de indoxil sulfato en pacientes con ERC estadios III y IV.

Objetivos específicos

- Determinar el nivel basal de indoxil sulfato del grupo activo y del grupo control.
- Cuantificar la concentración final de indoxil sulfato del grupo activo y del grupo control, 30 días posteriores a su administración.
- Comparar el nivel final de indoxil sulfato del grupo activo contra el control.

Objetivos secundarios

- Determinar la composición basal y final de la microbiota intestinal del grupo activo y del grupo control.
- Evaluar los marcadores bioquímicos (línea roja, química sanguínea, albúmina y hemoglobina glucosilada) al inicio y término del tratamiento de ambos grupos.
- Evaluar las características de la dieta al inicio y término del tratamiento de ambos grupos.
- Determinar el estado nutricional al inicio y final de la intervención del grupo activo y control.
- Registrar el tratamiento farmacológico al inicio de la intervención de ambos grupos.

6. DISEÑO Y MÉTODOS

Diseño de estudio:

- Ensayo clínico aleatorizado, controlado, triple ciego. ADD ON.

Lugar de realización:

- Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” San Luis Potosí, S.L.P.
- Laboratorio de Género, Salud y Ambiente. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de San Luis Potosí.
- Centro de Investigación en Ambiente y Salud. Coordinación para la Innovación y Aplicación de la Ciencia y la Tecnología. Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Población de estudio:

- Pacientes que asistieron al área de consulta externa del Servicio de Nefrología y Trasplantes, Endocrinología y Medicina Interna del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Tipo de muestreo:

- Muestreo no probabilístico por conveniencia hasta completar el tamaño de muestra estimado.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes de 18 años - 70 años.
- Pacientes con ERC en estadios III y IV.
- Pacientes que firmaron la carta de consentimiento informado.

Criterios de no inclusión:

- Pacientes con tratamiento de sustitución renal (trasplante renal, diálisis, hemodiálisis).
- Tratamiento con inmunosupresores.
- Consumo de antibióticos o algún suplemento que contenga probióticos y/o prebiótico durante el último mes.
- Hepatopatías.
- Pancreatitis aguda.
- Pacientes embarazadas.
- Sujetos con desnutrición severa.

- Enfermedades autoinmunes.
- Individuos con síndrome de intestino irritable, Enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa.
- Antecedentes familiares de enfermedad autoinmune
- Antecedentes de endocarditis infecciosa

Criterios de eliminación:

- Derivación a algún tratamiento de sustitución renal
- Decisión voluntaria de retiro del estudio

Aleatorización

Los pacientes se aleatorizaron en dos grupos: grupo activo y grupo control.

Grupo activo:

Este grupo recibió durante 30 días un suplemento alimenticio conformado por *Lactobacillus acidophilus* La-14 y fructooligosacáridos, en una concentración de 1×10^9 y 55 mg de fructooligosacáridos de cadena corta.

En marzo de 2019 se efectuó el convenio de confidencialidad por parte de la empresa farmacéutica y el equipo de investigación, para el desarrollo de este estudio, por tanto no se usó la presentación comercial del producto.

Dosis: una cápsula diaria antes del primer alimento del día durante 30 días. Se eligió la intervención durante 30 días, con base en el estudio de Guida y cols., (2014), se observaron cambios en la microbiota y niveles de toxina urémicas a partir de los 15 días de intervención.

Tecnología Licaps®: Como se mencionó en los antecedentes, esta tecnología consiste en un cuerpo de dos piezas y tapa herméticamente sellada, para conformar una sola cápsula a prueba de fugas (45).



Imagen 1. Cápsula de tecnología Licaps®

Foto tomada de (Cápsulas Licaps® | Capsugel [Internet]. [citado el 25 de enero de 2023].

Disponibile en: <https://br.capsugel.com/ihc/licaps?ViewFullSite=true>)

Grupo control:

Los pacientes de este grupo recibieron un placebo elaborado por la farmacéutica, a base de hemicelulosa. Los participantes tomaron durante 30 días, una cápsula diaria antes del primer alimento del día.

Método de aleatorización:

Para la aleatorización se empleó el programa R studio® versión 1.1.383, mediante el paquete *blockrand*, en bloques de 4.

Cegamiento

- La empresa farmacéutica proporcionó tanto el *sinbiótico* como el placebo.
- Se identificaron como tratamiento 1 y tratamiento 2.
- Después de realizar el análisis estadístico, se reveló el tratamiento. Los frascos con el número 1 correspondieron al grupo control, mientras que las cápsulas del sinbiótico estaban etiquetadas con el número dos y pertenecieron al grupo activo.

Tipo de cegamiento:

Triple ciego: la investigadora principal, los pacientes y el analista estadístico, estuvieron cegados hasta la finalización del estudio.

Vía de salida de seguridad

Se le proporcionó al Director de Tesis el control del cegamiento, así como la codificación de las cápsulas del suplemento y placebo para su identificación, con el objetivo de que si algún participante del estudio llegase a presentar algún evento adverso, por mínimo que éste fuese, se pudiese identificar el tipo de cápsula que estaba ingiriendo. Es importante mencionar que ninguno de los pacientes presentó efecto adverso alguno.

Adherencia

Para medir el grado de adherencia al día 15 de intervención se citó a los pacientes y se les solicitó que trajeron consigo el frasco del tratamiento, el cual debía contener únicamente 14 cápsulas.

También se determinó la microbiota inicio y final de ambos grupos para evaluar los cambios.

Colecta de las muestras biológicas

Los sujetos de estudio fueron citados, en el Laboratorio Clínico del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, debían presentar en ayuno de 12 horas y una muestra de heces, para lo cual se les entregó previamente durante la fase de reclutamiento, un frasco para la colecta de la misma. Dicha muestra fue trasladada bajo condiciones controladas de temperatura, al Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Químicas de la U.A.S.L.P, en donde una proporción de ésta fue diluida 1:10 con solución salina y conservada a una temperatura de -20°C, hasta su posterior análisis de la microbiota intestinal.

Por punción venosa se colectaron dos muestras, la primera muestra (7mL) fue analizada en el laboratorio clínico del mismo hospital, para determinar los siguientes marcadores bioquímicos: biometría hemática mediante impedancia eléctrica; química sanguínea, hemoglobina glucosilada, albúmina, proteína C reactiva a través de fotometría y electrolitos séricos con ion selectivo.

El análisis se realizó con base en el control de calidad a la Norma Mexicana NMX-EC-17025-IMNC-2018. Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración.

Para la segunda muestra de sangre (4mL) se empleó un tubo BD Vacutainer® con EDTA, ésta se trasladó inmediatamente después de su colecta dentro de una hielera, para mantenerla fresca, al Laboratorio de Género, Salud y Ambiente de la Facultad de Medicina de la UASLP, en donde se separó el plasma por centrifugación (3,000 rpm durante 10 minutos) y almacenada a -20°C hasta el análisis de los niveles del IS.

Análisis del Indoxil Sulfato

Este ensayo fue realizado en el Centro de Investigación en Ambiente y Salud de la Coordinación para la Innovación y Aplicación de la Ciencia y la Tecnología de la U.A.S.L.P. mediante HPLC (Cromatografía líquida de alta eficiencia). Se utilizó indoxil sulfato de Sigma Albrich® como estándar de referencia para la curva de calibración. Como fase móvil se usó 34 % de solución amortiguadora de acetato de sodio 0.01 µg/mL, pH 4.5 y 66% de acetonitrilo. Columna C18 Zorbax Eclipse 250*4.6mm*5µm. La identificación del IS (tiempo de retención= 0.983 + 0.03 minutos), se realizó con detector de fluorescencia, a una longitud de onda de

excitación de 280nm y una longitud de onda de emisión de 374nm. Se inyectaron 2µL de la muestra de plasma.

Composición de la microbiota intestinal

La cuantificación de los microorganismos se realizó en alícuotas de 10 µL de muestra y empleando diferentes medios sólidos selectivos, agar papa dextrosa (APD) para levaduras; agar sal y manitol (ASM) para bacterias Gram positivas del género *Staphylococcus*; agar MacConkey (AMC) para bacterias Gram negativas y agar Man, Rogosa y Sharpe (AMRS) para bacterias ácido lácticas (BAL). Las muestras se incubaron a 37°C durante dos periodos de tiempo, 24 y 48 horas bajo condiciones aerobias, excepto las BAL que fueron incubadas en una cámara anaerobia. Los resultados se reportan como el logaritmo base 10 de unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL) (50).

Características de la dieta y estado nutricio

Para valorar las características de la dieta, se interrogó el recordatorio de 24 horas a cada participante al inicio y final de la intervención. Posteriormente, la ingesta calórica, el consumo de carbohidratos, proteínas y lípidos en gramos y su porcentaje de adecuación; así como la ingestión de sodio, potasio, calcio, fósforo y fibra se estimaron mediante el software de Nutrición Nutrimind®.

El estado nutricio se determinó con la obtención del índice de masa corporal (IMC) y la evaluación global subjetiva modificada para el paciente renal.

Tasa de Filtración Glomerular

La estimación de la tasa de filtración glomerular se efectuó con la fórmula Modification of Diet in Renal Disease (MDRD-4).

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Tabla 4. Variables de estudio.

| VARIABLE RESPUESTA- VARIABLE DEPENDIENTE | | | | |
|---|---|---|-----------------------|-----------------------------------|
| CÓDIGO | NOMBRE | SIGNIFICADO | ESCALA DE MEDICIÓN | VALOR |
| IS | Indoxil sulfato | Nivel de toxina urémica | Cuantitativa Continua | 23.1± 13.0 mg/L |
| VARIABLE PREDICTIVA- VARIABLE INDEPENDIENTE | | | | |
| CÓDIGO | NOMBRE | SIGNIFICADO | ESCALA DE MEDICIÓN | VALOR |
| SIN | Sinbiótico | Intervención a evaluar | Dicotómica | 1= Control 2= Activo |
| VARIABLE DE INTERES | | | | |
| CÓDIGO | NOMBRE | SIGNIFICADO | ESCALA DE MEDICIÓN | VALOR |
| Creat | Creatinina | Nivel de creatinina sérico | Continua de intervalo | 0.6 -1.3 mg/dL |
| TFG | Tasa de filtración glomerular | Tasa de filtrado glomerular | Continua de intervalo | 15 -60 mL/min/1.73 m ² |
| Glucosa | Glucosa | Nivel de glucosa sanguínea | Continua de intervalo | 70 – 105 mg/dL |
| Urea | Urea | Nivel de urea en sangre | Continua de intervalo | 15 – 50 mg/dL |
| BUN | Nitrógeno Ureico Sanguíneo | Nivel de nitrógeno ureico sanguíneo | Continua de intervalo | 8.9 – 25.7 mg/dL |
| ac.urico | Ácido úrico | Nivel de ácido úrico en sangre | Continua de intervalo | 2.6 – 7.2 mg/dL |
| Sodio | Sodio sérico | Nivel de sodio en sangre | Continua de intervalo | 136.0 -145.0 mmol/L |
| Potasio | Potasio sérico | Nivel de potasio en sangre | Continua de intervalo | 3.5 – 5.1 mmol/L |
| Calcio | Calcio sérico | Nivel de calcio en sangre | Continua de intervalo | 8.9 – 10.0 mg/dL |
| Fósforo | Fósforo sérico | Nivel de fósforo en sangre | Continua de intervalo | 2.3 – 4.7 mg/dL |
| Cloro | Cloro sérico | Nivel de cloro en sangre | Continua de intervalo | 98.0 – 107.0 mmol/L |
| Magnesio | Magnesio sérico | Nivel de magnesio en sangre | Continua de intervalo | 1.32 – 2.14 mEq/L |
| Hb | Hemoglobina | Nivel de hemoglobina | Continua de intervalo | 13.8 – 17.3 g/dL |
| Hto | Hto | % de hematocrito | Continua de intervalo | 41.4 – 53.4 % |
| Eritrocitos | Eritrocitos | Cantidad de eritrocitos | Continua de intervalo | 4.6 – 5.9 M/uL |
| VCM | Volumen Corpuscular Medio | Volumen corpuscular medio | Continua de intervalo | 83.0 – 100.0 fl |
| HCM | Hemoglobina corpuscular media | Hemoglobina corpuscular media | Continua de intervalo | 28.0 – 32.0 pg |
| CMHG | Concentración media de hemoglobina globular | Concentración media de hemoglobina globular | Continua de intervalo | 32.0 – 34.5 g/dL |
| Plaquetas | Plaquetas | Cantidad de plaquetas | Continua de intervalo | 150.0 – 400.0 K/uL |
| Colesterol | Colesterol | Nivel de colesterol en sangre | Continua de intervalo | 150.0 – 200.0 mg/dL |
| TGL | Triglicéridos | Nivel de triglicéridos en sangre | Continua de intervalo | 40.0 – 150.0 mg/dL |
| HDL | HDL | Cantidad de HDL en sangre | Continua de intervalo | 35.0 – 88.0 mg/dL |
| LDL | LDL | Cantidad de LDL en sangre | Continua de intervalo | <100 mg/dL |
| Alb | albumina | Nivel de albúmina en sangre | Continua de intervalo | 3.5 – 5.0 g/dL |

| | | | | |
|---------------------------------|---|---|-----------------------|---|
| Hba1c | Hba1c | % de hemoglobina glucosilada | Continua de intervalo | 0.0 – 7.0 % |
| pCr | Proteína C reactiva | Nivel de proteína C reactiva en sangre | Continua de intervalo | 0.0 – 0.5 mg/dL |
| Ingesta calórica | Ingcal | Cantidad de calorías ingeridas según R24hrs | Continua de intervalo | 0.0 - ∞ kcal |
| CHOg | Consumo de carbohidratos en gramos | Cantidad de gramos de carbohidratos consumidos | Continua de intervalo | 0.0 - ∞ g |
| CHO% | Porcentaje de consumo de carbohidratos | % de carbohidratos consumidos | Continua de intervalo | 50 – 60% |
| PTg | Consumo de proteínas en gramos | Cantidad de gramos de proteínas consumidos | Continua de intervalo | 0.0 - ∞ g |
| Pt% | Porcentaje de consumo de proteínas | % de proteínas consumidos | Continua de intervalo | 10 – 15% |
| LIPg | Consumo de lípidos en gramos | Cantidad de gramos de lípidos consumidos | Continua de intervalo | 0.0 - ∞ g |
| LIP% | Porcentaje de consumo de lípidos | % de lípidos consumidos | Continua de intervalo | 25 – 30% |
| Na | Ingesta de sodio | Cantidad de sodio ingerido | Continua de intervalo | <2000 mg |
| K | Ingesta de potasio | Cantidad de potasio ingerido | Continua de intervalo | 1600 – 2000 mg |
| Ca | Ingesta de calcio | Cantidad de calcio ingerido | Continua de intervalo | 1000 – 1500 mg |
| P | Ingesta de fósforo | Cantidad de fósforo ingerido | Continua de intervalo | 800 – 1000 mg |
| Fibra | Consumo de fibra | Cantidad de fibra consumido | Continua de intervalo | 25 – 30 g |
| IMC | Índice de Masa Corporal | Índice de Masa Corporal | Categoría ordinal | Normal Sobrepeso Obesidad I Obesidad II Obesidad Mórbida |
| EGS | Evaluación Global Subjetiva | Estado Nutricio conforme a Evaluación Global Subjetiva | Categoría ordinal | Adecuado Riesgo Nutricional Desnutrición moderada Desnutrición grave Desnutrición gravísima |
| Levaduras | Cultivo APD para Levaduras | Unidades formadores de colonias de levaduras | Continua de intervalo | 0.0 - ∞ UFC |
| Staphylococcus | Cultivo AMS para Staphylococcus | Unidades formadoras de colonias de <i>Staphylococcus</i> | Continua de intervalo | 0.0 - ∞ UFC |
| Bacterias Gram negativas | Cultivo AMC para bacterias Gram negativas | Unidades formadores de colonias para bacterias Gram negativas | Continua de intervalo | 0.0 - ∞ UFC |
| Bacterias ácido-lácticas | Cultivo AMRS para bacterias ácido-lácticas | Unidades formadoras de colonias para bacterias ácido-lácticas | Continua de intervalo | 0.0 - ∞ UFC |
| TxFarm | Tratamiento farmacológico | Registro del tratamiento farmacológico de todos los participantes | Categoría nominal | Insulina Antidiabético oral Antihipertensivo Hipolipemiente Suplementos Otros |

Análisis de las variables

La base de datos fue elaborada con el programa Microsoft Office Excel® y después su análisis estadístico se realizó con el software R® versión 3.4.2., y R estudio versión 1.1.383.

En las variables cuantitativas se aplicaron pruebas de normalidad mediante Qqplot y Shapiro Test. El análisis de las mismas fue con la Prueba T Student para muestras independientes o su equivalente no paramétrico con U de Mann Whitney. Se

expresaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico según el caso.

En las variables categóricas se empleó X^2 de Pearson o su equivalente no paramétrico con la prueba exacta de Fisher según el caso y se expresaron como frecuencias.

Tamaño de la muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra se consideró el promedio de concentración urémica de IS plasmático descrito previamente en la tabla 3, así como el efecto del sinbiótico del estudio de Guida y cols (33), el cual fue del 40%:

Tabla 3. Concentraciones plasmáticas promedio de indoxil sulfato

| TOXINA | Sujetos Sanos | Promedio de concentración urémica | Concentración urémica más elevada |
|-----------------|----------------------|--|--|
| Indoxil Sulfato | 0.53 \pm 0.29mg/L | 23.1 \pm 13.0 mg/L | 44.5 \pm 15.3 mg/L |

Tomado de Duranton F y cols., 2012.

Con el programa Rstudio ® versión 1.1.383., a través de la función pwr.t.test para una muestra a dos cola: se calculó una delta 0.70, poder 80%, significancia de 5%. Obteniéndose una N para cada grupo: 33.02 pacientes= 33 pacientes por grupo, para un total de 66 a participante a reclutar.

Reporte de efectos adversos

Se trabajó de forma conjunta con los departamentos de Auxiliar Regulatorio y Farmacovigilancia de la empresa farmacéutica para el reporte de efectos adversos. Cabe mencionar que no se reportó algún efecto adverso en ninguno de los sujetos de estudio.

8. FACTIBILIDAD

En el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” de San Luis Potosí, S.L.P. Conforme a la información proporcionada por el Departamento de Vigilancia Epidemiológica (DAOS) durante los años 2017 y 2018, 1327 pacientes estaban registrados con el diagnóstico de insuficiencia renal crónica, de los cuales 974 estaban en etapas que no ameritaban la terapia de reemplazo renal. Es decir, el 73% de éstos se encontraban en estadios no finales de la enfermedad renal crónica. Considerando lo anterior y para fines de realización del estudio, se hizo la estimación de que anualmente 664 pacientes estaban registrados con diagnóstico de insuficiencia renal; 484 en etapas III a V sin diálisis, por tanto 40 pacientes correspondían a dichas etapas, lo que permitió localizar de lunes a viernes 2 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión al estudio.

9. RECURSOS

Recursos financieros

- Patrocinio del placebo y suplemento por la empresa farmacéutica

Recursos humanos

Recursos humanos:

Elaboración de protocolo:

- Investigadora principal
- Director de tesis
- Co-director de tesis
- Asesores clínicos

Reclutamiento de pacientes:

- Investigador principal
- 2 estudiantes de Licenciatura en Químico-Farmacobiólogo. Facultad de Ciencias Químicas. UASLP.
- 2 pasantes de la Licenciatura en Nutrición del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Consulta de nutrición:

- Investigadora principal
- 2 pasantes de la Licenciatura en Nutrición del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Toma de muestra sanguínea:

- Personal del Laboratorio Clínico del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Determinación de toxinas urémicas:

- Co-director de tesis.
- 1 Químico del Laboratorio de Salud, Género y Ambiente. Facultad de Medicina. U.A.S.L.P.
- 1 Químico de Centro de Investigación en Ambiente y Salud. Coordinación para la Innovación y Aplicación de la Ciencia y la Tecnología. U.A.S.L.P.

Determinación de microbiota intestinal:

- Co-director de tesis.
- 2 Estudiantes de noveno semestre de la Lic Q.F.B. Facultad de Ciencias Químicas

Recursos materiales

Búsqueda de información, elaboración del escrito del protocolo, creación de base de datos, análisis estadístico, elaboración de formatos para la consulta de nutrición:

- Computadora personal marca LENOVO AMD RYZEN 3
- 1 paquete de 500 hojas tamaño carta
- 1 impresora

Comunicación y consulta con los pacientes:

- 1 planeador 2019

Grupo de intervención y Grupo control

- 1650 cápsulas de *Lactobacillus Acidophilus* La-14 con fructooligosacáridos
- 1650 cápsulas de placebo

Aleatorización:

- Programa estadístico R studio® versión 1.1.383

Consulta de nutrición:

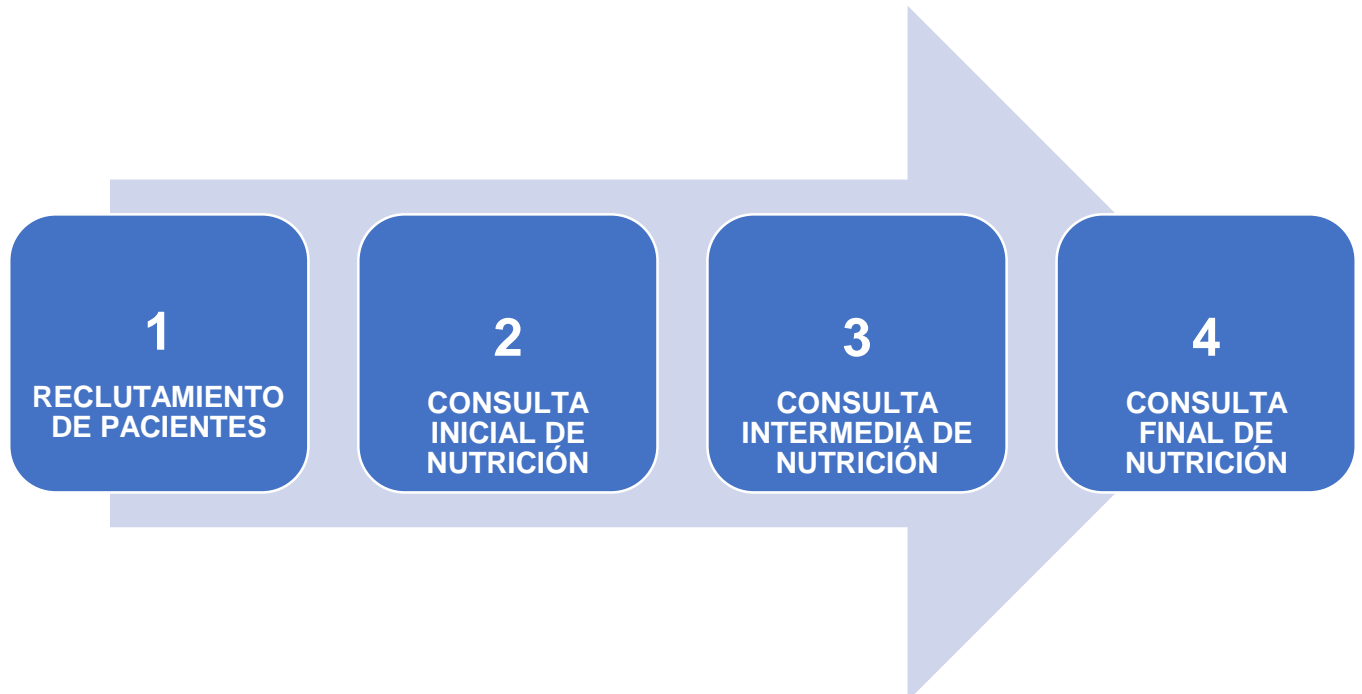
- Báscula
- Tallímetro
- Cinta métrica metálica para antropometría
- Plicómetro
- Formato de expediente electrónico mediante Google Forms

Recolección de muestras sanguíneas y heces fecales

- Tubos para muestras de laboratorio (98 tubos)
- Recipientes de boca ancha para la muestra de heces fecales (98)
- 1 Hielera para transporte de muestras.

10. PLAN DE TRABAJO

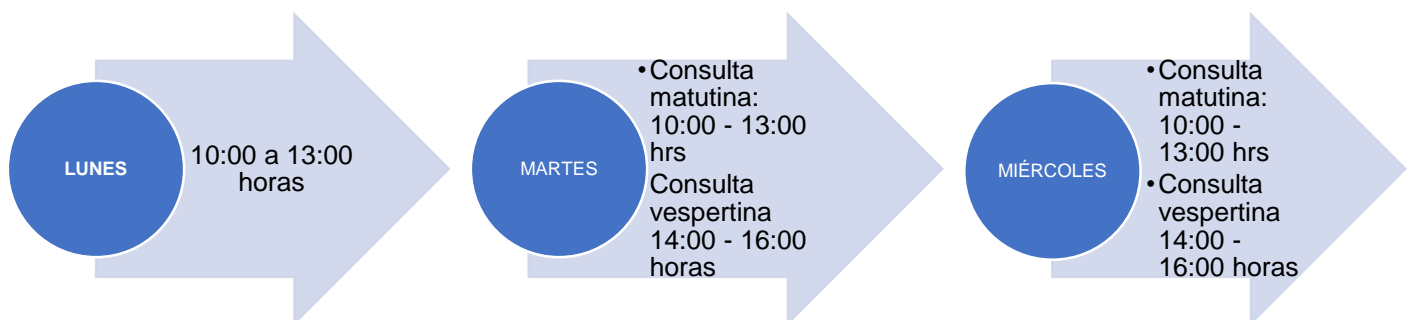
La operatividad de la investigación consistió en 4 etapas:



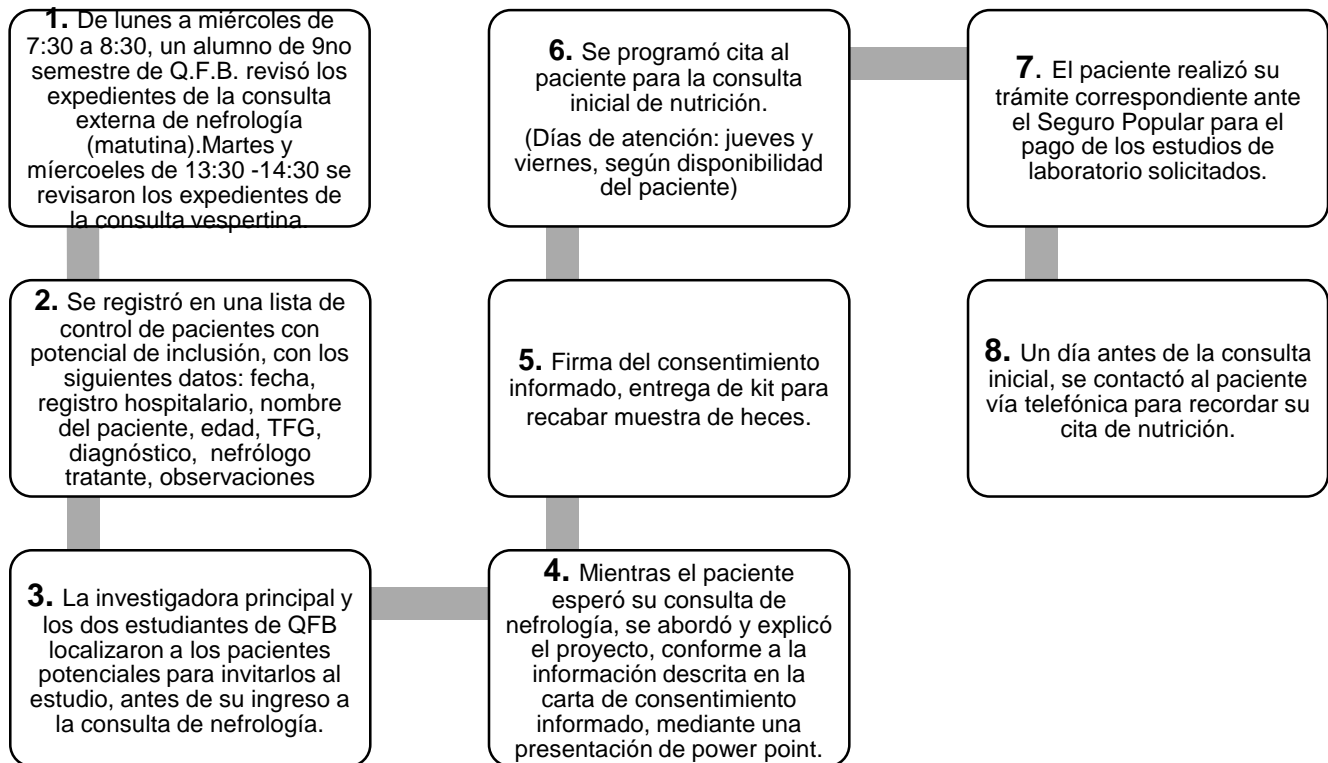
Esquema 4. Etapas de la operatividad de la investigación

1. Reclutamiento de pacientes

Fueron los días de la consulta externa de Nefrología y Trasplante renal:



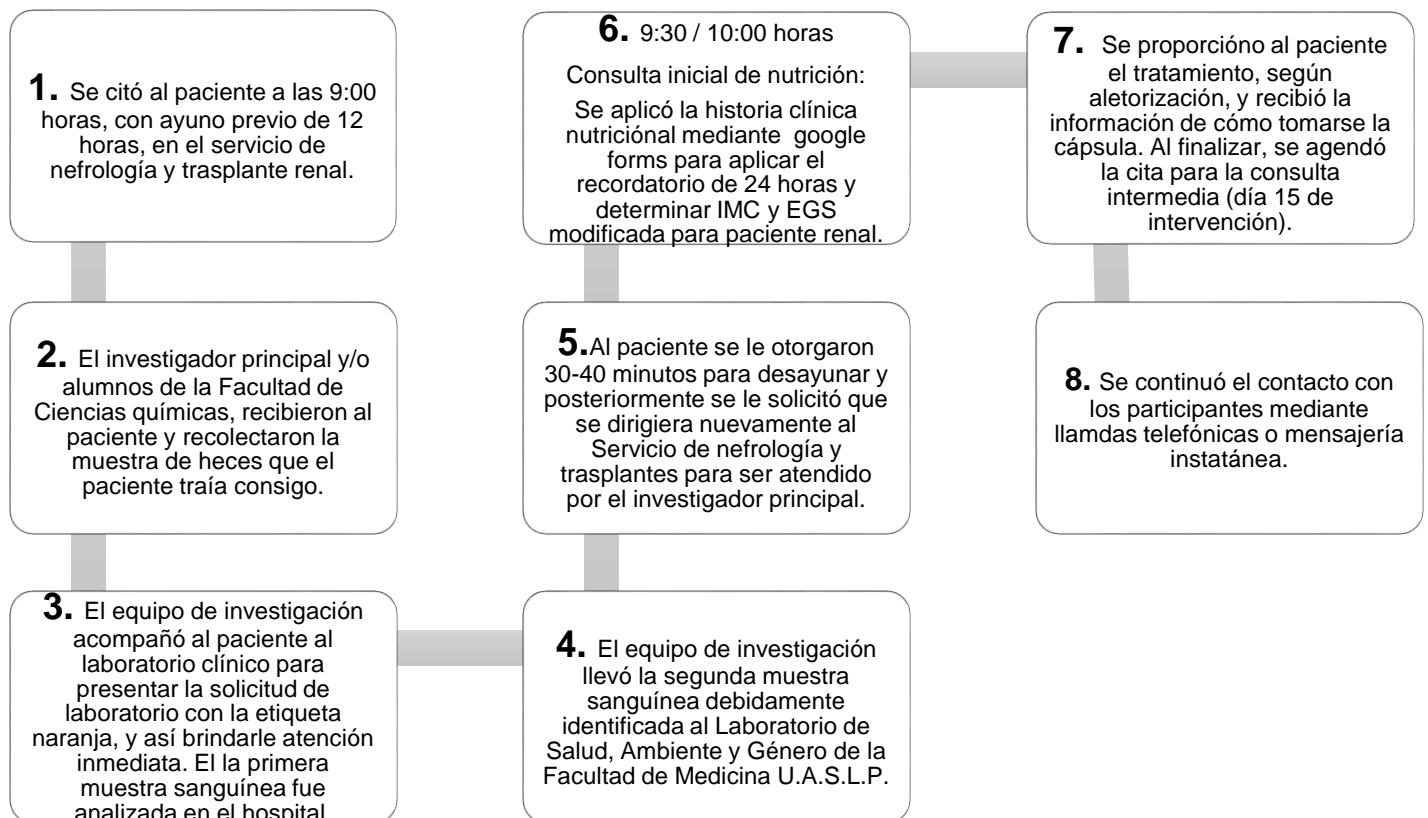
Esquema 5. Etapa 1: reclutamiento de pacientes



Esquema 6. Operatividad de la etapa 1: reclutamiento de pacientes

2. Consulta inicial de nutrición

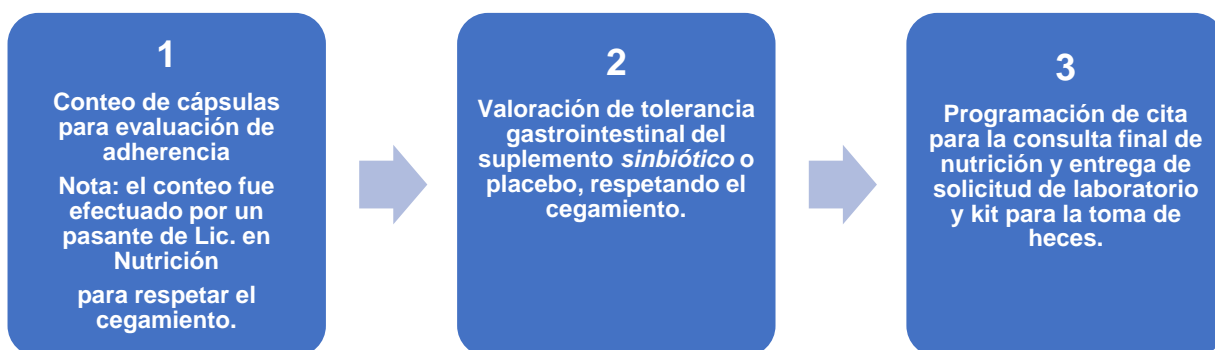
La consulta inicial se realizó jueves y viernes a partir de las 9:00 horas.



Esquema 7. Operatividad de la etapa 2: consulta inicial de nutrición

3. Consulta intermedia de nutrición

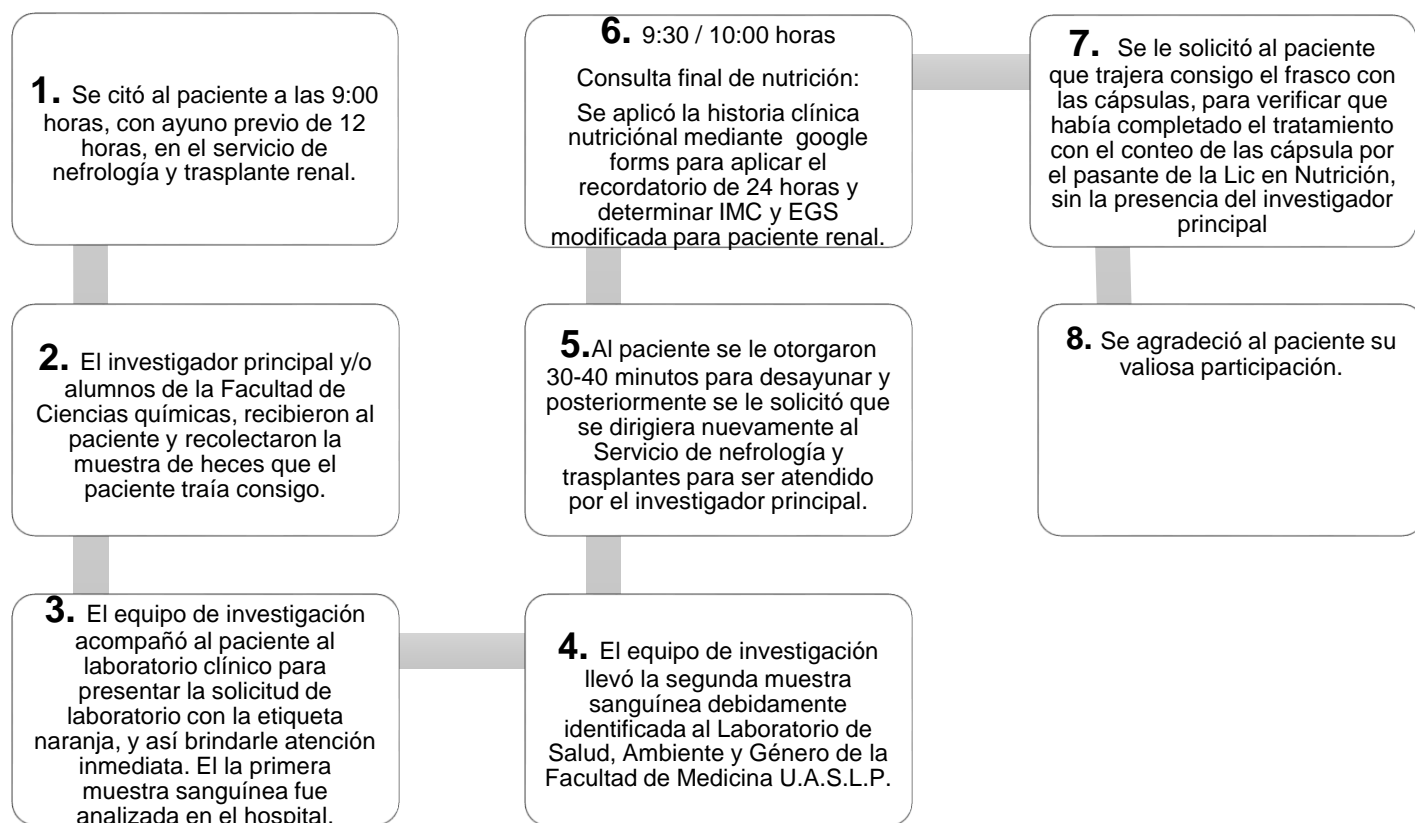
La consulta intermedia de nutrición se realizó al día 15 de intervención, a partir de las 11:30 horas.



Esquema 8. Operatividad de la etapa 3: consulta intermedia de nutrición.

4. Consulta final de nutrición

La consulta final se realizó al término del tratamiento a partir de las 9:00 horas.



Esquema 9. Operatividad de la etapa 4: consulta final de nutrición.

11. ASPECTOS ÉTICOS

La investigación se llevó a cabo tomando en cuenta las normas establecidas para investigaciones de seres humanos marcadas por la OMS, a la Norma Oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012 y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, que concuerda con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, y el Protocolo de Estambul.

En el protocolo de investigación, prevalecieron los criterios de respeto a la dignidad del sujeto de investigación, la protección de sus derechos, principalmente el de la protección de la salud, así como el bienestar y la conservación de su integridad física.

De conformidad con el artículo 17 del Reglamento, se consideró como investigación con **riesgo mayor del mínimo**, ya que empleó métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos. Sin embargo, se garantizó que no se expuso al sujeto de investigación a riesgos innecesarios y que los beneficios esperados fueron mayores que los riesgos predecibles, inherentes a la maniobra experimental.

Conflicto de Interés

En febrero de 2019 se inició el trámite del convenio de confidencialidad por la empresa farmacéutica y tesista, en marzo se firma dicho convenio por parte de la empresa, tesista, investigadores responsables y asesores. La empresa farmacéutica proporcionó el suplemento alimenticio sinbiótico así como el placebo. Es importante aclarar que la tesista ni los investigadores no mantenían ninguna relación laboral con la empresa. Se aclaró con los directivos que reportarían los resultados del estudio, independientemente haya sido eficaz o ineficaz el suplemento sinbiótico. Por tanto, se declaró el nulo conflicto de interés.

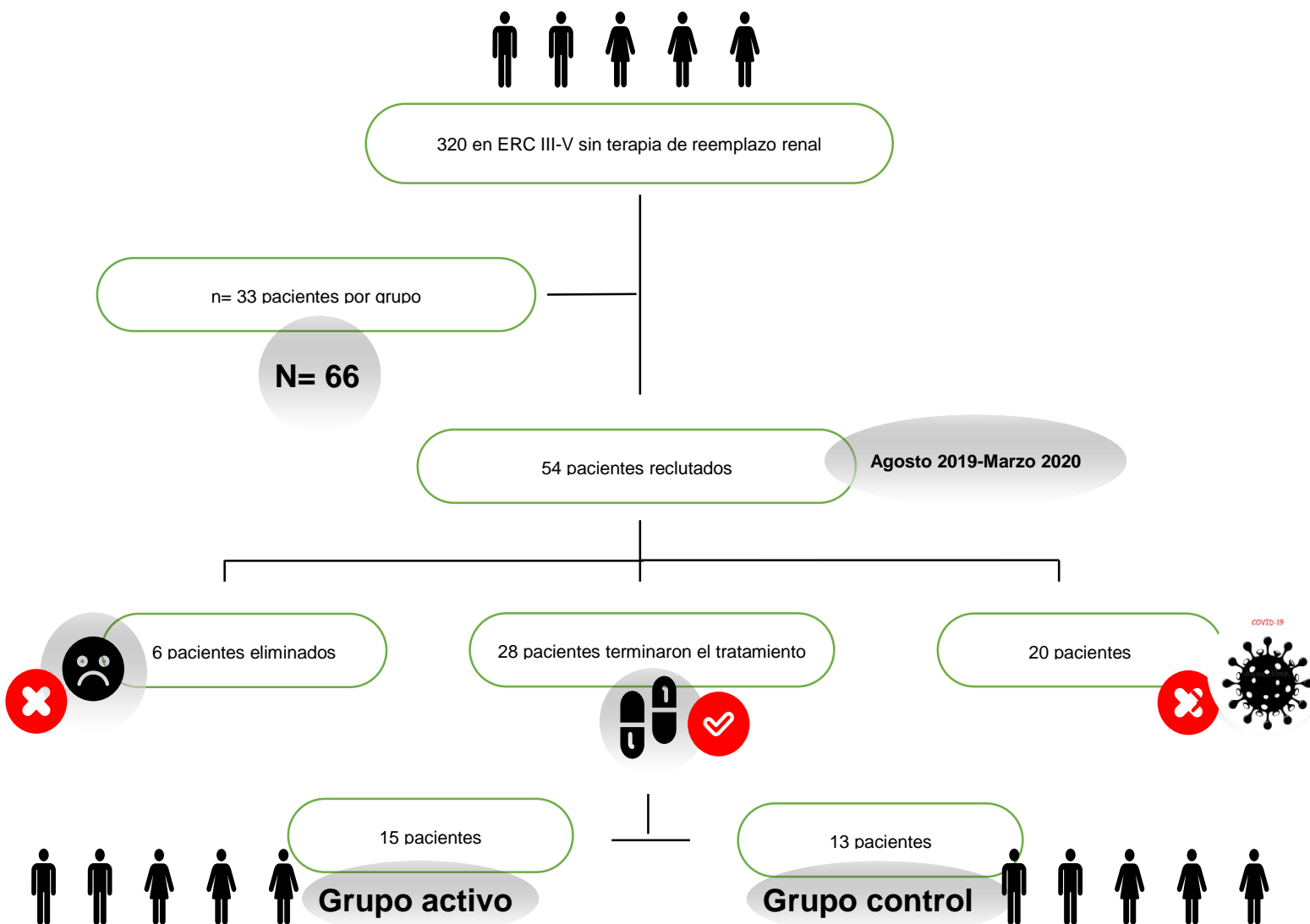
12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| | Marzo-noviembre 2018 | Diciembre de 2018 | Enero de 2019 | Febrero / marzo 2019 | Agosto 2019 marzo 2020 | Pandemia 2020 2021 | Febrero 2022 Febrero 2022 | Marzo 2022 |
|---|----------------------|-------------------|---------------|----------------------|------------------------|--------------------|---------------------------|------------|
| Elaboración de protocolo. | | | | | | | | |
| Presentación ante el Comité Académico de la MCIC. | | | | | | | | |
| Presentación ante el Comité de Ética del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto". | | | | | | | | |
| Convenio de confidencialidad con la empresa farmacéutica. | | | | | | | | |
| Captura, selección e intervención. | | | | | | | | |
| Análisis de indoxil sulfato, análisis estadístico interpretación y redacción de resultados, discusión y conclusiones. | | | | | | | | |
| Presentación de tesis. | | | | | | | | |

13. RESULTADOS

La población mensual de pacientes registrados con el diagnóstico de enfermedad renal crónica en estadios III a V sin diálisis fue de 40 individuos. De Agosto de 2019 a Marzo de 2020, la población total correspondió a 320 individuos.

Se logró reclutar 54 participantes, de los cuales 28 terminaron el tratamiento, 6 se eliminaron debido a que no acudieron a su consulta intermedia. Para el inicio de la pandemia de Sars Cov 2 (marzo 2020), 20 pacientes más habían comenzado la intervención y debido a ello, ya no pudieron concluir el tratamiento.



Esquema 10. Diagrama CONSORT.

A) CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Edad

La mediana de la edad de los participantes en el grupo control fue de 61 años con edad mínima de 46 y máxima de 68. Mientras que los individuos del grupo activo fue de 59 años, con edad de mínima de 35 y máxima de 69. No se presentaron diferencia estadística significativa entre los grupos de estudio ($p=0.98$).

Tabla 5. Edad.

| VARIABLE | GRUPO CONTROL n= 13 | GRUPO ACTIVO n= 15 | Valor P |
|------------------------|------------------------|-----------------------|-------------------|
| Edad (años) | 61.0 (46.0 – 68.0) | 59.0 (35.0 – 69.0) | 0.98 ^b |

Los datos son expresados como media \pm desviación estándar (D.E.) o mediana (rango intercuartílico), valores de p son presentados mediante ^aT student y ^bU de Mann Whitney.

Sexo

De la población estudiada ($n=28$), 15 participantes correspondían al sexo femenino y 13 al masculino. No se encontraron diferencias entre ambos grupos ($p=0.68$).

Tabla 6. Sexo.

| SEXO | GRUPO CONTROL n= 13 | GRUPO ACTIVO n= 15 | TOTAL | Valor P |
|------------------|------------------------|-----------------------|-------|-------------------|
| Femenino | (8) | (7) | 15 | 0.68 ¹ |
| Masculino | (5) | (8) | 13 | |

Las variables categóricas son expresadas frecuencia. Los valores de p son presentados mediante ¹ Chi-cuadrada de Pearson y ²Prueba exacta de Fisher.

B) CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE INDOXIL SULFATO

La variable dependiente indoxil sulfato, al inicio del tratamiento no mostró diferencia significativa entre los sujetos controles y activos ($p=0.75$).

Las concentraciones plasmáticas de IS post tratamiento en los sujetos controles fueron de 41.1 (17.7 – 103.9) mg/dL, en tanto que en los activos el IS se situó en 43.4 (24.2 -144.9) mg/dL. Al compararse estadísticamente el *sinbiótico* contra el placebo, mediante la realización de la prueba de U Mann Whitney no se detecta cambio estadístico significativo entre ambos tratamientos ($p=0.46$)

Tabla 7. Concentración plasmática de indoxil sulfato.

| Indoxil Sulfato (mg/L) | GRUPO CONTROL n= 13 | GRUPO ACTIVO n= 15 | Valor P |
|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| Basal | 40.5 (13.5 – 119.7) | 38.2 (17.3 – 156.3) | 0.75 ^b |
| Post tratamiento | 41.1 (17.7 – 103.9) | 43.4 (24.2 – 144.9) | 0.46 ^b |

Los datos son expresados como media \pm desviación estándar (D.E.) o mediana (rango intercuartílico), valores de p son presentados mediante ^aT student y ^bU de Mann Whitney.

C) COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

Al evaluarse la composición de la microbiota intestinal basal. No se detectan diferencias entre grupo control y activo en las levaduras ($p=0.27$), *Staphylococcus* ($p=0.27$), bacterias Gram negativo ($p=0.32$) y bacterias ácido-lácticas ($p=0.15$).

Posterior a 30 días de tratamiento, se encontró cambio significativo en las bacterias Gram negativo ($p=0.05$). En los participantes del grupo control el valor del logaritmo fue de 3.1 ± 0.8 UFC mientras que en el grupo activo fue de 4.0 ± 1.4 UFC, lo anterior indica que quienes consumieron el *sinbiótico* disminuyeron este tipo de bacterias.

Tabla 8. Características de la microbiota intestinal.

| Levaduras Cultivo APD | GRUPO CONTROL n= 13 UFC | GRUPO ACTIVO n= 15 UFC | Valor P |
|--|-------------------------------|------------------------------|-------------------|
| Basal | 3.8 ± 1.0 | 3.3 ± 1.0 | 0.27 ^a |
| Post tratamiento | 3.7 ± 1.0 | 3.3 ± 0.9 | 0.40 ^a |
| <i>Staphylococcus</i> Cultivo: AMS | | | |
| Basal | 3.6 ± 1.0 | 2.9 ± 1.1 | 0.27 ^a |
| Post tratamiento | 3.4 ± 0.8 | 3.2 ± 0.6 | 0.53 ^a |
| Bacterias Gram negativas Cultivo: AMC | | | |
| Basal | 4.0 ± 1.2 | 3.5 ± 1.1 | 0.32 ^a |
| Post tratamiento | 3.1 ± 0.8 | 4.0 ± 1.4 | 0.05 ^a |
| Bacterias ácido-lácticas Cultivo AMRS | | | |
| Basal | 3.9 ± 1.2 | 3.2 ± 1.2 | 0.15 ^a |
| Post tratamiento | 3.2 ± 0.9 | 3.3 ± 1.0 | 0.79 ^a |

Los datos son expresados en unidades formadoras de colonia UFC como media \pm desviación estándar (D.E.) o mediana (rango intercuartílico), valores de p son presentados mediante ^aT student y ^bU de Mann Whitney.

D) MARCADORES BIOQUÍMICOS

Función renal y química sanguínea

Las concentraciones basales de la creatinina, la tasa de filtración glomerular, urea, nitrógeno ureico sanguíneo, glucosa y ácido úrico, no mostraron diferencias estadísticas significativas entre los pacientes del grupo control y grupo activo.

Posterior al tratamiento, al analizar y comparar estadísticamente el suplemento sinbiótico contra el placebo, las variables que tuvieron diferencias estadísticas significativas fueron: creatinina y la tasa de filtración glomerular. En ambas variables, el valor P fue ≤ 0.05 . La creatinina en el grupo control fue de 1.5 (1.1 – 3.2) mg/dL mientras que en el activo fue de 2.3 (1.3 – 3.9) mg/dL. La TFG en los pacientes que consumieron el placebo fue de 42.5 ± 11.8 mL/min/1.73m² y quienes ingirieron el suplemento fue de 30.0 ± 10.2 mL/min/1.73m².

Tabla 9. Función renal y química sanguínea.

| Creatinina (mg/dL) | GRUPO CONTROL n= 13 | GRUPO ACTIVO n= 15 | Valor P |
|--|--------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| Basal | 1.8 \pm 0.6 | 2.3 \pm 0.6 | 0.05 ^a |
| Post tratamiento | 1.5 (1.1-3.2) | 2.3 (1.3-3.9) | <0.05 ^b |
| Tasa de filtración glomerular (mL/min/1.73m²) | | | |
| Basal | 38.7 \pm 10.9 | 31.3 \pm 10.2 | 0.07 ^a |
| Post tratamiento | 42.5 \pm 11.8 | 30.0 \pm 10.2 | <0.05 ^a |
| Urea (mg/dL) | | | |
| Basal | 74.5 (41.9 – 183.4) | 71.5 (52.9 – 156.2) | 0.87 ^b |
| Post tratamiento | 60.6 (38.7 – 183.4) | 85.8 (45.6 – 117.1) | 0.21 ^b |
| Nitrógeno ureico sanguíneo (mg/dL) | | | |
| Basal | 34.8 (19.6-85.7) | 33.4 (24.7 -73.0) | 0.78 ^b |
| Post tratamiento | 28.3 (18.1 – 85.7) | 40.1 (21.3 – 54.7) | 0.23 ^b |
| Glucosa (mg/dL) | | | |
| Basal | 126.4 (50.8 -288.2) | 103.1 (64.5 – 205.5) | 0.06 ^b |
| Post tratamiento | 114.3 (61.6 – 212.3) | 107.2(74.3 – 320.0) | 0.71 ^b |

| Ácido úrico (g/dL) | | | |
|-------------------------|-----------|-----------|-------------------|
| Basal | 6.7 ± 0.9 | 6.3 ± 1.4 | 0.50 ^a |
| Post tratamiento | 6.1 ± 0.6 | 6.0 ± 0.9 | 0.80 ^a |

Los datos son expresados como media ± desviación estándar (D.E.) o mediana (rango intercuartílico), valores de p son presentados mediante ^aT student y ^bU de Mann Whitney.

Estadio Enfermedad Renal Crónica: Kdigo

Conforme a la clasificación de la ERC de las guías KDIGO, al inicio de la investigación, entre los individuos del grupo control y grupo activo iniciaron bajo las mismas condiciones.

Post tratamiento, se detectó diferencia significativa estadística entre los pacientes que consumieron placebo y quienes ingirieron el suplemento *sinbiótico* (p=0.03).

En el grupo control, 7 pacientes se encontraron en estadio G3a; 3 pacientes en el G3b y otros tres en el G4. En el grupo activo, 1 participante se situó en estadio G3a; 6 participantes en G23b; 7 en G4 y 1 en el estadio G5.

Tabla 10. Clasificación KDIGO de la ERC.

| Estadio de Enfermedad Renal Crónica | GRUPO CONTROL n= 13 | GRUPO ACTIVO n= 15 | TOTAL | Valor P |
|-------------------------------------|------------------------|-----------------------|---------|-------------------------|
| Basal | G3a (4) | G3a (3) | G3 (7) | 0.50 ² |
| | G3b (5) | G3b (4) | G3 (9) | |
| | G4 (4) | G4 (8) | G4 (12) | |
| Post tratamiento | G3a (7) | G3a (1) | G3a (8) | 0.03² |
| | G3b (3) | G3b (6) | G3b (9) | |
| | G4 (3) | G4 (7) | G4 (10) | |
| | | G5 (1) | G5 (1) | |

Las variables categóricas son expresadas como frecuencia. Los valores de p son presentados mediante ¹Chi-cuadrada de Pearson y ²Prueba exacta de Fisher.

Electrolitos séricos

El sodio, potasio, calcio, fósforo, cloro y magnesio séricos iniciales no mostraron diferencia estadística significativa entre el placebo y el *sinbiótico*.

Al término del tratamiento, el sodio de los sujetos controles fue de 139.0 (134.0 – 141.0) mg/dL mientras que en los activos estuvo en 138.0 (134.0 – 147.0) sin detectarse cambios ($p=0.54$). Respecto al potasio, quienes consumieron el placebo se situó en 5.1 (3.2 – 5.6) mmol/dL y en los individuos que ingirieron el *sinbiótico*, dicho electrolito se ubicó en 5.1 (4.1 – 5.7) mmol/dL, sin alguna diferencia significativa ($p=0.59$). Las concentraciones de calcio en el grupo control tuvieron un valor de 9.2 (8.2 – 9.1) mg/dL y en el activo de 9.2 (7.1 – 9.8) mg/dL, tampoco se encontraron cambios ($p= 0.91$). El fósforo se mantuvo en 3.7 ± 0.4 mg/dL para los controles mientras que en los activos fue de 3.9 ± 0.6 mg/dL, no existieron diferencias ($p= 0.42$). Con relación al cloro, los niveles que presentaron los individuos que estuvieron con placebo fue de 106.8 ± 4.2 mmol/L y los que estuvieron con el *sinbiótico* osciló en 108.4 ± 4.0 mmol/L, no se detectó diferencia significativa ($p=0.05$). Referente a las concentraciones de magnesio, en el grupo control fueron de 1.7 ± 0.1 mg/dL y en el activo de 1.6 ± 0.1 mg/dL, no se mostraron cambios al compararse los grupos entre sí ($p= 0.10$).

Tabla 10. Electrolitos séricos

| Sodio Sérico (mmol/L) | GRUPO CONTROL n= 13 | GRUPO ACTIVO n= 15 | Valor P |
|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| Basal | 138.5 ± 2.0 | 138.6 ± 2.6 | 0.94 ^a |
| Post tratamiento | 139.0 (134.0 – 141.0) | 138.0 (134.0 – 147.0) | 0.54 ^b |
| Potasio Sérico (mmol/L) | | | |
| Basal | 4.7 ± 0.6 | 4.9 ± 0.6 | 0.39 ^a |
| Post tratamiento | 5.1 (3.2 – 5.6) | 5.1 (4.1 – 5.7) | 0.59 ^b |
| Calcio sérico(mg/dL) | | | |
| Basal | 9.2 ± 0.4 | 9.0 ± 0.6 | 0.32 ^a |
| Post tratamiento | 9.2 (8.2 – 9.1) | 9.2 (7.1-9.8) | 0.91 ^b |
| Fósforo sérico (mg/dL) | | | |

| | | | |
|------------------------------|-------------|-------------|-------------------|
| Basal | 3.8 ± 0.4 | 3.6 ± 0.3 | 0.38 ^a |
| Post tratamiento | 3.7 ± 0.4 | 3.9 ± 0.6 | 0.42 ^a |
| Cloro sérico (mmol/L) | | | |
| Basal | 106.1 ± 4.3 | 108.3 ± 3.5 | 0.14 ^a |
| Post tratamiento | 106.8 ± 4.2 | 108.4 ± 4.0 | 0.32 ^a |
| Magnesio sérico mg/dL | | | |
| Basal | 1.8 ± 0.2 | 1.8 ± 0.3 | 0.14 ^a |
| Post tratamiento | 1.7 ± 0.1 | 1.6 ± 0.1 | 0.10 ^a |

Los datos son expresados como media ± desviación estándar (D.E.) o mediana (rango intercuartílico), valores de p son presentados mediante ^aT student y ^bU de Mann Whitney.

Biometría hemática: Línea roja

En los componentes de la línea roja de la biometría hemática, las concentraciones basales de hemoglobina, hematocrito, eritrocitos, hemoglobina corpuscular media, concentración media de hemoglobina globular y plaquetas, al compararse estadístico el suplemento contra el placebo, no se detectaron diferencias entre el grupo activo y el grupo control.

Posterior a la intervención, el valor de la hemoglobina de los participantes controles fue de 12.4 g/dL y en los activos 12.5 ± 1.9 g/dL, no hubo cambio estadístico significativo (p=0.86). El hematocrito en los sujetos que tomaron el placebo tuvo un porcentaje de 38.0 ± 5.3 % mientras que quienes consumieron el suplemento fue de 38.3 ± 5.5%, sin detectarse alguna diferencia entre los grupos (p=0.85). Los eritrocitos se mantuvieron en 4.2 ± 0.7 M/uL en los individuos controles mientras que en los activos estuvieron en 4.2 ± 0.5 M/uL, no se presentaron cambios (p=0.83). La hemoglobina corpuscular media en los participantes del grupo control tuvo una concentración de 29.7 ± 1.7 pg y en los del grupo activo estuvo en 29.5 ± 1.5 mg, sin diferencias entre las intervenciones (p=0.76). La concentración media de hemoglobina globular en los individuos controles fue de 32.6 ± 0.9, en tanto que los activos se mantuvo en 32.6 ± 1.2 g/dL, no se muestra significancia estadística (p=0.95). Finalmente en las plaquetas, los sujetos que consumieron el placebo oscilaron en 242.0 (177.0 - 442.0) K/uL y quienes ingirieron el suplemento fue 229.0 (185.0 – 320.0), no se aprecian cambios estadísticos (p=1.0).

Tabla 11. Biometría hemática: línea roja.

| Hemoglobina (g/dL) | GRUPO CONTROL n= 13 | GRUPO ACTIVO n= 15 | Valor P |
|---|------------------------|-----------------------|---------------------|
| Basal | 12.6 ± 1.8 | 12.4 ± 1.8 | 0.85 ^a |
| Post tratamiento | 12.4 ± 1.7 | 12.5 ± 1.9 | 0.86 ^a |
| Hematocrito (%) | | | |
| Basal | 38.3 ± 5.1 | 38.0 ± 5.7 | 0.85 ^a |
| Post tratamiento | 38.0 ± 5.3 | 38.3 ± 5.5 | 0.90 ^a |
| Eritrocitos (M/uL) | | | |
| Basal | 4.4 ± 0.5 | 4.2 ± 0.7 | 0.98 ^a |
| Post tratamiento | 4.2 ± 0.7 | 4.2 ± 0.7 | 0.83 ^a |
| Hemoglobina corpuscular media (pg) | | | |
| Basal | 29.7 ± 1.7 | 29.4 ± 1.9 | < 0.05 ^a |
| Post tratamiento | 29.7 ± 1.7 | 29.5 ± 1.5 | 0.76 ^a |
| Concentración media de hemoglobina globular (g/dL) | | | |
| Basal | 32.8 ± 0.8 | 32.8 ± 1.0 | 0.85 ^a |
| Post tratamiento | 32.6 ± 0.9 | 32.6 ± 1.2 | 0.95 ^a |
| Plaquetas (K/uL) | | | |
| Basal | 260.0 (153.0 – 487.0) | 240.0 (186.0- 325.0) | 0.54 ^b |
| Post tratamiento | 242.0 (177.0 – 442.0) | 229.0 (185.0 – 320.0) | 1.0 ^b |

Los datos son expresados como media ± desviación estándar (D.E.) o mediana (rango intercuartílico), valores de p son presentados mediante ^aT student y ^bU de Mann Whitney.

Perfil de lípidos

Cuando inició el tratamiento, al analizarse estadísticamente el grupo control y el activo. No se detectan diferencias entre ambos grupos.

Post tratamiento, la concentración basal de colesterol para el grupo placebo fue de 173.8 ± 48.9 mg/dL y los basales del *sinbiótico* estuvo en 190.7 ± 54.2 mg/dL (p=0.41). Los triglicéridos de los participantes controles fue de 165.3 ± 70.3 mg/dL mientras que en los activos se situaron en 172.3 ± 72.3 mg/dL. Las lipoproteínas de

alta densidad se mantuvieron para los sujetos del grupo control en 43.9 ± 7.5 mg/dL y en los del grupo activo en 44.9 ± 6.6 mg/dL ($p=0.80$). Con relación a los niveles de las lipoproteínas de baja densidad en los individuos que consumieron el placebo estuvieron en $102.5 + 39.1$ mg/dL y en quienes tomaron el sinbiótico estuvieron en 114.4 ± 38.4 mg/dL ($p=0.46$). Los valores p descritos anteriormente indican que ninguno de los marcadores tuvieron diferencia estadística significativa.

Tabla 12. Perfil de lípidos.

| Colesterol mg/dL | GRUPO CONTROL n= 13 | GRUPO ACTIVO n= 15 | Valor P |
|------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| Basal | 173.5 ± 35.5 | 182.6 ± 61.8 | 0.64 ^a |
| Post tratamiento | 173.8 ± 48.9 | $190.7 + 54.2$ | 0.41 |
| Triglicéridos (mg/dL) | | | |
| Basal | 164.5 (97.0 -270.0) | 164.0 (53.0 – 488.0) | 0.64 ^b |
| Post tratamiento | 165.3 ± 70.3 | 172.3 ± 72.3 | 0.80 |
| HDL (mg/dL) | | | |
| Basal | 43.2 ± 8.5 | 43.4 ± 6.9 | 0.95 ^a |
| Post tratamiento | 43.9 ± 7.5 | 44.9 ± 6.6 | 0.80 |
| LDL (mg/dL) | | | |
| Basal | 114 (41.0 – 151.0) | 108.0 (35.0 – 272.0) | 0.62 ^b |
| Post tratamiento | 102.5 ± 39.1 | 114.4 ± 38.4 | 0.46 ^a |

Los datos son expresados como media \pm desviación estándar (D.E.) o mediana (rango intercuartílico), valores de p son presentados mediante ^aT student y ^bU de Mann Whitney.

Albúmina, Proteína C Reactiva y Hemoglobina glucosilada

Al comienzo de la intervención, no se obtuvieron diferencias estadísticas significativas al compararse el grupo control contra el activo.

Posterior a la intervención, la albúmina final del grupo control fue de 4.0 (3.5 -4.3) g/dL y en el activo de 4.2 (2.4 – 4.9) g/dL ($p=0.29$). La concentración de proteína C reactivo en los individuos que tomaron el placebo estuvo en 0.2 (0.1-1.2) mg/dL y

en quienes consumieron el suplemento se situó en 0.2 (0.0 – 0.4) mg/dL ($p=0.14$). El porcentaje de hemoglobina glucosilada en los participantes controles se ubicó en $7.8 \pm 1.5\%$ y en los activos en $6.7 \pm 1.0\%$ ($p=0.08$). El valor p en cada marcador indica que no se presentaron cambios estadísticos significativos.

Tabla 13. Albúmina, proteína C reactiva y hemoglobina glucosilada.

| Albúmina g/dL | GRUPO CONTROL n= 13 | GRUPO ACTIVO n= 15 | Valor P |
|----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| Basal | 3.9 (3.1 – 4.4) | 4.2 (2.4 -4.7) | 0.16 ^b |
| Post tratamiento | 4.0 (3.5 – 4.3) | 4.2 (2.4 – 4.9) | 0.29 ^b |
| Proteína C Reactiva mg/dL | | | |
| Basal | 0.4 \pm 0.2 | 0.2 \pm 0.2 | 0.06 ^a |
| Post tratamiento | 0.2 (0.1 – 1.2) | 0.2 (0.0 – 0.4) | 0.14 ^b |
| Hba1c % | | | |
| Basal | 7.8 \pm 1.5 | 6.8 \pm 0.7 | 0.14 ^a |
| Post tratamiento | 7.8 \pm 1.5 | 6.7 \pm 1.0 | 0.08 ^a |

Los datos son expresados como media \pm desviación estándar (D.E.) o mediana (rango intercuartílico), valores de p son presentados mediante ^aT student y ^bU de Mann Whitney.

E) CARACTERÍSTICAS DE LA DIETA

Al analizarse inicialmente las características de la dieta: ingesta calórica (kcal), carbohidratos (consumo en gramos y %), proteínas (consumo en gramos y %), lípidos (consumo en gramos y %), ingesta de sodio (mg), calcio (mg), fósforo (g), fibra (g) entre el grupo control y activo, no se detectaron diferencias estadísticas entre ambos grupos.

Treinta días posteriores, al compararse el *sinbiótico* contra el placebo se encontró que la ingesta calórica en el grupo control fue de 1519.0 (1139.0 – 2041.0) kcal mientras que en el activo fue de 1484 (1028.0 – 2626.0) kcal. El consumo de carbohidratos en gramos y porcentaje de los pacientes controles fue de 204.5 (153.0 – 249.0) g y 52.6 ± 9.2 %, mientras que en los activos fue de 182.0 (110.0 – 374.0) g y su consumo en porcentaje fue igual a 53.2 ± 8.7 %. El consumo de proteínas en gramos y porcentaje de los participantes que consumieron el placebo estuvo en 67.0 ± 18.3 g con un porcentaje de 17.1 ± 3.6 %, mientras que en los activos éste se mantuvo en 76.0 (30.0 – 86.) con 19.8 ± 0.5 % de consumo. Los lípidos ingeridos por los controles se situaron en 49.5 (29.0 -105.0) g con 30.3 ± 7 . % de consumo y en los activos la cantidad fue 42.0 (21.0 – 77.0) g y 26.8 ± 5.9 %. Los valores p en cada macronutriente presentados en la tabla 14 indican que no existieron cambios estadísticos significativos, al comparar el sinbiótico contra placebo.

Con relación a la ingestión de los oligoelementos, el sodio en el grupo control fue de 1269.9 ± 557.1 mg y en el activo estuvo en 1620.8 ± 904.2 mg ($p=0.22$). En el potasio ésta fue 2136.5 ± 697.1 mg para los individuos que recibieron el placebo y quienes recibieron el suplemento correspondió a 2317.7 ± 882.8 mg ($p=0.54$). El calcio fue igual 673.5 (313.0 – 1469) mg en quienes participaron como controles y el equivalente a 564.0 (316.0 – 1586) mg en los activos ($p=1.0$). En torno al fósforo, en los individuos que tomaron el placebo, ésta fue de 1145.1 ± 225.9 g y 1083.0 ± 337.4 g en quienes consumieron el suplemento ($p=0.57$). La fibra en el grupo control se situó en $28.6 + 8.5$ mg y en el activo la ingesta fue igual a 25.2 ± 7.5 g ($p=0.28$). En los valores p descritos previamente, puede observarse que no existieron diferencias estadísticas significativas cuando se compararon ambos grupos.

Tabla 14. Características de la dieta.

| Ingesta calórica (Kcal) | GRUPO CONTROL n= 13 | GRUPO ACTIVO n= 15 | Valor P |
|--|--------------------------|--------------------------|-------------------|
| Basal | 1548.0 (1206.0 – 2464.0) | 1548 (1080.0 – 2486.0) | 0.72 ^b |
| Post tratamiento | 1519.0 (1139.0 – 2041.0) | 1484.0 (1028.0 – 2626.0) | 0.51 ^b |
| Carbohidratos (consumo en gramos) | | | |
| Basal | 241.0 (176.0 – 723.0) | 183.0 (107.0 – 448.0) | 0.12 ^b |
| Post tratamiento | 204.5 (153.0 – 249.9) | 182.0(110.0-374.0) | 0.37 ^b |
| Carbohidratos (consumo en %) | | | |
| Basal | 57.9 ± 10.5 | 55.9 ± 9.9 | 0.61 ^a |
| Post tratamiento | 52.6 ± 9.2 | 53.2 ± 8.7 | 0.86 ^a |
| Proteínas (consumo de gramos) | | | |
| Basal | 75.0 (34.0 – 143.0) | 76.0 (30.0 – 86.0) | 0.48 ^b |
| Post tratamiento | 67.0 ± 18.3 | 72.2 ± 17.3 | 0.46 ^a |
| Proteínas (consumo en %) | | | |
| Basal | 16.4 ± 4.7 | 17.8 ± 4.6 | 0.48 ^a |
| Post tratamiento | 17.1 ± 3.6 | 19.8 ± 0.5 | 0.11 ^a |
| Lípidos (consumo en gramos) | | | |
| Basal | 45.0 (9.0 – 341.0) | 42.0 (21.0 – 77.0) | 0.56 ^a |
| Post tratamiento | 49.5 (29.0 – 105.0) | 36.0 (26.0 – 96.0) | 0.19 ^b |
| Lípidos (consumo en %) | | | |
| Basal | 24.9 ± 8.3 | 26.3 ± 7.1 | 0.63 ^a |
| Post tratamiento | 30.3 ± 7.5 | 26.8 ± 5.9 | 0.19 ^a |
| Ingesta de sodio (miligramos) | | | |
| Basal | 2073.5 ± 1051.5 | 1847.6 ± 935.0 | 0.55 ^a |
| Post tratamiento | 1269.9 ± 557.1 | 1620.8 ± 904.2 | 0.22 ^a |
| Ingesta de potasio (miligramos) | | | |
| Basal | 2314.5 ± 858.0 | 1874.8 ± 801.4 | 0.17 ^a |

| | | | |
|---------------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------|
| Post tratamiento | 2136.5 ± 697.1 | 2321.7 ± 882.8 | 0.54 ^a |
| Ingesta de calcio (miligramos) | | | |
| Basal | 610.0 (271.0 – 1211.0) | 501.0 (251.0 – 1222.0) | 0.76 ^b |
| Post tratamiento | 673.5 (313.0 – 1469.0) | 564.0 (316.0 – 1586.0) | 1.0 ^b |
| Ingesta de fósforo (gramos) | | | |
| Basal | 1240 ± 255.4 | 1186.8 ± 503.5 | 0.72 ^a |
| Post tratamiento | 1145.1 ± 225.9 | 1083.0 ± 337.4 | 0.57 ^a |
| Ingesta de fibra (gramos) | | | |
| Basal | 32.1 ± 8.5 | 27.2 + 9.5 | 0.16 ^a |
| Post tratamiento | 28.6 ± 8.5 | 25.2 ± 7.5 | 0.28 ^a |

Los datos son expresados como media ± desviación estándar (D.E.) o mediana (rango intercuartílico), valores de p son presentados mediante ^aT student y ^bU de Mann Whitney.

F) ESTADO NUTRICIO

Índice de Masa Corporal

Se puede observar en la tabla 15, el grupo control y activo no mostraron diferencias estadísticas significativas al comienzo del estudio.

Posterior al tratamiento, la frecuencia de IMC normal fue igual a 10 en ambos grupos, 1 individuo mostró sobrepeso en el grupo control y 3 en el activo, 1 sujeto presentó obesidad I en los controles mientras que 2 sujetos en el activo. 1 participante que era del grupo placebo estuvo con obesidad II, en contraparte del grupo del sinbiótico nadie estuvo en este tipo de obesidad.

Los valores de p post tratamiento indicados en la tabla 15 muestran que no hubo cambios significativos entre el grupo control y el activo.

Tabla 15. Índice de masa corporal

| Índice de Masa Corporal | GRUPO CONTROL n= 13 | GRUPO ACTIVO n= 15 | TOTAL | Valor P |
|-------------------------|------------------------|-----------------------|-------|-------------------|
| Basal | Normal (10) | Normal (10) | (20) | 0.68 ² |
| | Sobrepeso (1) | Sobrepeso (3) | (4) | |
| | Obesidad I (1) | Obesidad I (2) | (3) | |
| | Obesidad II (1) | Obesidad II (0) | (1) | |
| Post tratamiento | Normal (10) | Normal (10) | (20) | 0.68 ² |
| | Sobrepeso (1) | Sobrepeso (3) | (4) | |
| | Obesidad I (1) | Obesidad I (2) | (3) | |
| | Obesidad II (1) | Obesidad II (0) | (1) | |

Las variables categóricas son expresadas como frecuencia. Los valores de p son presentados mediante ¹ Chi-Cuadrada de Pearson y ²Prueba exacta de Fisher.

Evaluación Global Subjetiva modificada para paciente renal

Conforme a la EGS modificada para el paciente renal y al comparar estadísticamente los grupos, no se mostró alguna diferencia estadística significativa.

30 días post tratamiento, se encontró que 9 participantes controles mostraron que tenían un estado nutricional adecuado y 4 estuvieron en riesgo nutricional. Mientras que 10 individuos del grupo control estuvieron con un estado nutricional adecuado y 5 en riesgo nutricional. Se puede observar en la tabla 16 que no se presentó algún cambio significativo entre ambos grupos.

Tabla 16. Evaluación Global Subjetiva modificada para el paciente renal.

| EGS | GRUPO CONTROL n= 13 | GRUPO ACTIVO n= 15 | TOTAL | Valor P |
|-----------------------------|--|---|--------------|--------------------|
| Basal | Adecuado (8) Riesgo nutricional (5) | Adecuado (9) Riesgo nutricional (6) | (17) (11) | 0.93 ¹ |
| Post tratamiento | Adecuado (9) Riesgo nutricional (4) | Adecuado (10) Riesgo nutricional (5) | (19) (9) | 1.0 ² |

Las variables categóricas son expresadas como frecuencia. Los valores de p son presentados mediante ¹ Chi-Cuadrada de Pearson y ²Prueba exacta de Fisher.

G) TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Con el objetivo de alcanzar el control metabólico de los pacientes con ERC, el tratamiento farmacológico de todos los participantes consistió en la administración de: insulina, antidiabéticos orales, antihipertensivos, hipolipemiantes y suplementos. Ninguno de los dos grupos mostró diferencias significativas entre sí.

Tabla 17. Tratamiento farmacológico

| FÁRMACO | GRUPO CONTROL n=13 | GRUPO ACTIVO n=15 | Total | Valor P |
|--------------------|--|--|--|-------------------|
| Insulina | Intermedia (6) Prolongada (4) Combinación (1) Sin insulina (2) | Intermedia (4) Prolongada (4) Combinación (0) Sin insulina (7) | Intermedia (10) Prolongada (8) Combinación (1) Sin insulina (9) | 0.24 ² |
| Antidiabético oral | Biguanida (2) DPP-4 (2) SGLT2 (1) TZD (0) Combinación (2) Sin antidiabético (6) | Biguanida (0) DPP-4 (3) SGLT2 (0) TZD (3) Combinación (2) Sin antidiabético (7) | Biguanida (2) DPP4-4 (5) SGLT2 (1) TZD (3) Combinación (4) Sin antidiabético (13) | 0.38 ² |
| Antihipertensivo | BCC (4) IECA (1) ARA II (1) Combinación (7) | BCC (4) IECA (1) ARA II (2) Combinación (8) | BCC (8) IECA (2) ARA II (3) Combinación (15) | 1.0 ² |
| Hipolipemiante | Estatina (8) Fibrato (1) Combinación (0) Sin Hipolipemiante (4) | Estatina (7) Fibrato (0) Combinación (1) Sin Hipolipemiante (7) | Estatina (15) Fibrato (1) Combinación(1) Sin Hipolipemiante (11) | 0.43 ² |

| | | | | |
|-------------|---|---|--|-------------------|
| Suplementos | Calcitriol (3) Complejo B (1) Ferranina (0) Fumarato ferroso (1) Sulfato ferroso (1) Sin suplemento (7) | Calcitriol (6) Complejo B (1) Ferranina (1) Fumarato ferroso (2) Sulfato ferroso (0) Sin suplemento (5) | Calcitriol (9) Complejo B (2) Ferranina (1) Fumarato ferroso (3) Sulfato ferroso(1) Sin suplemento (12) | 0.77 ² |
| Otros | AAS (2) Alopurinol (6) Colchicina (0) Finasteride (1) Furosemida (0) Gabapentina (0) Hidroclorotiazida (1) Sin otros (3) | AAS (2) Alopurinol (7) Colchicina (1) Finasteride (0) Furosemida (1) Gabapentina (1) Hidroclorotiazida (0) Sin otros (3) | AAS (4) Alopurinol (13) Colchicina (1) Finasteride (1) Furosemida (1) Gabapentina (1) Hidroclorotiazida (1) Sin otros (6) | 1.0 ² |

Las variables categóricas son expresadas como frecuencia. Los valores de p son presentados mediante ¹ Chi-Cuadrada de Pearson y ²Prueba exacta de Fisher.

14. DISCUSIÓN

Treinta días posteriores a la administración de un sinbiótico conformado por *Lactobacillus acidophilus* La-14 en combinación por fructooligosacáridos, en pacientes con enfermedad renal crónica estadios III y IV, las concentraciones plasmáticas de Indoxil Sulfato (IS) fueron iguales a 43.4 (24.2 – 144.9) mg/dL en el grupo activo (*sinbiótico*) mientras que los pacientes controles (placebo) dicha toxina urémica fue igual a 41.1 (17.7 -103.9) mg/dL. Al comparar estos valores no se observa una diferencia significativa ($p=0.46$)

Los resultados del presente estudio coinciden a lo reportado por las investigaciones de Poesen y cols (2016) y Rossi y cols (2016).

El equipo de Poesen y cols (2016) después de proporcionar el prebiótico arabinosilo-oligosacáridos durante 30 días de intervención tras un periodo de lavado de otros 30 días, no se percibió alguna diferencia significativa en la disminución de indoxil sulfato. ($p= 0.42$). Los investigadores hicieron al referencia que los prebióticos no pudiesen ser tan eficaces en estadios iniciales, en dicha investigación se incluyeron pacientes con TFG 15 a 45 mL/min/1.73m², es decir en estadio G3b y G4, previamente ellos habían utilizado el mismo prebiótico en pacientes con hemodiálisis en donde sí pudieron detectarse diferencias, por lo tanto la microbiota intestinal de los pacientes que se encuentran en fases iniciales de la enfermedad pudiese estar con menor alteración en comparación con los individuos que reciben algún tratamiento de sustitución renal. Sin embargo, no lo pudieron comprobar ya que la limitante de su estudio fue que no solicitaron muestra de heces a los participantes.

Por otra parte Rossi y cols (2016), tras la suplementación de un *sinbiótico* que tenía la combinación de inulina de alto rendimiento, fructooligosacáridos y galactooligosacáridos y 9 cepas de *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* y *Streptococcus* durante 45 días y un periodo de lavado de 30 días, en pacientes con TFG 10-30mL/min/1.73m². Reportaron que los niveles de IS disminuyeron pero no se detectó un diferencia estadística significativa ($p=0.12$).

El equipo de trabajo expuso que los pre, pro y *sinbióticos* si contribuye a la disminución de las concentraciones de las toxinas urémicas pero la eficacia pudiese depender del tipo de toxina, debido a que ellos también analizaron p-Cresol Sulfato y pudieron detectar que el *sinbiótico* tuvo mayor efecto sobre esta toxina.

Respecto a la composición de la microbiota intestinal, en nuestra investigación se pudo apreciar una disminución significativa de las bacterias Gram negativas en el grupo activo ($p=0.05$), en específico *Enterobacteriaceae*. Lo anterior, permite corroborar la adherencia del tratamiento por los participantes del estudio y el efecto del *sinbiótico* empleado en la microbiota intestinal. Asimismo los resultados encontrados, concuerdan con los de Rossi y cols (2016) quienes observaron el aumento de *Bifidobacterium* spp cuando se proporcionó el *sinbiótico*, dicho incremento permitió mostrar diferencia significativa ($p=0.0003$).

Cabe mencionar que los participantes estaban bajo tratamiento de antidiabéticos orales, los cuales pueden disminuir el efecto de estos suplementos. Sin embargo, en el grupo activo con relación a las bacterias Gram negativo, el valor P fue igual 0.05

En los marcadores bioquímicos no se aprecian valores cercanos a la significancia estadística, sin embargo el tamaño pequeño de la muestra no permite determinar el efecto real de la intervención.

La presente investigación al igual que Poesen y cols (2016), no se controló la alimentación de los sujetos de estudio. La dieta controlada podría generar participar como factor de confusión, porque podría tener influencia tanto en la microbiota intestinal como en las concentraciones de IS, pero sí se registraron las características de la dieta de cada uno de los pacientes de estudio.

Las investigaciones de Ranganathan y cols (2010) propusieron que una de las cepas más viables a emplear en personas con ERC era *Lactobacillus acidophilus*, debido a que con anterioridad Hida y cols (1995), administraron un probiótico que contenía *Lactobacillus acidophilus* *Bifidobacterium infantis* y *Enterococcus faecalis* en 20 pacientes con hemodiálisis pudieron detectar cambio significativo en las concentraciones séricas de la toxina urémico indican con un valor ($p<0.01$).

Aunque en esta investigación se empleó *Lactobacillus acidophilus* los resultados fueron diferentes a los del equipo Hida y cols (1995).

Como se puede apreciar existe diversidad en torno al tipo de probiótico, prebiótico y sinbiótico, así como las variaciones en la dosis y el tiempo de tratamiento.

Poesen y cols (2016) utilizaron 10 gramos, 2 veces al día (20g/día) el prebiótico arabinosilo-oligosacáridos durante 30 días y por otra parte, Rossi y cols (2016) emplearon la combinación de 7.5 g inulina de alto rendimiento, fructooligosacáridos y galactooligosacáridos con 9 cepas de *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* y *Streptococcus* (4.5×10^{13}) 2 veces al día durante 45 días se pudo reportar una disminución de IS, sin que fuese significativa. En contraparte las dosis empleadas en la actual investigación fueron inferiores a las de Poesen y cols (2016) y Rossi y cols (2016), las cuales fueron *Lactobacillus acidophilus* La-14 1×10^9 y fructooligosacáridos de cadena corta 55 mg, aunque el suplemento contaba Tecnología Licaps® del suplemento, pudiese haber sido insuficiente 1 cápsula durante 30 días para lograr disminuir de las concentraciones de IS a nivel plasmática, sin embargo el *sinbiótico* tuvo efecto en la microbiota al disminuir las bacterias Gram negativas.

A pesar de la diferencia del agente probiótico, fibra prebiótica, dosis y duración del tratamiento en nuestro estudio, de igual forma que Rossi (2016) y con lo expuesto por Poesen (2016). Se podría plantear en futuras investigaciones, estudiar la asociación entre la microbiota intestinal y las concentraciones de toxinas urémicas en los pacientes con ERC de estadios que no ameritan la terapia de sustitución renal. El *sinbiótico* utilizado por el equipo de investigación de Rossi y cols (2016) y nuestro *sinbiótico* no lograron impactar en los niveles a nivel sanguíneo de las toxinas urémicas.

En las limitantes figuran la pandemia Sars-Cov19, el hospital donde se realizó la presente investigación tuvo su conversión para atención exclusiva de Covid-19 y como consecuencia el reclutamiento de pacientes se detuvo, veinte pacientes que ya habían iniciado la intervención no pudieron concluir y la muestra final fue de 28 participantes (n=28).

Por tanto la muestra pequeña no permite establecer la efectividad del sinbiótico para disminuir el IS plasmático así como en los marcadores bioquímicos de los sujetos de estudio. Otro factor que figuró como limitante fue el análisis de una sola toxina, indoxil sulfato, en comparación con Poesen (2016) quienes midieron p-cresol sulfato, p-cresol glucoronide (pCG), trimetilamina (TMAO) a nivel sérico y a nivel urinario y Rossi y cols (2016) también evaluaron p-cresol sulfato a nivel sérico.

Como fortaleza de nuestra investigación está el diseño metodológico, ensayo clínico controlado, aleatorizado, triple ciego. ADD ON. El triple ciego es decir, el cegamiento de los participantes, investigadores y el analista estadístico estuvieron cegados hasta el término de la realización de todas las pruebas estadísticas, lo que minimiza el sesgo en la evaluación de los resultados finales. Los pacientes al contar con un tratamiento actual efectivo, se eligió un modelo ADD-ON para el diseño de este ensayo clínico, para poder probar una nueva intervención experimental diferente a los del tratamiento efectivo ya establecido (46).

Otro factor que fortalece el presente estudio, consiste en que su realización fue en población abierta. Al compararse los marcadores bioquímicos como la urea, nitrógeno ureico sanguíneo con Poesen y cols (2016) y con el equipo de Rossi y cols (2016) se pueden apreciar importantes variaciones en las concentraciones de los marcadores bioquímicos para el control de la ERC. Por lo tanto nuestra investigación refleja las condiciones reales de los pacientes con nefropatía crónica que asisten a la consulta externa de un hospital público.

15. CONCLUSIONES

En la presente investigación, la eficacia de la administración durante 30 días de un sinbiótico (*Lactobacillus acidophilus* La-14 y fructooligosacáridos), comparado contra placebo, en la disminución de los niveles de indoxil sulfato en pacientes con ERC estadios III y IV aún es incierta, debido a que no se completó el total de la muestra calculada y ésta es pequeña, por lo que no permite percibir el efecto real del *sinbiótico* ($p=0.46$). Sin embargo, se presentó cambios en la microbiota intestinal, en el grupo activo (*sinbiótico*) las bacterias Gram negativas disminuyeron ($p=0.05$). Al evaluarse los marcadores bioquímicos, las características de la dieta y el estado nutricional no se detectó algún cambio estadístico significativo.

16. BIBLIOGRAFÍA

1. Secretaría de Salud. Guía de Práctica Clínica Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica Temprana. México: Secretaría de Salud; 2009. 95 p.
2. H. Santiago Lastiri Quirós JAT y O. La enfermedad renal crónica en México: Hacia una política nacional para enfrentarla. México, D.F.: Intersistemas; 2016. 82 p.
3. Karl Skorecki JMB. Nefropatía crónica. En: Harrison Principios de Medicina Interna. 19a ed. McGRAW-HILL INTERAMERICANA; 2016.
4. Secundino Cigarran Guldris, Emilio González Parra, Aleix Cases Amenos. Microbiota intestinal en la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2017;37:9–19.
5. Pascale A, Marchesi N, Marelli C, Coppola A, Luzi L, Govoni S, et al. Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine*. septiembre de 2018;61(3):357–71.
6. Mahmoodpoor F, Rahbar Saadat Y, Barzegari A, Ardalan M, Zununi Vahed S. The impact of gut microbiota on kidney function and pathogenesis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. el 1 de septiembre de 2017;93:412–9.
7. Ramezani A, Massy ZA, Meijers B, Evenepoel P, Vanholder R, Raj DS. Role of the Gut Microbiome in Uremia: A Potential Therapeutic Target. *Am J Kidney Dis*. marzo de 2016;67(3):483–98.
8. Vaziri ND. Effect of Synbiotic Therapy on Gut-Derived Uremic Toxins and the Intestinal Microbiome in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 05 de 2016;11(2):199–201.
9. Lau WL, Kalantar-Zadeh K, Vaziri ND. The Gut as a Source of Inflammation in Chronic Kidney Disease. *NEF*. 2015;130(2):92–8.
10. Briskey D, Tucker P, Johnson DW, Coombes JS. The role of the gastrointestinal tract and microbiota on uremic toxins and chronic kidney disease development. *Clin Exp Nephrol*. febrero de 2017;21(1):7–15.
11. Osuna-Padilla IA, Escobar GL. Alteraciones en el eje intestino-riñón durante la enfermedad renal crónica: causas, consecuencias y propuestas de tratamiento. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*. el 24 de julio de 2017;21(2):174–83.
12. Barreto FC, Barreto DV, Canziani MEF. Uremia Retention Molecules and Clinical Outcomes. *Contrib Nephrol*. 2017;191:18–31.
13. Durantón F, Cohen G, De Smet R, Rodríguez M, Jankowski J, Vanholder R, et al. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol*. julio de 2012;23(7):1258–70.
14. Lisowska-Myjak B. Uremic toxins and their effects on multiple organ systems. *Nephron Clin Pract*. 2014;128(3–4):303–11.
15. Ellis RJ, Small DM, Vesey DA, Johnson DW, Francis R, Vitetta L, et al. Indoxyl sulphate and kidney disease: Causes, consequences and interventions. *Nephrology (Carlton)*. marzo de 2016;21(3):170–7.

16. Armani RG, Ramezani A, Yasir A, Sharama S, Canziani MEF, Raj DS. Gut Microbiome in Chronic Kidney Disease. *Curr Hypertens Rep.* abril de 2017;19(4):29.
17. Fernandez-Prado R, Esteras R, Perez-Gomez MV, Gracia-Iguacel C, Gonzalez-Parra E, Sanz AB, et al. Nutrients Turned into Toxins: Microbiota Modulation of Nutrient Properties in Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* el 12 de mayo de 2017;9(5).
18. Fujii H, Goto S, Fukagawa M. Role of Uremic Toxins for Kidney, Cardiovascular, and Bone Dysfunction. *Toxins (Basel).* el 16 de mayo de 2018;10(5).
19. Sato B, Yoshikawa D, Ishii H, Suzuki S, Inoue Y, Takeshita K, et al. Relation of plasma indoxyl sulfate levels and estimated glomerular filtration rate to left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Cardiol.* el 1 de marzo de 2013;111(5):712–6.
20. Leong SC, Sirich TL. Indoxyl Sulfate-Review of Toxicity and Therapeutic Strategies. *Toxins (Basel).* 30 de 2016;8(12).
21. Liu M, Li XC, Lu L, Cao Y, Sun RR, Chen S, et al. Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* octubre de 2014;18(19):2918–26.
22. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* febrero de 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
23. Kidney Disease: Improvin Global Outcomes (KDIGO) Anemia Worg Group. KDIGO Clinical Practice Guidelina for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter, Suppl.* 2012;2:279–335.
24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Gruop. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter, Suppl.* 2012;2:337–414.
25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Wor Group. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter, Suppl.* 2018;8:91–165.
26. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. Clinical Practice Guideline for Lipid Managment in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter, Suppl.* 2013;3:259–305.
27. Koppe L, Mafra D, Fouque D. Probiotics and chronic kidney disease. *Kidney Int.* noviembre de 2015;88(5):958–66.
28. Dunn SR, Simenhoff ML, Ahmed KE, Gaughan WJ, Eltayeb BO, Fitzpatrick MED, et al. Effect of Oral Administration of Freeze-Dried *Lactobacillus acidophilus* on Small Bowel Bacterial Overgrowth in Patients with End Stage Kidney Disease: Reducing Uremic Toxins and Improving Nutrition. *International Dairy Journal.* el 1 de mayo de 1998;8(5):545–53.
29. Hida M, Aiba 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.
30. Miranda Alatríste PV, Urbina Arronte R, Gómez Espinosa CO, Espinosa Cuevas M de los Á. Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure. *Nutr Hosp*. el 1 de marzo de 2014;29(3):582–90.
 31. Rossi M, Johnson DW, Morrison M, Pascoe EM, Coombes JS, Forbes JM, et al. Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. el 5 de febrero de 2016;11(2):223–31.
 32. Poesen R, Evenepoel P, de Loor H, Delcour JA, Courtin CM, Kuypers D, et al. 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.
 33. Guida B, Germanò R, Trio R, Russo D, Memoli B, Grumetto L, et al. Effect of short-term synbiotic treatment on plasma p-cresol levels in patients with chronic renal failure: a randomized clinical trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. septiembre de 2014;24(9):1043–9.
 34. Fagundes RAB, Soder TF, Grokoski KC, Benetti F, Mendes RH. Probiotics in the treatment of chronic kidney disease: a systematic review. *Brazilian Journal of Nephrology*. septiembre de 2018;40(3):278–86.
 35. Thongprayoon C, Spencer H, Kaewput W, Sharma K, Ungprasert P, D' Costa M, et al. The effects of probiotics on renal function and uremic toxins in patients with chronic kidney disease; a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nephropathol*. 2018;3:106–14.
 36. Ranganathan N, Ranganathan P, Friedman EA, Joseph A, Delano B, Goldfarb DS, et al. Pilot study of probiotic dietary supplementation for promoting healthy kidney function in patients with chronic kidney disease. *Adv Ther*. septiembre de 2010;27(9):634–47.
 37. Cruz-Mora J, Martínez-Hernández NE, Campo-López FM del, Viramontes-Hörner D, Vizmanos-Lamotte B, Muñoz-Valle JF, et al. Effects of a Symbiotic on Gut Microbiota in Mexican Patients With End-Stage Renal Disease. *Journal of Renal Nutrition*. el 1 de septiembre de 2014;24(5):330–5.
 38. Viramontes-Hörner D, Márquez-Sandoval F, Martín-del-Campo F, Vizmanos-Lamotte B, Sandoval-Rodríguez A, Armendáriz-Borunda J, et al. Effect of a Symbiotic Gel (*Lactobacillus acidophilus* + *Bifidobacterium lactis* + Inulin) on Presence and Severity of Gastrointestinal Symptoms in Hemodialysis Patients. *Journal of Renal Nutrition*. el 1 de mayo de 2015;25(3):284–91.
 39. U.S Food and Drug Administration. Generally recognized as safe notice *Lactobacillus acidophilus* La-14 [Internet]. 2014 feb p. 39. Report No.: GRN000502. Disponible en: <https://www.archive-it.org/collections/7993?q=GRAS+notice+000502&show=ArchivedPages&hitsPerDupe=0&go=Search+the+Archive>
 40. Bull MJ, Jolley KA, Bray JE, Aerts M, Vandamme P, Maiden MCJ, et al. The domestication of the probiotic bacterium *Lactobacillus acidophilus*. *Sci Rep* [Internet]. el

26 de noviembre de 2014 [citado el 26 de septiembre de 2018];4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4244635/>

41. Bull M, Plummer S, Marchesi J, Mahenthiralingam E. The life history of *Lactobacillus acidophilus* as a probiotic: a tale of revisionary taxonomy, misidentification and commercial success. *FEMS Microbiol Lett.* diciembre de 2013;349(2):77–87.
42. Stahl B, Barrangou R. Complete Genome Sequence of Probiotic Strain *Lactobacillus acidophilus* La-14. *Genome Announc.* el 20 de junio de 2013;1(3).
43. Bryan CAO, Pak D, Crandall PG, Lee SO, Ricke SC. The Role of Prebiotics and Probiotics in Human Health. *Journal of Probiotics & Health.* el 30 de mayo de 2013;1(2):1–8.
44. Oliveira G, González-Molero I. Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. *Endocrinología y Nutrición.* el 1 de noviembre de 2016;63(9):482–94.
45. B* KV, M DS, P PV. DUOCAP: THE CAPSULE IN CAPSULE TECHNOLOGY. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy* [Internet]. [citado el 16 de octubre de 2018]; Disponible en: <https://irjponline.com/details.php?article=2302>
46. Trials I of M (US) C on S for SNPCR, Charles H. Evans J, Ildstad ST. Design of Small Clinical Trials [Internet]. *Small Clinical Trials: Issues and Challenges.* National Academies Press (US); 2001 [citado el 22 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK223329/>

Anexo 1. Estadios de la Enfermedad Renal Crónica. Guías KDIGO 2012.

GFR categories in CKD

| GFR category | GFR (ml/min/1.73 m ²) | Terms |
|--------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| G1 | ≥ 90 | Normal or high |
| G2 | 60–89 | Mildly decreased* |
| G3a | 45–59 | Mildly to moderately decreased |
| G3b | 30–44 | Moderately to severely decreased |
| G4 | 15–29 | Severely decreased |
| G5 | < 15 | Kidney failure |

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.

*Relative to young adult level

In the absence of evidence of kidney damage, neither GFR category G1 nor G2 fulfill the criteria for CKD.

Anexo 2. El rol de las concentraciones de proteínas y carbohidratos en la disbiosis intestinal

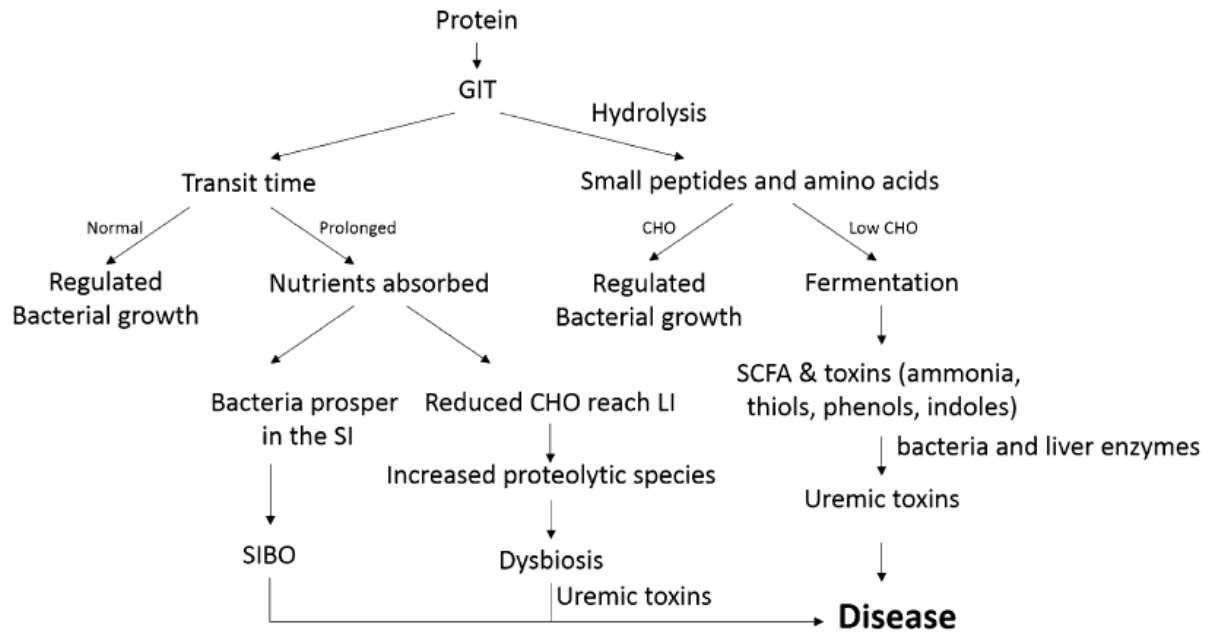


Fig. 1 The role of protein and carbohydrate concentrations on microbiota dysbiosis and disease development. *GIT* gastrointestinal tract, *CHO* carbohydrates, *SI* small intestine, *LI* large intestine, *SCFA* short-chain fatty acids, *SIBO* small intestine bacterial overgrowth

Anexo 3. Estudios de prebióticos, probióticos y *sinbióticos* en ERC estadios III a V sin diálisis

| ESTUDIO | Población | Cepa / dosis/ duración intervención | Diseño de ECA /Número de pacientes | Aleatorización y cegamiento | Variable de salida y Resultados | Limitaciones metodológicas |
|-----------------------------|--|--|---|--|--|---|
| Miranda Alariste y cols(30) | Pacientes con ERC estadios III y IV | <i>Lactobacillus Casei Shirota</i> 8*10 ⁹ UFC 8*10 ¹⁶ UFC 2 meses | Ensayo Clínico Controlado aleatorizado 31 pacientes aleatorizados Sólo uno no terminó el estudio 15 pacientes con la dosis de 8*10 ⁹ 15 pacientes con la dosis 8*10 ¹⁶ | Aleatorización simple (tabla de números aleatorios) Sin cegamiento | Urea 10% de disminución de urea con la dosis de 8*10 ¹⁶ UFC | -El objetivo es determinar cuál dosis disminuía en 10% la urea, por tanto el diseño metodológico más conveniente sería ECA de superioridad -No indica con base en qué se consideró el tamaño de la muestra -El no contar con cegamiento favorece a que el investigador manipule los resultados a su favor -Es un ECA controlado, sin embargo, cuál de los dos grupos es considerado como control |
| Rossi y cols(31) | Pacientes con ERC estadios IV y V sin diálisis | Géneros <i>Lactobacillus Bifidobacterium Streptococcus</i> No muestra el tipo de cepas Prebiótico: Inulina Fructooligosacáridos Galactooligosacáridos (no especifica las cantidades de cada uno) Tipo de diseño: ECA cruzado 2 semanas de seguimiento previo al inicio del ECA 4 semanas con placebo, 4 semanas de lavado y 6 semanas de intervención con el sinbiótico | Ensayo clínico controlado aleatorizado, doble ciego, cruzado 37 pacientes aleatorizados 17 entraron como inicio el placebo (13 completaron también el brazo del sinbiótico) 20 entraron como inicio el sinbiótico (18 completaron el brazo del placebo) 31 pacientes analizados | Aleatorización en bloques de dos Doble ciego: investigador y pacientes | Indoxil Sulfato Disminución de IS no significativa (22%) Disminución de pCS en 28% | -No se especifica la comparación de las media o medianas: en este caso sería t pareada o su equivalente paramétrico -Usan regresión lineal para determinar las diferencias de las toxinas urémicas, lo cual no aplica si es un ECA -No establece el por qué de 4 semanas de lavado, pudiendo existir el efecto residual de quienes hayan iniciado el <i>sinbiótico</i> |
| Meijers y cols(32) | Pacientes en estadio G3b y 4G | 20 gramos Prebiótico: Oligosacáridos de arabinosilano Ensayo Clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, cruzado <i>Periodo 1 de intervención:</i> prebiótico o placebo (durante 4 semanas) <i>Periodo de lavado</i> (4 semanas) <i>Periodo 2 de intervención:</i> prebiótico o placebo | 40 pacientes aleatorizados Periodo 1: 23 Periodo 2: 17 | Aleatorización por sistema de sobre sellado Doble ciego: investigador y pacientes | PCS PCG TMAO PAG No hubo diferencia significativa de las toxinas urémicas | -Utilizaron modelos mixtos para medir la diferencia de las toxinas |

| ESTUDIO | Población | (4 semanas) Cepa / dosis/ duración intervención | Diseño de ECA /Número de pacientes | Aleatorización y cegamiento | Variable de salida y Resultados | Limitaciones metodológicas |
|-------------------------------|----------------------------|--|---|--|--|--|
| Guida y cols(33) | Pacientes con ERC III y IV | <i>L. plantarum</i> 5*10 ⁹ <i>L. casei rhamnosus</i> 2*10 ⁹ <i>B. infantis</i> 1*10 ⁹ <i>B. longum</i> 1*10 ⁹ <i>L. acidophilus</i> 1*10 ⁹ <i>L. salivarius</i> 1*10 ⁹ <i>L. sporogenes</i> 1*10 ⁹ <i>S. thermophilus</i> 5*10 ⁹ inulina 2.2 g tapioca 1.3 g 3 veces al día 4 semanas | Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego Mínimo de 26 pacientes 30 pacientes entraron al estudio 18: sinbiótico 12: placebo | Aleatorización simple a través de una computadora con una lista binaria de aleatorización Doble ciego: Investigadores pacientes | p-Cresol hubo una disminución de 40% en 14 días Borborismo: 66% Flatulencia 33% (sinbiótico) placebo (100%) Dolor abdominal: 22% sinbiótico 50% placebo | El análisis estadístico final indica que se obtuvieron resultados no paramétricos, realizaron la conversión logarítmica para evaluarlos como datos paramétricos. Sin embargo, muestran los resultados como rangos intercuartílicos, sin expresar los valores ya con su logaritmo. Resultados confusos: Datos no paramétricos con ANOVA paramétrica |
| Cruz Mora y Cols (37) | Pacientes en Hemodiálisis | <i>L. acidophilus</i> <i>B. bifidum</i> 2.0 * 10 ¹² 2.31 g inulina 1.5 g omega 3 Vitaminas (complejo B, ácido fólico, ácido ascórbico, vitamina E) | Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego 18 pacientes | No indica la técnica de aleatorización No indica el doble ciego | Detectar los cambios en la microbiota -Aumento significativo de <i>Bifidobacterium</i> | No indica cómo se obtuvo el tamaño de la muestra No técnica de aleatorización Muestra pequeña |
| Viramontes Horner y Cols (38) | Pacientes en Hemodiálisis | <i>L. acidophilus</i> NCFM <i>B. lactis Bi-07</i> 11*10 ⁶ 2.31 g inulina 1.5 omega 3 vitaminas (complejo B, ácido fólico, vitamina E) 2 meses | Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego Final: 35 pacientes (15 grupo control, 20 intervención) | No indica el tipo de aleatorización | Síntomas gastrointestinales del síndrome urémico Disminución significativa | No indican la obtención para el cálculo de la muestra No se indica cómo se realizó la aleatorización |

Anexo 4. Historia clínica nutricional.

HISTORIA CLÍNICA NUTRICIONAL

| |
|----------------|
| FECHA: |
| CÓDIGO: |

DATOS PERSONALES

| | | |
|------------------|-------------|------------------|
| Nombre | | |
| Edad | Sexo | Ocupación |
| Dirección | | |
| Teléfono | | |

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES

| | | |
|---------------------------------|---------------------|------------|
| Diabetes | Hipertensión | ERC |
| Hepatopatías | | |
| Enfermedades autoinmunes | | |
| Cardiopatías | | |
| Neumopatías | | |
| Cáncer | | |
| Cirugías | | |
| Otros | | |

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

| | | |
|---------------------------------|---------------------|------------|
| Diabetes | Hipertensión | ERC |
| Hepatopatías | | |
| Enfermedades autoinmunes | | |
| Cardiopatías | | |
| Neumopatías | | |
| Cáncer | | |
| Cirugías | | |
| Otros | | |

BIOQUÍMICOS

| BIOMETRÍA HEMÁTICA | FECHA | FECHA |
|---------------------------|--------------|--------------|
| Hemoglobina | | |
| Hematocrito | | |
| Eritrocitos | | |
| VCM | | |
| HCM | | |
| CCMH | | |
| Plaquetas | | |

| | | |
|--------------------------|--|--|
| Linfocitos | | |
| Monocitos | | |
| Neutrófilos totales | | |
| Basófilos | | |
| Eosinófilos | | |
| QUÍMICA SANGUÍNEA | | |
| Glucosa sanguínea | | |
| Urea | | |
| BUN | | |
| Creatinina en suero | | |
| Colesterol total | | |
| Albúmina | | |
| Sodio | | |
| Potasio | | |
| Calcio | | |
| Fósforo | | |
| Cloro | | |
| Magnesio | | |
| TFG | | |
| TOXINAS URÉMICAS | | |
| Indoxil Sulfato | | |
| p-Cresol Sulfato | | |

EXPLORACIÓN FÍSICA

| | |
|---|---|
| Cabello | Piel |
| Edema | Zonas edema/ Grado edema |
| Depleción Muscular (sienes, deltoides, cuádriceps) | Depleción Grasa (Órbita ojos, pliegues cutáneos) |
| FC, FR, TA | Temperatura |

DIETÉTICOS

E) HÁBITOS DE ALIMENTACIÓN

1. ¿Cuántas comidas realiza en un día? _____
 Desayuno _____ Comida _____ Cena _____ Colaciones _____

Recordatorio de 24 horas

| Desayuno | Comida | Cena | Colación 1 | Colación 2 | TOTALES |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | Kcal _____ CHO: _____ PT: _____ LÍP: _____ |
| EQUIVALENTES | EQUIVALENTES | EQUIVALENTES | EQUIVALENTES | EQUIVALENTES | TOTALES |
| Cs/g _____ Cc/g _____ F _____ V _____ Leg _____ Le E _____ AOA _____ Gr s/pt _____ Gr c/pt _____ Az s/g _____ Az c/g _____ | Cs/g _____ Cc/g _____ F _____ V _____ Leg _____ Le E _____ AOA _____ Gr s/pt _____ Gr c/pt _____ Az s/g _____ Az c/g _____ | Cs/g _____ Cc/g _____ F _____ V _____ Leg _____ Le E _____ AOA _____ Gr s/pt _____ Gr c/pt _____ Az s/g _____ Az c/g _____ | Cs/g _____ Cc/g _____ F _____ V _____ Leg _____ Le E _____ AOA _____ Gr s/pt _____ Gr c/pt _____ Az s/g _____ Az c/g _____ | Cs/g _____ Cc/g _____ F _____ V _____ Leg _____ Le _____ AOA _____ Gr s/pt _____ Gr c/pt _____ Az s/g _____ Az c/g _____ | Cs/g _____ Cc/g _____ F _____ V _____ Leg _____ Le _____ AOA _____ Gr s/pt _____ Gr c/pt _____ Az s/g _____ Az c/g _____ |

Frecuencia de consumo

| Alimento /Frecuencia | Alimento/Frecuencia | Alimento/Frecuencia | Alimento/Frecuencia |
|----------------------------------|--|---|---|
| Frutas: _____ Verduras: _____ | Cereal sin/ grasa _____ Cereal con grasa _____ Leguminosas _____ | Pollo _____ Carne roja _____ Huevo _____ Leche _____ Pescado _____ Carne de cerdo _____ | Refrescos/Jugos _____ Alimentos ADE _____ Comer fuera de casa _____ |

2. Hora de despertar _____ 3. Jornada laboral/escuela _____ 4. Hora de dormir _____ 5. Hora con más apetito _____
 6. Ingesta de líquidos _____ Tipo de líquidos _____ 7. Alergias/ Intorelancia/ Aversiones _____

ACTIVIDAD FÍSICA

1. ¿Realiza Actividad Física? Sí No

2. Tipo de Actividad Física _____ Frecuencia: _____ Duración: _____

2. Contraindicaciones _____

H) INGESTA DE ALCOHOL

1. Usted ingiere alcohol Sí No Duración _____ Tipo de bebida : _____ Cantidad: _____
 Frecuencia: _____

2. Usted fuma Sí No Duración _____ Tipo de bebida : _____ Cantidad: _____
 Frecuencia: _____

3. Consumo de drogas Sí No Duración _____ Tipo _____ Frecuencia _____

I) HISTORIAL DE PESO

1. Peso habitual en el último año _____

2. Cambios de peso: Aumento Disminución Sin cambios Cantidad: _____ Kg 3. Pérdida: Voluntaria
Involuntaria

4. Cantidad y tiempo de pérdida de peso _____

5. Cantidad y tiempo de aumento de peso _____

ANTROPOMETRÍA

| | | | | | |
|---------------|--------------|---------------|-------------------|----------------|----------------|
| PESO: | TALLA | IMC | PT | %PT | CINTURA |
| CADERA | ICC | MUÑECA | COMPLEXIÓN | C BRAZO | PCT |
| PCB | AMBd | %AMBd | %GRASA | MMT | MLG |

DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL

| |
|--|
| |
|--|

EVALUACIÓN NUTRICIONAL SUBJETIVA GLOBAL MODIFICADA PARA PACIENTE RENAL

NOMBRE: _____

Fecha: _____

A) ANTECEDENTES

1) **Pérdida de peso (últimos 6 meses)** _____ kg **peso habitual:** _____ kg **peso actual:** _____

| | | | | | |
|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | ninguna | <5% | 5-10% | 10-15% | <15% |
| Resultado | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

2) **Cambio de la ingesta alimentaria**

| | | | | | |
|-----------|----------|------------------------------|--|-------------------------------|----------|
| | ninguna | dieta sólida insuficiente | dieta líquida o disminución moderada | dieta líquida hipocalórica | ayuno |
| Resultado | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

3) **Síntomas gastrointestinales (presentes durante más de dos semanas)**

| | | | | | |
|-----------|----------|----------|------------------------------------|----------|----------------|
| | Ninguno | nauseas | vómitos o síntomas moderados | diarrea | anorexia grave |
| Resultado | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

4) **Incapacidad funcional (relacionada con el estado nutricional)**

| | | | | | |
|-----------|------------------------|-------------------------------------|--|-------------------|---|
| | Ninguna (o mejoría) | Dificultad para de ambulación | Dificultad con actividades normales | Actividad leve | poca actividad o en cama/ silla de ruedas |
| Resultado | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

5) **Comorbilidad**

| | | | | |
|--|--|---|--|--|
| Tiempo en diálisis <1 año y sin Comorbilidad | Tiempo en diálisis 1-2 años o comorbilidad leve | Tiempo en diálisis 2-4 años >75año o comorbilidad moderada | Tiempo en diálisis >4 años o comorbilidad grave | Comorbilidades graves y múltiples |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

B) EXAMEN FÍSICO

1) **Reservas disminuidas de grasa o pérdida de grasa subcutánea**

| | | | | | |
|-----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| | Ninguna | Leve | Moderada | Grave | Gravísima |
| Resultado | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

2) **Signos de pérdida muscular**

| | | | | | |
|-----------|----------|----------|----------|----------|------------|
| | Ninguna | Leve | Moderada | Grave | Gravísimos |
| Resultado | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

3) **Signos de edema/ascitis**

| | | | | | |
|-----------|----------|----------|----------|----------|------------|
| | Ninguna | Leve | Moderada | Grave | Gravísimos |
| Resultado | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

RESULTADO TOTAL: _____

INTERPRETACIÓN
8 Adecuado
9-23 Riesgo nutricional/Desnutrición leve
24-31 Desnutrición moderada
32-39 Desnutrición grave
40 Desnutrición gravísima

Anexo 5. Instructivo para la toma de heces en casa.

KIT PARA RECOLECCIÓN DE HECES FECALES

Este paquete para que usted pueda recolectar la muestra de heces fecales consta de:

- 1 bolsa opaca
- 1 frasco de boca ancha con tapa
- 1 par de guantes
- 1 abatelenguas
- 1 plato pozolero pequeño

¿Cómo recolectar mi muestra de heces fecales?

Preferentemente, deberá tener un ayuno (no haber consumido bebida o haber tomado alguna bebida) de 12 horas antes de hacer del baño y deberá entregarla como un tiempo límite de 2 horas, después de haber ido al baño.

PROCEDIMIENTO

1. Deberá defecar en el plato desechable. Si usted siente la necesidad de orinar, deberá ser en un momento por separado, para evitar que la muestra se contamine
2. Posteriormente, usted se lavará las manos
3. A continuación, se colocará los guantes proporcionados
4. Una vez que tenga los guantes puestos, abrirá el frasco de boca ancha y con el ayuda de el abatelenguas, tomará una cantidad de materia fecal, equivalente al tamaño de la nuez , la cual colocará en el frasco de este kit y cerrará el frasco con su respectiva tapa
5. Arrojará en el escusado las heces fecales restantes que están en el plato y en un bote de basura, tirar el plato desechable, el abatelenguas y por los último los guantes.
6. Nuevamente se lavará las manos
7. Rotulará el frasco con el nombre del paciente, código previamente asignada y la fecha en que se tomó la muestra
8. Guardar el frasco en la bolsa proporcionada
9. Si se encuentra en el consultorio, deberá de entregar de inmediato al personal encargado del estudio. En caso contrario, tiene como límite hasta 2 horas para conservar la muestra sin refrigerar. En caso de que no pueda entregar en 2 horas la muestra, puede usar una bolsa de plástico para refrigerar la muestra de heces fecales.
10. Si se refrigera la muestra de heces fecales, la muestra para poder ser transportada al hospital., Usted deberá pasar el frasco de la bolsa de plástico a la bolsa proporcionada del kit

CUALQUIER DUDA FAVOR DE CONTACTAR A:

Q.F.B. Mauricio Ricardo Andrade Escalante

L.N. Fabiola Yolanda Medina Elias 492 126 16 19

Anexo 6. Escala de Bristol.

ESCALA DE BRISTOL


| | | |
|--------|---|--|
| Tipo 1 |  | Heces en forma de bolas duras y separadas que pasan con dificultad |
| Tipo 2 |  | Heces en forma de salchicha compuesta por fragmentos |
| Tipo 3 |  | Heces con forma de salchicha con grietas en la superficie |
| Tipo 4 |  | Heces como una salchicha o serpiente, lisa y suave |
| Tipo 5 |  | Bolas blandas con los bordes definidos, que son defecados fácilmente |
| Tipo 6 |  | Trozos blandos y esponjosos, con bordes irregulares y consistencia pastosa |
| Tipo 7 |  | Acuosa, sin trozos sólidos, totalmente líquida |

Anexo 7. Tríptico informativo para pacientes.

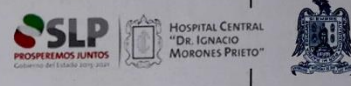
INDICACIONES PARA TOMAR EL SINBIÓTICO

Durante 30 días:

- Tomar diariamente 1 cápsula, antes del primer alimento del día. Es decir, en ayuno. El ayuno refiere no ingerir alimentos y/o bebidas.
- Continuará con su alimentación habitual, se evitará productos o alimentos que contengan probióticos y/o prebióticos como:




Si desea tomar algún alimento lácteo como yogurth o leches fermentadas y tiene dudas si contiene algún probiótico. O bien algún pan con prebiótico, favor de llamar con toda confianza a su nutrióloga





EFICACIA DE UN SINBIÓTICO

(Lactobacillus Acidophilus La-14 y fructooligosacáridos) EN LA DISMINUCIÓN DE TOXINAS URÉMICAS EN PACIENTES CON ERC EN ETAPAS III Y IV



¿CÓMO CONSERVAR MI SINBIÓTICO?
El suplemento no requiere refrigeración, pero sí mantenerlo en un lugar fresco y libre de humedad

¿Y MIS CITAS PARA LA CONSULTA?
Es necesario **regresar al día 15** de su tratamiento, para evaluar como se ha sentido en este tiempo que usted ha consumido el sinbiótico.
En el **día 30** de su tratamiento, será la consulta final, en donde se evaluará su estado nutricional, así como venir en ayuno de 12 horas para tomarle nuevamente una muestra sanguínea y traer la segunda muestra de heces fecales.

CONTACTOS

Dr. Alejandro Chevale Ramos 444 834 27 00 ext. 524

Dr. Mauricio Pierdant Pérez 444 826 23 46 ext. 6688

Dr. Fabiola Yolanda Medina Elías 492 126 16 19


HOSPITAL CENTRAL "DR IGNACIO MORONES PRIETO"
SERVICIO DE NEFROLOGÍA Y TRASPLANTES

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

DISBIOSIS Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)

Antes de comenzar, permítame agradecerle su participación en el estudio. Es importante considerar ciertos aspectos previos a su participación.

Comenzaremos por




¿QUÉ ES LA MICROBIOTA INTESTINAL?

En nuestro intestino contamos con un conjunto de bacterias en cantidades adecuadas y por tanto, están en equilibrio llamada **microbiota intestinal**

FUNCIONES DE LA MICROBIOTA
Protegernos contra otras bacterias que nos pudiesen ocasionar enfermedades.

Utilizar los nutrientes que consumimos a través de la alimentación (como la fibra) para mantener en condiciones adecuadas a nuestro intestino.



Durante la ERC, el riñón es incapaz de poder eliminar los desechos, que nuestro organismo genera todos los días y se acumularán en nuestro cuerpo.


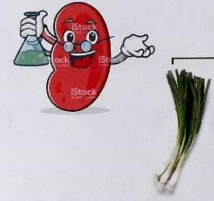
¿CÓMO ALTERA LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AL INTESTINO?

Los desechos se empezarán a acumular en el intestino, alterando la composición de nuestra microbiota intestinal. Por lo tanto, cambiarán las bacterias en cantidad y esto, llevará a una condición llamada **DISBIOSIS INTESTINAL**

¿QUÉ ES LA DISBIOSIS INTESTINAL?
Es la alteración en cantidad y en las funciones de nuestra microbiota

¿QUÉ CONSECUENCIAS TIENE LA DISBIOSIS INTESTINAL EN LA ERC??
La microbiota intestinal al estar alterada, es decir en disbiosis, tiene la capacidad de producir compuestos tóxicos y que lamentablemente, el riñón no podrá eliminar y también quedarán acumulados en el cuerpo.

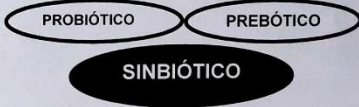
¿EXISTE ALGUNA ALTERNATIVA?
Están en investigación las terapias que actúan en la microbiota intestinal, como el consumo de probióticos, prebióticos y *sinbióticos*

El **probiótico** es un conjunto de bacterias en cantidades adecuadas y al ser ingerido, produce efectos benéficos

NO TODAS LAS BACTERIAS PUEDEN SER PROBIÓTICO Y NO TODOS LOS PROBIÓTICOS SON ADECUADOS PARA SER CONSUMIDOS EN LA ERC

El **prebiótico** es un tipo de fibra alimentaria que al ser ingerido, sirve de alimento a las bacterias de nuestra microbiota.



El **sinbiótico** es un producto que contiene en combinación probiótico y prebiótico