

**U**niversidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina



**Hospital General “Dr. Miguel Silva”**

Tesis

*Efecto de un polvo simbiótico con inulina de agave, Lactobacillus Rhamnosus y Bifidobacterium Longum sobre concentraciones séricas de creatinina y nitrógeno ureico en pacientes con Enfermedad Renal Crónica grado 4 y 5 sin diálisis.*

Para obtener el grado de Sub-Especialidad en:

**N**efrología

Presenta:

**Dra. Luz María Prado Zavala**

Asesores de Tesis

Dr. Jesús Arellano Martínez

Dr. Luis Alfonso Mariscal Ramírez

Dr. Israel David Campos González

Dr. Víctor Hugo Gómez Suárez

Morelia, Michoacán, 20 de Junio 2019.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

Dr. Raúl Leal Cantú  
Director del Hospital General "Dr Miguel  
Silva"  
raulcantu63@live.com  
Tel. 44 33 763961

---

Dr. Carlos Arturo Areán Martínez  
Jefe de Enseñanza  
Hospital General "Dr Miguel Silva"  
calidad\_hgms@hotmail.com  
Tel. 44 33 18 09 93

---

Dr. Luis Alfonso Mariscal Ramírez  
Jefe del Servicio de Nefrología  
Profesor Titular del Curso de Nefrología  
Asesor de Tesis  
Hospital General "Dr. Miguel Silva"  
mariscalmd@yahoo.com.mx  
Tel. 44 33 05 90 90

---

Dr. Jesús Arellano Martínez  
Tutor y Asesor Clínico  
drarellanomtz@hotmail.com  
Hospital General "Dr. Miguel Silva"  
Tel. 44 33 12 01 02

---

Dr. Israel David Campos González  
Asesor Metodológico  
Hospital General "Dr. Miguel Silva"  
israel.campos@gmail.com  
Tel. 44 32 27 71 34

---

Dr. Victor Hugo Gómez Suárez  
Asesor de Tesis  
Hospital General "Dr. Miguel Silva"  
varolio79@yahoo.com.mx  
tel. 44 33 11 36 97

---

Dra. Luz María Prado Zavala  
Sustentante  
Residente de Nefrología  
Hospital "Dr. Miguel Silva"  
zhluu@hotmail.com  
44 32 06 99 11

---

L.N. Karina Aguilar Gutierrez  
Asesor Nutricional  
Licenciada en Nutrición  
Hospital "Dr. Miguel Silva"  
nut.aguilargutierrez@gmail.com  
55 28 65 69 42

## **Agradecimientos**

A mis Profesores de Nefrología Dr. Juan Abraham Bermúdez, Dr. Luis Alfonso Mariscal Ramírez, Dr. Jesús Arellano Martínez, Dr. Victor Hugo Gómez Suárez, Dr. Israel David Campos González y Dra. Blanca Martínez Chagolla por haberme permitido ser parte de su gran equipo, por las enseñanzas, la dedicación, el compromiso inculcado y el afecto hacia los pacientes, a todos y cada uno de ellos mi mas grande reconocimiento por su labor, por su entrega y su ética profesional. Agradezco a ellos la cooperación para este trabajo de investigación, el tiempo y conocimiento brindados.

A este Hospital por permitirme aprender en sus aulas, a los pacientes por depositar su confianza y permitirme participar e intervenir en su manejo.

A mis padres, mi hermana, a Lauris y Teresita, a mi esposo e hijo, por el apoyo incondicional todos y cada uno de los días, por entender mi ausencia y mi falta de tiempo, gracias, por darme la mano en cada momento y ayudarme a continuar.

*Dra. Luz María Prado Zavala*

## Índice

Resumen del Proyecto	5
Marco teórico	6
Planteamiento del Problema	36
Justificación	37
Objetivo General	38
Objetivos Específicos	38
Hipótesis	39
Tipo y diseño de estudio	39
Muestra	39
Definición de las unidades de observación	40
Definición del grupo control	40
Criterios de inclusión	41
Creiterios de exclusión	41
Criterios de eliminación	41
Definición de variables y unidades de medida	42
Selección de fuentes, métodos, técnicas y procedimientos	43
Recolección de la información	43
Análisis estadístico	45
Aspectos éticos	45
Resultados	46
Discusión	54
Conclusiones	57
Bibliografía	58
Anexos	66

## RESUMEN DEL PROYECTO

**Antecedentes.** La Enfermedad Renal Crónica es un problema de salud pública, un gran porcentaje de los pacientes llega a requerir terapia de remplazo renal. Se sabe que los pacientes con Enfermedad Renal Crónica tienen modificación de la microbiota intestinal. Hay evidencia de que el uso de simbióticos puede mejorar el microambiente intestinal y disminuir el nivel de toxinas uremicas e inflamación.

**Objetivo.** Identificar si existe asociación entre consumir un polvo simbiótico con inulina de agave, Lactobacillus Rhamnosus y Bifidobacterium Longum y las concentraciones sanguíneas de creatinina y nitrógeno ureico en pacientes adultos con enfermedad renal crónica grado 4 y 5 sin diálisis.

**Material y Métodos.** Se realizó un ensayo clínico, experimental, aleatorizado, controlado y doble ciego, en pacientes con Enfermedad Renal Crónica grado 4 y 5 sin diálisis, se dividieron en dos grupos, uno recibió placebo y otro simbiótico, seguimiento de 8 semanas y revisión bi-semanal, se evaluó creatinina, nitrógeno uréico, ácido úrico, proteína C reactiva, albúmina y perfil de lípidos completo, así como microbiota intestinal al inicio y final. Todos los pacientes recibieron una dieta de 35 Kcal y 0.8gm de proteína por Kg.

**Resultados.** A las 8 semanas de la intervención no se encontraron diferencias en el grupo de simbiótico comparado con el placebo en niveles de creatinina ( $4.45 \pm 2.6$  vs  $3.59 \pm 1.8$  mg/dL,  $p=NS$ ), nitrógeno ureico ( $47 \pm 21$  vs  $42 \pm 17$ ,  $p=NS$ ), ni TFGe ( $17.16 \pm 9.5$  vs  $19.46 \pm 9.6$ ,  $p=NS$ ), si tendencia a menor nivel de ácido úrico en el grupo que recibió simbiótico ( $5.98 \pm 1.4$  vs  $6.77 \pm 2$ ,  $p=0.09$ ) y en el perfil de lípidos disminución del colesterol LDL con significancia estadística ( $-14.94 \pm 35.82$  vs  $5.37 \pm 28.24$ ,  $p=0.021$ ), así como menores síntomas de indigestión en los pacientes que recibieron simbiótico ( $p=0.04$ ).

**Conclusiones.** En nuestro estudio no se observó una asociación entre la toma de simbiótico y una disminución en el nivel de creatinina, nitrógeno ureico, ni TFGe. Se encontró una disminución significativa en el nivel de colesterol LDL posterior a la administración de simbiótico, así como reducción en la indigestión.

## MARCO TEÓRICO

### ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia de marcadores de daño renal durante  $\geq 3$  meses, como anomalías estructurales o funcionales del riñón con o sin disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG), que se manifiesta por cualquiera de las alteraciones patológicas o de otros marcadores de daño renal, incluyendo anormalidades en la composición de la sangre o la orina, o anormalidades en las pruebas de imagen. <sup>1</sup>

### EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA FUNCIÓN RENAL

La tasa de filtración glomerular (TFG) es la medición considerada el “gold standard” para determinar la función renal, sin embargo resulta difícil y poco práctica su medición, por lo que en la práctica clínica se estima por cuestiones prácticas, la fórmula más utilizada en pacientes con función renal normal es: <sup>2</sup>

<p>4-Variable MDRD study equation</p> $\text{GFR (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times \text{SCr (mg/dl)}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times 0.742 \text{ (if woman)}$ <p>× 1.21 for Black-American × 0.763 for Japanese × 1.233 for Chinese</p> <p>4-Variable MDRD study equation (IDMS traceable)</p> $\text{GFR (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 175 \times \text{SCr (mg/dl)}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times 0.742 \text{ (if woman)}$ <p>(same ethnicity correction factors)</p>
---

La ERC se divide en 5 etapas dependiendo de la función renal (Tabla 1). La progresión es compleja y de difícil conocimiento. <sup>3</sup>

Cuando la función renal desciende por debajo de 15 ml/min se le conoce como enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). En este descenso de la tasa de filtrado glomerular o cuando aparecen síntomas derivados de la uremia, debe iniciarse un tratamiento sustitutivo de la función renal: diálisis (hemodiálisis ó diálisis peritoneal) ó trasplante renal en pacientes seleccionados <sup>2 3</sup>. (Tabla 1)

Tabla 1. Estadios de ERC según Tasa de Filtrado Glomerular

Estadio	Clasificación	TFG ml/min/1.73	Características clínicas
1	Normal o tasa de filtración glomerular incrementada	>90	
2	Enfermedad renal temprana	60-89	Aumento en la concentración de hormona paratiroidea (TFG 60-80)
3	Enfermedad renal moderada (ERC)	30-59	Disminución en la absorción de calcio Disminución en la actividad de lipoproteínas Desnutrición Inicio de hipertrofia del ventrículo izquierdo Inicio de anemia (deficiencia de eritropoyetina)
4	Enfermedad renal severa	15-29	Aumento en la concentración de triglicéridos Hiperfosfatemia Acidosis Metabólica Tendencia a hipercalemia
5	Enfermedad Renal Crónico terminal (uremia)	<15 diálisis	Desarrollo de síntomas urémicos

Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67:2089-2100

## EPIDEMIOLOGÍA

La Enfermedad renal crónica es un problema creciente a nivel mundial. Las tasas de prevalencia e incidencia de ERC e ERCA se han incrementado importantemente las últimas 3 décadas. <sup>4</sup>

Algunos datos a nivel mundial señalan que en la actualidad más de 2000 personas por millón de habitantes (pmh) en Japón cursan con ERC, cerca de 1500 (pmh) en Estados Unidos, y alrededor de 800 pmh en la Unión Europea. En los países en desarrollo las cifras varían, desde menos de 100 pmh en África sub-sahariana y en la India hasta cerca de 400 pmh en América Latina y más de 600 pmh en Arabia Saudita. <sup>5</sup>

A pesar de mostrar tasas de incidencia similares en algunos países y regiones, la prevalencia es en gran medida una cuestión de supervivencia y es posible gracias a la terapia de reemplazo renal, que a su vez, depende de los gastos destinados al cuidado de salud y la economía de cada país <sup>5</sup>

Aunque la credibilidad de las estadísticas de muchos países en desarrollo puede ser cuestionable, la mayoría de los expertos coinciden en que 150 pmh es el promedio incidencia de ERCA en estos países. <sup>6</sup>

En un esfuerzo por tener mejor calidad en los datos epidemiológicos en ERC a nivel mundial Zhang en el 2008 publicó una revisión sistemática sobre la prevalencia de ERC en la cual incluyó estudios de diferentes países dividiéndolos por continentes; América, Europa, Asia y Australia encontrando una mediana en la prevalencia de ERC de 7.2% en personas de 30 años o más y en mayores de 64 años una prevalencia de 23.4% a 35.8% <sup>7</sup>

La prevalencia de ERC en Estados Unidos basada en los datos del estudio National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) y tomando en cuenta una tasa de filtrado glomerular menor a 90 ml/ min evaluada mediante la fórmula de la MDRD que contempla edad, género, raza y creatinina sérica es del 36%.

La prevalencia estimada en los Estados Unidos en el estudio (NHANES) realizado en 1999 y 2004 por estadio de ERC fue de:

Enfermedad en etapa 1: TFG normal ( $> 90$  ml / min por  $1,73$  m<sup>2</sup>) y albuminuria persistente (1,8 por ciento de la población total de Estados Unidos para adultos)

Enfermedad en estadio 2: TFG entre 60 a 89 ml / min por  $1,73$  m<sup>2</sup> y albuminuria persistente (3,2 por ciento).

Enfermedad en estadio 3: TFG entre 30 y 59 mL / min por  $1,73$  m<sup>2</sup> (7,7 por ciento).

Enfermedad en estadio 4: TFG entre 15 y 29 mL / min por  $1,73$  m<sup>2</sup> (0,35 por ciento).

Enfermedad en estadio 5: TFG  $<$ de 15 mL / min por  $1,73$  m<sup>2</sup> o enfermedad renal terminal (2,4 por ciento).

El estudio más reciente, el United States Renal Data System (USRDS) ha estimado que cerca de 1.5 millones de pacientes en los Estados Unidos fueron tratados por ERCA en el 2004 y se ha estimado que en el 2010 incrementó aproximadamente un 40%.

En México no existe un registro nacional de pacientes con ERC. Por lo tanto el conocimiento en epidemiología de enfermedades renales es muy limitado. En el año 2001 el sistema nacional de salud reportó una tasa de mortalidad hospitalaria por ERC de 155.8 en hombres y de 62.5 en mujeres por cada 100,000 habitantes, ocupando el décimo y octavo lugar de mortalidad respectivamente por sexo. El Registro Estatal de Diálisis y Trasplante de Jalisco (REDTJAL) <sup>8</sup> ha informado un aumento continuo en el número de pacientes con ERCT. En términos de incidencia, la cifra se incrementó, de 92 pacientes pmh en 1999 a 372 pmh en el año 2007, lo cual constituye la segunda cifra más alta del mundo <sup>9</sup>. La prevalencia de ERCT en Jalisco en el año 2003 fue de 394 pmh, mientras que en el 2007 fue de 986 pmh (USRDS, 2009). En Latinoamérica, los datos de Jalisco sitúan actualmente a México con el doble de la tasa de incidencia de países como Uruguay, Argentina y Chile, mientras que nuestra prevalencia es prácticamente la misma de Chile o Uruguay, países que tradicionalmente habían tenido las mayores tasas de la región.<sup>9</sup> Globalmente, dentro de las causas de ERCT, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ocupa el primer sitio [en Jalisco, la DM2 causa el 55% de todos los casos nuevos de ERCT <sup>9</sup> y la hipertensión arterial sistémica (HAS) el segundo].

Estas cifras muestran que México debe tener cada vez mejores programas de prevención y tratamiento de la enfermedad renal.

## **CAUSAS DE ENFERMEDAD RENAL**

Las causas de enfermedad renal son muchas. Incluyen procesos inmunológicos anormales, trastornos de coagulación, infección, anormalidades bioquímicas y metabólicas, trastornos vasculares, anomalías congénitas, obstrucción al flujo de orina, neoplasia y traumatismo. Cada uno de estos mecanismos puede interactuar con otro para causar la enfermedad. La enfermedad renal progresiva puede ser consecuencia de diversos trastornos patológicos, también puede presentarse en el curso de trastornos sistémicos como diabetes, hipertensión, vasculitis, etc.<sup>10</sup>

Sin embargo en la actualidad podemos aceptar que la nefropatía diabética, la nefrosclerosis debida a hipertensión arterial y la glomerulonefritis crónica son las causas más frecuentes de enfermedad renal crónica. <sup>11</sup>

El análisis de las causas de ERC sería prácticamente, la enumeración de muchos procesos patológicos renales. Muchos de ellos, como determinadas glomerulonefritis o las enfermedades quísticas renales, tienen un curso característico, de evolución lenta y progresiva en el curso de años. Otros, con una evolución típicamente aguda, pueden condicionar la destrucción de una parte significativa del parénquima renal, progresando posteriormente como un proceso crónico. <sup>8</sup>

En México las causas de ERC en orden de frecuencia son:

1. Nefropatía diabética.
2. Glomerulopatías.
3. Hipertensión arterial.
4. Nefropatía gotosa.
5. Enfermedad renal poliquística.
6. Nefropatía secundaria a enfermedades sistémicas (L.E.S).
7. Infección crónica de vías urinarias

## **ALTERACIONES FISIOPATOLÓGICAS EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

La ERC afecta a muchos órganos y sistemas. En fases precoces no suele haber expresión clínica, si bien pueden detectarse anomalías bioquímicas y moleculares. La fase final aboca al síndrome urémico con una florida sintomatología clínica. A continuación se enumera las principales complicaciones presentes en la ERC. Estas tienen lugar, tanto por la retención de sustancias normalmente excretadas por la orina, como complejas interacciones celulares y moleculares.

1. Toxicidad urémica
2. Alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base
3. Hiperfosfatemia
4. Hiperparatiroidismo

5. Desnutrición
6. Anemia
7. Osteodistrofia renal
8. Hipertensión arterial
9. Enfermedades cardiovasculares

Al ser las enfermedades cardiovasculares la primera causa de muerte en los pacientes con enfermedad renal representando del 43 al 52% de la mortalidad en esta población, es importante enfocar nuestro interés en el conocimiento de esta complicación así como en los factores de riesgo asociados a ésta y en los mecanismos de prevención de la progresión del daño renal.

### **Enfermedades Cardiovasculares**

Las enfermedades cardiovasculares se asocian a otras complicaciones tales como hipertensión arterial sistémica (HAS), hipercolesterolemia y diabetes mellitus.<sup>12</sup>

Los eventos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad cardíaca, vasculopatía periférica, accidente vascular cerebral) son la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con ERC, antes de someterse a terapia sustitutiva, durante esta, y con trasplante. El motivo son las severas alteraciones que tienen lugar en la estructura arterial, incluyendo a las arterias coronarias, así como en el músculo cardíaco. Desde hace años se conoce que con la uremia coexiste un proceso de aterosclerosis acelerado.<sup>12</sup>

En la ERC son frecuentes los factores de riesgo cardiovascular tradicionales como edad avanzada, HTA, dislipidemia, diabetes y tabaquismo. Por otra parte, se presentan otros factores relacionados con la uremia, no tradicionales o emergentes, que explicarían la elevada prevalencia de accidentes cardiovasculares. Entre otros, cabe citar la anemia, el metabolismo fosfocálcico alterado, la hipervolemia, el estrés oxidativo, la inflamación, la tendencia protrombótica, hiperactividad simpática e inflamación.

Por lo tanto y para fines del presente estudio se analizarán algunos factores de riesgo de interés urea, lípidos e inflamación.

## **Urea en ERC**

La urea es el principal producto final del catabolismo proteico en los mamíferos. Su síntesis se realiza en el hígado y su excreción es llevada a cabo principalmente por los riñones. En condiciones basales, esta sustancia es filtrada un 100% a nivel glomerular, aunque su excreción urinaria final es del 50%. Esta diferencia entre la cantidad de urea filtrada y aquella excretada se debe a su reabsorción a nivel de los túbulos proximales y en los sectores más distales de los túbulos colectores, próximos al extremo de los sectores papilares. <sup>13,14</sup>

Además, dado que la urea también se secreta en el segmento S3 de los túbulos proximales, termina sufriendo un proceso de recirculado intra-renal que contribuye a la reducción de su excreción. La enfermedad renal usualmente cursa con un incremento en los niveles séricos de urea y creatinina, pues en ambas sustancias la filtración glomerular juega un rol central en su excreción. <sup>14,13</sup>

## **Uremia y tracto gastrointestinal**

Se ha documentado que existen alteraciones en la mucosa gastrointestinal en dos terceras partes de las personas que mueren por problemas asociados con uremia. Algunas alteraciones menos graves incluyen edema, congestión, y hemorragia, siendo estas en muchas ocasiones asintomáticas. Sin embargo cambios más graves se han asociado con estreñimiento o diarrea, que pueden ser profusas e incontrolables. En el caso de las úlceras se producen en aproximadamente una quinta parte de los casos, las cuales suelen ser a menudo múltiples y estar asociadas con lesiones hemorrágicas, que presentan bases necróticas y en algunos casos sobrepasan la mucosa. La mayoría de las lesiones graves de personas con uremia ocurren en el íleon y colon, las cuales sugiere un papel para las bacterias intestinales. <sup>15</sup>

Las alteraciones del tracto gastrointestinal (TGI) en pacientes con uremia pueden producirse a causa de toxinas urémicas, las cuales incluyen a los productos finales de glicación avanzada, que componen la glicación de proteínas, péptidos, y

aminoácidos debido a exceso de glucosa. Las toxinas urémicas incluyen también fenoles (por ejemplo, p-cresil sulfato, indoxil sulfato) los cuales pueden ser generados por la microbiota. El impacto biológico de estas moléculas puede llegar a inducir respuestas proinflamatorias, estimulación leucocitos, y la disfunción endotelial. Por lo tanto la sobreproducción de moléculas proinflamatorias en el TGI puede desempeñar un papel significativo en el mantenimiento de una respuesta inflamatoria no regulada. Si existe disbiosis en el TGI se da paso a una propagación sistémica de estas moléculas, aumentando la probabilidad de una sobrecarga de toxinas urémicas.

Por lo tanto se ha establecido un vínculo entre la inflamación del TGI, disbiosis, y toxinas urémicas, lo que sugiere una relación del TGI disbiosis-renal, sobre todo para el desarrollo de la ERC.<sup>16</sup>

## **Lípidos e ERC**

Las alteraciones en las concentraciones de los lípidos séricos en la ERC, han sido descritas desde hace muchos años y el problema más común es la hipertrigliceridemia, que afecta a más de la mitad de los pacientes; por el contrario la hipercolesterolemia es significativamente menos frecuente y ocurre en alrededor del 10% de la población, aunque el descenso de HDL colesterol afecta entre el 50 y 70% de los pacientes.<sup>13</sup>

Entre los mecanismos fisiopatológicos, propuestos para explicar estos cambios, tiene un papel relevante la disminución de la actividad de la lipoprotein lipasa (LPL) así como una disminución del catabolismo de las VLDL, lo que conduce un aumento de los triglicéridos y disminución del colesterol. Por otra parte la coexistencia de hipoalbuminemia al incrementar las concentraciones de isolecitina libre, puede reducir la actividad de la Lecitin colesterol acil transferasa (LCAT).

## **PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS Y SIMBIÓTICOS**

Los probióticos son microorganismos vivos que, ingeridos en cierta cantidad, pueden proporcionar efectos beneficiosos para el organismo. La mayor parte de estos microorganismos son los que se conocen como lactobacilos y bifidobacterias.

19

Los prebióticos se definen como “ingredientes alimentarios no digeribles que afectan de forma benéfica al huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento y / o actividad de una o un número limitado de especies de bacterias ya establecidas en el colon, y en efecto mejorar la salud del huésped”. En sentido estricto debería ser reservado a productos en los que el componente prebiótico selectivamente favorece al componente probiótico.<sup>20</sup>

Los alimentos prebióticos al contrario que los probióticos (compuestos de microorganismos vivos) son por regla general hidratos de carbono no digeribles. Estos alimentos prebióticos estimulan el crecimiento y la actividad de bacterias benéficas para la flora intestinal.

Los simbióticos son combinaciones apropiadas de pre y probióticos. Un producto simbiótico ejerce un efecto tanto prebiótico como probiótico.<sup>21</sup>

## **PROBIÓTICOS Y SUS EFECTOS EN LA SALUD**

Los efectos a la salud, que proporcionan los probióticos, están relacionados con mejoría en enfermedades infecciosas, enfermedades crónicas intestinales como colitis ulcerosa, inmunomodulación, biodisponibilidad de nutrientes, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, osteoporosis y cáncer. Este efecto benéfico de los microorganismos probióticos es debido a que cuando se ingieren en las cantidades adecuadas, ocurre la modificación del ecosistema de los billones de microorganismos que habitan en el intestino, generando un equilibrio que se manifiesta por un estado de salud, en donde existe competencia por los nutrimentos entre los probióticos y los patógenos ingeridos por accidente, así como

competencia por los sitios de adherencia, impidiendo la colonización de patógenos, y reforzando los mecanismos de defensa estimulando el sistema inmune.<sup>22</sup>

El uso de probióticos no es nuevo ya que se consumen desde la antigüedad, incluso hace más de un siglo, científicos como Pasteur y Metchnikoff observaron el potencial benéfico de algunas bacterias por su antagonismo con agentes infecciosos.<sup>23</sup> Sin embargo, el concepto de microbio como agente perjudicial para la salud es el que ha sido exaltado y se ha minimizado el potencial benéfico de algunas bacterias.

Los microorganismos dentro del cuerpo humano constituyen un importante ecosistema ya que el hombre alberga unos 100 billones de bacterias de unas 400 especies distintas y de éstos, el 95% vive en el tracto digestivo, especialmente en el colon. Estas bacterias se encuentran perfectamente adaptadas al ser humano como hábitat natural desde hace millones de años y por otra parte, el hombre no podría sobrevivir sin su flora intestinal.<sup>24</sup>

Aunque las bacterias han vivido con el hombre durante siglos, su descubrimiento y estudio es relativamente reciente y se ha enfocado principalmente a unos cuantos microorganismos que son capaces de causar enfermedad y se ha dejado de lado la gran mayoría de los microorganismos de la flora que no se relacionan con ninguna enfermedad.

Las bacterias que habitan en el intestino producen sustancias tanto benéficas como dañinas al huésped, adicionalmente, las toxinas bacterianas y los componentes celulares producidos por algunas especies de bacterias, modifican sus respuestas inmunológicas, promoviendo o inhibiendo dichas funciones. La flora benéfica protege el tracto intestinal de la proliferación o infección por bacterias patógenas, mientras que algunas cepas manifiestan patogenicidad sólo cuando la resistencia del huésped se ve disminuida.<sup>24</sup>

Para que un microorganismo sea definido como probiótico debe reunir algunas características como: ser habitante normal del intestino humano, no ser patogénico ni toxigénico, sobrevivir al medio ácido del estómago y efecto de la bilis en duodeno, poseer capacidad de adhesión a células epiteliales, adaptarse a la flora intestinal,

producir sustancias antimicrobianas y tener capacidad para aumentar de modo positivo las funciones inmunes y las actividades metabólicas. Entre los microorganismos utilizados como probióticos se encuentran las bacterias ácido-lácticas que comprenden Lactobacilos y Bifidobacterias, los Estreptococos y la levadura *Saccharomyces boulardii* (Tabla 2).

## EVIDENCIA DE LA UTILIDAD DE LOS PROBIÓTICOS

Actualmente el acceso a los probióticos es cada vez más sencillo, en el mercado se pueden encontrar disponibles en varias presentaciones: en forma de cápsulas, polvos, como aditivos en la preparación de alimentos lácteos fermentados, suplementos nutricionales, fórmulas infantiles, agentes farmacológicos, etc. <sup>25</sup>

**Tabla 2. Microorganismos utilizados comúnmente como probióticos.** <sup>19, 26</sup>

Lactobacilos	Bifidobacterias	Otros
<i>Lactobacilli acidophilus</i>	<i>Bifidobacteria bifidum</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Lactobacilli casei Shirota</i>	<i>Bifidobacteria breve</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Lactobacilli delubruueckii</i>	<i>Bifidobacteria infantis</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>Lactobacilli GG</i>	<i>Bifidobacteria longum</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>
<i>Lactobacilli johnsonii</i>	<i>Bifidobacteria thermophilum</i>	
<i>Lactobacilli reuteri</i>	<i>Bifidobacteria lactis</i>	
<i>Lactobacilli brevis</i>	<i>Bifidobacteria adolescentis</i>	
<i>Lactobacilli plantarum</i>	<i>Bifidobacteria animalis</i>	
<i>Lactobacilli fermentum</i>		
<i>Lactobacilli paracasei</i> <i>Lactobacilli crispatus</i>		

Roberfroid MB. Prebiotics: preferential substrates for specific germs? *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2 Suppl):406S - 409S.

Los probióticos estimulan las funciones protectoras del sistema digestivo, por lo que son conocidos como bioterapéuticos, bioprotectores o bioprolácticos. <sup>27</sup> El efecto protector que confieren los microorganismos probióticos para mejorar la resistencia del huésped contra organismos patógenos, se centra en los siguientes mecanismos: 1) producen sustancias antimicrobianas como ácido láctico y otros ácidos de cadena corta, 2) disminuyen el pH intestinal favoreciendo el crecimiento de organismos benéficos, 3) compiten con microorganismos patógenos por nutrientes y para

unirse a los sitios de adhesión en la superficie del epitelio intestinal y, 4) estimulan la respuesta inmune. <sup>28</sup>

Se han sugerido diversos efectos a la salud que proporcionan los probióticos, los cuales han sido probados *in vitro* e *in vivo* en diversos estados patológicos (Tabla 3). Sin embargo, el uso de probióticos en la patología renal es un campo poco estudiado.

Para que ocurra un efecto benéfico en el huésped es necesario ingerir cantidades adecuadas de microorganismos probióticos, o suficientes unidades formadoras de colonias (UFC). Las UFC es el término utilizado para reportar la cuenta de colonias en placa, líquido o medio apto para el desarrollo de microorganismos (probióticos), que pueden surgir de una célula o de un cúmulo de células. <sup>29</sup> Logrando una modificación y equilibrio del ecosistema de los billones de microorganismos que habitan en el intestino humano, que se manifiesta en un buen estado de salud.

**Tabla 3. Evidencia del uso de probióticos en diferentes patologías.**

Amplia evidencia	Moderada evidencia	Poca evidencia
Diarrea aguda por rotavirus. <sup>30, 31, 32</sup>	Reducción del riesgo de cáncer de colon. <sup>32,33,34, 35</sup>	Hipercolesterolemia <sup>30,30,31</sup>
Diarrea por uso de antibióticos <sup>31,32</sup>	Actividad antitumoral <sup>30-36</sup>	Hipertensión arterial <sup>31</sup>
Intolerancia a la lactosa <sup>30,32,33</sup>	Prevención de la diarrea del viajero <sup>31-34</sup>	Dislipidemia <sup>31</sup>
Estimulación del sistema inmune <sup>30, 32, 33</sup>	Prevención de infecciones postoperativas. <sup>30,32,35</sup>	Osteoporosis <sup>32, 35</sup>
	Manejo de enfermedad inflamatoria intestinal. <sup>30, 32, 34, 35</sup>	Tratamiento para infecciones por <i>Helicobacter Pylori</i> <sup>30,32,35</sup>
	Síndrome de colon irritable <sup>32, 34, 35</sup>	<b>Nefropatías</b>
	Prevención y tratamiento de alergias <sup>30,32, 36</sup>	Encefalopatía hepática. <sup>32,</sup>
	Infecciones de vías urinarias <sup>32, 36</sup>	Pancreatitis <sup>32, 34,35</sup>

Uno de los probióticos que más se han estudiado recientemente son las bifidobacterias, ya que se encuentran presentes de forma natural y de manera dominante en la microbiota del colón, representan el 25% de las bacterias fecales en adultos y el 80% en los recién nacidos. <sup>37</sup> Como agentes probióticos, las bifidobacterias se han evaluado para conocer su eficacia tanto en modelos animales

como en humanos, sobretodo en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales. La bifidobacteria lactis Bi-07 y el lactobacilo rhamnosus son dos probióticos que se encuentran disponibles en el mercado mexicano en una nueva presentación en polvo para prepara una bebida la cual permite que lleguen en mayor número integros al intestino, su efecto fisiológico está siendo evaluado a través de diversos ensayos clínicos ya que podrían disminuir las concentraciones de urea en pacientes con ERC, además de ser los probióticos a evaluar en el presente estudio, por lo que la información que se presenta a continuación se centrará en dichos probióticos.

## **LACTOBACILLUS RHAMNOSUS**

Lactobacillus rhamnosus comprende a una serie de microorganismos gram-positivos, anaerobio facultativos, no formadores de esporas, no móviles y en forma de barra. Originalmente esta cepa fue considerada como una subespecie de *L. casei*, sin embargo, en posteriores estudios genéticos se comprobó que es una especie distinta. En 1989, su nombre taxonómico cambió de *L. casei* subespecie *rhamnosus* a *L. rhamnosus*. *L. rhamnosus* ha existido durante cientos de años en los quesos y es una de las especies más comunes encontradas en el intestino de niños alimentados al seno materno.<sup>50</sup>

### **Seguridad de *L. rhamnosus*.**

Los probióticos son comercializados en productos alimenticios o medicamentos, por lo que su seguridad se vuelve trascendental. La seguridad de estos microorganismos se ha confirmado a través de un largo tiempo de experiencia. Los probióticos han sido utilizados de manera extensa en el procesamiento de alimentos a lo largo de la historia de la humanidad. Las bifidobacterias y lactobacilos han sido reconocidos como seguros por su larga historia de uso en alimentos fermentados, su presencia casi universal en el intestino y aparato genitourinario en los humanos, así como su extremadamente rara participación en procesos patológicos.<sup>51</sup>

En la evaluación de la seguridad de los probióticos deben considerarse la patogenicidad, inefectividad y virulencia de las bacterias, así como su toxicidad, actividad metabólica y propiedades intrínsecas de los microorganismos.

La ausencia de patogenicidad e inefectividad es un requisito de un probiótico. Se han aislado lactobacilos y bifidobacterias en infecciones clínicas, sin embargo, esto parece ser resultado de infecciones oportunistas. Las causas de estas infecciones oportunistas incluyen daño en la piel, enfermedades crónicas, cáncer y anomalías inducidas por drogas. Demostrar que un probiótico es inefectivo es difícil, especialmente en microorganismos anaerobios, los cuales generalmente se consideran como no infectivos. Una prueba de toxicidad bacteriana de administración simple (aguda) y pruebas de toxicidad de administración repetida (crónica) provee información sobre toxicidad. Para *L. rhamnosus* la dosis letal media con administración intraperitoneal fue reportada de  $1.7-3.6 \times 10^9$ /ratón.<sup>51</sup>

En 1990, *L. rhamnosus* se introdujo de manera universal en productos lácteos en Finlandia. El reporte de vigilancia de infecciones del Instituto Nacional de Salud Pública de Finlandia mostró que la bacteremia debida a *Lactobacillus* no aumentó con el incremento en su consumo. Se analizaron los registros de 89 pacientes con lactobacilemia de esta misma población: la mayoría de los pacientes fueron mayores de 60 años y tuvieron enfermedades subyacentes graves, 39% tuvieron bacteremia polimicrobiana. Sin embargo, no se tuvieron datos de si estos pacientes con lactobacilemia ingirieron alimentos con estos probióticos.<sup>52</sup>

Los pacientes inmunocomprometidos son especialmente vulnerables a infecciones, sin embargo, se ha observado que los probióticos son seguros en niños y adultos con VIH. En neonatos pretérmino, los probióticos incluso disminuyen la incidencia y gravedad de enterocolitis necrotizante, y no se han observado infecciones probióticas secundarias.<sup>52</sup>

### **Bifidobacterium longum**

Se conoce comúnmente como Bifidobacteria longum, (*B. Longum*) es un probiótico no patógeno que se encuentra naturalmente en el tracto gastrointestinal (GIT) y en la vagina. Como probiótico la *B. longum* puede proporcionar beneficios a la salud

en aquellas personas a las que se les suplementa con la finalidad de prevenir enfermedades.

La *B. Longum* fue descubierta en el año 2007 por un grupo de investigadores que aislaron a partir de heces de un bebé sano alimentado únicamente con lactancia materna la cepa *B. longum*. En el año 2010, se comprueba que *B. Longum* inhibe el crecimiento de la flora patógena presente en pacientes siendo además capaz de hidrolizar los péptidos del gluten causantes de la enfermedad celiaca sin generar reacción inflamatoria ninguna.

Posteriormente se estudia la secuencia de ADN y los metabolitos generados por la cepa durante su crecimiento para descartar cualquier efecto tóxico. Se prueba la inocuidad de la bacteria según la Organización Mundial de la Salud (OMS), así como su resistencia a antibióticos y su posible toxicidad en caso de sobredosis.

En 2011 se inician los estudios en animales para probar el efecto de *B. longum* simulando la enfermedad celíaca en ratas y se confirma la actividad antiinflamatoria. Posteriormente se realizan los ensayos en humanos, primero uno con una duración de la dosis de 2 semanas y posteriormente se inicia el ensayo clínico en los hospitales de Barcelona Sant Joan de Reus i Sant Joan de Déu sobre niños diagnosticados de entre 1 y 12 años durante 3 meses con un grupo placebo y otro administrando *B. longum*. Los resultados obtenidos son positivos cuando en el grupo en el que se administra *B. longum* y una dieta especializada durante 3 meses se observa una disminución en la inflamación, una mayor ganancia de talla y peso y una menor presencia de bacterias patógenas en las heces que los del grupo placebo.

Es en 2012 cuando se produce a nivel industrial la *B. longum* demostrando tener efectos en la salud tales como:

- Ayudar a degradar la proteína del gluten evitando las molestias gastrointestinales.
- Mejorar el crecimiento intestinal de las bacterias beneficiosas impidiendo la colonización de las patógenas y consiguiendo de este modo el equilibrio de la flora.
- Disminuir los péptidos generados en los procesos de inflamación intestinal

(citoquinas pro-inflamatorias) y aumenta las citoquinas anti-inflamatorias.

- Proteger la mucosa intestinal.

La *B. Longum* es generalmente considerada como una bacteria segura para la mayoría de las personas, pero se necesita más investigación para determinar el perfil de seguridad para los niños, los ancianos y las personas con un sistema inmune debilitado, según el Centro Nacional para la Medicina Complementaria y Alternativa. Los efectos secundarios de uso de probióticos son raros como, malestar gastrointestinal el más común, pero los efectos secundarios más serios pueden presentarse tales como la modulación del sistema inmune, los cambios en la actividad metabólica de las células y la transferencia de material genético en las células huésped. También, como suplementos dietéticos, los probióticos no son regulados por la FDA y, como tal, dice la etiqueta respecto a la cantidad o el tipo de probiótico presente en el suplemento pueden no ser exactos.

## **ENFERMEDAD RENAL Y PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS Y SIMBIÓTICOS**

### **Alteraciones de la flora intestinal en la enfermedad renal.**

Para entender el efecto que tienen los probióticos en la enfermedad renal es indispensable tener como antecedente que en estos pacientes es común encontrar alteraciones en la microflora intestinal. Se estima que alrededor de dos tercios de los sujetos que presentan uremia muestran anormalidades en la mucosa gastrointestinal, así como un desequilibrio en el ecosistema intestinal.<sup>15</sup> La mayoría de los cambios ocurren a nivel del íleon y el colon donde juega un papel importante la microbiota. El desequilibrio de la flora intestinal se debe a que aumentan las bacterias aeróbicas, como *Escherichia coli*, capaces de generar sustancias tóxicas denominadas toxinas urémicas, y a su vez disminuyen las bacterias anaeróbicas como las bifidobacterias y lactobacilos.<sup>53</sup>

Por otro lado, la mayor cantidad de amonio fecal proviene de la hidrólisis de urea por parte de las bacterias intestinales. En la enfermedad renal crónica (ERC), al haber mayores concentraciones de urea y por consiguiente de amonio, el pH se eleva, lo que promueve la proliferación de bacterias aerobias en el tracto gastrointestinal capaces de producir toxinas urémicas. Por su parte, las bifidobacterias (utilizadas como probióticos) fermentan hidratos de carbono y producen ácido acético y láctico para acidificar el intestino, previniendo así el crecimiento de microorganismos aeróbicos y normalizando la alteración que presenta la flora intestinal en pacientes con ERC.<sup>54</sup>

Existe evidencia de que en la uremia ocurre un deterioro de la barrera intestinal, debido en gran parte al desequilibrio de la flora intestinal con el crecimiento de microorganismos patógenos; a una disminución de la motilidad, ya que la constipación es un problema frecuente en pacientes renales y en algunos casos a la desnutrición, donde se pierde la integridad de la mucosa y los enterocitos. Este deterioro se manifiesta como un incremento de la permeabilidad de la barrera intestinal lo que conlleva a la translocación bacteriana y a riesgo de infecciones. Se espera que el uso de probióticos promueva el restablecimiento de la flora intestinal en pacientes renales, disminuyendo las bacterias patógenas y a su vez las concentraciones séricas de toxinas urémicas para así aminorar la uremia y sus complicaciones.

### **Uso de los probióticos en la ERC**

El tratamiento con el uso de probióticos en enfermedades renales es un campo poco estudiado, sólo se han dado a conocer algunos efectos que producen sobre la disminución de oxaluria en el caso de litiasis renal, y poca evidencia sobre la disminución de la uremia, homocisteína y lípidos séricos en la enfermedad renal crónica, sin embargo, la mayoría de los estudios han sido realizados *in vitro* e *in vivo*, por lo que se necesitan mayores estudios en humanos que demuestren que el uso de probióticos confieren efectos sobre las patologías renales, empezando por el establecimiento de dosis dependiente de la sepa del probiótico.

Dentro de las estrategias nutricias que han sido utilizadas para mejorar la toxicidad urémica encontramos restricciones y/o ajustes dietéticos, la utilización de sorbentes específicos para eliminar diversas toxinas a nivel intestinal, y recientemente se ha estudiado el uso de microorganismos utilizados como probióticos para disminuir la uremia.<sup>55, 56</sup>

Uno de los requisitos para usar probióticos como coadyuvantes en remover la urea o toxinas urémicas es que los microorganismos tengan la capacidad de utilizar el metabolito como sustrato o bien, favorecer la flora intestinal para disminuir bacterias formadoras de toxinas urémicas. Sólo ciertos microorganismos son capaces de sintetizar ureasa que es la enzima encargada de hidrolizar la urea en amonio y dióxido de carbono. Se ha demostrado que la actividad de la ureasa fecal en pacientes urémicos se ve aumentada al incrementar la concentración de urea plasmática, por lo tanto, el observar un aumento de la ureasa bacteriana en el colon se puede considerar como factor benéfico para el paciente urémico.<sup>57</sup> Sin embargo, el amonio a su vez puede ser convertido en nitratos por otros microorganismos o bien regresar al hígado por difusión siendo metabolizado nuevamente en urea. Uno de los problemas que presenta el suplementar con probióticos es que éstos deben de pasar por el tracto gastrointestinal donde se enfrentan a sistemas de defensa y a pH bajos, por el jugo gástrico y sales biliares, lo que podría eliminar la mayoría de los microorganismos, por lo que los probióticos deben resistir a pH de 2-3 para poder producir un efecto a nivel intestinal.<sup>58</sup>

Es importante que estos microorganismos puedan ser capaces de atravesar la barrera gástrica para poder multiplicarse y colonizar el intestino, por lo que muchas veces es necesario el encapsulamiento de los microorganismos. Además, se ha observado que los cócteles de microorganismos pueden tener un efecto disminuido debido a la competencia entre éstos.

Otro punto importante a evaluar en el uso de probióticos es la dosis, ya que cada microorganismo que se utilice debe tener una evaluación dosis respuesta que sustente el uso de estos para el objetivo establecido, lamentablemente no existen suficientes estudios que evalúen la dosis en pacientes con ERC. Uno de los estudios más recientes realizado en pacientes con ERC estadios 3 y 4, en el cual buscaron

disminuir urea en sangre con una estrategia fácil y de bajo costo para este tipo de pacientes, fue el realizado por Miranda y cols.<sup>59</sup> en el cual se evaluaron dos dosis diferentes de un alimento lácteo fermentado con *L. Casei shirota*, un grupo fue intervenido con una dosis de  $8 \times 10^9$  mientras que el segundo fue con  $16 \times 10^9$ , los resultados fueron más favorables para el grupo que recibió la dosis de  $16 \times 10^9$  teniendo una disminución significativa de urea mayor del 10% en esta población

### **Mecanismos de acción de probióticos en diversas toxinas presentes en ERC**

En 2005 se publicó un estudio donde además de la reducción de uremia se observaron cambios en las concentraciones séricas de homocisteína (Hcy). Dichos hallazgos fueron demostrados por Taki K. y cols.<sup>54</sup> al realizar un estudio en pacientes en hemodiálisis utilizando el probiótico *bifidobacteria longum*, estudiaron a 27 pacientes a los cuales dieron durante 12 semanas, diferentes dosis de bifidobacteria, dando de la primera a la cuarta semana una dosis de  $3 \times 10^9$  (UFC), de la quinta a la octava semana  $6 \times 10^9$  UFC y de la novena a la doceava semana  $12 \times 10^9$  UFC, encontrando que la dosis más efectiva de bifidobacterias fue de  $6 \times 10^9$  y que dichos microorganismos en esta dosis, fueron capaces de:

- 1) Producir vitaminas B1, B4, ácido nicotínico, B6, B12 y folatos, y que por la acción de las últimas 3 mencionadas disminuyeron las concentraciones de Hcy.
- 2) Disminuir significativamente las concentraciones de triglicéridos séricos, argumentando que este efecto pudo estar dado por la producción de ácido nicotínico.
- 3) Inhibir la cadena de formación de indoxil sulfato la cual es una toxina urémica que estimula la progresión de ERC. Dicha toxina disminuyó en sangre en un 9.1%

A continuación se explican los mecanismos por los cuales podrían disminuir las concentraciones de lípidos séricos y de indoxil sulfato:

- ❖ Disminución de lípidos séricos por ácido nicotínico

El ácido nicotínico es un vitámero de la vitamina B3 o niacina, juega un importante papel en la biosíntesis de los nucleótidos pirimídicos, NAD(H) y NADP(H), que intervienen en una gran cantidad de vías metabólicas en los humanos. El ácido nicotínico está presente, predominantemente, en tejidos de origen vegetal. Esta última forma es la que ejerce los efectos lipidémicos favorables.

❖ Mecanismos de acción en la regulación de lipoproteínas

En condiciones fisiológicas, el ácido nicotínico es un agente reductor o antioxidante; en cambio, la nicotinamida es un agente oxidante

Las acciones del ácido nicotínico en la regulación de las lipoproteínas plasmáticas no tienen relación con sus propiedades de prevención de pelagra que se logra con dosis fisiológicas de hasta 20 mg/d.

El grado en que el ácido nicotínico altera los niveles circulatorios de un lípido o de una clase de lipoproteína depende, en gran medida, en la dislipoproteinemia que se le identifique a un paciente bajo tratamiento. Los efectos benéficos del ácido nicotínico en la regulación de los lípidos sanguíneos pueden atribuirse a varios efectos interrelacionados con el metabolismo de lípidos y lipoproteínas:

- 1) Inhibición de la lipólisis en tejidos adiposos;
- 2) Reducción de la formación de triacilglicerol en el hígado;
- 3) Incremento de la actividad de la lipoproteín lipasa (LPL);
- 4) Inhibición de la síntesis y secreción de apoB-100 y de la VLDL hepática;
- 5) Deterioro de la biosíntesis del colesterol y reducción de la velocidad fraccional catabólica de HDL-apo A-I.<sup>60</sup>

El ácido nicotínico disminuye las concentraciones de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de sus productos catabólicos aterogénicos, lipoproteínas de

densidad intermedia (IDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL), disminuye la apoB-100 que contiene Lp(a) y eleva la antiaterogénica apoA-I. La acción principal más probable del ácido nicotínico es una reducción en la tasa de producción hepática de VLDL, que trae como consecuencia una disminución en la razón de conversión de IDL a LDL. <sup>60</sup>

Es probable que la disminución en la producción de VLDL sea atribuida parcialmente a una inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo, con la consecuente disminución en el flujo de ácidos grasos libres al hígado y una caída en la conversión de éstos a triglicéridos (TG). El ácido nicotínico puede además disminuir la síntesis hepática y la secreción de la apoB-100, y en consecuencia inhibir la producción tanto del VLDL como de la Lp(a). La apo A-I es la principal proteína transportadora del lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), y además es un activador de la lecitín colesterol acil transferasa (LCAT); tiene un importante papel en el complejo proceso de transporte reverso del colesterol. Como el HDL3 es un sustrato primario para LCAT, la elevación de los niveles de la apo A-I causados por el ácido nicotínico probablemente estimulan la esterificación del HDL colesterol favoreciendo la velocidad de su conversión a HDL .

#### ❖ Inhibición de la formación de Indoxil sulfato

Un importante número de sustancias se acumulan en la enfermedad renal y la mayoría de ellas ejercen un efecto nocivo sobre las múltiples funciones fisiológicas y bioquímicas de todos los sistemas orgánicos, por lo cual el síndrome urémico tiene como consecuencia la acumulación global de varias sustancias y no de una sola, de tal manera que la urea y la creatinina son considerados los marcadores habituales de la enfermedad renal aunque no constituyen quizás las más representativas de las toxinas urémicas. Se han clasificado las toxinas urémicas por su tamaño o peso molecular en: pequeñas moléculas (< 500 Da); moléculas medias (500-5.000 Da); y grandes moléculas (> 5.000 Da) Tabla 4: <sup>61</sup>

**Tabla 4. Peso Molecular de las toxinas urémicas**

Moléculas pequeñas		Moléculas medias		Moléculas grandes	
Urea	60 D	Iohexol	821 D	Adrenomedulina	6000 D
Metilguanidina	73 D	Vitamina B12	1355 D	CIP	8500 D
Putrescina	88 D	B-endorfina	3466 D	PTH	9424 D
Fenol	94 D	ANF	3080 D	B2-microglobulina	11818 D
Fosfato	96 D	Endotelina	4283 D	Procalcitonina	13000 D
P-cresol	108 D	Inulina	5200 D	GIP II	14400 D
Creatinina	113 D	Osteocalcina	5800 D	Cistatina C	13300 D
Homocisteina	135 D	AGE	2000-6000 D	Prot cel clara	15800 D
Xantina	136 D			Leptina	16000 D
Ácido urico	152 D			Mioglobulina	17200 D
Ácido guanidosuccinico	168 D			Prolactina	23000 D
Ácido ascórbico	175 D			GIP I	28000 D
Acido hipúrico	176 D			Alfa microglobulina	33000 D
Mio-inositol	179 D				
Ácido hidroxihipúrico	180 D				
Espermita	195 D				
ADMA/SDMA	202 D				
CMPF	140 D				
Pseudouridina	244 D				
Indoxil sulfato	251 D				
Pentosidina	379 D				

Glasscock R.J. Uremic Toxins: What Are They? An Integrated Overview of Pathobiology and Classification. *J Ren Nutr.* 2008;18:2-6. doi:10.1053/j.jrn.2007.10.003.

La toxina indoxil sulfato se sintetiza a partir de indol e indol a través de indoxil, en el hígado. El indol es producido a partir de triptófano en el intestino grueso mediante la enzima triptofanasa, la cual es activada por bacterias intestinales como la *Escherichia coli* y se absorbe por el intestino hasta llegar al torrente sanguíneo, finalmente es convertido en indoxil sulfato por el hígado. La acción que ofrece la bifidobacteria, es sobre la inactivación de la enzima triptofanasa, ya que disminuyen las bacterias que la activan (*Escherichia coli*) trayendo como consecuencia que no se produzca indol ni toxina indoxil sulfato (Figura 1) <sup>62</sup>

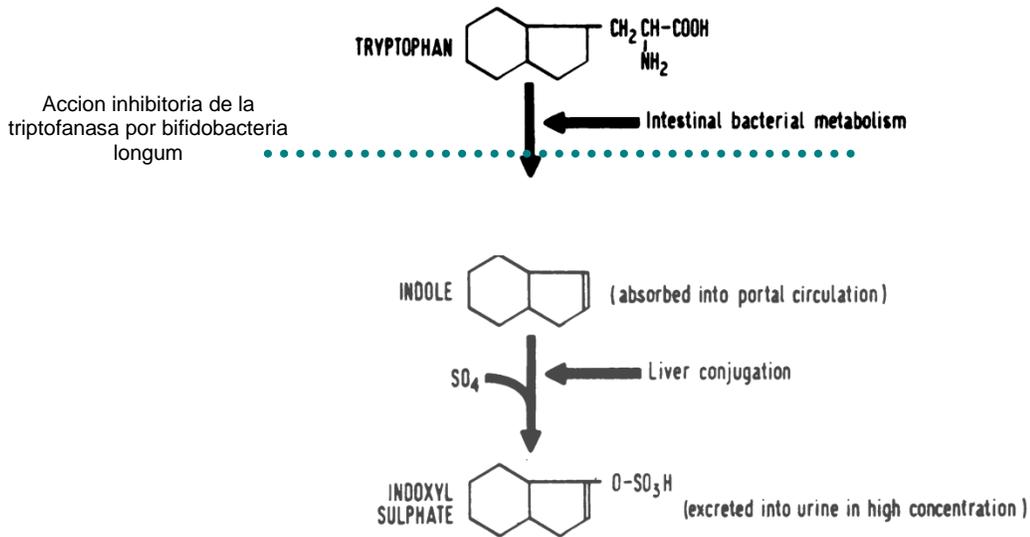


Fig. 1 Cadena de formación de indoxil sulfato

Dealler SF, Hawkey PM, Millar MR. Enzymatic degradation of urinary indoxyl sulfate by *Providencia stuartii* and *Klebsiella pneumoniae* causes the purple urine bag syndrome. *J Clin Microbiol.* 1988;26:2152-2156.

Se ha observado en diversos estudios <sup>54, 60, 63</sup> que tanto la deficiencia de vitaminas de tipo hidrosolubles, las concentraciones alteradas en lípidos séricos y la elevación en las concentraciones de toxinas urémicas específicamente indoxil sulfato se relacionan estrechamente con la presencia de enfermedades cardiovasculares.

<sup>54,60,62</sup>

## Prebióticos y sus efectos en la salud

Como ya se mencionó los prebióticos son “ingredientes alimentarios no digeribles” que estimulan el crecimiento y / o actividad de la microbiota del colon y por lo tanto tienen el potencial para mejorar la salud, posiblemente a través de las acciones de los productos finales de fermentación como el butirato. Algunos oligosacáridos ingeridos elevan las concentraciones de bifidobacterias y lactobacilos y disminuyen, las enterobacterias y clostridium. Estudios en roedores han mostrado que el consumo de prebióticos puede proteger contra los patógenos, reducir el riesgo de cáncer de colon, mejorar la absorción de minerales y la lipogénesis. Sin embargo,

se necesitan más estudios para la confirmación de los efectos en los seres humanos.<sup>63</sup>

Con la amplia gama de posibles aplicaciones, los prebióticos deben ser clasificados según la función fisiológica y microbiológica que ofrecen. En la tabla 5 se muestran los diferentes prebióticos utilizados en ensayos clínicos.<sup>63</sup>

**Tabla 5. Hidratos de carbono considerados prebióticos**

Prebióticos empleados en estudios clínicos	
Fructooligosacaridos (FOS)	Galactooligosacaridos (GOS)
Inulina	Trans- galacto oligosacaridos (TOS)
Oligofructosa-Inulina	Lactulosa
Fibra de avena	Cebada germinada (rico en hemicelulosa)
Goma guar hidrolizada	Almidón resistente
Plantago ovate	Betaglucano
Pectina	

Olveira Fuster G, González-Molero I. Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. *Nutr Hosp.* 22:26-34, 2007.

Los estudios que investigan los mecanismos de acción y los efectos combinados de los prebióticos y los probióticos aún son escasos en pacientes con ERC. Con la disponibilidad de una variedad de prebióticos y probióticos, existe la posibilidad de ofrecer combinaciones exactas que proveen de beneficios específicos en la salud. Algunos de los beneficios sobre la salud en general que ofrecen los prebióticos se especifican en la tabla 6:<sup>63</sup>

**Tabla 6. Efecto comprobado de prebióticos sobre la salud**

Efectos de los prebióticos
<b>Efectos metabólicos</b>
<b>Favorecen la absorción de agua y calcio</b>
<b>Modulan el metabolismo lipídico</b>
<b>Efecto masa: prevención y tratamiento del estreñimiento</b>

Olveira Fuster G, González-Molero I. Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. *Nutr Hosp.* 22:26-34, 2007.

## Inulina

Uno de los hidratos de carbono no digeribles más investigados es la inulina, es el nombre con el que se designa a una familia de glúcidos complejos (polisacáridos), compuestos de cadenas moleculares de fructosa. Es, por lo tanto, un fructosano o fructano, <sup>64</sup> que se encuentran generalmente en las raíces, tubérculos y rizomas de ciertas plantas fanerógamas (Bardana, achicoria, diente de león, agave, etc.) como sustancia de reserva. Forma parte de la fibra alimentaria. Su nombre procede de la primera planta que se aisló en 1804, el helenio (*Inula helenium*) <sup>65</sup>.

Las plantas que contienen inulina se muestran a continuación en la tabla 7

**Tabla 7. Contenido de inulina en diferentes plantas** <sup>66, 67</sup>

Planta	Inulina (%)
Bardana o lampazo ( <i>Arctium lappa</i> )	27-45
Agave ( <i>Agave spp</i> )	16-25
Enula o helinio ( <i>Inula helenium</i> )	-
Ñame o yam ( <i>Dioscorea spp</i> )	19-20
Tupinambó o papa de Jerusalén ( <i>Helianthus tuberosus</i> )	14-19
Diente de león ( <i>Taraxacum officinale</i> )	12-15
Achicoria ( <i>Cichorium intybus</i> )	10-15
Ajo común ( <i>Allium sativum</i> )	9-16
Yacón ( <i>Smallanthus sonchifolius</i> )	3-19
Alcachofa ( <i>Cynara scolymus</i> )	3-10
Puerro ( <i>Allium porrum</i> )	3-10
Cebolla ( <i>Allium cepa</i> )	2-6
Espárrago ( <i>Asparagus officinalis</i> )	2-3

Ramirez A. Evaluación del efecto prebiótico del aguamiel de maguey (*Agave salmiana*) en *Lactobacillus delbrueckii* subsp *bulgaricus*. 2009.

Se considera que la dieta occidental aporta 1-10 g diarios de inulina. Una vez ingerida, la inulina libera fructosa durante la digestión, aunque en pequeña proporción, ya que el organismo humano carece de enzimas específicas para hidrolizarla. <sup>67</sup>

## **Inulina de agave**

La inulina de agave es también denominada como fructanos de Agave y se conforman por polímeros de glucosa y fructosa con una estructura química de tipo no lineal con enlaces del tipo  $\beta(2 \rightarrow 1)$  y  $\beta(2 \rightarrow 6)$  que los hace no digeribles para el intestino delgado y por lo tanto ideales para su uso como prebióticos. Son extraídos de la planta de Agave sin el uso de aditivos, y representan hasta un 32% del peso total de la planta que las produce en gran cantidad gracias al metabolismo ácido propio de su especie (Crasuláceas) que durante la fotosíntesis produce una gran cantidad de polímeros de fructuosa mediante la fijación del dióxido de carbono de la atmósfera para su almacenamiento, y que además le permite crecer y sobrevivir a grandes altitudes (4,000-8,000 pies sobre el nivel del mar) y temperaturas extremas (-9 a +41 grados Celsius) <sup>67</sup>

## **Estudio con inulina de agave**

El efecto que tienen los fructanos de agave sobre la microbiota intestinal humana y los mecanismos por los cuales actúa beneficiando el estado de salud; no se han establecido con certeza. No obstante, hasta el momento los resultados obtenidos son muy prometedores, y aunque sólo se cuenta con pocos estudios los resultados sobre su efecto benéfico suelen ser consistentes. En modelos experimentales animales, los fructanos del agave podrían beneficiar e influir en el tratamiento de enfermedades como la diabetes, cáncer de colon, osteoporosis y obesidad. De entre los mecanismos propuestos, se ha reportado que el consumo de fructanos de Agave favorece la producción de la hormona conocida como GLP1 (péptido similar al glucagón tipo 1) que entre otras cosas es responsable de la producción de insulina por el páncreas, inhibe la secreción ácida del estómago, y suprime la ingestión de alimento mediante la sensación de saciedad. <sup>67</sup>

Por otra parte, estudios in vitro mediante cultivos bacterianos que semejan el ambiente intestinal humano demostraron que la inulina extraída del Agave Tequilana weber variedad azul después de su fermentación durante 24 horas;

- Incrementaba el número de bifidobacterias, lactobacilos, eubacterium y atopobium de igual manera que las formulaciones comerciales extraídas de fuentes como la raíz de achicoria.

Y que durante la fermentación:

- la concentración de ácidos grasos de cadena corta se incrementaba de manera significativa. <sup>67</sup>

### **Uso de los prebióticos en la ERC**

Existen pocos estudios donde se demuestre el efecto de los prebióticos sobre las enfermedades renales, ya que la mayoría de ellos se han realizado con fibras o carbohidratos fermentables. En ellos se ha demostrado que disminuyen las concentraciones de nitrógeno ureico ya que se incrementa la excreción de nitrógeno a través de la vía digestiva. Los prebióticos aumentan la excreción fecal de nitrógeno y disminuyen las concentraciones en sangre y la excreción renal de urea en ratas. <sup>68</sup> La inulina sirve como fuente de energía para las bacterias intestinales, las cuales, durante su crecimiento también necesitan una fuente de nitrógeno para la síntesis proteica. Cuando la ingestión de hidratos de carbono fermentables es alta, la cantidad de amonio requerido para mantener el crecimiento bacteriano máximo se vuelve insuficiente, y entonces la urea sanguínea es utilizada como una fuente para la síntesis proteica bacteriana. Además, el propionato, inhibe la generación de urea en el hígado en presencia de amonio y aminoácidos. La extrapolación de estos datos a humanos es cuestionable dadas las diferencias en la estructura del tracto digestivo y las diferencias en la micro flora colónica. <sup>69</sup> Sin embargo, la suplementación con prebióticos en humanos con enfermedad renal crónica mostró una mayor eliminación fecal de nitrógeno con una consecuente disminución de las concentraciones de urea en sangre;<sup>68</sup> además, la ingestión de prebióticos se asocia con inhibición de la enzima xantina oxidasa, la cual participa en la síntesis de ácido úrico, y también es útil en el tratamiento del paciente con uremia. <sup>70</sup>

## Simbióticos y sus efectos en la salud

El término *simbióticos* se refiere a aquellos productos que contienen probióticos y prebióticos. En sentido estricto debería ser reservado a productos en los el componente prebiótico selectivamente favorece al componente probiótico (p. ej., oligofruktosa y bifidobacterias pero no oligofruktosa con *Lactobacillus (L) casei*).<sup>63</sup> Algunos simbióticos se han evaluado en diferentes patologías (ver tabla 8 ).

Tabla 8. Simbióticos evaluados en ensayos clínicos

Principales simbióticos utilizados clínicamente
1. <i>Lactobacillus plantarum</i> 299 y 10 g de fibra de avena
2. <i>Lactobacillus sporogens</i> + Frutooligosacáridos
3. Synbiotic 2000: probióticos ( <i>Pediococcus pentosaceus</i> , <i>Leuconostoc mesenteroides</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> 19, <i>Lactobacillus plantarum</i> ) prebióticos (betaglucano, inulina, pectina y almidón resistente)
4. SYN 1: probióticos ( <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG y <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12) prebióticos (Oligofruktosa + inulina)

Oliveira Fuster G, González-Molero I. Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. *Nutr Hosp.* 22:26-34, 2007.

Utilizando la correlación entre la actividad de los microorganismos y la metabolización de los prebióticos por parte de éstos, se favorece el desarrollo/actividad de los componentes probióticos, potenciando sus propiedades saludables y generando un efecto sinérgico. Esto implica que, un producto solo puede ser denominado simbiótico si ha demostrado inducir un efecto beneficioso superior al que se obtiene con la suma de los generados separadamente por sus integrantes.

Adicionalmente, se espera que esta mejora se acompañe de un aumento cuantitativo de los componentes probióticos o de las actividades saludables. La administración simultánea de probióticos y un sustrato que puedan metabolizar, proporciona a las cepas administradas mayores oportunidades para la colonización y supervivencia en el colon del hospedero, al aumentar o prolongar sus efectos beneficiosos. Los simbióticos son la mejor estrategia para la integración del probiótico en el ecosistema, ya que aumentan la persistencia (vida útil del producto)

y, por otra parte, proporcionan un sustrato específico para la biota bacteriana residente. Teóricamente, los simbióticos tienen un mayor efecto beneficioso sobre la biota intestinal que los probióticos y los prebióticos en forma aislada. Esto se debe a que reducen el pH, promueven el crecimiento de bifidobacterias y de la acción protectora mediante la inhibición de microorganismos potencialmente patógenos, favorecen la estabilización del entorno intestinal y aumentan la liberación de ácidos grasos de cadena corta.

El ejemplo más claro es la leche materna, es un probiótico debido a su contenido en bacterias lácticas y un prebiótico por el contenido en fructo-oligosacáridos que favorecen el desarrollo de las bacterias. Además, en el mercado hay numerosos productos lácteos simbióticos. Sus efectos beneficiosos más habituales son la prevención y el control de la diarrea, el estreñimiento y otras enfermedades intestinales.

Recientemente se ha publicado en humanos un estudio aleatorizado, controlado comparando un placebo con el uso de un simbiótico SYN1 (*Oligofructosa + inulina, Lactobacillus rhamnosus GG y Bifidobacterium lactis Bb12*) en pacientes intervenidos con el padecimiento de pólipos colónicos (n = 43) y cáncer de colon (n = 37); donde se demostró que además de mejorar la flora fecal también lo hicieron diversos biomarcadores (genéticos, celulares, inflamatorios e inmunológicos) reduciendo el riesgo de cáncer de colon.<sup>71</sup>

Otra patología en donde se ha utilizado el uso de simbióticos es en la Enfermedad Intestinal Inflamatoria en un intento de favorecer la sinergia de ambos tratamientos alcanzando efectos mayores que con el uso aislado de ambos prebióticos y probióticos. Sin embargo aún solo se tiene disponible resultados de estudios preliminares con mejoría de parámetros endoscópicos e inflamatorios.<sup>72</sup>

En la Enfermedad de Crohn el uso de Synbiotic 2000 (una mezcla de cuatro *Lactobacillus, Pediacoccus pentosaceus, Leuconostoc mesenteroides, Lactobacillus paracasei 19, Lactobacillus plantarum* más una mezcla de cuatro fibras de plantas

bioactivas betaglucano, inulina, pectina y almidón resistente, en total 10 g de fibra vegetal) no previno la recurrencia de la enfermedad después de la cirugía. <sup>73</sup>

En pacientes *cirróticos con encefalopatía mínima*, se ha estudiado el uso de simbióticos (Synbiotic 2000) comparándolo con fibra probiótica y placebo (con un número pequeño de pacientes) demostrándose una mejoría en las concentraciones séricas de amonio y en la presencia de encefalopatía así como en la microbiota. <sup>74</sup>

En general la mayoría de los efectos a la salud que proporcionan los simbióticos son en patologías del tracto digestivo (ver tabla 9). Sin embargo se tiene un gran campo por estudiar ya que por lo efectos comprobados que ofrecen tanto probióticos como prebióticos, éstos pueden ser utilizados en otras patologías. Por lo tanto se necesitan más trabajos mejor diseñados, con mayor número de pacientes y aleatorizados para poder establecer recomendaciones definitivas.

**Tabla 9 Efecto de simbióticos comprobados en la salud**

<b>Uso de simbióticos en la salud</b>
Efectos tróficos
Prevención y control de la enfermedad inflamatoria intestinal
Reducción del riesgo de cáncer colorrectal

## **Planteamiento del Problema.**

La enfermedad renal crónica es un problema grave de salud pública, la prevalencia en México se ha estimado en 13% de la población, esta se clasifica en 5 grados y aproximadamente 0.5 - 1% de ellos requerirá terapias de sustitución o trasplante renal para sobrevivir, al llegar al último estadio, son pocas las intervenciones que se pueden utilizar en los últimos estadios de enfermedad renal crónica para retrasar la necesidad de apoyo de la función renal, entre ellas control estricto de las enfermedades crónicas no transmisibles que han llevado al deterioro de la función, dietas bajas en proteínas, fármacos antiproteinúricos y alfacetoanálogos, que por medio de la utilización de un grupo amino se insiste en que disminuyen el nivel de urea, otra de las intervenciones que se han intentado utilizar son los prebióticos y probióticos, bajo el planteamiento de que en estudios basados en DNA bacteriano y RNA 16S ribosomal, los pacientes con enfermedad renal tienen sustitución de la flora intestinal habitual encontrada en sujetos sanos, con expansión de familias bacterianas que poseen ureasa, uricasa y enzimas formadoras de p-cresol e indoles, lo cual lleva a un estado de disbiosis, que favorece la producción de toxinas uremias, varios estudios han explorado el efecto de la administración oral de ciertas especies bacterianas con la intención de modificar la microbiota intestinal y reducir los efectos sobre los niveles de uremia, los prebióticos se han utilizado como nutrientes para los microorganismos que se administran, cualquier terapia que retrase el inicio de la necesidad de remplazo de la función renal, reduce costos y mejora aspectos relacionados con calidad de vida, son pocos los estudios que han evaluado la modificación de la flora intestinal y su efecto sobre la enfermedad renal, por lo que es necesario evaluar en nuestra población estos efectos bajo la pregunta **¿Existe asociación entre el consumo de un polvo simbiótico y un cambio en los niveles de toxinas uremias medido por nivel de creatinina y nitrógeno ureico en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica grado 4 y 5 sin diálisis?**

## **Justificación.**

La prevalencia de enfermedad renal crónica en México es del 13%, de los cuales 0.5–1% llegan a requerir terapias para sustituir la función renal, en nuestro Hospital se atienden al año cerca 6000 consultas, teniendo mas del 80% de ellos algun grado de enfermedad renal crónica, con un gran numero de pacientes en los ultimos grados que llegaran a requerir apoyo de la función renal a corto plazo.

Según la encuesta del INEGI 2015 sobre derechohabencia en México, el 49.9% de la población esta afiliada a una Institución que no cubre los gastos derivados de las terapias de sustitución de la función renal, como la nuestra, un gasto promedio anual de terapia de sustitución renal se encuentra cerca de los 160 mil pesos, nosotros tenemos un total de 6,000 consultas al año en el servicio de Nefrología siendo un alto porcentaje de pacientes los que cada año ingresan a terapia de sustitución de la función renal que se encuentran en los ultimos grados de la enfermedad renal crónica, por lo que estrategias para retardar el numero de pacientes que requieran apoyo de la función renal son primordiales para un sistema de salud que no cuenta con la infraestructura necesaria para sostener a estos pacientes, como la de nosotros.

Dada la alta mortalidad y comorbilidades de la enfermedades necesario buscar estrategias como la propuesta en este estudio para retrasar el tiempo de la necesidad de inicio de diálisis y hospitalización en estos pacientes.

Modificar la historia natural del deterioro de la enfermedad renal y retrasar la necesidad de inicio de terapia de remplazo renal en los pacientes con enfermedad renal crónica de nuestro Hospital y mejorar su calidad de vida, es labor primordial de nosotros.

Este trabajo fue apoyado para obtener el simbiótico, así como como el laboratorio de microbiologia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán, para estudiar la flora intestinal de los pacientes, los pacientes se

reclutaron en del servicio de Nefrología del Hospital General “Dr Miguel Silva”, dentro de la consulta de seguimiento.

**Objetivo general:**

- Identificar si existe asociación entre consumir un polvo simbiótico con inulina de agave, lactobacillus rhamnosus y bifidobacterium longum y las concentraciones sanguíneas de creatinina y nitrógeno ureico en pacientes adultos con enfermedad renal crónica en estadio G4 y G5 sin diálisis.

**Objetivos específicos:**

1. Identificar si existe modificación de los niveles sericos del perfil de lípidos, proteína C reactiva y albumina a las 8 semanas de haber recibido polvo simbiótico o placebo en los pacientes con enfermedad renal crónica estadio 4 y 5 sin diálisis que acuden a la Consulta Externa de Nefrología del Hospital General “Dr MiguelSilva”
2. Evaluar si se encuentra modificación en los síntomas gastrointestinales característicos de síndrome uremico y calidad de vida a las 8 semanas de haber recibidó polvo simbiótico o placebo.
3. Evaluar si existe modificación de la flora intestinal a las 8 semanas de haber recibido polvo simbiótico o placebo de los pacientes con enfermedad renal crónica estadio 4 y 5 sin diálisis que acuden a la Consulta Externa de Nefrología del Hospital General “Dr Miguel Silva”

## **Hipótesis Metodológica**

El polvo simbiótico esta asociado con la modificación de la flora intestinal y disminución de los niveles de nitrógeno ureico, en los pacientes con ERC 4G y 5G sin diálisis.

## **Material y Métodos**

### **Diseño de estudio**

### **Tipo y clasificación del estudio**

Ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego.

### **Universo o población.**

Pacientes con expediente en el Hospital General “Dr Miguel Silva” con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica en grado 4 y 5 sin diálisis, en seguimiento por la Consulta Externa de Nefrología, que cumplan los criterios de inclusión.

### **Muestra.**

Se realizó un cálculo de tamaño de muestra con la fórmula de comparación de dos medias con las principales variables a utilizar: p-cresol e indoxil sulfato, debido a que al igual que el nitrógeno ureico es son toxinas generadas en la ERC.

$$n = \frac{2(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 s^2}{d^2}$$

En un estudio similar estudiaron el efecto de un simbiótico en pacientes con ERC sobre distintas variables. Una de las hipótesis de interés fue la existencia de diferencias significativas entre los valores basales promedio de p-cresol en los grupos con y sin simbiótico. <sup>78</sup>

Si se supone que interesa determinar el tamaño de muestra necesario para detectar diferencias de 2.3 µg/ml o superiores, se establece un nivel de significancia del 5%

( $\alpha = 0.05$ ) para una prueba de 2 colas y una potencia estadística del 80% ( $1-\beta = 0.80$ ). Del estudio mencionado se puede estimar que la desviación estándar de p-cresol es 2.82  $\mu\text{g/ml}$ .

$$n = \frac{2(1.96 + .842)^2 2.82^2}{2.3^2} = 23.6 \approx 24 + 20\% \text{ perdidas} = 29 \text{ en cada grupo } 58 \text{ en total}$$

Jui Lin y Jen Wu <sup>79</sup>reportaron el promedio de indoxil sulfato en población con ERC y en un estudio similar donde se utilizó una combinación de probióticos en pacientes con ERC sobre las concentraciones de indoxil sulfato Takayama, <sup>80</sup> una de las hipótesis de interés fue la existencia de diferencias significativas entre los valores basales promedio de indoxil sulfato en los grupos con y sin probiótico.

Si se supone que interesa determinar el tamaño de muestra necesario para detectar diferencias de 1.4 mg/dl o superiores, se establece un nivel de significancia del 5% ( $\alpha = 0.05$ ) para una prueba de 2 colas y una potencia estadística del 80% ( $1-\beta = 0.80$ ). Del estudio mencionado <sup>79</sup> se puede estimar que la desviación estándar de indoxil sulfato es 1.7 mg/dl

$$n = \frac{2(1.96 + .842)^2 1.7^2}{1.4^2} = 23.15 \approx 23 + 20\% \text{ perdidas} = 28 \text{ en cada grupo } 56 \text{ en total}$$

#### **Definición de las unidades de observación:**

- Paciente con Enfermedad Renal Crónica grado 4 y 5 sin diálisis, TFG <30ml/min, en seguimiento por la Consulta Externa de Nefrología del Hospital general “Dr Miguel Silva”.

#### **Definición del grupo control:**

Las características del grupo control se describen como el grupo placebo:

- Sustancias activas: ninguna
- Vía de administración: oral
- Presentación del producto: Bote con 30 cápsulas
- Administración del tratamiento: oral

- Cuidados antes de la administración: el consumo del producto se recomienda que sea en ayuno.
- Preparación del producto: Ninguna
- Institución que patrocina y otorga el fármaco: Empresa (sólo otorga el producto)
- El producto se mantiene a temperatura ambiente

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes ambulatorios de la consulta externa de Nefrología con Enfermedad Renal Crónica grado 4 y 5 sin diálisis.
- Mas de 18 años.
- Hombres y mujeres.
- Deseo de participar en el estudio.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes con alguna dificultad funcional sin asistencia de un cuidador.
- Pacientes con trasplante renal.
- Pacientes que han recibido radiación intestinal o tienen grandes resecciones intestinales.
- Pacientes con consumo de pre o probióticos o terapia antibiótica dentro del mes previo al comienzo del estudio.
- Pacientes con diagnóstico de síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa.
- Pacientes severamente desnutridos.

**Criterios de eliminación:**

- Pacientes que no concluyan el estudio.
- Pacientes que no cumplan con las indicaciones señaladas.

**Definición de variables y unidades de medida:**

Objetivo específico	Variable de estudio	Clasificación de variable	Unidades de medida
Se modifican los niveles de nitrógeno de urea y lípidos a las 8 semanas de haber recibido polvo simbiótico o placebo en los pacientes con enfermedad renal crónica estadio 4 y 5 sin diálisis que acuden a la Consulta Externa de Nefrología del Hospital General "Dr MiguelSilva"	Creatinina	Numerica continua	mg/dL
	Nitrogeno Ureico	Numerica continua	mg/dL
	Colesterol	Numerica continua	mg/dL
	C-HDL	Numerica continua	mg/dL
	C-LDL	Numerica continua	mg/dL
	Trigliceridos	Numerica continua	mg/dL
	PCR	Numerica continua	Mg/L
Existe mejoría en los síntomas gastrointestinales característicos de síndrome uremico y calidad de vida a las 8 semanas de haber recibido polvo simbiótico o placebo.	Albumina	Numerica continua	g/dL
	SF-36		
	Score Físico	Cuantitativa discreta	0-100%
	Score Mental	Cuantitativa discreta	0-100%
	Salud en General	Cuantitativa discreta	0-100%
	GRSR		
	Reflujo	Dicotomica	Si /No
	Dolor abdominal	Dicotomica	Si /No
	Indigestion	Dicotomica	Si /No
	Constipación	Ducotomica	Si /No
Diarrea	Dicotomica	Si /No	
Existe modificación de la flora intestinal a las 8 semanas de consumir un polvo simbiótico o placebo en los pacientes con enfermedad renal crónica estadio 4 y 5 sin diálisis que acuden a la Consulta Externa de Nefrología del Hospital General "Dr MiguelSilva"	Microbiota intestinal	Dicotomica	Si No

## **Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información**

Una vez reconocido un paciente potencial para el estudio, se le explico a él y a un familiar la naturaleza y alcances del presente estudio, otorgándoles la oportunidad de leer con detenimiento el consentimiento informado y resolviendo todas sus dudas. Se hizo hincapié en que el producto otorgado podría ser placebo (misma presentación o envase, sabor y color que el producto con bacterias probióticas *B. Longum* y *Rhamnosus NH001* e inulina de agave azul) o tratamiento, así como también, se le explico al paciente que tiene la libre decisión de ingresar al estudio y que no habría represalias en caso de rehusarse. Una vez que el paciente acepto ingresar al estudio firmo un consentimiento informado. Hasta ese momento se inicio la intervención, evaluación y realización de mediciones bioquímicas propias del estudio. La forma de consentimiento informado fue estructurada acorde con la Declaración de Helsinki.

A los pacientes incluidos se les realizó y otorgó:

- A) Una evaluación del peso, talla e IMC.
- B) Una toma de muestra para obtener concentraciones séricas de nitrógeno uréico (BUN), creatinina (Cr), colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de baja y alta densidad (HDL y LDL), proteina C reactiva y albúmina.
- C) Un tratamiento dietético isocalorico (35 kcal /kg de peso ideal) e isoproteico (0.8 g/kg de peso ideal) con la finalidad de asegurar un buen aporte protéico y energético que no afecte directamente las concentraciones bioquímicas a estudiar y el estado del paciente con ERC.
- D) Un cuadernillo de registro de alimentos para 15 días haciendo hincapié en el registro del consumo del polvo simbiótico.
- E) Un cuestionario de síntomas gastrointestinales y una encuesta de calidad de vida que resolvieron junto con el investigador a cargo.
- E) El día de la inclusión se le pedio al paciente que recolectara sus heces fecales y se tomará una muestra pequeña para depositarla en un contenedor.

Posterior a la evaluación de peso y talla, toma de muestra sanguínea, entrega de heces fecales y al tratamiento dietético otorgado, se asignó a los pacientes al grupo experimental o al grupo control de forma aleatoria, ambos grupos recibieron durante 8 semanas diariamente un vaso de agua con dos capsulas, el grupo experimental con bacterias probióticas *B longum* y *Rhamnosus e inulina de agave* y el grupo control sin ningún simbiótico, en forma de placebo. Cabe mencionar que tanto el producto con simbiótico como el placebo fueron idénticos, es decir la misma presentación, la misma cantidad, color, y envase. La asignación entre el grupo placebo y grupo polvo simbiótico se realizo de forma cegada tanto para el paciente como para el investigador.

A cada producto se le designó un código, el cual quedó registrado después de la entrega al paciente. La clave del código sólo fue conocida por los fabricantes del polvo y al finalizar el estudio se dió a conocer la clave a los investigadores para analizar e interpretar los resultados.

El seguimiento fue cada 15 días a los pacientes con la finalidad de evaluar el apego al tratamiento y de dar producto nuevo.

Al término de las 8 semanas se realizó una nueva evaluación del estado de nutrición y la toma de muestras incluyendo las mismas determinaciones bioquímicas basales y se llevaron acabo los cuestionarios.

Basal	2 Semanas	4 Semanas	6 Semanas	8 Semanas
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Entrevista</li> <li>-Explicación de logística del estudio</li> <li>-Firma de consentim</li> <li>-Recabar datos</li> <li>-Toma de muestras (Suero y materia fecal)</li> <li>-Aplicación de encuestas</li> <li>-Evaluación Nutricional</li> <li>-Asignar grupo</li> <li>-Entrega de fármaco</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Entrevista</li> <li>-Evaluación de apego a dieta</li> <li>-Recolec de muestra de materia fecal</li> <li>-Entrega de fármaco</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Entrevista</li> <li>-Evaluación de apego a dieta</li> <li>-Recolección de muestra de materia fecal</li> <li>-Entrega de fármaco</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Entrevista</li> <li>-Evaluac de apego a dieta</li> <li>-Recolec de muestra de materia fecal</li> <li>-Entrega de fármaco</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Entrevista</li> <li>-Evaluación de apego a dieta</li> <li>-Toma de muestras (Suero y materia fecal)</li> <li>-Aplicación de encuestas</li> <li>-Evaluación Nutricional</li> </ul>

**Prueba piloto:**

No se contempló

**Definición del plan de procesamiento y presentación de la información:**

Los resultados se reportan como medias medidas  $\pm$  desviación estándar y las variables nominales como porcentajes. Para la comparación de grupos e intragrupo se uso prueba t en variables numericas y  $\chi^2$  en variables nominales. Se considerará estadísticamente significativa un valor de  $p < 0.05$ .

Las pruebas estadísticas se hicieron con el paquete estadístico SPSS versión 23.

***Aspectos éticos:***

El estudio se ajusto a los lineamientos de la declaración del Helsinski en su última declaración.

## RESULTADOS

Se evaluó a 62 sujetos que asistieron a la consulta externa de Nefrología del Hospital General “Dr. Miguel Silva” con diagnóstico de Enfermedad renal crónica en grado 4 o 5 sin diálisis con función renal estable. De estos, 30 pacientes quedaron en el grupo que recibió un polvo simbiótico con inulina de agave, *Lactobacillus Rhamnosus* y *Bifidobacterium Longum* (grupo con simbiótico) y 32 pacientes en el grupo placebo. Perdieron seguimiento 4 pacientes del grupo simbiótico (2 por pérdida en el seguimiento, 1 por hospitalización secundaria a necrobiosis por pie diabético y otro mas por inicio de Terapia de remplazo renal) y 2 pacientes del grupo placebo (1 pérdida del seguimiento y uno mas por retiro de consentimiento informado) (**Figura 1**).

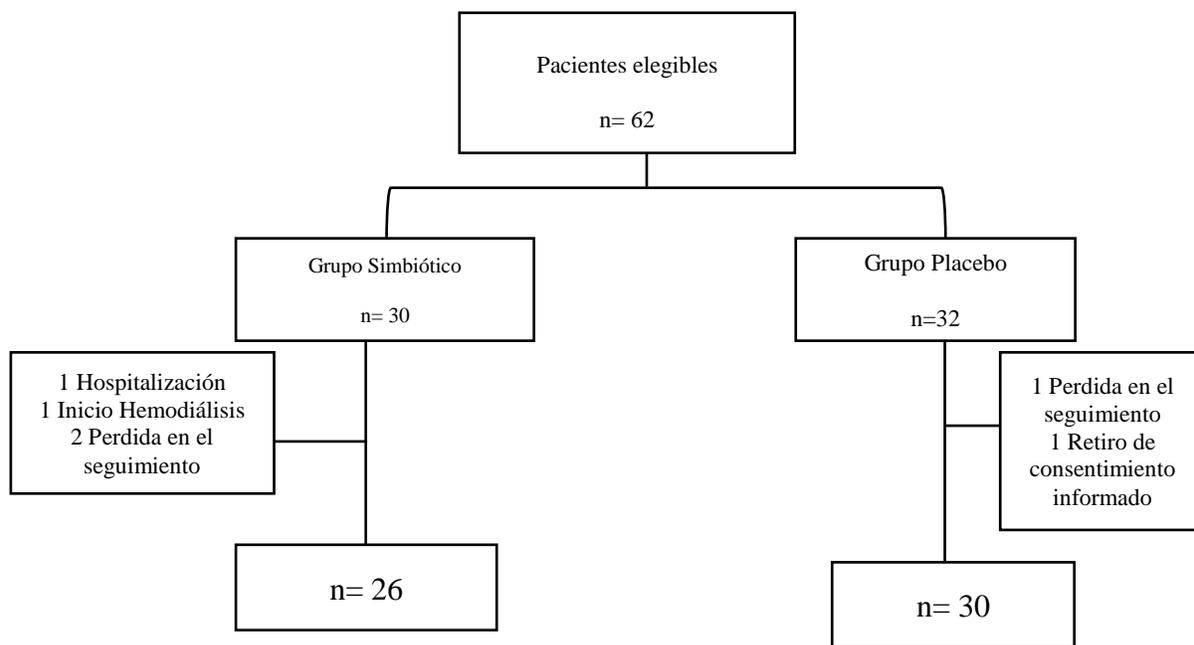


Figura 1. Esquema del estudio.

El análisis final incluyó a 56 pacientes (26 en el grupo simbiótico y 30 en el grupo placebo) de los cuales el 52% fueron varones. Hubo una tendencia a mayor edad en el grupo que recibió placebo ( $61\pm 14.8$  vs  $53\pm 18$  años,  $p= 0.08$ ) y mayor nivel de colesterol total en el grupo simbiótico ( $156\pm 58$  vs  $136\pm 23$ mg/dL,  $p=0.08$ ) con niveles significativamente más bajos de c-HDL ( $40.57\pm 12$  vs  $47.6\pm 11.8$  mg/dL,  $p=0.03$ ) (**figura 2**) y puntaje de salud general ( $37\pm 14$  vs  $45\pm 15$ ,  $p=0.04$ ) (**figura 3**), sin diferencias en otras variables (**tabla 1**).

**TABLA 1. Características basales demográficas y clínicas.**

Variable	Placebo (n=30)	Simbiótico (n=26)	Valor p
Edad (años)	61.6±14.8	53.85±18	0.08
Genero F/M n (%)	16/14 (53/47)	14/12 (53/47)	NS
Creatinina (mg/dL)	3.58±1.8	4.24±2.5	NS
BUN (mg/dL)	51±24	54±20	NS
TFGe (mL/min)	19.01±7.9	17.66±7.9	NS
Acido Úrico (mg/dL)	6.39±1.7	5.75±1.5	NS
Colesterol total (mg/dL)	136±23	156±58	0.08
c-LDL (mg/dL)	95.4±28.1	112.09±60.3	NS
c-HDL (mg/dL)	47.6±11.8	40.57±12.1	0.03
Triglicéridos (mg/dL)	125±59	150±103	NS
Albúmina (g/dL)	3.34±0.8	3.27±0.7	NS
PCR (mg/L)	8.69±14.5	9.44±14.6	NS
Hipertensión n (%)	27 (90)	22 (84)	NS
Diabetes n (%)	16 (53)	17 (65)	NS
Grado de ERC 4/5 n (%)	18/12 (60/40)	14/12 (53/47)	NS
Score compuesto físico (%)	57±32	63±27	NS
Score compuesto mental (%)	63±24	67±23	NS
Salud General (%)	45±15	37±14	0.04

F, Femenino, M, Masculino; BUN, Nitrógeno ureico; TGF<sub>e</sub>, Tasa de filtrado glomerular estimada; c-LDL, colesterol-Lipoproteína de baja densidad de; c-HDL, colesterol-Lipoproteína de alta densidad; PCR, Proteína C reactiva; ERC, Enfermedad renal crónica. TFG estimada por formula de CKD-EPI.

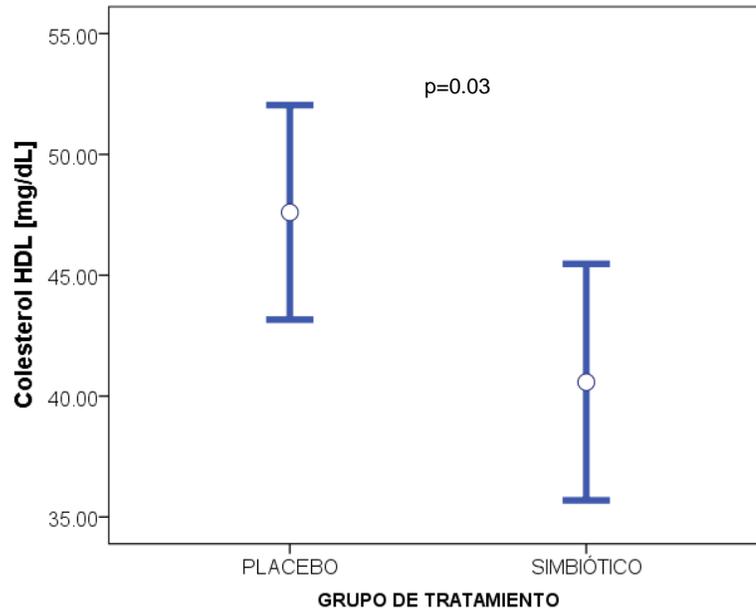


Figura 2. Comparación basal del nivel de colesterol HDL en ambos grupos.

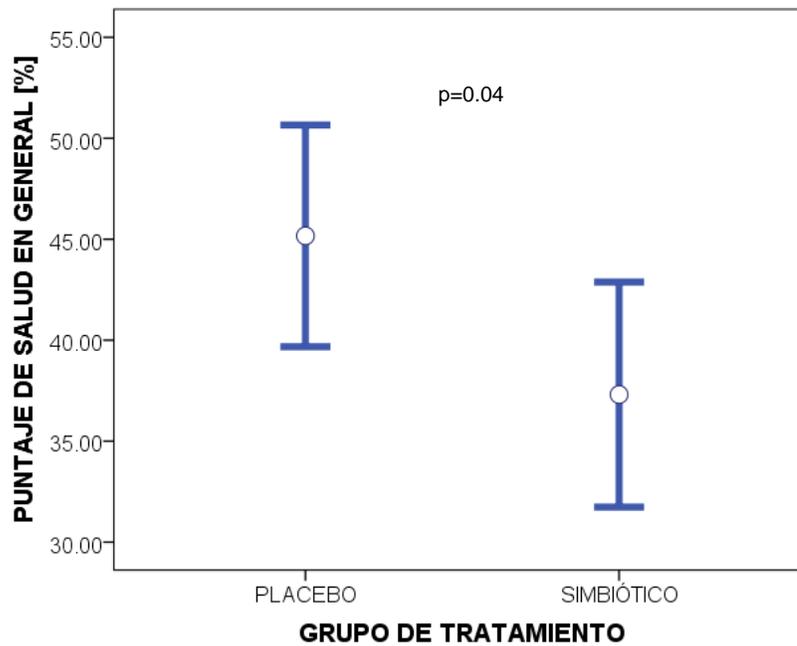


Figura 3. Comparación inicial de percepción de salud general en ambos grupos.

En la evaluación inicial de síntomas gastrointestinales no se encontraron diferencias entre ambos, solo tendencia a mayor número de pacientes con síntomas relacionados a indigestión en el grupo que recibió simbiótico (23% vs 6%,  $p= 0.08$ ) 0.08 (**Tabla 2**).

**Tabla 2. Síntomas gastrointestinales basales en el grupo placebo y simbiótico.**

<b>Variable</b>	<b>Placebo n=30 (%)</b>	<b>Simbiótico n=26 (%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Síntomas Gastrointestinales n (%) si/no</b>	12/18 (40/60)	14/16 (53/47)	NS
<b>Reflujo n (%) si/no</b>	3/27(10/90)	3/23 (11/89)	NS
<b>Dolor abdominal n (%) si/no</b>	5/95 (16/84)	5/95 (19/81)	NS
<b>Indigestión n (%) si/no</b>	2/28 (6/94)	6/20 (23/77)	0.08
<b>Constipación n (%) si/no</b>	6/24 (20/80)	9/17 (34/66)	NS
<b>Diarrea n (%) si/no</b>	2/28 (6/94)	2/24 (7/93)	NS

En la evaluación a las 8 semanas posterior a la intervención no se encontraron diferencias en el grupo que recibió simbiótico y placebo en creatinina ( $4.45 \pm 2.6$  vs  $3.59 \pm 1.8$  mg/dL  $p=NS$ ), nitrógeno de urea ( $47 \pm 21$  vs  $42 \pm 17$ ,  $p=NS$ ), ni TFGe ( $17.16 \pm 9.5$  vs  $19.46 \pm 9.6$ ,  $p=NS$ ), únicamente una tendencia a menor nivel de ácido úrico en el grupo que recibió simbiótico ( $5.98 \pm 1.4$  vs  $6.77 \pm 2$ ,  $p=0.09$ ). (**Tabla 3**).

**Tabla 3. Características finales demográficas y clínicas.**

Variable	Placebo	Simbiótico	Valor p
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	3.59±1.8	4.45±2.6	NS
<b>BUN (mg/dL)</b>	42±17	47±21	NS
<b>TFG (CKD-EPI mL/min)</b>	19.46±9.6	17.16±9.5	NS
<b>Ácido Úrico (mg/dL)</b>	6.77±2	5.98±1.4	0.09
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	158±45	163±52	NS
<b>c-LDL (mg/dL)</b>	100.77±36.3	97.15±37.3	NS
<b>c-HDL (mg/dL)</b>	45.93±11.9	40.92±12.8	NS
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	164±89	178±128	NS
<b>Albúmina (g/dL)</b>	3.75±0.56	3.76±0.61	NS
<b>PCR (mg/L)</b>	3.27±4.8	3.70±4.4	NS
<b>Score compuesto físico (%)</b>	57 ± 32	66 ± 31	NS
<b>Score compuesto mental(%)</b>	70 ± 25	71 ± 20	NS
<b>Salud General (%)</b>	43 ± 14	39 ± 15	NS

BUN, Nitrógeno ureico; TGF<sub>e</sub>, Tasa de filtrado glomerular estimada; c-LDL, colesterol-Lipoproteína de baja densidad de; c-HDL, colesterol-Lipoproteína de alta densidad; PCR, Proteína C reactiva; ERC, Enfermedad renal crónica. TFG estimada por fórmula de CKD-EPI.

Al comparar los delta del cambio entre el nivel basal y al finalizar del seguimiento por 8 semanas, en el grupo que recibió simbiótico y el que recibió placebo, no encontramos diferencia significativa en el nivel de creatinina ( $-0.21 \pm 0.68$  vs  $-0.01 \pm 0.63$ ,  $p=NS$ ), nitrógeno ureico ( $-7 \pm 8$  vs  $-8 \pm 15$ ,  $p=NS$ ) ni TFGe ( $-0.49 \pm 4.85$  vs  $0.45 \pm 5.43$ ,  $p=NS$ ). En cuanto al perfil de lípidos, existió una disminución significativa c-LDL en los pacientes que recibieron simbiótico ( $-14.94 \pm 35.82$  vs  $5.37 \pm 28.24$ ,  $p=0.021$ ) (**Figura 4**) y una tendencia a aumentar el nivel de colesterol total en el grupo que recibió placebo ( $23 \pm 38$  vs  $7 \pm 27$ ,  $p=0.09$ ) (**Tabla 4**).

**Tabla 4. Deltas de cambio entre el valora basal y final.**

Variable	Placebo	Simbiótico	Valor p
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	$-0.01 \pm 0.63$	$-0.21 \pm 0.68$	NS
<b>BUN (mg/dL)</b>	$-8 \pm 15$	$-7 \pm 8$	NS
<b>TFG (CKD-EPI mL/min)</b>	$0.45 \pm 5.43$	$-0.49 \pm 4.85$	NS
<b>Ácido Úrico (mg/dL)</b>	$0.38 \pm 1.63$	$0.23 \pm 2.16$	NS
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	$23 \pm 38$	$7 \pm 27$	0.09
<b>c-LDL (mg/dL)</b>	$5.37 \pm 28.24$	$-14.94 \pm 35.82$	0.02
<b>c-HDL (mg/dL)</b>	$-1.66 \pm 6.08$	$0.34 \pm 10.18$	NS
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	$40 \pm 70$	$28 \pm 108$	NS
<b>Albumina (g/dL)</b>	$0.29 \pm 0.99$	$0.48 \pm 0.65$	NS
<b>PCR (mg/L)</b>	$-5.41 \pm 12.93$	$-5.73 \pm 12.12$	NS
<b>Score compuesto físico (%)</b>	$1 \pm 15$	$2 \pm 22$	NS
<b>Score compuesto mental(%)</b>	$5 \pm 19$	$0.76 \pm 25$	NS
<b>Salud General (%)</b>	$-4 \pm 13$	$0.38 \pm 14$	NS

BUN, Nitrógeno ureico; TGF<sub>e</sub>, Tasa de filtrado glomerular estimada; c-LDL, colesterol-Lipoproteína de baja densidad de; c-HDL, colesterol-Lipoproteína de alta densidad; PCR, Proteína C reactiva; ERC, Enfermedad renal crónica. TFG estimada por formula de CKD-EPI.

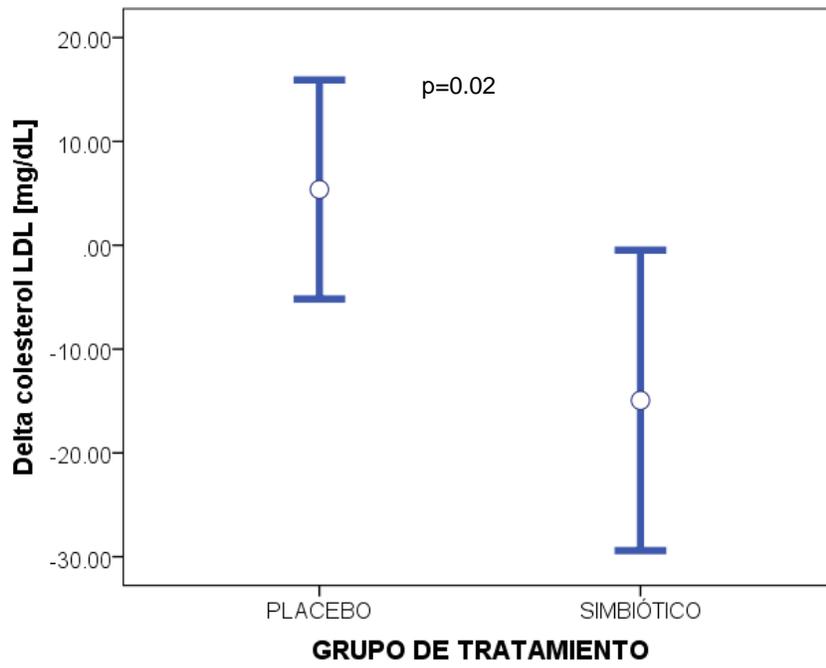


Figura 4. Comparación final del nivel de colesterol LDL en ambos grupos.

Al final del período de evaluación no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que recibieron placebo o simbiótico en relación a la presencia de síntomas gastrointestinales ni su tipo, sin embargo al compararlos síntomas dentro de cada grupo, el porcentaje de pacientes en el grupo de simbióticos que reportó indigestión disminuyó de forma significativa al finalizar el estudio (23% vs 3%,  $p= 0.04$ ) (**Tabla 5**).

**Tabla 5. Síntomas gastrointestinales al finalizar por grupos.**

<b>Variab</b> les	<b>Placebo (n=30) (%)</b>	<b>Simbiótico (n=26) (%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Síntomas gastrointestinales n (%) si/no</b>	6/24 (20/80)	7/19 (26/74)	NS
<b>Reflujo n (%) si/no</b>	1/29 (3/97)	1/25 (3/97)	NS
<b>Dolor abdominal n (%) si/no</b>	0/30 (0/100)	1/25 (3/97)	NS
<b>Indigestión n (%) si/no</b>	1/29 (3/97)	1/25 (3/97)*	NS
<b>Constipación n (%)si/no</b>	4/26 (13/87)	5/21 (19/81)	NS
<b>Diarrea n (%) si/no</b>	2/28 (6/94)	1/25 (3/97)	NS

\* $p<0.05$  estadísticamente significativa para la evaluación intragrupo

Desafortunadamente no fue posible completar el primer objetivo de evaluar si existió un cambio en la microbiota basal de los pacientes, ya que los cultivos tienen largos períodos de desarrollo y al momento del reporte final aún se encuentran en desarrollo. Las muestras basales ya analizadas reportan un recuento de colonias de *Lactobacilos*, *Bifidobacterias* y *Enterobacterias* con niveles bajos entre 3 - 4.5  $\log_{10}$  cels/g.

## DISCUSIÓN

En este estudio prospectivo, experimental, controlado y doble ciego en pacientes con Enfermedad Renal Crónica grado 4 y 5 sin diálisis después de 8 semanas de recibir simbiótico o placebo no encontramos diferencias en los niveles de creatinina, BUN ni tasa de filtrado glomerular estimada. Secundariamente encontramos una reducción significativa en los niveles de colesterol LDL en el grupo que recibió simbiótico.

De manera basal ambos grupos estuvieron bien balanceados en cuanto a los parámetros de función renal, después de recibir simbiótico o placebo, ambos grupos bajaron significativamente sus niveles de BUN, posiblemente esto se deba al ajuste que se hizo desde el inicio del estudio en la ingesta de proteínas.

Nuestros resultados son semejantes a los reportados en el estudio Synergy<sup>90</sup>, publicado en el 2016, en donde una población igual a la nuestra, fue aleatorizada también a simbiótico o placebo, ellos reportaron que no hubo diferencia en el cambio de creatinina, entre ambos grupos al finalizar el estudio, sin embargo al evaluar otras toxinas urémicas, como P-cresol encontraron una disminución significativa en el grupo que recibió simbiótico, independientemente del nivel al inicio del estudio, con un tiempo de administración menor al nuestro de 6 semanas, al igual que otro estudio publicado por Guida y cols<sup>91</sup>, en el 2014 en pacientes con Enfermedad renal crónica grado 3 y 4, en donde también se demostró la disminución de p-cresol con significancia estadística, sin un cambio paralelo en función renal, como creatinina y BUN, probablemente nuestra población también experimento descenso de otras toxinas urémicas que no fue posible, por no contar con un laboratorio especializado.

En cuanto al perfil de lípidos al evaluar las características basales posterior a la aleatorización de los pacientes, nos encontramos que los pacientes que fueron placebo tuvieron una tendencia a menor nivel de colesterol total y significativamente mayores niveles de c-HDL, sin diferencias en c-LDL ni otras variables clínicas como el número de diabéticos e hipertensos por grupo. Sin embargo, al finalizar el estudio el grupo que recibió simbiótico significativamente bajaron el nivel de c-LDL sin cambios en colesterol total ni c-HDL. Este cambio en los valores de cLDL con el uso

de simbióticos ha sido corroborado por otros trabajos en población sin enfermedad renal; por ejemplo, un metanálisis publicado en el 2018 por Loman y cols.<sup>92</sup>, se observó una disminución significativa del colesterol total (-10 mg/dL; 95% IC -13.6 a -6.6;  $p < 0.001$ ) y colesterol LDL (-4.5 mg/dL; 95% IC -8.9 a -0.17;  $p < 0.001$ ) con el uso de prebióticos, probióticos y simbióticos comparado con placebo en pacientes con hígado graso de origen no alcohólico.

Al momento de realizar este reporte del estudio no fue posible contar con los resultados del análisis de la microbiota basal y final ya que los cultivos tienen largos períodos de desarrollo. Preliminarmente las muestras basales contienen un recuento de colonias de *Lactobacilos*, *Bifidobacterias* y *Enterobacterias* con niveles bajos entre 3 - 4.5 log<sub>10</sub> cels/g. Este valor es bajo comparado con la población general en donde existen niveles entre 7 – 8 log<sub>10</sub> cels/g. Previamente Cruz-Mora y cols.<sup>93</sup> en población mexicana con pacientes en hemodiálisis observaron de manera basal niveles bajos de colonias de *Bifidobacterias* ( $4.2 \pm 0.88$  log<sub>10</sub> cels/g), similar a lo que de manera preliminar observamos en nuestro grupo de estudio.

De manera basal un mayor número de pacientes que recibieron simbiótico tenían síntomas de indigestión, estos disminuyeron de forma significativa al final del estudio (23 vs 3%,  $p=0.03$ ), semejante a lo que reportaron Nakabayashi y cols.<sup>94</sup>, en un estudio publicado en el 2011, en donde el grupo de intervención (simbiótico) reportó al finalizar un menor número de pacientes con síntomas gastrointestinales, aunque ellos principalmente observaron reducción en el estreñimiento.

La evaluación de percepción de la salud en general basal fue mejor en aquellos que fueron al grupo placebo, con significancia estadística, sin diferencias por rubros como salud física o emocional.

El ácido úrico tuvo una tendencia a ser mas bajo al finalizar en el grupo que recibió simbiótico, no hay información en la literatura sobre la participación de la microbiota en el metabolismo de purinas y esta diferencia pudo deberse a cambios dietéticos de ingesta de purinas. De cualquier modo, esta diferencia no es clínicamente relevante. En relación al nivel de albumina ambos grupos tuvieron elevación de sus cifras en comparación al valor basal sin diferencia entre ambos grupos; sin embargo, si una tendencia a tener mayor elevación en el grupo que

recibió simbiótico. Existe evidencia sobre la participación de la microbiota e inflamación y es bien sabido el fenómeno MIA en los pacientes con ERC, tal vez la reducción en inflamación pudo mejorar los niveles de albúmina ya que dietéticamente recibieron menos ingesta proteica en comparación a la ingesta basal.

La inflamación representada por nivel de proteína C reactiva, la cual esta influenciada por varios factores, en los pacientes con y sin enfermedad renal, mostro una disminución en ambos grupos, sin embargo sin mostrar diferencia significativa entre ellos.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones, como el tiempo limitado de tratamiento en el cual no logramos demostrar diferencias significativas en las toxinas urémicas como creatinina y BUN, de momento sin la posibilidad de medición de otras toxinas como p-cresol o indoxil sulfato; sin embargo, hay suero de todos los pacientes en espera de que podamos medirlas. Al finalizar el estudio no fue posible reportar si existieron cambios en la microbiota de los pacientes que fueron al grupo simbiótico, sin embargo de manera preliminar nuestra población de manera basal se asemeja a lo que se observó en otros estudios. El tamaño de muestra fue calculado para encontrar diferencias en toxinas urémicas de mediano peso molecular y cambios en la microbiota, el no encontrar diferencias en otros desenlaces como percepción de salud y otros reactantes bioquímicos pudo deberse a un tamaño de nuestro pequeño.

Con este trabajo abrimos líneas de investigación potenciales como la participación de la microbiota en la regulación del metabolismo de lípidos, metabolismo de purinas, regulación de síntomas gastrointestinales, retraso en la necesidad de terapia de remplazo renal en un período de seguimiento mas largo así como sus implicaciones en el metabolismo de calcio y fósforo.

## CONCLUSIONES

- En nuestro estudio no fue posible demostrar una asociación entre la ingesta de simbiótico y una disminución en el nivel de creatinina y nitrógeno ureico.
- Se encontró una disminución significativa en el nivel de colesterol LDL posterior a la administración de simbiótico por 8 semanas.
- Hubo un menor número de pacientes con síntomas de indigestión al finalizar el estudio en el grupo que recibió simbiótico, sin cambios en calidad de vida.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67:2089-2100. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:S1-S26. doi:S0272638602093563 [pii].
3. Walser M. Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:23-31. doi:10.1097/00005392-199906000-00094.
4. Amato D, Alvarez-Aguilar C, Castañeda-Limones R, et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. In: *Kidney International, Supplement.* Vol 68. ; 2005. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.09702.x.
5. Barsoum RS. Chronic kidney disease in the developing world. *N Engl J Med.* 2006;354:997-999. doi:10.1056/NEJMp058318.
6. Barsoum RS. Overview: End-stage renal disease in the developing world. *Artif Organs.* 2002;26:737-746. doi:10.1046/j.1525-1594.2002.07061.x.
7. Zhang Q-L, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health.* 2008;8:117. doi:10.1186/1471-2458-8-117.
8. Garcia-Garcia G, Monteon-Ramos JF, Garcia-Bejarano H, et al. Renal replacement therapy among disadvantaged populations in Mexico: A report from the Jalisco Dialysis and Transplant Registry (REDTJAL). In: *Kidney International, Supplement.* Vol 68. ; 2005. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.09710.x.
9. National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes & Digestive & Kidney Disease D of KU& HD. *USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States.*; 2011.
10. Hernando L, Aljama P, Arias M, Caramelo C, Egido J LS. *Nefrología Clínica.* Vol 3<sup>a</sup> ed. Madrid, España; 2003.
11. Evans PD, Taal MW. Epidemiology and causes of chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore).* 2011;39:402-406. doi:10.1016/j.mpmed.2011.04.007.
12. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-126. doi:10.1016/S1053-0770(99)90233-1.

13. Methe H, Weis M. Atherogenesis and inflammation--was Virchow right? *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1823-1827. doi:10.1093/ndt/gfm112.
14. Ramirez R, Carracedo J, Merino A, et al. Microinflammation induces endothelial damage in hemodialysis patients: the role of convective transport. *Kidney Int*. 2007;72:108-113. doi:10.1038/sj.ki.5002250.
15. Kang JY. The gastrointestinal tract in uremia. *Dig Dis Sci*. 1993;38:257-268. doi:10.1007/BF01307542.
16. Vitetta L, Gobe G. Uremia and chronic kidney disease: the role of the gut microflora and therapies with pro- and prebiotics. *Mol Nutr Food Res*. 2013;57:824-832. doi:10.1002/mnfr.201200714.
17. Stenvinkel P. Endothelial dysfunction and inflammation-is there a link? *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(10):1968-1971. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11572879>. Accessed March 23, 2015.
18. Carrero JJ, González ME. Inflamación en diálisis. In: Lorenzo Sellares V, López Gomez J, eds. *Nefrología*. Vol 7. 2nd ed. Barcelona: Sociedad Española de Nefrología; 2012. doi:10.3265/Nefrologia.2010.pub1.ed80.chapter2911.
19. Roberfroid MB. Prebiotics: preferential substrates for specific germs? *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2 Suppl):406S - 409S. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157349>. Accessed February 16, 2015.
20. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995;125:1401-1412. doi:10.1079/NRR200479.
21. Andersson H, Asp N-G, Bruce Å, Roos S, Wadström T, Wold AE. *Health Effects of Probiotics and Prebiotics A Literature Review on Human Studies*.; 2001. <http://www.foodandnutritionresearch.net/index.php/fnr/article/view/1790/1697>.
22. Scientific concepts of functional foods in Europe. Consensus document. *Br J Nutr*. 1999;81 Suppl 1:S1-S27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10999022>. Accessed March 23, 2015.
23. Castro LÁ, Rovetto C de. Probióticos: utilidad clínica. *Colomb Med*. 2006;37(4):308-314. <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=28337409>. Accessed March 23, 2015.
24. Vitela MRT. *Flora Intestinal, Probióticos Y Salud*. Universidad de Guadalajara, Laboratorio de microbiología Sanitaria, Investigación y Análisis Externos; 1999.
25. Senok AC, Ismaeel AY, Botta GA. Probiotics: Facts and myths. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:958-966. doi:10.1111/j.1469-0691.2005.01228.x.
26. Stanton C, Gardiner G, Meehan H, et al. Market potential for probiotics. In: *American Journal of Clinical Nutrition*. Vol 73. ; 2001.

27. Reig A de las C, Anesto J. Prebióticos y probióticos, una relación beneficiosa. *Rev Cuba Aliment Nutr.* 2002;16:63-68. [http://www.bvs.sld.cu/revistas/ali/vol16\\_1\\_02/ali10102.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/ali/vol16_1_02/ali10102.htm).
28. Reid G, Jass J, Sebulsky MT, McCormick JK. Potential Uses of Probiotics in Clinical Practice. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16:658-672. doi:10.1128/CMR.16.4.658-672.2003.
29. 09-13-95 NORMA Oficial Mexicana NOM-111-SSA1-1994, Bienes y servicios. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/111ssa14.html>. Accessed March 23, 2015.
30. Lenoir-Wijnkoop I, Sanders ME, Cabana MD, et al. Probiotic and prebiotic influence beyond the intestinal tract. *Nutr Rev.* 2007;65:469-489. doi:10.1301/nr.2007.nov.469.
31. Parvez S, Malik KA, Ah Kang S, Kim HY. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J Appl Microbiol.* 2006;100:1171-1185. doi:10.1111/j.1365-2672.2006.02963.x.
32. Simon GL, Gorbach SL. The human intestinal microflora. *Dig Dis Sci.* 1986;31:147S - 162S.
33. Walker WA, Goulet O, Morelli L, Antoine JM. Progress in the science of probiotics: From cellular microbiology and applied immunology to clinical nutrition. *Eur J Nutr.* 2006;45:1-18. doi:10.1007/s00394-006-1101-1.
34. Fric P. Probiotics and prebiotics — renaissance of a therapeutic principle. *Cent Eur J Med.* 2007;2:237-270. doi:10.2478/s11536-007-0031-5.
35. Isolauri E. Probiotics in human disease. In: *American Journal of Clinical Nutrition.* Vol 73. ; 2001.
36. Martínez-Cócerca C, Mesa del Castillo Payá M. Probióticos: ¿fantasía o realidad? *An Med Interna.* 2005;22(2):5-6. doi:10.4321/S0212-71992005000200001.
37. Picard C, Fioramonti J, Francois A, Robinson T, Neant F, Matuchansky C. Review article: Bifidobacteria as probiotic agents - Physiological effects and clinical benefits. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:495-512. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02615.x.
38. Briczinski EP, Loquasto JR, Barrangou R, Dudley EG, Roberts AM, Roberts RF. Strain-specific genotyping of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* by using single-nucleotide polymorphisms, insertions, and deletions. *Appl Environ Microbiol.* 2009;75(23):7501-7508. doi:10.1128/AEM.01430-09.
39. Mitsuoka T. Intestinal flora and human health. *Asia Pac J Clin Nutr.* 1996;5:2-9. doi:10.1111/j.1753-4887.1992.tb02499.x.
40. Meile L, Ludwig W, Rueger U, et al. *Bifidobacterium lactis* sp. nov., a Moderately Oxygen Tolerant Species Isolated from Fermented Milk. *Syst Appl Microbiol.* 1997;20:57-64. doi:10.1016/S0723-2020(97)80048-3.

41. Masco L, Ventura M, Zink R, Huys G, Swings J. Polyphasic taxonomic analysis of *Bifidobacterium animalis* and *Bifidobacterium lactis* reveals relatedness at the subspecies level: reclassification of *Bifidobacterium animalis* as *Bifidobacterium animalis* subsp. *animalis* subsp. nov. and *Bifidobacterium lactis*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2004;54(Pt 4):1137-1143. doi:10.1099/ijs.0.03011-0.
42. Ventura M, Zink R. Rapid identification, differentiation, and proposed new taxonomic classification of *Bifidobacterium lactis*. *Appl Environ Microbiol*. 2002;68:6429-6434. doi:10.1128/AEM.68.12.6429-6434.2002.
43. Engelbrekton AL, Korzenik JR, Sanders ME, et al. Analysis of treatment effects on the microbial ecology of the human intestine. *FEMS Microbiol Ecol*. 2006;57:239-250. doi:10.1111/j.1574-6941.2006.00112.x.
44. Schrezenmeir J, Heller K, McCue M, et al. *Benefits of Oral Supplementation with and without Synbiotics in Young Children with Acute Bacterial Infections*. Vol 43. 2004. doi:10.1177/000992280404300305.
45. Ruiz-Palacios G, Guerrero ML, Hilty M, et al. FEEDING OF A PROBIOTIC FOR THE PREVENTION OF COMMUNITY-ACQUIRED DIARRHEA IN YOUNG MEXICAN CHILDREN. † 1089. *Pediatr Res*. 1996;39(S4):184-184. doi:10.1203/00006450-199604001-01111.
46. GASSER F. SAFETY OF LACTIC ACID BACTERIA AND THEIR OCCURRENCE IN HUMAN CLINICAL INFECTIONS. *BULL INST PASTEUR*. 1994;92:45-67.
47. Candela M, Perna F, Carnevali P, et al. Interaction of probiotic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains with human intestinal epithelial cells: Adhesion properties, competition against enteropathogens and modulation of IL-8 production. *Int J Food Microbiol*. 2008;125:286-292. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2008.04.012.
48. Candela M, Seibold G, Vitali B, Lachenmaier S, Eikmanns BJ, Brigidi P. Real-time PCR quantification of bacterial adhesion to Caco-2 cells: Competition between bifidobacteria and enteropathogens. *Res Microbiol*. 2005;156:887-895. doi:10.1016/j.resmic.2005.04.006.
49. Foligne B, Nutten S, Grangette C, et al. Correlation between in vitro and in vivo immunomodulatory properties of lactic acid bacteria. *World J Gastroenterol*. 2007;13:236-243.
50. Ahrné S, Lönnermark E, Wold AE, et al. Lactobacilli in the intestinal microbiota of Swedish infants. *Microbes Infect*. 2005;7:1256-1262. doi:10.1016/j.micinf.2005.04.011.
51. Ishibashi N, Yamazaki S. Probiotics and safety. In: *American Journal of Clinical Nutrition*. Vol 73. ; 2001.
52. Hammerman C, Bin-Nun A, Kaplan M. Safety of probiotics: comparison of two popular strains. *BMJ*. 2006;333:1006-1008. doi:10.1136/bmj.39010.630799.BE.

53. Simenhoff ML, Dunn SR. Altered gut Flora in uremia. *J Ren Nutr.* 1996;6(2):68-74. doi:10.1016/S1051-2276(96)90032-1.
54. Taki K, Takayama F, Niwa T. Beneficial effects of Bifidobacteria in a gastroresistant seamless capsule on hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. In: *Journal of Renal Nutrition.* Vol 15. ; 2005:77-80. doi:10.1053/j.jrn.2004.09.028.
55. Ranganathan N, Patel B, Ranganathan P, et al. Probiotic amelioration of azotemia in 5/6th nephrectomized Sprague-Dawley rats. *ScientificWorldJournal.* 2005;5:652-660. doi:10.1100/tsw.2005.86.
56. Ranganathan N, Patel BG, Ranganathan P, et al. In vitro and in vivo assessment of inraintestinal bacteriotherapy in chronic kidney disease. *ASAIO J.* 2006;52:70-79. doi:10.1097/01.mat.0000191345.45735.00.
57. Chow KM, Liu ZC, Prakash S, Chang TMS. Free and microencapsulated Lactobacillus and effects of metabolic induction on urea removal. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol.* 2003;31:425-434. doi:10.1081/BIO-120025412.
58. O'Loughlin JA, Bruder JM LM. In vivo and in vitro degradation of urea and uric acid by encapsulated genetically modified microorganisms. | Labroots | Find Scientific Research Articles, Publications and Scholarly Journals Online. *Tissue Eng.* 2004;10(9-10):1446-1455.
59. Miranda Alatraste PV, Urbina Arronte R, Gómez Espinosa CO, Espinosa Cuevas MDLÁ. Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure. *Nutr Hosp.* 2014;29(3):582-590. doi:10.3305/nh.2014.29.3.7179.
60. Lavie CJ MRV. Lipid lowering drugs: nicotic acid. In: Messerli FH, ed. *Cardiovascular Drug Therapy.* Vol 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders; 1996:1061-1067.
61. Glasscock RJ. Uremic Toxins: What Are They? An Integrated Overview of Pathobiology and Classification. *J Ren Nutr.* 2008;18:2-6. doi:10.1053/j.jrn.2007.10.003.
62. Dealler SF, Hawkey PM, Millar MR. Enzymatic degradation of urinary indoxyl sulfate by *Providencia stuartii* and *Klebsiella pneumoniae* causes the purple urine bag syndrome. *J Clin Microbiol.* 1988;26:2152-2156.
63. Oliveira Fuster G, González-Molero I. Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. *Nutr Hosp.* 22:26-34. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112007000500005&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112007000500005&lng=es&nrm=iso&tlng=es). Accessed April 1, 2015.
64. Cherbut C. Inulin and oligofructose in the dietary fibre concept. *Br J Nutr.* 2002;87 Suppl 2:S159-S162. doi:10.1079/BJNBJN2002532.
65. O'Shea S, Lucey B, Cotter L. In vitro activity of *Inula helenium* against clinical *Staphylococcus aureus* strains including MRSA. *Br J Biomed Sci.* 2009;66:186-189.

66. Moshfegh AJ, Friday JE, Goldman JP, Ahuja JK. Presence of inulin and oligofructose in the diets of Americans. *J Nutr.* 1999;129:1407S - 11S.
67. Ramirez A. Evaluación del efecto prebiótico del aguamiel de maguey (Agave salmiana) en lactobacillus delbrueckii subsp bulgaricus. 2009.
68. Younes H, Garleb K, Behr S, Révész C, Demigné C. Fermentable fibers or oligosaccharides reduce urinary nitrogen excretion by increasing urea disposal in the rat cecum. *J Nutr.* 1995;125:1010-1016.
69. Kaur N, Gupta AK. Applications of inulin and oligofructose in health and nutrition. *J Biosci.* 2002;27:703-714. doi:10.1007/BF02708379.
70. Younes H, Egret N, Hadj-Abdelkader M, et al. Fermentable carbohydrate supplementation alters nitrogen excretion in chronic renal failure. *J Ren Nutr.* 2006;16:67-74. doi:10.1053/j.jrn.2005.10.007.
71. Rafter J, Bennett M, Caderni G, et al. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:488-496. doi:85/2/488 [pii].
72. Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A, et al. Synbiotic therapy (Bifidobacterium longum/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut.* 2005;54(2):242-249. doi:10.1136/gut.2004.044834.
73. Chermesh I, Tamir A, Reshef R, et al. Failure of synbiotic 2000 to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2007;52:385-389. doi:10.1007/s10620-006-9549-7.
74. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic Modulation of Gut Flora: Effect on Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis. *Hepatology.* 2004;39:1441-1449. doi:10.1002/hep.20194.
75. Nakabayashi I, Nakamura M, Kawakami K, et al. Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients: A preliminary study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(October 2010):1094-1098. doi:10.1093/ndt/gfq624.
76. WHO. *World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life World Health Organization.*; 2002. doi:10.1016/j.agecon.2003.11.006.
77. Gregorio T Obrado, MD M, Brian JG Pereira M. Epidemiology of chronic kidney disease. *Up To Date.* 2014:1-18. <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-chronic-kidney-disease?topicKey=NEPH/7236&elapsedTimeMs=0&source=machineLearning&searchTerm=epidemiology+of+renal+disease&selectedTitle=1~150&view=print&displayedView=full&anchor=H2#>. Accessed October 8, 2014.

78. Guida B, Germanò R, Trio R, 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.* 2014;24(9):1043-1049. doi:10.1016/j.numecd.2014.04.007.
79. Lin C-J, Chen H-H, Pan C-F, et al. p-Cresylsulfate and indoxyl sulfate level at different stages of chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal.* 2011;25(3):191-197. doi:10.1002/jcla.20456.
80. Takayama F, Taki K, Niwa T. Bifidobacterium in gastro-resistant seamless capsule reduces serum levels of indoxyl sulfate in patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:S142-S145. doi:10.1053/ajkd.2003.50104.
81. Cecilia A, Gisholt G, Vanessa P, Alatríste M. Utilidad de los probióticos en la enfermedad renal : nuevas aplicaciones. *Nutr Clínica.* 2008;11(1):25-34.
82. Saulnier DMA, Spinler JK, Gibson GR, Versalovic J. Mechanisms of probiosis and prebiosis: considerations for enhanced functional foods. *Curr Opin Biotechnol.* 2009;20(2):135-141. doi:10.1016/j.copbio.2009.01.002.
83. De Preter V, Vanhoutte T, Huys G, et al. Effects of *Lactobacillus casei* Shirota, *Bifidobacterium breve*, and oligofructose-enriched inulin on colonic nitrogen-protein metabolism in healthy humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;292(1):G358-G368. doi:10.1152/ajpgi.00052.2006.
84. Rossi M, Klein K, Johnson DW, Campbell KL. Pre-, pro-, and synbiotics: Do they have a role in reducing uremic toxins? a systematic review and meta-analysis. *Int J Nephrol.* 2012;2012. doi:10.1155/2012/673631.
85. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int.* 2003;63(5):1934-1943. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00924.x.
86. Durantón F, Cohen G, De Smet R, et al. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(7):1258-1270. doi:10.1681/ASN.2011121175.
87. Meijers BKI, De Loor H, Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. p-Cresyl sulfate and indoxyl sulfate in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(12):1932-1938. doi:10.2215/CJN.02940509.
88. Takayama F, Taki K, Niwa T. Bifidobacterium in gastro-resistant seamless capsule reduces serum levels of indoxyl sulfate in patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(3 Suppl 1):S142-S145. doi:10.1053/ajkd.2003.50104.
89. Wei M, Wang Z, Liu H, et al. Probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bi-07 alleviates bacterial translocation and ameliorates microinflammation in experimental uraemia. *Nephrology (Carlton).* 2014;19(8):500-506. doi:10.1111/nep.12272.

90. Rossi Megan et al. Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial. Clin J Am Soc Nephrol 11: 2016. doi:10.2215/CJN.05240515.
91. Guida Bruna et al. Effect of Short-Term Synbiotic Treatment on plasma p-Cresol levels in patients with chronic renal failure: A Randomized Clinical Trial. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. (2014). doi: 10.1016/j.numecd.2014.04.007.
92. Loman Brett R. et al. Prebiotic and probiotic treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Nutrition Reviews. Vol 0(0):1-18. 2018. doi: 10.1093/nutrit/nuy031.
93. Cruz-Mora José y cols. Effects of a Symbiotic on Gut Microbiota in Mexican Patients With End-Stage Renal Disease. Journal of Renal Nutrition, Vol 24, No 5, 2014: pp330-335. doi: 10.1053/j.jm.2014.05.006.
94. Nakabayashi Iwao et al. Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients:a preliminar study. Nephrol Dial Transplant (2011) 26: 1094-1098. doi: 10.1093/ndt/gfq624.

## VI.7.- Anexos

### SF-36

1. En general, usted diría que su salud es:

<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala

2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?:

Mucho mejor ahora que hace un año	Algo mejor ahora que hace un año	Más o menos igual que hace un año	Algo peor ahora que hace un año	Mucho peor ahora que hace un año
<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>

3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
a <u>Esfuerzos intensos</u> , tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores. ....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
b <u>Esfuerzos moderados</u> , como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora. ....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
c Coger o llevar la bolsa de la compra. ....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
d Subir <u>varios</u> pisos por la escalera. ....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
e Subir <u>un sólo</u> piso por la escalera. ....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
f Agacharse o arrodillarse. ....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
g Caminar <u>un kilómetro o más</u> . ....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
h Caminar varios centenares de metros. ....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
i Caminar unos 100 metros. ....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
j Bañarse o vestirse por sí mismo. ....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> .....	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>

**4. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?**

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c ¿Tuvo que <u>dejar de hacer algunas tareas</u> en su trabajo o en sus actividades cotidianas? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d ¿Tuvo <u>dificultad</u> para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal)? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

**5. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?**

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas <u>por algún problema emocional</u> ? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer <u>por algún problema emocional</u> ? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c ¿Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas <u>menos cuidadosamente</u> que de costumbre, <u>por algún problema emocional</u> ? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

**6. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?**

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

No, ninguno	Si, muy poco	Si, un poco	Si, moderado	Si, mucho	Si, muchísimo
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia...

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a se sintió lleno de vitalidad? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b estuvo muy nervioso? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d se sintió calmado y tranquilo? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
e tuvo mucha energía? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
f se sintió desanimado y deprimido? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
g se sintió agotado? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
h se sintió feliz? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
i se sintió cansado? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

## ESCALA DE VALORACION DE SINTOMAS GASTROINTESTINALES(GSRS)

Por favor, lea este párrafo antes de contestar el cuestionario:  
Este cuestionario contiene preguntas acerca de cómo se ha encontrado usted DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA. Marque con una cruz (X) la alternativa más adecuada.

**1, ¿Ha tenido DOLOR O MALESTAR EN LA PARTE ALTA DEL ABDOMEN O EN LA BOCA DEL ESTÓMAGO durante la última semana?**

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

**2, ¿Ha tenido ARDOR DE ESTOMAGO durante la última semana? (Por ardor de estómago nos referimos a una sensación desagradable de quemazón en el pecho)**

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

**3, ¿Ha tenido REFLUJO ACIDO durante la última semana? (Por reflujo ácido nos referimos a la subida de pequeñas cantidades de ácido desde el estómago a la garganta)**

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

**4, ¿Ha tenido SENSACION DE HAMBRE durante la última semana? (Por sensación de hambre nos referimos a la necesidad de comer entre comidas)**

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

**5, ¿Ha tenido NAUSEAS durante la última semana? (Por náuseas nos referimos a la sensación que antecede a las arcadas y a los vómitos)**

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

---

6. ¿Ha tenido molestias porque "LE HAYAN HECHO RUIDO LAS TRIPAS"? (Por hacer ruido las tripas se entiende los movimientos intestinales)

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

7. ¿Ha tenido HINCHAZON DE ESTOMAGO durante la última semana? (Por hinchazón nos referimos a tener gases en el estómago)

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

8. ¿Ha tenido ERUCTOS durante la última semana? (Por eructos nos referimos a la expulsión de aire por la boca, que se asocia a menudo con una sensación de alivio)

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

9. ¿Ha tenido VENTOSIDADES durante la última semana? (Por ventosidades nos referimos a la necesidad de "tirarse pedos", que se asocia a menudo con una sensación de alivio)

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

10. ¿Ha estado ESTREÑIDO durante la última semana? (Por estreñimiento nos referimos a "hacer de vientre" con menor frecuencia de la habitual)

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

11. ¿Ha tenido DIARREA durante la última semana? (Por diarrea nos referimos a un aumento excesivo en la frecuencia de las deposiciones)

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes

- 
- Molestias fuertes
  - Molestias muy fuertes

**12. ¿Ha tenido DEPOSICIONES BLANDAS durante la última semana? (Si sus deposiciones han sido unas veces duras y otras blandas, esta pregunta se refiere solamente a las molestias que haya podido sentir a causa de las deposiciones blandas)**

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

**13. ¿Ha tenido DEPOSICIONES DURAS durante la última semana? (Si sus deposiciones han sido unas veces duras y otras blandas, esta pregunta se refiere solamente a las molestias que haya podido sentir a causa de las deposiciones duras)**

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

**14. ¿Ha tenido una NECESIDAD URGENTE DE HACER DE VIENTRE durante la última semana? (Por necesidad urgente de hacer de vientre se entiende la necesidad repentina de ir al lavabo, que suele asociarse a la sensación de "no poder aguantar más")**

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

**15. ¿Al ir al lavabo durante la última semana, ¿ha tenido la sensación de NO HABER TERMINADO DE HACER DE VIENTRE? (Nos referimos a la sensación de no haber evacuado completamente a pesar de haberse esforzado)**

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Ligeras molestias
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes



---

## ANEXO 1

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Lugar \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación con el siguiente título: “EFECTO DE UN POLVO SIMBIÓTICO CON INULINA DE AGAVE, LACTOBACILLUS RHAMNOSUS Y BIFIDOBACTERIUM LONGUM SOBRE CONCENTRACIONES SÉRICAS DE NITRÓGENO UREICO Y LÍPIDOS EN PACIENTES ERC ESTADIOS G4 Y G5 SIN DIÁLISIS.”

Realizado por la Dra Luz María Prado Zavala, Residente de Nefrología.

Este proyecto de investigación se realizará bajo las normas que rige la investigación clínica en el Estado en base a la Ley General de Salud, las buenas prácticas clínicas, la Declaración de Helsinki en la cual se establece que “cuando un médico proporcione una asistencia médica que pudiera tener un efecto de debilitamiento del estado físico y mental del paciente el médico deberá actuar únicamente en interés del paciente”, entre otros, con la aprobación del Comité de Investigación y de Ética de esta institución. DECLARO que he comprendido adecuadamente la información que contiene este documento, que firmo el consentimiento para la realización del estudio.

El investigador principal se ha comprometido a darme la información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo cuando sea beneficioso para mi tratamiento, así como responder a cualquier pregunta y duda que le plantee acerca de las evaluaciones que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo de este hospital.

También se me ha asegurado que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme información actualizada que se obtenga del estudio, aunque esta pueda hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Cualquier duda o aclaración con respecto a este estudio, puede comunicarse las 24 horas del día con el investigador principal (Dra. Luz María Prado Zavala Cel 4432 069911) y con los presidentes del comité de ética e investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

Nombre y firma del paciente