



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRAN
EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA

EFFECTO DE UN GEL SIMBIÓTICO CON INULINA DE AGAVE AZUL Y BACTERIAS
BIFIDUS BACTERIUM BI-07 Y LACTOBACILLUS RHAMNOSUS NH001 SOBRE
CONCENTRACIONES SÉRICAS DE INDOXIL SULFATO, P-CRESOL y PCR EN
PACIENTES CON ERC ESTADIOS 3 Y 4.

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS DE LA SALUD
PRESENTA
PAOLA VANESSA MIRANDA ALATRISTE

TUTOR
DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES ESPINOSA CUEVAS
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRAN

COMITÉ TUTORAL
DRA. LILIA CASTILLO MARTÍNEZ
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRAN

DR. CARLOS JIMÉNEZ GUTIÉRREZ
HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ

MEXICO D.F. AGOSTO 2015



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.

I. ÍNDICE

Contenido	Página
Resumen	3
Marco Teórico	4
Planteamiento del Problema	28
Justificación	29
Objetivos	30
Material y Métodos	30
Plan de Análisis Estadístico	40
Consideraciones Éticas	57
Financiamiento	57
Referencias Bibliográficas	59
Anexos	65

2. RESUMEN

Antecedentes Dos tercios de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) que presentan síndrome urémico muestran anomalías en la mucosa gastrointestinal, así como un desequilibrio en el ecosistema intestinal, debido a que en ellos, aumentan las bacterias aeróbicas, las cuales son capaces de generar toxinas urémicas, y a su vez disminuyen las bacterias anaeróbicas como bifidobacterias y lactobacilos. Estas últimas forman parte de los actualmente denominados, probióticos los cuales son organismos vivos que ingeridos en cantidad adecuada confieren un beneficio saludable en el huésped. Últimamente se han estudiado diferentes tipos de probióticos, encontrándose beneficios sobre las concentraciones de azoados en ERC. En México se ha creado un gel simbiótico con *Bifidus bacterium* Bi 07, *Rhamnosus* N001 e inulina de agave para disminuir las concentraciones de urea en pacientes con ERC, sin embargo no se conoce que efecto puede tener sobre otras toxinas urémicas tales como indoxil sulfato y p-cresol las cuales están implicadas en la progresión del daño renal y el daño endotelial.

Objetivos Evaluar el efecto de un gel simbiótico con bacterias probióticas *Bifidus Bacterium Bi-07* y *Rhamnosus NH001e* e inulina de agave y azul en las concentraciones sanguíneas de indoxil sulfato, p-cresol, lípidos aterogénicos y PCR en pacientes adultos con enfermedad renal crónica en estadio 3 y 4.

Material y Métodos El estudio realizado fue un ensayo clínico aleatorio y controlado, doblemente a ciegas, con asignación aleatoria con seguimiento individual de ocho semanas. La población estudio fueron pacientes con ERC KDOQI 3 y 4 del INNSZ. Se asignó aleatoriamente a cada paciente a uno de los dos grupos, ya sea grupo placebo o grupo experimental. Se realizó un seguimiento de ocho semanas en el cual se obtuvo una muestra de sangre basal y una muestra final para conocer las concentraciones de creatinina, nitrógeno uréico (BUN), indoxil sulfato, p-cresol, perfil de lípidos y PCR. Durante el seguimiento, ambos grupos consumieron una dieta estándar de 30 Kcal/Kg/peso y 0.8g/Kg./peso de proteína, se realizó un registro de alimentos de 24 horas y un diario de alimentación para evaluar tanto el apego al plan de alimentación como al tratamiento con el probiótico.

Resultados: Al evaluar las diferencias entre el grupo con gel simbiótico vs grupo placebo en las evaluaciones finales, no se encontraron diferencias significativas, sin embargo en el análisis entre el mismo grupo comparando la medición basal vs la final en ambos grupos se encuentran diferencias estadísticamente significativas teniendo un aumento ambos grupos tanto en las concentraciones sanguíneas de indoxil sulfato (IS) como en p-cresol (PC): Grupo gel simbiótico IS: (media 3.9 ± 1.54 mg/L) (4.1 ± 1.73 mg/L) $p=0.051$ Grupo placebo IS mediana 3.8 R.I.C (2.9-5.2) vs 4.0, (3.1-5.2) $p=0.019$, Grupo gel simbiótico PC mediana 5.60 RIC (3.9 - 9.80) vs 6.3 (4.1- 10.8) $p=.097$ Grupo placebo PC mediana 4.75 R.I.C (3.3 - 10) vs 5.5 R.I.C (3.1-10.9) $p<0.01$.

Conclusiones Las concentraciones séricas de IS y PC se incrementaron significativamente en ambos grupos posiblemente por un nulo efecto del simbiótico y la progresión habitual de la enfermedad renal.

3. MARCO TEÓRICO

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

DEFINICIÓN, MAGNITUD, FRECUENCIA Y DISTRIBUCIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia de marcadores de daño renal durante ≥ 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 anomalías en la composición de la sangre o la orina, o anomalías en las pruebas de imagen. ¹

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 tanto en la práctica clínica se calcula para cuestiones prácticas, es calculada la depuración de creatinina como una correlación de la tasa de filtración glomerular, las fórmulas más utilizadas son: ²

$$\text{Cockroft - Gaul, Depuración Cr.} = \frac{(140 - \text{edad en años})(\text{peso en kg})}{\text{creatinina sérica} \times 72} \text{ (.85 si es mujer)}$$

$$\text{MDRD - 4} = (186 \times \text{cr. sérica}^{-1.154}) \times (\text{edad}^{-0.203}) \times (1.21 \text{ si es de raza negra})(.742 \text{ si es mujer})$$

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

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 ^{2 3}. (Tabla 1)

Tabla 1. Etapas de Enfermedad Renal			
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 o diálisis	Desarrollo de síntomas urémicos

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. ⁴

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. ⁵

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 ⁵

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. ⁶

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%

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 m²) 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 m² y albuminuria persistente (3,2 por ciento).

Enfermedad en estadio 3: TFG entre 30 y 59 mL / min por 1,73 m² (7,7 por ciento).

Enfermedad en estadio 4: TFG entre 15 y 29 mL / min por 1,73 m² (0,35 por ciento).

Enfermedad en estadio 5: TFG <de 15 mL / min por 1,73 m² 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) ⁸ 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 ⁹. 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.⁹ 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

ERCT⁹ 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, anomalías 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.¹⁰

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.¹¹

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.⁸

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.¹²

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.¹²

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.^{13,14}

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.^{14,13}

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.¹⁵

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.¹⁶

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.¹³

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).

Inflamación en ERC

La inflamación en el paciente con ERC es frecuente y multifactorial, dicho proceso se encuentra relacionado con la presencia de desnutrición y la progresión de aterosclerosis. La inflamación crónica presente en la uremia tiene un papel muy relevante en la aparición de daño endotelial en pacientes con ERC. Muestra de ello es el elevado número de trabajos publicados en la literatura en los que se describe la asociación del estado de inflamación con la aparición de disfunción endotelial desde estadios iniciales de la enfermedad renal crónica; se sabe que la disfunción endotelial es el primer paso para el posterior desarrollo de aterosclerosis, esto puede ayudarnos a explicar parcialmente la

elevada tasa de enfermedad cardiovascular de este grupo de pacientes.^{12,13} Uno de los marcadores de inflamación que más se ha utilizado es la Proteína C reactiva. Originariamente se consideró que la proteína C reactiva (PCR) era un marcador de riesgo, pero actualmente se acepta que participa activamente en el proceso de inflamación vascular. Esta hipótesis tiene sólidas bases, ya que se ha observado que la PCR está presente en casi todas las placas ateromatosas, se une a la LDL modificada y además activa la vía del complemento. Una extensa experiencia demostró que la PCR posee in vitro efectos proinflamatorios y protrombóticos. Otros efectos documentados de la PCR son la inhibición de la diferenciación de las células progenitoras endoteliales y el aumento de regulación de los receptores de angiotensina tipo 1.¹⁷ Sin embargo, algunas de estas observaciones in vitro, no se han comprobado in vivo. Actualmente, están en desarrollo moléculas que bloquean la PCR. La aplicación clínica de estas moléculas permitirá confirmar la importancia de la PCR en la evolución de las enfermedades cardiovasculares. Numerosos estudios^{12, 13,17} han demostrado que una PCR de alta sensibilidad elevada predice cualquiera de las causas de mortalidad cardiovascular en los pacientes con enfermedad renal crónica.

Efectos deletéreos de la inflamación

A medida que las concentraciones de IL-6 y TNF- α aumentan en los pacientes con ERC, el apetito empeora. La masa muscular esta inversamente correlacionada tanto con la IL-6 como con la PCR en los pacientes en ERC avanzada (ERCA), incluso tras corregir por edad y sexo. La activación de citoquinas en los pacientes con ERCA también se ha asociado con un aumento en el catabolismo proteico del músculo. Además, la visfatina se ha asociado al desarrollo de anorexia en estos pacientes. Otros mecanismos adicionales por los que la inflamación puede inducir pérdida de masa muscular en los pacientes con ERC son: el aumento de resistencia a la insulina, la activación de la vía de la ATP-ubiquitina proteolítica, el aumento del gasto calórico y la anorexia.¹⁸

La *calcificación vascular* puede también interpretarse, al menos en parte, como una consecuencia de la inflamación sistémica. De hecho, el TNF- α induce la mineralización de las células vasculares, y en estudios *in vitro* de co-cultivos de células vasculares con monocitos y/o macrófagos (fuente de la mayor parte de las citoquinas), se ha observado cómo dicha mineralización se ve acelerada. Mediadores de la calcificación ósea y vascular como la osteoprotegerina y la fetuina-A se asocian al estatus inflamatorio de los enfermos en diálisis y predicen el riesgo de mortalidad únicamente en presencia de una inflamación sistémica de base. La osteoprotegerina aumenta la síntesis de moléculas de

adhesión en el endotelio y las citoquinas pro-inflamatorias inhiben los niveles circulantes de fetuina A en ERC. El depósito de cristales de fosfato cálcico en la íntima arterial (proceso sine qua non de la calcificación) interactúa con los macrófagos activados, induciendo un estado pro-inflamatorio mediante la vía de la proteína C quinasa y la MAP-quinasa. Todo esto puede implicar que la inflamación sea causa y a la vez consecuencia de la calcificación vascular en un círculo vicioso.¹⁸

El riñón es uno de los principales moduladores de la función endocrina y una importante diana para numerosas hormonas. Por ello, el estado urémico se asocia con alteraciones en la síntesis o funcionamiento de diversos sistemas hormonales. Este desequilibrio hormonal puede verse agravado por un estado de inflamación persistente. En la ERC existe una resistencia a la acción anabólica de la hormona de crecimiento (GH), afectando al desarrollo corporal en niños y a la pérdida de fuerza y masa muscular en adultos. Se ha demostrado que la resistencia a dosis farmacológicas de GH en enfermos en HD se debió al estatus inflamatorio más que a la uremia de por sí. La inflamación persistente podría ser también una de las causas de síndrome de la triiodotironina (T3) baja y del hipotiroidismo subclínico, ambos cuadros clínicos tan frecuentes en los pacientes con ERC. Los niveles reducidos de T3 están fuertemente relacionados con marcadores sistémicos de inflamación y constituyen un predictor independiente de mortalidad, tanto en pacientes con ERC estadio 5 como en pacientes en diálisis. Por último, aproximadamente el 50% de los varones con ERCA presentan deficiencia de testosterona, que se encuentra íntimamente relacionada con la inflamación sistémica y se asocia a un aumento del riesgo de mortalidad.¹⁸

Como anteriormente se mencionó, la primera causa de muerte en los pacientes que presentan enfermedad renal son las enfermedades cardiovasculares, por lo que es de primordial interés enfocar nuestra atención en el estudio de tratamientos médicos, farmacológicos y nutricios que disminuyan los riesgos asociados al desarrollo de dichas enfermedades. Cada vez cobra más interés el tratamiento nutricional en los pacientes con nefropatía, ya que está claramente demostrado, que tiene un papel muy importante en la prevención y tratamiento de dicha enfermedad así como en sus complicaciones.

Recientemente se han desarrollado nuevas tecnologías basadas en la necesidad de proveer al hombre de más y mejores productos alimenticios, dando paso entre muchos

otros productos a los llamados alimentos funcionales, los cuales son productos alimenticios que además de su impacto natural en la nutrición, tienen una función benéfica específica en la salud física del individuo. Entre estos alimentos se encuentran los probióticos, prebióticos y simbióticos.

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.²⁰

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.²¹

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.²²

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.²³ 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.²⁴

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.²⁴

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. ²⁵

Tabla 2. Microorganismos utilizados comúnmente como probióticos. ^{19, 26}

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 delubrucekkii</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>		

Los probióticos estimulan las funciones protectoras del sistema digestivo, por lo que son conocidos como bioterapéuticos, bioprotectores o bioprolifácticos. ²⁷ 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. ²⁸

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.²⁹ 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. ^{30,31,32}	Reducción del riesgo de cáncer de colon. ^{32,33,34,35}	Hipercolesterolemia ^{30,30,31}
Diarrea por uso de antibióticos ^{31,32}	Actividad antitumoral ³⁰⁻³⁶	Hipertensión arterial ³¹
Intolerancia a la lactosa ^{30,32,33}	Prevención de la diarrea del viajero ³¹⁻³⁴	Dislipidemia ³¹
Estimulación del sistema inmune ^{30,32,33}	Prevención de infecciones postoperatorias. ^{30,32,35}	Osteoporosis ^{32,35}
	Manejo de enfermedad inflamatoria intestinal. ^{30,32,34,35}	Tratamiento para infecciones por Helicobacter Pylori ^{30,32,35}
	Síndrome de colon irritable ^{32,34,35}	Nefropatías
	Prevención y tratamiento de alergias ^{30,32,36}	Encefalopatía hepática. ^{32,}
	Infecciones de vías urinarias ^{32,36}	Pancreatitis ^{32,34,35}

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.³⁷ 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 forma de biogel, 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.

BIFIDOBACTERIUM LACTIS BI- 07

Es una bacteria gram positiva anaerobia, que se encuentra en el intestino grueso de la mayoría de los mamíferos incluyendo seres humanos.

Las bifidobacterias fueron descubiertas en 1899 en las heces de los lactantes, lo que fue

de especial interés para los científicos ya que estas bacterias suelen ser la especie más abundante en el intestino de los lactantes y se consideran como la principal razón de resistencia de los lactantes a la enfermedad.³⁸

Hoy en día las bifidobacterias son ampliamente reconocidas por su papel fundamental en la microbiota del ser humano a lo largo de la vida. Un porcentaje alto de bifidobacterias en el tracto intestinal es considerado beneficioso para la salud. La especie *Bifidobacterium* comprende gram positivas, anaerobios, bacilos pleomórficos que son dominantes habitantes microbianos de la microbiota del colon.³⁹

Bifidobacterium lactis fue originalmente descrito por Meile et al.⁴⁰ y recientemente ha sido re clasificada como *B. animalis* subsp. *Lactis*.⁴¹ Por practicidad algunas empresas se refieren a las cepas de esta especie como *B. lactis*. *B. lactis* Bi-07 y ha sido genéticamente caracterizada y debidamente clasificada como *B. lactis* por algunos laboratorios usando modernos métodos genotípicos, incluyendo 16S rRNA secuenciación de genes y el uso de PCR para especies específicas.⁴²

B. lactis Bi-07 es de origen humano y se ha demostrado que crece en la leche. *B. lactis* Bi-07 ha sido registrado en el American Type Culture Collection's safe deposit como una bifidobacteria segura (registro SD5220).

Algunos estudios sobre la seguridad alimentaria de esta bacteria han reportado que el consumo de esta bifidobacteria es seguro ya que es considerado inocuo y apto para el consumo humano.

Estudios en humanos de la Bi-07 sobre algunas patologías

B. lactis Bi-07 fue incluida en una fórmula con 5 cepas diferentes de probióticos, dicha fórmula se estudió en un ensayo clínico aleatorizado en adultos que recibían terapia con antibióticos, esta fórmula se dio durante y después de los antibióticos, teniendo como resultados una reducción de los efectos adversos de los antibióticos sobre el medio intestinal y mantenimiento de la microbiota, específicamente de bifidobacterias durante 2 semanas después del tratamiento con probióticos.⁴³

B. lactis Bi-07 también fue evaluado en un simbiótico (*Lactobacillus acidophilus* NCFM® y fructo-oligosacáridos) en niños de 1 a 6 años, en un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, comparativo donde se incluyeron niños gravemente enfermos que

requirieran tratamiento con antibióticos. ⁴⁴

Se formaron 3 grupos, niños que recibieron el suplemento nutricional simbiótico (PS), un suplemento nutricional sin el simbiótico (P) o una bebida sabor frutal (D) con su medicamento.

El consumo total de energía, aumento de peso y las concentraciones fecales de lactobacilos fueron significativamente mayores en el grupo que consumió la fórmula simbiótica (PS). Este grupo también tuvo la menor tasa de recaída o nuevas infecciones por bacterias, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

No hubo diferencias significativas en los niveles de bifidobacterias en heces al final de la terapia con antibióticos, aunque las concentraciones fueron mayores en el grupo de PS. Tampoco hubo diferencias significativas entre los grupos en relación con la duración de la enfermedad o tratamiento. Los tres suplementos fueron generalmente bien toleradas. Este estudio concluyó que el uso de suplementos nutricionales que contienen *B. lactis* Bi-07 es beneficioso y seguro en niños sometidos a tratamientos con antibióticos sin haber encontrado diferencias significativas. ⁴⁴

B. lactis Bi-07 también fue evaluado en un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, como parte de una fórmula de tres cepas (incluyendo también el *Lactobacillus reuteri* y *Lactobacillus acidophilus* NCFM®). Un total de 243 niños de 12 a 36 meses de edad fueron reclutados. Durante el período de intervención de 14 semanas se observó una reducción estadísticamente significativa en la incidencia y la frecuencia de episodios de diarrea en el grupo de probióticos comparado con el grupo placebo. ⁴⁵

En resumen los efectos que la *B. Lactis* Bi 07 ha mostrado tanto en estudios in vivo y en humanos se pueden resumir de la siguiente manera:

Humanos

- Seguridad ⁴⁶
- Adecuada supervivencia intestinal ^{47, 48}
 - Alta tolerancia a condiciones gastrointestinales (el ácido y la bilis)
 - Fuerte adhesión a células intestinales
- Salud y bienestar gastrointestinal ⁴⁶
 - Efecto benéfico de la microbiota después del tratamiento con antibiótico
- Modulación de las funciones inmunes beneficiosos ⁴⁵
 - Mejora la respuesta inmune específica

- Reduce la incidencia y duración de síntomas de infección respiratoria superior y el uso de antibióticos en niños

In vivo ⁴⁹

- Respuesta positiva ante Inflamación y equilibrio inmune de la mucosa intestinal
- Reducción significativa de la incidencia y la gravedad de la candidiasis intestinal

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. ⁵⁰

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. ⁵¹

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 anormalidades 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 x 10⁹/ratón.⁵¹

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.⁵²

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.⁵²

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.¹⁵ 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.⁵³

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. ⁵⁴

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. ^{55, 56}

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.⁵⁷ 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.⁵⁸

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.⁵⁹ 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 8×10^9 mientras que el segundo fue con 16×10^9 , los resultados fueron más favorables para el grupo que recibió la dosis de 16×10^9 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.⁵⁴ 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 3×10^9 (UFC), de la quinta a la octava semana 6×10^9 UFC y de la novena a la doceava semana 12×10^9 UFC, encontrando que la dosis más efectiva de bifidobacterias fue de 6×10^9 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 .⁶⁰

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. ⁶⁰

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 de 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: ⁶¹

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				

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) ⁶²

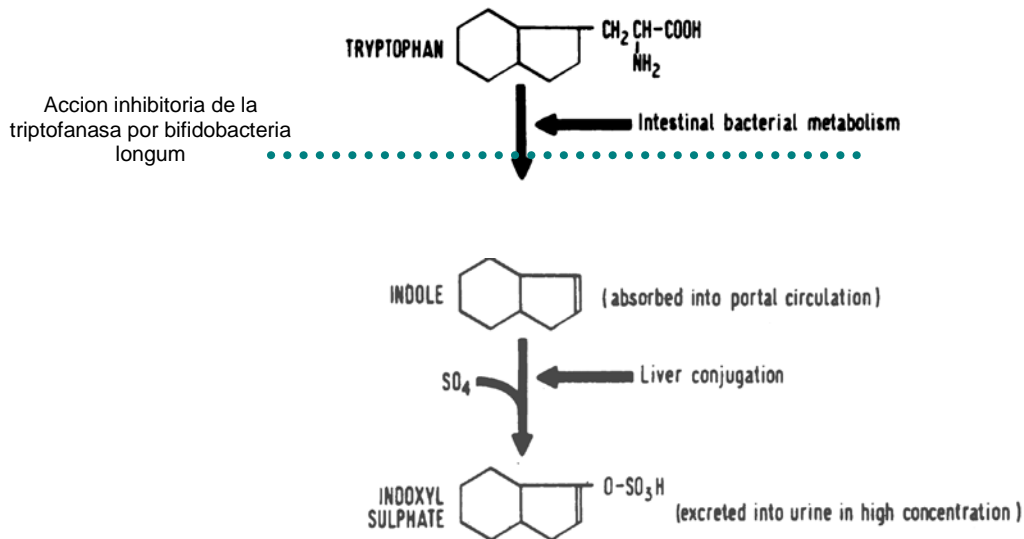


Fig. 1 Cadena de formación de indoxil sulfato

Se ha observado en diversos estudios ^{54, 60, 63} 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. ^{54,60,62}

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. ⁶³

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. ⁶³

Tabla 5. Hidratos de carbono considerados prebióticos

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

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: ⁶³

Tabla 6. Efecto comprobado de prebióticos sobre la salud

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

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, ⁶⁴ 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*) ⁶⁵.

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

Tabla 7. Contenido de inulina en diferentes plantas ^{66, 67}

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

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. ⁶⁷

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) ⁶⁷

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.⁶⁷

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.⁶⁷

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.⁶⁸ 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.⁶⁹ 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;⁶⁸ 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.⁷⁰

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.⁶³ Algunos simbióticos se han evaluado en diferentes patologías (ver tabla 8).

Tabla 8. Simbióticos evaluados en ensayos clínicos

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

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.⁷¹

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.⁷²

En la Enfermedad de Crohn el uso de Synbiotic 2000 (una mezcla de cuatro *Lactobacillus*, *Pediococcus pentosaceus*, *Leuc onostoc m esenteroides*, *Lactobacillus paracasei 1 9*, *Lactobacillus pl antarum* 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.⁷³

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.⁷⁴

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

Uso de simbióticos en ERC

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

El efecto de productos simbióticos en las enfermedades renales es un área poco

estudiada muestra de ello es el único estudio publicado hasta ahora de Nakabayashi, ⁷⁵ el cual realizó un ensayo clínico en 9 pacientes a los que les dio un simbiótico que contenía *L. casei* (1×10^8 UFC) y galacto-oligosacaridos (1.67 g) durante dos semanas tres veces al día, observando disminución de las toxinas urémicas p-cresol y p-cresil. Dicho estudio muestra resultados positivos sobre estas dos toxinas urémicas, además también tiene efectos positivos sobre dificultades en la defecación.

Con la poca evidencia sobre el uso específico de la combinación de probióticos y prebióticos es necesario el estudio de dichos productos para comprobar los posibles efectos que se puedan presentar en las enfermedades renales.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades renales han cobrado cada vez más importancia a nivel mundial en el sector salud, pues las cifras de mortalidad por dicha causa han ido incrementándose a lo largo de los años. En el año 2001 la Organización mundial de la salud, reportó una mortalidad total de 625,000 casos por enfermedades renales.⁷⁶ Dentro de la evolución de la enfermedad renal, un aspecto importante a contemplar son los altos costos que generan los diversos tratamientos, ya que se ha estimado que los costos del manejo anual por cada tratamiento sustitutivo son de casi 66.000 dólares en general, que van desde \$ 26.668 para los pacientes con trasplante hasta \$77.506 para aquellos que reciben terapia de hemodiálisis,⁷⁷ dichos gastos no sólo afectan el aspecto económico del paciente sino también tienen repercusiones en su estilo y calidad de vida y generan un alto costo en los sistemas de salud pública.

La enfermedad renal se caracteriza por el incremento de concentraciones sanguíneas de sustancias como electrolitos, metabolitos de las proteínas y lípidos, entre otros, lo cual ocurre como respuesta a la disminución de las funciones del riñón tales como depuración, excreción, filtración, funciones metabólicas y hormonales. Esto puede ocurrir debido a un daño anatómico, estructural o secundario a otra patología, etc. Las sustancias que son depuradas filtradas y eliminadas de forma inadecuada se concentran en el organismo de forma irregular teniendo como consecuencia sintomatología que deteriora el estilo de vida de los pacientes, además de que éstas, pueden ser factores de riesgo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, las cuales son la principal causa de muerte en personas que padecen enfermedades renales. Las sustancias más representativas y estudiadas como factores de riesgo de patologías cardiovasculares en estos pacientes son marcadores de inflamación, lípidos y toxinas urémicas. Actualmente el tratamiento para disminuir la sintomatología ocasionada por el incremento de toxinas urémicas y las complicaciones que conlleva la ERC, está basado principalmente en el llamado “tratamiento conservador” el cual se encarga de retardar el deterioro de la función renal y por lo tanto también retardar lo más posible el uso de tratamientos sustitutivos (diálisis, hemodiálisis y trasplante renal). El “tratamiento conservador” se compone de un tratamiento farmacológico y dietético. Dentro del tratamiento dietético es necesario encontrar alternativas que ayuden a mantener las concentraciones normales de electrolitos, toxinas y minerales que se puedan encontrar incrementados o disminuídos en los pacientes que presentan ERC, ayudando a disminuir la sintomatología y mejorando

el estado de salud en general de estos pacientes. Ensayos clínicos recientes en otros países han evaluado el efecto de suplementos alimenticios con bacterias probióticas e ingredientes prebióticos para disminuir las concentraciones sanguíneas de toxinas urémicas en pacientes en distintos estadios de la ERC, específicamente en pacientes con terapia de remplazo renal, mostrando resultados positivos y logrando disminuir dichas toxinas, sin embargo en México hasta ahora, existen pocos estudios que hayan evaluado algún producto simbiótico (prebiótico y probiótico) disponible en el país. Por lo tanto este estudio tiene como objetivo estudiar el efecto que tiene un gel simbiótico elaborado en México con materia prima del país, en las concentraciones sanguíneas de indoxil sulfato, p-cresol, lípidos aterogénicos y marcadores de inflamación, teniendo como antecedente un nivel de evidencia proveniente sólo de ensayos clínicos en los que se ha demostrado que los simbióticos tienen efectos benéficos sobre las algunas concentraciones de toxinas en el paciente con ERC.

4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

A nivel mundial y en México las enfermedades crónicas tales como obesidad, diabetes mellitus, hipertensión, problemas cardiovasculares, enfermedad renal, etc. son cada vez más crecientes por lo que se han destinado programas con la finalidad de prevenirlas y tratarlas de forma adecuada. A nivel Nacional dentro del *Programa Nacional de Salud 2007- 2012*, se estableció que uno de sus cinco objetivos principales es mejorar las condiciones de salud de la población, un medio para lograrlo es la investigación de nuevos productos dietéticos creados en México que ofrezcan un beneficio para la gran diversidad de enfermedades crónicas, y específicamente para fines del presente estudio sobre ERC. Uno de los productos dietéticos que han estado en investigación recientemente son los productos con probióticos y prebióticos. Los probióticos son microorganismos que otorgan un beneficio a la salud, existen diversos tipos de microorganismos considerados probióticos, cada uno de estos, actúan mediante diferentes mecanismos que permiten el cambio de la flora intestinal y proporcionan un beneficio al organismo según la patología presente.. Los simbióticos son combinaciones adecuadas de prebióticos y probióticos. En el caso de los pacientes con ERC, se conoce poco sobre el efecto que proporcionan los productos simbióticos, ya que el uso de estos en la ERC es un campo poco investigado, algunos hallazgos de estos estudios demuestran una reducción de la toxina p- cresol en pacientes en hemodiálisis con un simbiótico que contiene dos bacterias probióticas

(*Lactobacillus casei* s *hirotam* as *bifidobacterium breve*) y un prebiótico (*galactooligosacáridos*) sin embargo al ser pocos los estudios no se puede llegar a establecer una terapéutica adecuada a partir de ellos. Debido a que no existe suficiente evidencia del efecto de estos productos simbióticos en ERC, es indispensable realizar investigaciones que respalden el uso de estos. Es necesario contemplar que los pacientes con ERC cursan con un incremento en las concentraciones séricas de diferentes toxinas urémicas, entre estas, 2 importantes toxinas a destacar por las implicaciones que tienen a nivel cardiovascular y en la progresión del daño renal son la toxina indoxil sulfato y p-cresol, en ambas sustancias la microbiota intestinal juega un papel básico en su formación. Basándonos en este hecho es importante explorar qué efecto pueden presentar los productos simbióticos sobre otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular ya que es la primer causa de muerte entre este tipo de pacientes. Por lo tanto el presente estudio está dirigido a investigar los efectos de un producto simbiótico que contiene 2 bacterias probióticas (*Bifidus Bacterium Bi-07* y *Rhamnosus NH001*) y un prebiótico (*inulina de agave azul*) sobre las concentraciones séricas de indoxil sulfato, p-cresol, lípidos aterogénicos e inflamación.

La contribución del presente estudio será el conocimiento del efecto de un producto simbiótico en ERC sobre toxinas urémicas, lo que puede traducirse a la práctica clínica en menor sintomatología y retardo de la necesidad de diálisis para los pacientes, este conocimiento puede ser de interés para los profesionales de la salud que quieran seguir investigando los posibles beneficios de las múltiples bacterias probióticas y los diferentes prebióticos en ERC, así como a los profesionales que tengan en sus manos la salud de los pacientes con ERC.

5. OBJETIVO GENERAL:

Evaluar el efecto de un gel simbiótico con bacterias probióticas *Bifidus Bacterium Bi-07* y *Rhamnosus NH001* e *inulina de agave azul* comparado con un gel placebo sobre las concentraciones séricas de indoxil sulfato, p-cresol, lípidos y proteína C reactiva (PCR) en pacientes con ERC estadio 3 y 4.

Objetivos específicos

1. Evaluar la composición de la flora intestinal en los pacientes con ERC estadios 3 Y 4
 2. Evaluar el efecto del gel simbiótico sobre la presencia de síntomas gastrointestinales característicos del síndrome urémico en pacientes con ERC
- Evaluar el efecto de la administración de un gel con bacterias probióticas *Bifidus Bacterium Bi-07* y *Rhamnosus NH001* en la composición de la flora intestinal de los pacientes con ERC estadio 3 y 4.

6. MATERIAL Y MÉTODOS (METODOLOGÍA)

1. Diseño del estudio

El estudio realizado fué un ensayo clínico controlado, aleatorizado doblemente a ciegas y paralelo.

2. Técnica de aleatorización

La técnica de aleatorización fue simple utilizando tabla de números aleatorios. La asignación entre el grupo control y grupo estudio se realizó sin conocimiento previo de la diferencia entre placebo y tratamiento por parte del personal a cargo de la investigación.

3. Técnica de cegamiento

La técnica de cegamiento fué doble ciego donde ni participantes, ni investigadores conocieron al grupo al que fué asignado cada paciente,

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

4. Características de los Sujetos en Estudio

Los pacientes potenciales a ser reclutados fueron pacientes con registro en el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán. Para fines de este estudio se tomaron en cuenta a los pacientes con ERC en estadio 3 y 4 dependiendo de la tasa de filtrado glomerular evaluada por la fórmula MDRD. Por tanto, los pacientes de consulta externa que cumplieron con los criterios de inclusión, fueron invitados a participar en este estudio.

5. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Pacientes ambulatorios de la consulta externa de nefrología con ERC en estadio 3 y 4. (tasa de filtración glomerular de <60 a 15 ml /min./1.73m²)
- Edad entre los 18 a 60 años.
- Hombres y mujeres.
- Firma de consentimiento informado

Criterios de exclusión

- Pacientes que se encuentren en terapia sustitutiva
- Pacientes con enfermedades autoinmunes
- Pacientes con lupus eritematoso
- Pacientes con trasplante renal

6. Características de la Intervención Principal y placebo

La intervención que se hizo a los pacientes, fue el consumo oral de un gel con lactobacillus Rhamnosus NH001 y bifidus bacterium Bi 07 e inulina de agave

Las características del producto son las siguientes:

Composición Nutrimental:

Grasa total 15 mg, Carbohidratos totales 14 g. , Fibra total (soluble) 18 g. Proteína 55 mg, Sodio 49.7 mg, Potasio 63.5 mg., Fósforo 39.4

- Sustancias activas: lactobacillus Rhamnosus NH001 y bifidus bacterium Bi 07, inulina de agave azul tequilana wever
- Vía de administración: oral
- Presentación del producto: sobres con gel (15 g)
- Administración del tratamiento: 2 sobres al día
- Cuidados antes de la administración: el consumo del producto se recomienda que sea en ayunas.
- Preparación del producto: no requiere de preparación se toma directo del sobre.
- Institución que patrocina y otorga el fármaco: Kuragobiotek y More Pahrma Corporation.

- El producto se mantiene en refrigeración hasta su consumo

Las características del placebo:

Gel sin lactobacillus Rhamnosus NH001 y bifidus bacterium Bi 07, mismo sabor y color del producto.

Composición Nutricional:

Grasa total 15 mg, Carbohidratos totales 14 g. , Fibra total (soluble) 18 g.

Proteína 55 mg, Sodio 49.7 mg, Potasio 63.5 mg., Fósforo 39.4

- Sustancias activas: no tiene
- Vía de administración: oral
- Presentación del producto: sobres con gel (15 g)
- Administración del tratamiento: 2 sobres al día
- Cuidados antes de la administración: el consumo del producto se recomienda que sea en ayunas.
- Preparación del producto: no requiere de preparación se toma directo del sobre.
- Institución que patrocina y otorga el fármaco: kuragobiotek y nutrimentos inteligentes
- El producto puede estar en refrigeración hasta su consumo

7. Numero de sujetos para el estudio (tamaño de la 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:

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.⁷⁸

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 µg/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 ⁷⁹reportaron 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, ⁸⁰ 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 ⁷⁹ se puede estimar que la desviación estándar de indoxil sulfato es 1.7 mg/dl

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

8. Variables de estudio

A continuación se presentan las variables a estudiar, identificadas en variables antecedentes, independientes y dependientes:

Tabla 10. Variables antecedentes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Nivel de medición	Unidad de medición
Edad	Periodo transcurrido entre la fecha de nacimiento de la persona a la fecha de intervención.	Años cumplidos del sujeto al momento del estudio.	Cuantitativa	Escalar	wx años
FUNCION RENAL	Habilidad de los riñones para realizar las funciones propias de este órgano tales como filtración excreción de productos metabólicos de desecho y de sustancias ingeridas Regulación del equilibrio hidroelectrolítico	Tasa de Filtrado glomerular que mide el estadio del funcionamiento renal de acuerdo a la fórmula de depuración de creatinina de la MDRD	Cuantitativa	Escalar	ml/min

Tabla 11. Variable independiente

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Nivel de medición	Unidad de medición
Gel con <i>Bifidus Bacterium Bi-07</i> y <i>Rhamnosus NH001</i>	Gel que contiene microorganismos viables y definidos en número suficiente para alterar la microflora mediante implantación o colonización en un compartimiento del huésped y ejercer efectos benéficos para la salud de éste, así como un carbohidrato no digerible que puede servir de sustrato de los microorganismos intestinales.	El gel está contenido en sobres de 15 g., es de color transparente y contiene $2 \times 10^{12}/15$ mL de <i>Bifidus Bacterium Bi-07</i> y <i>Rhamnosus NH001</i> e <i>inulina de agave azul</i>	Cualitativa	Nominal	Grupo 1
Gel placebo	Gel que tiene características físicas similares al gel que contiene la sustancia activa (simbiótico).	El gel está contenido en sobres de 15 g., es de color transparente y no contiene <i>Bifidus Bacterium Bi-07</i> y <i>Rhamnosus NH001</i>	Cualitativa	Nominal	Grupo 0

Tabla 12. Variables dependientes

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Nivel de medición	Unidad medición
Concentración de indoxil sulfato basal y final	Toxina urémica que estimula la progresión de la ERC, ya que inhibe la proliferación celular y promueve la producción de radicales libres, aumentando el estrés oxidativo, el daño túbulo intersticial por fibrosis y por consiguiente, la progresión en la falla renal	Concentración en sangre de indoxil sulfato determinada por cromatografía de líquidos, donde la fase móvil es un líquido que fluye a través de una columna que contiene a la fase fija. La separación cromatográfica en HPLC (HPLC, de high-performance liquid chromatography) es el resultado de las interacciones específicas entre las moléculas de la muestra en ambas fases, móvil y estacionaria. La HPLC es capaz de separar macromoléculas y especies iónicas, productos naturales lábiles, materiales poliméricos y una gran variedad de otros grupos polifuncionales	Cuantitativa continua	Razón	mg/L

		de alto peso molecular.			
Concentración de p-cresol basal y final	Toxina urémica que se eleva en la falla renal crónica. Es un producto del catabolismo proteico por las bacterias intestinales	Concentración en sangre de p-cresol determinada por cromatografía de líquidos, donde la fase móvil es un líquido que fluye a través de una columna que contiene a la fase fija. La separación cromatográfica en HPLC (HPLC, de high-performance liquid chromatography) es el resultado de las interacciones específicas entre las moléculas de la muestra en ambas fases, móvil y estacionaria. La HPLC es capaz de separar macromoléculas y especies iónicas, productos naturales lábiles, materiales poliméricos y una gran variedad de otros grupos polifuncionales de alto peso molecular.	Cuantitativa continua	Razón	mg/L

Lípidos aterogénicos	Determinación y cuantificación del conjunto de moléculas orgánicas, la mayoría biomoléculas, compuestas principalmente por carbono e hidrógeno y en menor medida oxígeno aunque también pueden contener fósforo, azufre y nitrógeno, que tienen como característica principal el ser hidrofóbicas o insoluble en agua y sí en solventes orgánicos como la bencina, el alcohol, el benceno y el cloroformo, estas moléculas se consideran aterogénicas siempre y cuando contribuyan a la formación de placas arteromatosas.	Concentración de triglicéridos, colesterol y lipoproteínas de baja densidad (LDL) en sangre. Concentraciones séricas normales: Triglicéridos: 35- 150 mg/dl Colesterol: 140- 200 mg/dl LDL: <130 mg/dl	Cuantitativa continua	Razón	mg/dl
BUN nitrógeno ureico en sangre	Cantidad de nitrógeno circulando en forma de urea en el torrente sanguíneo	Toxina urémica que se eleva en la falla renal crónica. Parámetros normales 6-20 mg/dl	Cuantitativa continua	Razón	mg/dl
Creatinina en	Creatinina es el	Parámetro	Cuantitativa	Razón	mg/dl

sangre	<p>resultado de la degradación de la creatina, que es un componente de los músculos. La creatinina puede ser transformada en ATP que es una fuente de alta energía para las células. La producción de creatinina depende de la modificación de la masa muscular, los niveles suelen ser muy estables.</p>	<p>bioquímico que se incrementa al presentarse falla renal crónica y sirve para establecer el funcionamiento renal. Parámetros normales .6-1.1 mg/dl</p>	a continua		
Proteína C Reactiva	<p>La PCR es miembro de la clase de reactivos de fase aguda y su nivel aumenta dramáticamente durante los procesos inflamatorios que ocurren en el cuerpo. Este incremento se debe a un aumento en la concentración plasmática de IL-6, que es producida por macrófagos, células endoteliales y linfocitos T, como también lo hacen los adipocitos.</p>	<p>Indicador de procesos inflamatorios en concentraciones elevadas. Concentraciones normales 68-8200 ug/L</p>	Cuantitativa	Razón	mg/dl

Síntomas basales y al final del seguimiento	Son los malestares referidos por el paciente.	Los principales síntomas de los pacientes tanto gastrointestinales como los que se asocian a síndrome urémico son: diarrea, vomito,	Cualitativa	nominal	Presente=1 Ausente=0
Cuenta de microorganismos de la flora bacteriana intestinal	Es el número de bacterias pertenecientes a los principales grupos presentes en el intestino humano.	Número de lactobacilos, bifidobacterias como bacterias benéficas que favorecen en la disminución de toxinas urémicas y e.coli. como bacteria que incrementa la toxicidad urémica.	Cuantitativa	continua	Log 10
Adherencia al plan de alimentación	Se considera el porcentaje de adecuación ideal del 100% con una desviación estándar del 10%, al comparar las calorías y nutrientes consumidos en relación con los del plan de alimentación recomendable.	(Calorías consumidas/ calorías recomendables) x 100 (gr nutrientes consumidos/ gr nutrientes recomendables) x 100	Cuantitativa continua	continua	De 0% a 100%

9. Procedimientos para la recolección de la información:

Una vez reconocido un paciente potencial para el estudio, se le explicó a él y a un familiar la naturaleza y alcances del presente estudio, otorgándoles la oportunidad de que 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 *Bifidus Bacterium Bi-07* y *Rhamnosus NH001* e inulina de agave azul) o tratamiento, así como también, se le explicó

al paciente que tenía la libre decisión de ingresar al estudio y que no habría represalias en caso de rehusarse. Una vez que el paciente aceptaba ser integrante del estudio debía firmar tanto el paciente y/o un familiar responsable, el investigador y 2 testigos el consentimiento informado. Hasta ese momento se pudo iniciar la intervención, evaluación y realización de mediciones bioquímicas propias del estudio. La forma de consentimiento informado fué estructurada acorde con la Declaración de Helsinki, las disposiciones de la Secretaría de Salud en materia de investigación en humanos y los requerimientos del Comité de Investigación Biomédica en Humanos del Instituto.

A los pacientes incluidos se les realizó u otorgó:

A) Una evaluación del peso, talla e IMC.

B) Una toma de muestra para obtener concentraciones séricas de indoxil sulfato, p-cresol, nitrógeno uréico (BUN), creatinina (Cr), colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de baja y alta densidad (HDL y LDL), y PCR.

C) Un tratamiento dietético isocalórico (30 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 gel simbiótico.

E) El día de la inclusión se le pidió al paciente que recolectara sus heces fecales y tomara una muestra pequeña para depositarla en un contenedor con un disolvente propio para hacer el análisis de conteo de bacterias en heces.

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 dos sobres con gel (dosis de bacterias por sobre 1×10^{12}) el grupo experimental recibió dichos productos con bacterias probióticas *Bifidus Bacterium Bi-07* y *Rhamnosus N H001 e inulina de agav e a zul* y el grupo control lo recibió sin ningún probiótico, en forma de placebo. Cabe mencionar que tanto el producto con simbiótico como el placebo eran idénticos, es decir la misma presentación, la misma cantidad, color, y envase. La asignación entre el grupo placebo y grupo gel simbiótico se realizó 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 de los geles y al finalizar el estudio se dió a conocer la clave a los investigadores para analizar e interpretar los resultados.

Se dió seguimiento 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 de nuevo la evaluación del estado de nutrición y la toma de muestras incluyendo las mismas determinaciones bioquímicas basales.

Todos los pacientes fueron evaluados en la unidad metabólica del INCMyNSZ y se les dió seguimiento cada 2 semanas, con la finalidad de monitorear el apego al tratamiento tanto dietético, como al tratamiento con el simbiótico y el producto placebo. Para dicha evaluación cada paciente entregó un diario del consumo de alimentos de 15 días en cada visita y se corroboró con un recordatorio de 24 horas el día de visita al seguimiento. Así mismo se llevó una muestra de heces fecales para realizar un análisis de la flora bacteriana y conteo de bacterias, con la finalidad de evaluar el apego al gel simbiótico.

Todos los datos obtenidos durante el procedimiento, fueron recabados en hojas de recolección de datos. Una vez recabada la información se creó una base de datos en el programa Excel.

8. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN

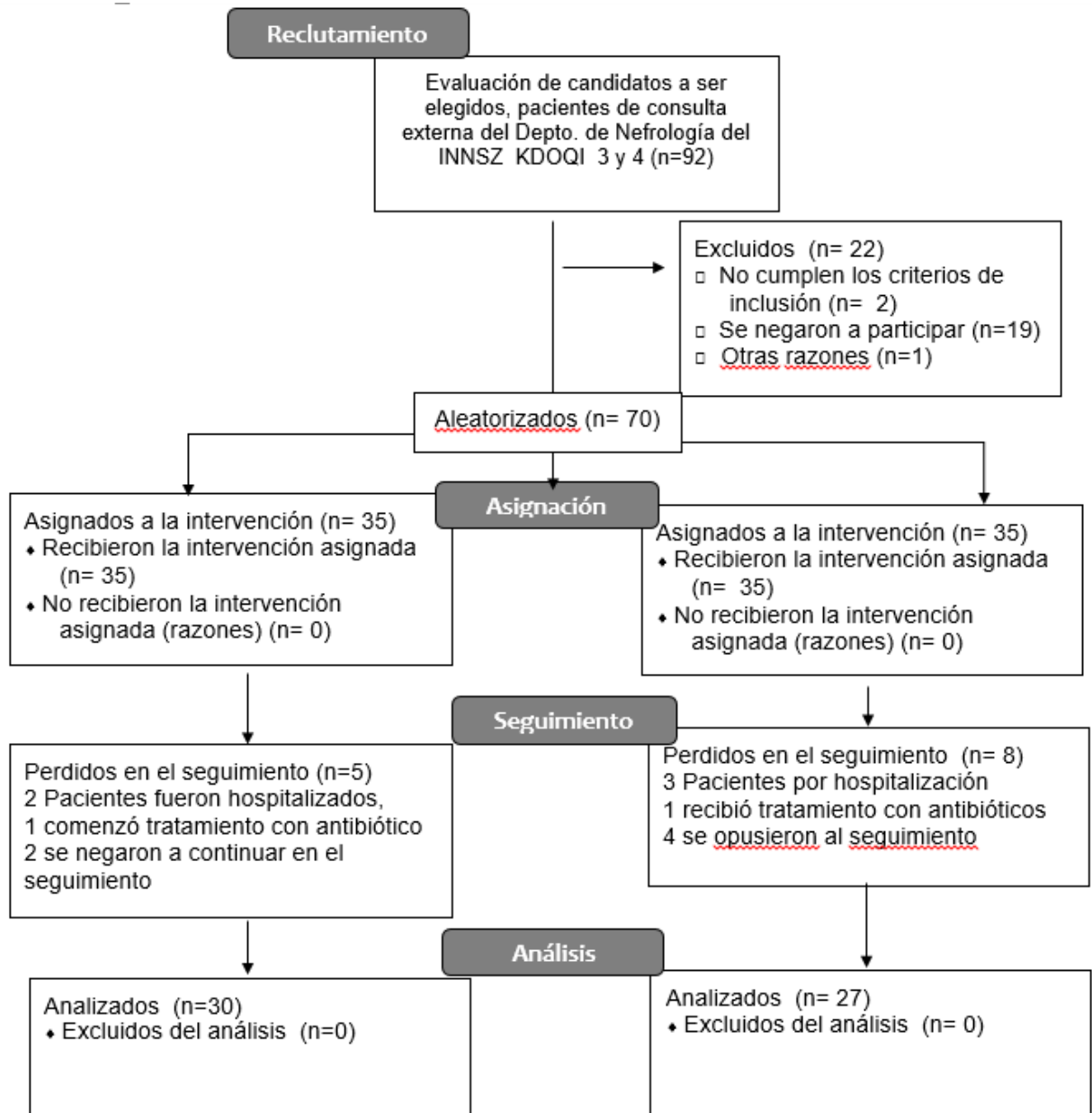
Los resultados se reportaron en medidas de tendencia central y de dispersión según la distribución de la variable, variables con distribución normal fueron reportadas en medias \pm desviación estándar y distribuciones no paramétricas en medianas y rango intercuartil. Las variables nominales fueron reportadas en porcentajes. Para conocer las diferencias entre los porcentajes de cambio se utilizó una prueba t en las variables con distribución normal y la prueba U de Mann Whitney para variables cuantitativas con distribución no paramétrica. Para conocer las diferencias en la frecuencia de la sintomatología representada en porcentajes tanto en la medición basal y en la medición final, se utilizó una prueba χ^2 .

Para conocer las diferencias en el mismo grupo de intervención (simbiótico o placebo) entre la medición basal vs la final se utilizó para variables cuantitativas con distribución normal la prueba t pareada y en las no paramétricas la prueba Wilcoxon, en cuanto a los porcentajes de las variables nominales se utilizó la prueba de Mc Nemar.

Se consideró significativa una $p < 0.05$, para poder realizar las pruebas estadísticas se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 20.

10. RESULTADOS

Flujo de pacientes



Reclutamiento

Se comenzó con el reclutamiento de pacientes en Abril del 2013, los pasos para reclutar a los pacientes fueron los siguientes:

1. Se pedían los registros de los pacientes que iban a asistir a consulta externa de nefrología con una semana de anticipación a la fecha de la consulta, esto con la finalidad de revisar los expedientes y resultados de análisis bioquímicos para saber si el paciente cubría los criterios de inclusión.
2. Una vez que se encontraba a algún paciente que cubría con los criterios de inclusión, el día de la consulta se le hacía la invitación a participar en el protocolo, si el paciente aceptaba dicha invitación se le programaba una cita para poder empezar la inclusión al protocolo.
3. El día que el paciente era citado se le daba a leer y se le explicaba el consentimiento informado, ya firmado el consentimiento se comenzaba con la metodología del protocolo.

Se reclutaron un total de 92 pacientes, de estos 2 personas no cumplieron los criterios de inclusión, 19 se negaron a participar, 1 no acudió a la cita programada. Solo 70 pacientes se incluyeron en el protocolo, el periodo de inclusión de pacientes fue durante el mes de Abril y Mayo de 2013, terminando el seguimiento de todos los pacientes en Julio del 2013

Fueron asignados aleatoriamente a los grupos; grupo experimental recibió el gel con la inulina y probióticos (gel simbiótico) y el grupo que recibió el placebo (gel placebo), quedando 35 pacientes en cada grupo.

Durante el seguimiento en el grupo placebo se perdieron 5 pacientes, 3 interrumpieron la intervención ya que 2 fueron hospitalizados y 1 comenzó tratamiento con antibióticos, el resto se negaron a continuar el seguimiento. En el grupo con el gel simbiótico se perdieron 8 pacientes durante el seguimiento 3 por hospitalizaciones 1 por tratamiento con antibióticos y 4 se opusieron al seguimiento por causas personales. Dicha distribución se puede observar en el diagrama de flujo de pacientes.

Resultados

A continuación se muestran las características generales de la población evaluada, así mismo se presentan las diferencias por grupo de intervención (grupo gel simbiótico y grupo placebo) Se puede observar que la población general es en su mayoría pertenece al sexo masculino, con presencia de sobrepeso y con una TFG que se sitúa en un estadio 3 según la clasificación de las guías KDOQI. En cuanto a la diferencia entre los grupos de intervención se puede observar que la edad y el IMC y el número de mujeres es mayor en el grupo placebo que en el grupo con gel simbiótico no así la TFG, sin embargo dichas diferencias no mostraron significancia, teniendo dos grupos en su medición basal muy similares (ver tabla 13).

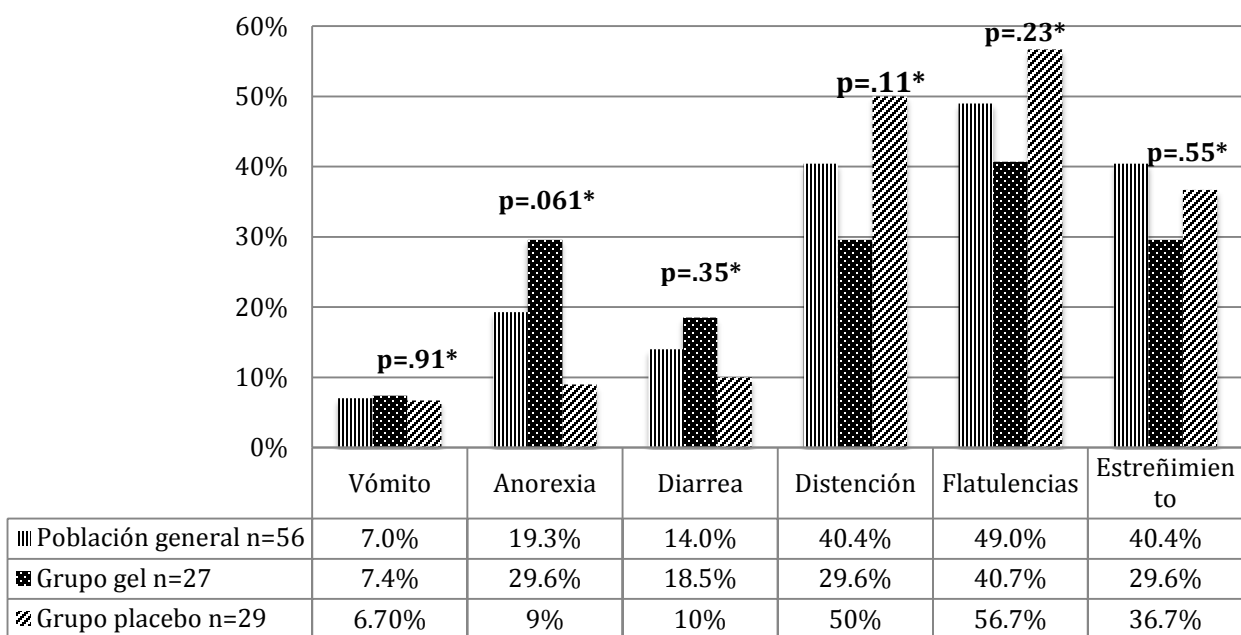
Tabla 13. Características generales de la población y diferencias entre mediciones basales por grupo

	Población total n=56 X±D.E Mediana (RIC)	Grupo simbiótico n=27 X±D.E Mediana (RIC)	Grupo placebo n=29 X±D.E Mediana (RIC)	p
Edad (años)	57.5 (40.2 –67.7)	61 (42 – 68)	57 (40 – 65.5)	0.87
Peso (kg)	72.4 ± 15.7	73.1 ± 15.2	71.9 ± 16.4	0.77
Talla (m.)	1.62 ± 0.1	1.65 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.06
IMC (kg/m ²)	27.4 ± 5.6	26.6 ± 4.8	28.0 ± 6.3	0.36
Sexo F/M	25/31	10/17	15/14	0.2
TFG (ml./min.)	40.4 ± 17.14	43.3 ±15.1	37.6 ± 18.6	0.22

En la tabla 14 se exponen los diferentes indicadores bioquímicos evaluados, siendo ambos grupos similares, ya que no se muestran diferencias estadísticamente significativas, a pesar de que el perfil de lípidos mostró cifras en las mediciones de tendencia central mayores en el grupo que recibió el gel simbiótico en comparación del grupo placebo.

Tabla 14. Indicadores bioquímicos evaluados en la población general y diferencias entre mediciones basales por grupo

	Población total n=56 X±D.E Mediana (RIC)	Grupo simbiótico n=27 X±D.E Mediana (RIC)	Grupo placebo n=29 X±D.E Mediana (RIC)	p
BUN (mg/dL)	38.1±16.8	37.8 ± 19.7	38.3± 13.9	0.9
Cr. (mg./dl.)	1.89 (1.5-2.4)	1.7(1.4-2.3)	1.9(1.6-3.1)	0.1
Colesterol (mg./dl.)	181 (150.7-205)	181(142 -207)	179(155 - 204)	0.9
Triglicéridos (mg./dl.)	161 (127-222)	173 (124 - 244)	160(129 - 216)	0.65
HDL (mg./dl.)	42 ± 35.5	45.37 ± 15.5	45.5 ± 12.1	0.96
LDL (mg./dl.)	100.8 ± 40.0	106.3 ± 47.0	100.8± 37.2	0.65
PCR (mg./dl.)	0.29 (.12-.62)	0.29(.12 - .61)	0.31 (.13 - .83)	0.71
Indoxil Sulfato (mg./L.)	3.7 (2.8-5.2)	3.4(2.5-5.1)	3.8 (2.9-5.2)	0.63
P-Cresol (mg./L.)	5.3 (3.8-9.8)	5.6(3.9 - 9.8)	4.7 (3.3 – 10.0)	0.53



*Diferencias entre grupo gel vs placebo

FIGURA 2. Sintomatología reportada en la medición basal tanto en la población general como la diferencia entre grupos

En la figura 2 se muestran las frecuencias de la sintomatología evaluada basalmente en la población general y las diferencias por grupos de intervención, Cabe destacar que vómito, diarrea y anorexia son mayores en el grupo que recibió el gel simbiótico en comparación de los síntomas como distención, flatulencias y estreñimiento que fueron

más prevalentes en el grupo que recibió el gel placebo, no obstante ningún síntoma mostró diferencias estadísticamente significativas con lo que se demostró que el comportamiento en la presencia de síntomas gastrointestinales es similar entre los grupos.

Para poder conocer la colonización de bacterias en el intestino, incrementando *lactobacillus* y *bi fidobacterium* era importante conocer el contenido basal de estas bacterias en heces de los pacientes, en la tabla 15 se muestran los resultados de la población en general así como las diferencias entre grupos, demostrando que al iniciar el estudio la cantidad de microorganismos analizados eran similar entre los grupos. Cabe mencionar que no fue posible evaluar todas las muestras de heces ya que muchos pacientes no lograron recolectar la cantidad suficiente para el análisis.

Tabla 15. Diferencias en los conteos de bacterias en heces mediciones basales

	Población general n=56 X ± D.E	Grupo simbiótico n=19 X±D.E	Grupo placebo n=14 X±D.E	p
Lactobacilos Log 10	7.67 ± 1.45	7.85 ± 1.48	7.47 ± 1.43	0.45
Bifidobacterias Log 10	7.75 ± 1.34	7.65 ± 1.38	7.87 ± 1.32	0.63
E. coli Log 10	6.60 ± 1.21	6.38 ± 1.21	6.93 ± 1.2	0.29

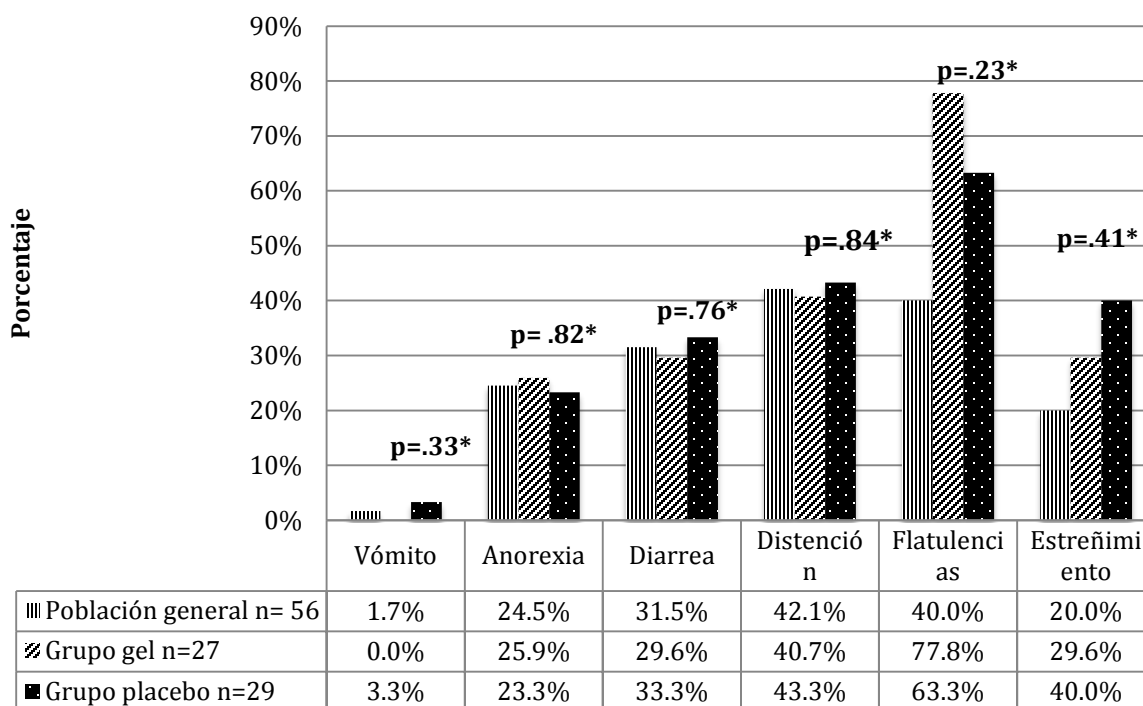
Al terminar el seguimiento se analizaron las diferentes variables entre grupos de intervención encontrando que en ninguna de estas hubo cambios estadísticamente significativos entre los grupos (ver tabla 16).

Tabla 16. Comparación entre grupos, mediciones finales

	Grupo simbiótico n=27 X±D.E Mediana (RIC)	Grupo placebo n=29 X±D.E Mediana (RIC)	p
Peso (kg)	73.0±15.3	71.4 ± 16.4	0.71
IMC (kg/m²)	26.6±4.6	27.9 ± 6.2	0.39
TFG (ml/min)	41.3±15.4	35.5 ± 18.2	0.22
BUN (mg/dL)	41.7±24.2	41.09 ± 16.8	0.90
Cr. (mg/dL)	2.0 ± 0.80	1.98 (1.6-3.3)	0.20
Colesterol (mg/dL)	179.2 ± 60.06	181.6±45.5	0.86
Triglicéridos (mg/dL)	185.2 ± 98.2	174.7±49.2	0.61
HDL (mg/dL)	45.0±13.7	47.4 ± 15.1	0.54

LDL (mg/dL)	90.8±30.9	89.8 ± 36.7	0.93
PCR (mg./dL)	0.29 (.08-.50)	0.21 (.10 -.54)	0.90
Indoxil Sulfato (mg/dL)	4.1±1.73	4.0 (3.1-5.2)	0.38
P-Cresol (mg/dL)	6.3 (4.1-11.7)	5.5(3.1-10.9)	0.82

En la valoración final de los síntomas, se observó que los síntomas como vómito diarrea, distensión y estreñimiento se presentaron en mayor porcentaje en el grupo placebo que en el grupo que recibió el gel simbiótico. En el caso de los síntomas como anorexia y flatulencias fueron más prevalentes en el grupo con el gel simbiótico, no obstante dichas diferencias no alcanzaron ser estadísticamente significativas, teniendo dos grupos similares en síntomas al final del seguimiento. (ver figura 3)



* Diferencias entre grupo gel vs placebo

FIGURA 3. Sintomatología reportada en la medición final tanto en la población general como la diferencia entre grupos

Se analizaron 3192 diarios de alimentos, los cuales eran reportados por los pacientes diariamente y los entregaban cada quince días al nutriólogo en las visitas de seguimiento, en dichos diarios se evaluó el contenido energético, gramos de proteínas, hidratos de carbono, lípidos, fibra y miligramos de sodio, fósforo y potasio, esto con la finalidad de corroborar que el paciente estuviese siguiendo la dieta estándar que se le dio a todos los pacientes del estudio la cual incluía 30 kcal/kg/peso y 0.8g.de proteína/kg/peso. En la tabla 17 se puede observar que no existieron diferencias estadísticamente significativas

entre los grupos en el consumo de energía, macronutrientes, micronutrientes y fibra en los grupos durante el seguimiento de ocho semanas de intervención.

Tabla 17. Comparación entre el consumo de macro y micronutrientes en los grupos a lo largo de las ocho semanas de intervención

	Población total n=56 X±D.E Mediana (RIC)	Grupo simbiótico n=27 X±D.E Mediana (RIC)	Grupo placebo n=29 X±D.E Mediana (RIC)	p
Energía (Kcal)	1413 ± 310.6	1483 ± 305.2	1349 ± 306.4	.10
Proteína gr./proteína /kg.	57.67 ± 13.7 .96 ± .22	60.68 ± 12.99 .98 ± .20	54.96 ± 13.98 .94 ± .25	.11 .51
Hidratos de carbono (gr.)	197.8 (168.3- 220.1)	200.0 (180.5 - 218.6)	191.8 (143.0 - 238.7)	.30
Lípidos (gr.)	47.2 (38.3-59.74)	55.8 (39.3-66.32)	44.38 (35.4 - 52.20)	.10
Fibra (gr.)	18.88 ± 6.61	19.28 ± 6.20	18.52 ± 7.05	.66
Na (mg)	2436 ± 916.3	2498 ± 771.6	2381 ± 875.4	.63
P (mg)	523 (397- 775.3)	555.6 (456.3-761)	507.5 (310.5-854.3)	.17
K (mg)	2082 ± 726	2168 ± 771.6	2004 ± 687.35	.40
Ca (mg)	799 ± 260.8	814.8 ± 186.26	785.2 ± 316.04	.67

Una vez evaluadas las diferencias en los grupos al final del seguimiento se analizaron los cambios de la medición basal vs la medición final dentro del mismo grupo, encontrando que en el grupo que recibió el gel simbiótico hubo un incremento estadísticamente significativo en las variables bioquímicas tales como creatinina, Indoxil sulfato y p-cresol, el nitrógeno ureico mostró una tendencia a la significancia incrementando su valor al final del seguimiento. En el grupo placebo se encontraron incrementos en colesterol, triglicéridos, HDL, indoxil sulfato y p-cresol, mostrando significancia estadística sólo los dos últimos (ver tabla 18).

Tabla 18. Comparación entre grupos mediciones basales vs finales

	Grupo Simbiótico n=27 X ± D.E Mediana (RIC) Basal	Grupo simbiótico n=27 X±D.E Mediana (RIC) Final	p	Grupo placebo n=29 X±D.E Mediana (RIC)Basal	Grupo placebo n=29 X±D.E Mediana (RIC)Final	p
Peso (kg)	73.1 ± 15.2	73.0±15.3	0.18	71.9 ± 16.4	71.4 ± 16.4	.70
IMC (kg/m²)	26.6 ± 4.8	26.6±4.6	0.21	28.0 ± 6.3	27.9 ± 6.2	.46
TFG (ml./min.)	43.3±15.1	41.3±15.4	0.16	37.6 ± 14.3	35.5 ± 18.2	.074
BUN (mg/dL)	37.8 ± 19.7	41.7±24.2	0.05	38.3± 13.9	41.09 ± 16.8	.27
Cr. (mg/dL)	1.96 ± .74	2.0± .80	.031	1.97(1.6-3.1)	1.98 (1.6-3.3)	.005
Colestero l (mg./dL)	181(142 -207)	179.2 ± 60.06	.09	179(155 - 204)	181.6±45.5	.97
Triglicérid os (mg/dL)	173 (124 - 244)	185.2 ±98.2	0.76	160(129 - 216)	174.7±49.2	.98
HDL (mg/dL)	45.37 ± 15.5	45.0±13.7	0.14	45.5 ± 12.1	47.4 ± 15.1	.75
LDL (mg/dL)	106.3 ± 47	90.8±30.9	0.54	100.8± 37.2	89.8 ± 36.7	.50
PCR (mg/dL)	.29(.12 - .61)	.29 (.08-.50)	0.56	.31 (.13 - .83)	.21 (.10 -.54)	.19
Indoxil Sulfato (mg/L)	3.9±1.54	4.1±1.73	.051	3.8 (2.9-5.2)	4.0 (3.1-5.2)	.019
P-Cresol (mg/L)	5.6(3.9 - 9.80)	6.3 (4.1-10.8)	.097	4.7(3.35-10)	5.5(3.1-10.9)	.005

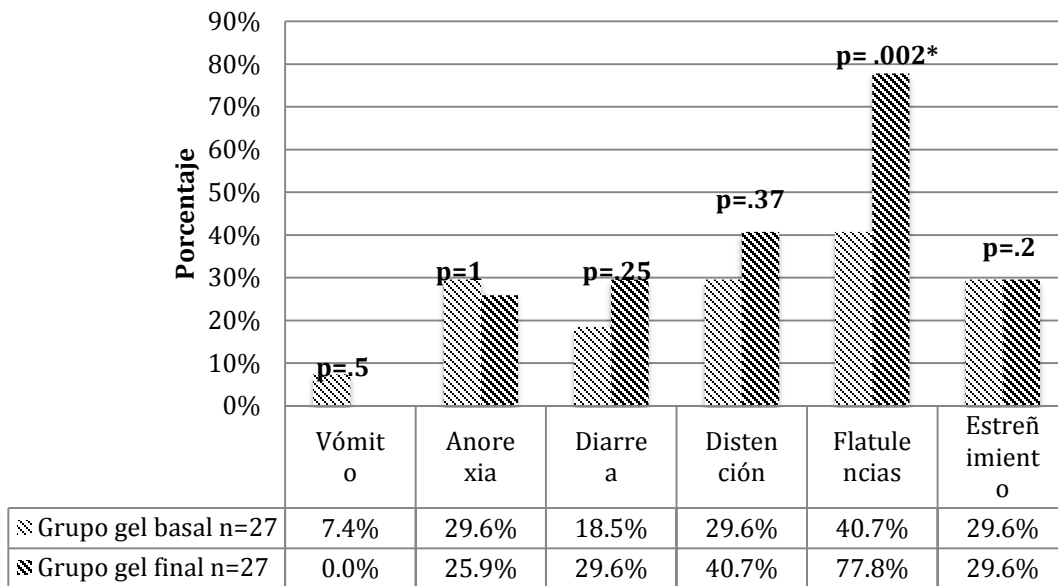


FIGURA 4. Comparación de síntomas entre grupo simbiótico y grupo placebo
 *Diferencias estadísticamente significativas p<0.05

Tras examinar los datos bioquímicos se realizó el análisis de la sintomatología por grupos, encontrando que los síntomas no cambiaron al final del seguimiento con excepción de la presencia de flatulencias el cual incremento significativamente en el grupo con el gel simbiótico (ver Figura 4), en el grupo placebo no hubo cambios estadísticamente significativos, sin embargo el aumento de diarrea presentó una tendencia a serlo (ver Figura 5).

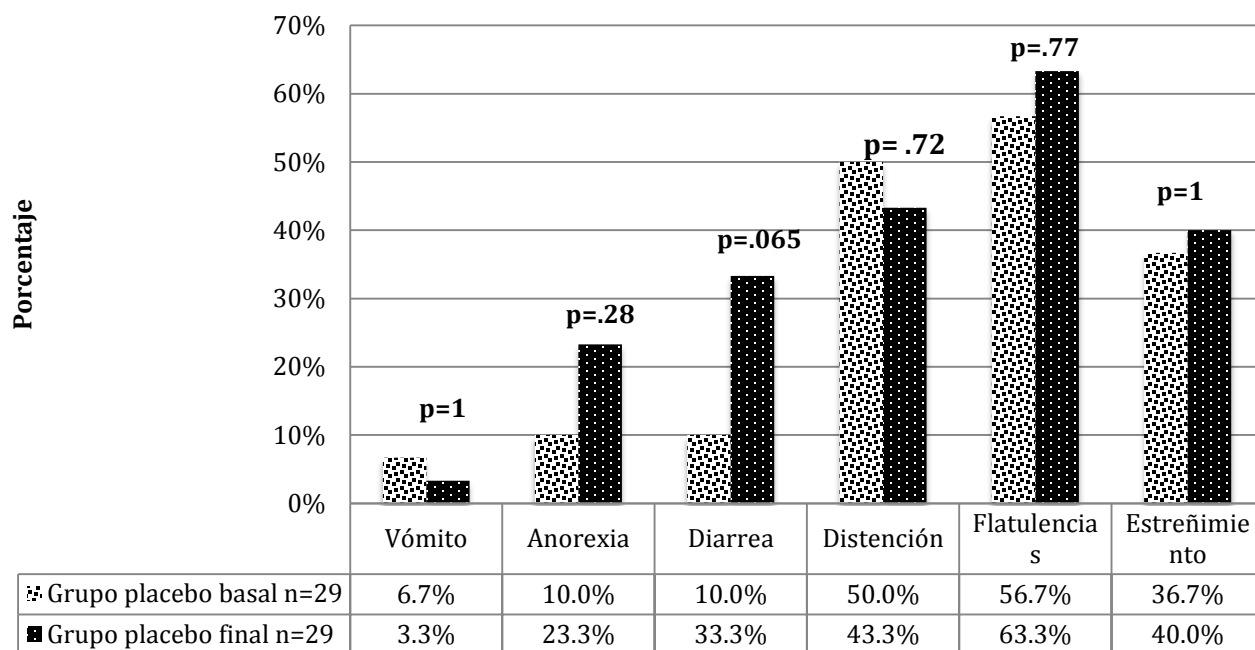


FIGURA 5. Cambios en sintomatología del grupo placebo

En la tabla 19 se presentan los conteos de bacterias en heces por grupos, en ellos se observa que no hubo diferencias estadísticas significativas en la evaluación basal en comparación con la final en ninguno de los grupos de intervención.

Tabla 19. Cambios en los conteos de bacterias en heces mediciones basales vs finales

	Grupo gel simbiótico n=27 X ± D.E Mediana (Rango) Basal	Grupo gel simbiótico n=27 X±D.E Mediana (Rango) Final	p	Grupo gel placebo n=29 X±D.E Mediana (Rango) Basal	Grupo gel placebo n=29 X±D.E Mediana (Rango) Final	p
Lactobacilos Log 10	8.03 ± 1.48	7.5 ± 2.15	.49	7.45 ± 1.43	7.75±1.11	.34
Bifidobacterias Log 10	7.65 ± 1.42	8.07 ± 1.00	.11	7.87 ± 1.32	7.84 ± 2.35	.96
E. coli Log 10	6.49 ±1.14	6.28 ±2.28	.63	7.19 ± 1.00	6.05 ±2.72	.35

Los conteos de bacterias no tuvieron ningún cambio, observando una nula colonización en el intestino.

Discusión

Se ha documentado que aproximadamente dos tercios de los sujetos con uremia asociada a enfermedades renales tienen alteraciones en la microbiota, mostrando anomalías y desequilibrio en la mucosa gastrointestinal. La mayoría de las alteraciones detectadas en estos pacientes ocurren a nivel del íleon y el colon donde juega un papel importante la microbiota.⁸¹

Las bacterias probióticas y principalmente los simbióticos pueden afectar el microbioma intestinal con diferentes mecanismos. Los probióticos son bacterias que forman parte del microbioma normal y estas se encuentran disminuidas en la ERC, existe un desequilibrio en las bacterias de tipo anaerobio como son la *Bifidobacterium sp* y anaerobio facultativo como los *Lactobacillus s p*. Estas especies bacterianas son incapaces de convertir aminoácidos aromáticos en p-cresol e indoxil sulfato, cuando se incrementa el número de estas bacterias se altera la disbiosis existente en pacientes con ERC y se liberan sustancias tóxicas para combatirla, tales como las bacteriocinas las cuales permiten corregir la disbiosis existente y activar la inmunidad adaptativa e innata.⁸²

Los prebióticos, por su parte, promueven el crecimiento de flora comensal no generadora de toxinas, incluyendo lactobacilos y bifidobacterias los cuales metabolizan selectivamente los oligosacáridos contenidos en el prebiótico.^{82,19,83} Además, los prebióticos evitan la adhesión de la mucosa de patógenos bacterianos promoviendo efectos inmunomoduladores a través de los ácidos grasos de cadena corta producidos por su metabolismo⁸². La hipótesis de que prebiótico y/o probiótico podría reducir la generación y la absorción de p-cresol e indoxil sulfato entre otras toxinas urémicas generadas intestinalmente se propuso hace mucho tiempo y se demostró por primera vez en sujetos normales. Sin embargo, como se señala en un reciente meta análisis, se han realizado pocos estudios en pacientes con ERC sin diálisis, dándole mayor peso a los estudios en pacientes en terapia sustitutiva.⁸⁴ En el presente estudio se evaluó un seguimiento de ocho semanas con un gel simbiótico con contenido de *Bifidobacterium Bi-07*, *Lactobacillus NH001* e inulina de agave azul a 56 pacientes con ERC en estadios KDOQI 3 y 4, siendo uno de los pocos estudios que forman parte de esta nueva línea de investigación. El problema con los estudios previos donde interviene algún tratamiento dialítico, es la dificultad para evaluar el efecto real que tiene el probiótico sin que el tratamiento dialítico intervenga, sin embargo la importancia de realizar este tipo de estudios en pacientes en ERC radica en el beneficio que se puede presentar al disminuir

la sintomatología de los pacientes, provocado por el incremento de las toxinas urémicas.

Actualmente existen más de 100 toxinas urémicas identificadas por el grupo EUTox, el cual es un grupo de trabajo de la "European Society of Artificial Organs" (ESAO) y aprobado por la "European Renal Association - European Dialysis Transplantation Association" (ERA- EDTA), que tiene como objetivo la identificación y caracterización de nuevas toxinas urémicas, así como el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos para el tratamiento de la ERC ⁸⁵. Dentro de la lista de toxinas urémicas de EUTox se encuentran tanto el indoxil sulfato como el p-cresol. El indoxil sulfato tiene su relevancia científica por ser una toxina urémica que se ha asociado con la presencia de inflamación y fibrosis intersticial renal, ambos procesos contribuyen a la progresión de la ERC⁸⁶, por otro lado en diversos estudios se ha demostrado que la toxina p-cresol tiene una relación con riesgo cardiovascular en pacientes con ERC ⁸⁷. Aunque aún falta justificar claramente cuál es la causa directa, la explicación que se le ha dado hasta ahora, es que esta toxina provoca un gran daño a las células endoteliales y promueve inflamación sistémica. En el estudio de estas dos toxinas es fundamental hablar del efecto que pueden ofrecer tanto probióticos como prebióticos en su desarrollo, ya que al ser generadas por bacterias intestinales estos dos componentes pueden ofrecer una solución en la disminución de la concentración en sangre. La evidencia científica que se tienen actualmente, hace mención sobre la disminución de toxinas urémicas que se ha logrado, al utilizar probióticos o prebióticos o ambos en un simbiótico en pacientes con ERC ya sea con terapia sustitutiva o sin terapia⁸⁴, sin embargo los resultados encontrados en este trabajo muestran un comportamiento en ambos grupos (placebo y simbiótico) muy similar entre sí. El patrón de comportamiento en los dos grupo es parecido al que se observa en el grupo placebo de otras investigaciones, ejemplo de ello es el estudio que realizó Takayama⁸⁸ donde se incrementaron las concentraciones de Indoxil sulfato, 4 mg/dl en cinco semanas en el grupo placebo. El comportamiento encontrado en este estudio probablemente se debe a que las bacterias Bifidus Bacterium Bi-07 y Rhamnosus NH001 no colonizaron eficazmente el intestino o bien el prebiótico utilizado, inulina de agave azul no fue suficiente para ayudar sinérgicamente a las bacterias en la colonización, dato que se corroboró en el conteo de bacterias en heces que tampoco mostró cambios importantes en la medición final con respecto a la basal tal y como se muestra en la tabla 19, por consiguiente no se observaron cambios en la disminución de la toxicidad urémica. Al analizar el resto de las variables en la medición basal vs la final en ambos grupos, no se encontraron cambios significativos ni en el perfil de lípidos, ni en

las concentraciones de PCR. En el grupo que recibió el simbiótico hubo un incremento en las concentraciones de creatinina, el cual podría haberse presentado por el nulo efecto del tratamiento y el comportamiento natural de la ERC, al igual que en el grupo placebo. Si bien en ninguno de los dos grupos se disminuyeron las toxinas p-cresol e indoxil sulfato, en el grupo donde se observan mayoritariamente incrementos estadísticamente significativos es en el grupo placebo, pudiendo haber ejercido una muy pequeña acción el prebiótico utilizado. Existen diferentes explicaciones que se pueden mencionar en los hallazgos encontrados en este trabajo, el primero es que las especies de bacterias utilizadas no han sido evaluadas en otros estudios en la disminución de toxinas, existe sólo un estudio experimental relacionado con enfermedad renal realizado por Wei y cols⁸⁹ donde evaluó el efecto de la *bifidobacterium* sp. Bi 07 sobre la disminución de traslocación bacteriana y microinflamación en ratas nefrectomizadas 5/6. Ya que la uremia se caracteriza por la traslocación bacteriana intestinal y ésta contribuye al desarrollo de microinflamación, Wei y cols evaluaron si existía una mejoría en la barrera intestinal y en la salud en general al utilizar probióticos. Ellos experimentaron con sesenta ratas Sprague-Dawley que fueron divididas en tres grupos incluyendo en cada grupo 20 ratas: grupo de tratamiento simulado, que experimentó solamente laparotomía, grupo con uremia sometido a nefrectomía 5/6, y grupo con uremia sometido a nefrectomía y administración intragástrica diaria de *B. animalis* subsp. Bi-07 durante 4 semanas. Al término del experimento, encontraron que el tratamiento con probióticos resultó en una disminución de la translocación bacteriana (20%). La permeabilidad intestinal, concentraciones de biomarcadores inflamatorios y las concentraciones de endotoxina en ratas urémicas fueron significativamente mayores que en el grupo de tratamiento “simulado”. Después del tratamiento con probióticos los biomarcadores inflamatorios disminuyeron significativamente. En conclusión: el probiótico *B. animalis* subsp. Bi-07 disminuye la microinflamación y mejora la barrera intestinal recuperando la integridad de la mucosa intestinal.

En cuanto a la bacteria *Lactobacillus* NH001 no existen estudios que se relacionen con la enfermedad renal y el uso de esta bacteria.

El segundo punto a discutir es que las cantidades de bacterias pudieron haber sido bajas para el efecto que se perseguía, si bien es cierto que existen pocos estudios que evalúan las diferentes dosis respuesta con probióticos, este tendría que ser un punto

indispensable al querer implementar una nueva bacteria para la disminución de toxinas. En el campo de la enfermedad renal crónica, existen pocos estudios sobre dosis, uno realizado por Taki y cols y otro por Miranda y cols. Taki K. y colaboradores estudiaron a 27 pacientes a los cuales dieron durante 12 semanas, diferentes dosis de probiótico, dando de la primera a la cuarta semana una dosis de 3×10^9 UFC, de la quinta a la octava semana 6×10^9 UFC y de la novena a la doceava semana 12×10^9 UFC, encontrando que la dosis más efectiva de bifidobacterias fue de 6×10^9 y que dichos microorganismos fueron capaces de reducir las concentraciones de indoxil sulfato de 164.4 ± 15 mmol/L a 149.6 ± 15.5 mmol/L ($p < 0.05$).

Por su parte Miranda y cols, estudiaron 30 pacientes en estadios 3 y 4 de la ERC, a un grupo se le asignó una dosis de 8×10^9 UFC y a otro grupo de 16×10^9 UFC de *Lactobacillus casei shirota*. El seguimiento fue durante ocho semanas y encontraron una disminución mayor al 10% en urea sanguínea en pacientes con la dosis de 16×10^9 con respecto a su medición basal 81.2 ± 18.8 mg/dL vs 70.95 ± 15.6 mg/dL . ($p < 0.05$)

El tercer punto a considerar es la cantidad y tipo de prebiótico a utilizar, ya que es sumamente importante que el prebiótico a utilizar actúe de manera sinérgica con la bacteria probiótica y para que esto suceda también es necesario conocer las cantidades suficientes que pueden llevar a este efecto. Así como la sinergia que pueden tener al juntarse

Y el cuarto punto a comentar es el medio en el que se conservaron las bacterias. Según García e Iruburú los tres objetivos que hay que alcanzar para conservar correctamente las cepas microbianas en los laboratorios de microbiología son: que el cultivo a conservar sea puro, evitando que se produzcan contaminaciones durante el proceso de conservación; que durante el tiempo de conservación sobrevivan al menos el 70-80% de las células, y por último, que estas células permanezcan genéticamente estables. Los dos primeros objetivos no son muy difíciles de conseguir cuando se conoce bien la técnica microbiológica, pero el tercero puede presentar dificultades, y este es el motivo por el cual existen varios métodos de conservación para los microorganismos, y ninguno de ellos es de utilización general. Los métodos de conservación a largo plazo, son los mejores porque en ellos se paraliza el crecimiento de las células microbianas, pero éstas no han muerto. Así se garantiza al máximo la estabilidad genética, por evitarse la aparición de

generaciones sucesivas. Aun así no se puede descartar algún cambio originado por el método preparatorio en sí mismo. Los métodos de conservación pertenecientes a este grupo son dos: Congelación y liofilización. En este estudio fue utilizado una nueva forma de “conservación”, se usó un producto en forma de bio-gel®, el cual fue creado con el propósito de que se “tratase de imitar la mucosa intestinal”. Para poder utilizar el gel se comprobó que los probióticos permanecieran vivos y activos durante todo el proceso y que en su tránsito a través del tracto digestivo se mantuviera viable la interacción biológicamente activa con el prebiótico; inulina de agave azul, (fructooligosacárido de la región de Jalisco). Pese a que existen estudios con resultados positivos en patologías gástricas como hepatitis e intestino neurogénico realizados con el biogel, no hay información suficiente que corrobore que es el mejor método de “conservación” o transportación de los probióticos y prebióticos. Por lo tanto es necesario seguir produciendo información que sustente que puede ser un método viable y que al ser viable también es la óptimo para pacientes con patologías renales.

En cuanto a los cambios en la sintomatología gastrointestinal, la administración del gel simbiótico no causó cambios significativos, salvo en el incremento de flatulencias, dichos resultados difieren con los encontrados por Nakabayashi et al. Donde al evaluar el simbiótico compuesto por *Lactobacillus casei* Shirota, *Bifidobacterium breve* y galactooligosacáridos en pacientes en HD no encontró ningún efecto, al valorar la frecuencia de la defecación, forma de las heces, dolor abdominal y flatulencias, sólo encontró un pequeño incremento en la cantidad de heces según la puntuación utilizada de 22.6, 18.0 (4.5–50.0) vs 25.6, 19.5 (8.9–51.0) $p=0.031$ ¹⁴ .

Por otro lado Viramontes et al. evaluaron un gel simbiótico con las mismas bacterias y prebióticos que se estudiaron en este trabajo, aunque la diferencia fue que Viramontes evaluó a 22 pacientes en hemodiálisis los cuales fueron asignados al azar al grupo de intervención (asesoramiento nutricional + gel simbiótica) y 20 pacientes fueron asignados al azar al grupo de control (asesoramiento nutricional más placebo), durante 2 meses de seguimiento. Después de un tratamiento de 2 meses, el grupo de intervención tuvo una reducción significativa en la prevalencia y los episodios mensuales de vómito, ardor de estómago, y dolor de estómago, así como una disminución significativa en la severidad de los síntomas evaluados mediante la escala de síntomas gastrointestinales (GIS). Las diferencias encontradas con el trabajo de Viramontes pueden estar dadas desde la forma de evaluar la sintomatología hasta la población estudiada, ya que ésta última utilizó la

escala de síntomas GIS, mientras que en nuestro estudio sólo se preguntó por la presencia o ausencia de síntomas como vómito, diarrea, anorexia, flatulencias, distensión y estreñimiento. Otra explicación a las diferencias encontradas entre los estudios puede deberse a las diferentes poblaciones estudiadas, porque Viramontes evaluó pacientes con hemodiálisis y en dicha población se manifiestan claramente los síntomas gastrointestinales, mientras que en la población con ERC sin terapia sustitutiva pueden estar o no presentes estos síntomas y ser poco notables los cambios que se presentan con una intervención con simbiótico. Es importante recalcar que la ineficacia del simbiótico que utilizamos en los síntomas gastrointestinales en la ERC también podría depender de los efectos opuestos que ocasionan los prebióticos y probióticos en conjunto o en el producto simbiótico. Mientras que los probióticos son conocidos en la disminución de síntomas gastrointestinales tales como flatulencias y dolor abdominal, los prebióticos pueden causar incremento en flatulencias y malestar intestinal en sujetos normales [27,28]. En el caso específico de los simbióticos, el prebiótico puede ser el que anule o revierta los efectos favorables del componente probiótico dependiendo de la dosis del prebiótico añadido [29]. Desafortunadamente, en la ERC no existen suficientes estudios comparativos sobre el efecto de simbiótico en los síntomas gastrointestinales.[30]

Con respecto al tratamiento dietético evaluado en el presente estudio, se encontró una muy buena adherencia en ambos grupos, lo que permitió tener mayor control sobre el efecto causado por el consumo de alimentos en específico de proteínas, sobre las concentraciones séricas de las toxinas urémicas analizadas.

Con los resultados obtenidos hasta este momento, se puede concluir que es necesario seguir estudiando los efectos, dosis y sinergismos entre bacterias y carbohidratos o ingredientes considerados prebióticos adecuadas para prevenir y ayudar a minimizar las concentraciones de toxinas urémicas así como la sintomatología del paciente con enfermedades renales, ya que aunque no se obtuvieron resultados positivos en el grupo que recibió el simbiótico, se observó el habitual deterioro no significativo de la función renal en ambos grupos

LIMITACIONES

Dentro de las limitaciones encontradas en el estudio se puede señalar la falta de investigación in-vitro con diferentes cepas para identificar el mejor efecto en la reducción de las toxinas estudiadas. Cabe mencionar que otro aspecto que pudo haber contribuido en los resultados es que el simbiótico utilizado tienen como vehículo de administración

un gel, el cual es una nueva tecnología que no ha sido usada en otros estudios, sólo se ha tenido antecedentes en la literatura con simbióticos administrados en polvo, liofilizados, productos lácteos y líquidos lo que puede garantizar un mayor número de bacterias vivas en el intestino, una nueva propuesta tendría que contemplar un estudio previo in-vitro e in vivo con diferentes cepas dirigidas a disminuir índoxil sulfato y p-cresol específicamente, además de un medio que permita asegurar que lleguen íntegras las bacterias al colon.

Otro punto importante a considerar es que si bien los estadios 3 y 4 de la enfermedad renal crónica no requieren una terapia sustitutiva, parece oportuno enfocarse a los efectos que pudiera presentar cada etapa y estudiarlos por separado, ya que muchos pacientes con estadio 4 pueden tener un progreso mucho más rápido de la enfermedad que los de una etapa previa.

CONCLUSIONES

Las concentraciones séricas de IS y PC se incrementaron significativamente en ambos grupos mientras que en el perfil de lípidos y la PCR no se encontraron cambios significativos posiblemente por un nulo efecto del simbiótico y la progresión habitual de la enfermedad renal. El simbiótico estudiado parece no tener el efecto esperado en la disminución de las toxinas urémicas y marcadores de inflamación analizados, ni en la mejora del perfil de lípidos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo de estudio fue evaluado por el Comité de Investigación Biomédica en Humanos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con registro NMM-517-11/12-1. Previa inclusión y asignación, todo candidato fue informado sobre los objetivos, desarrollo, riesgos y beneficios del estudio, y se solicitó firma de consentimiento informado. La forma de consentimiento informado se ha estructurado acorde con la Declaración de Helsinki, las disposiciones de la Secretaría de Salud en

materia de investigación en humanos y los requerimientos del Comité de Investigación Biomédica en Humanos del Instituto. VER ANEXO

10. FINANCIAMIENTO

Este proyecto fue financiado parcialmente por la empresa Kuragobiotek y More Pharma Corporation, otorgando el producto a investigar, el resto del financiamiento fue otorgado por el área de nutriología del departamento de nefrología y metabolismo mineral.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levey, A. S. *et al.* Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* **67**, 2089–2100 (2005).
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* **39**, S1–S26 (2002).
3. Walser, M. Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* **32**, 23–31 (1998).
4. Amato, D. *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. in *Kidney International, Supplement* **68**, (2005).
5. Barsoum, R. S. Chronic kidney disease in the developing world. *N. Engl. J. Med.* **354**, 997–999 (2006).
6. Barsoum, R. S. Overview: End-stage renal disease in the developing world. *Artif. Organs* **26**, 737–746 (2002).
7. Zhang, Q.-L. & Rothenbacher, D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* **8**, 117 (2008).
8. Garcia-Garcia, G. *et al.* Renal replacement therapy among disadvantaged populations in Mexico: A report from the Jalisco Dialysis and Transplant Registry (REDTJAL). in *Kidney International, Supplement* **68**, (2005).
9. National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes & Digestive & Kidney Disease, D. of K. U. & H. D. *USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (2011).
10. Hernando L, Aljama P, Arias M, Caramelo C, Egado J, L. S. *Nefrología clínica.* (2003).
11. Evans, P. D. & Taal, M. W. Epidemiology and causes of chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore).* **39**, 402–406 (2011).
12. Ross, R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* **340**, 115–126 (1999).

13. Methe, H. & Weis, M. Atherogenesis and inflammation--was Virchow right? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **22**, 1823–1827 (2007).
14. Ramirez, R. *et al.* Microinflammation induces endothelial damage in hemodialysis patients: the role of convective transport. *Kidney Int.* **72**, 108–113 (2007).
15. Kang, J. Y. The gastrointestinal tract in uremia. *Digestive Diseases and Sciences* **38**, 257–268 (1993).
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.* **57**, 824–32 (2013).
17. Stenvinkel, P. Endothelial dysfunction and inflammation-is there a link? *Nephrol. Dial. Transplant* **16**, 1968–71 (2001).
18. M, C. J. G. *Inflamación en diálisis. Nefrología* **7**, (Sociedad Española de Nefrología, 2012).
19. Roberfroid, M. B. Prebiotics: preferential substrates for specific germs? *Am. J. Clin. Nutr.* **73**, 406S–409S (2001).
20. Gibson, G. R. & Roberfroid, M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.* **125**, 1401–1412 (1995).
21. Andersson, H. *et al.* *Health effects of probiotics and prebiotics A literature review on human studies. 2001* (2001). at <http://www.foodandnutritionresearch.net/index.php/fnr/article/view/1790/1697>
22. Scientific concepts of functional foods in Europe. Consensus document. *Br. J. Nutr.* **81 Suppl 1**, S1–27 (1999).
23. Castro, L. Á. & Rovetto, C. de. Probióticos: utilidad clínica. *Colomb. Med.* **37**, 308–314 (2006).
24. Vitela, M. R. T. *Flora intestinal, probióticos y salud.* (Universidad de Guadalajara, Laboratorio de microbiología Sanitaria, Investigación y Análisis Externos, 1999).
25. Senok, A. C., Ismaeel, A. Y. & Botta, G. A. Probiotics: Facts and myths. *Clinical Microbiology and Infection* **11**, 958–966 (2005).
26. Stanton, C. *et al.* Market potential for probiotics. in *American Journal of Clinical Nutrition* **73**, (2001).
27. Reig, A. de las C. & Anesto, J. Prebióticos y probióticos, una relación beneficiosa. *Rev. Cuba. Aliment Nutr* **16**, 63–68 (2002).

28. Reid, G., Jass, J., Sebulsky, M. T. & McCormick, J. K. Potential Uses of Probiotics in Clinical Practice. *Clinical Microbiology Reviews* **16**, 658–672 (2003).
29. 09-13-95 NORMA Oficial Mexicana NOM-111-SSA1-1994, Bienes y servicios. at <<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/111ssa14.html>>
30. Lenoir-Wijnkoop, I. *et al.* Probiotic and prebiotic influence beyond the intestinal tract. *Nutr. Rev.* **65**, 469–489 (2007).
31. Parvez, S., Malik, K. A., Ah Kang, S. & Kim, H. Y. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *Journal of Applied Microbiology* **100**, 1171–1185 (2006).
32. Simon, G. L. & Gorbach, S. L. The human intestinal microflora. *Dig. Dis. Sci.* **31**, 147S–162S (1986).
33. Walker, W. A., Goulet, O., Morelli, L. & Antoine, J. M. Progress in the science of probiotics: From cellular microbiology and applied immunology to clinical nutrition. *European Journal of Nutrition* **45**, 1–18 (2006).
34. Fric, P. Probiotics and prebiotics — renaissance of a therapeutic principle. *Central European Journal of Medicine* **2**, 237–270 (2007).
35. Isolauri, E. Probiotics in human disease. in *American Journal of Clinical Nutrition* **73**, (2001).
36. Martínez-Cócera, C. & Mesa del Castillo Payá, M. Probióticos: ¿fantasía o realidad? *An. Med. Interna* **22**, 5–6 (2005).
37. Picard, C. *et al.* Review article: Bifidobacteria as probiotic agents - Physiological effects and clinical benefits. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* **22**, 495–512 (2005).
38. Briczinski, E. P. *et al.* Strain-specific genotyping of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* by using single-nucleotide polymorphisms, insertions, and deletions. *Appl. Environ. Microbiol.* **75**, 7501–8 (2009).
39. Mitsuoka, T. Intestinal flora and human health. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* **5**, 2–9 (1996).
40. Meile, L. *et al.* *Bifidobacterium lactis* sp. nov., a Moderately Oxygen Tolerant Species Isolated from Fermented Milk. *Systematic and Applied Microbiology* **20**, 57–64 (1997).
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.* **54**, 1137–43 (2004).

42. Ventura, M. & Zink, R. Rapid identification, differentiation, and proposed new taxonomic classification of *Bifidobacterium lactis*. *Appl. Environ. Microbiol.* **68**, 6429–6434 (2002).
43. Engelbrekton, A. L. *et al.* Analysis of treatment effects on the microbial ecology of the human intestine. *FEMS Microbiol. Ecol.* **57**, 239–250 (2006).
44. Schrezenmeir, J. *et al.* Benefits of oral supplementation with and without synbiotics in young children with acute bacterial infections. *Clinical pediatrics* **43**, (2004).
45. Ruiz-Palacios, G. *et al.* FEEDING OF A PROBIOTIC FOR THE PREVENTION OF COMMUNITY-ACQUIRED DIARRHEA IN YOUNG MEXICAN CHILDREN. † 1089. *Pediatr. Res.* **39**, 184–184 (1996).
46. GASSER, F. SAFETY OF LACTIC ACID BACTERIA AND THEIR OCCURRENCE IN HUMAN CLINICAL INFECTIONS. *BULL. INST. PASTEUR* **92**, 45–67 (1994).
47. Candela, M. *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.* **125**, 286–292 (2008).
48. Candela, M. *et al.* Real-time PCR quantification of bacterial adhesion to Caco-2 cells: Competition between bifidobacteria and enteropathogens. *Res. Microbiol.* **156**, 887–895 (2005).
49. Foligne, B. *et al.* Correlation between in vitro and in vivo immunomodulatory properties of lactic acid bacteria. *World J. Gastroenterol.* **13**, 236–243 (2007).
50. Ahrné, S. *et al.* Lactobacilli in the intestinal microbiota of Swedish infants. *Microbes Infect.* **7**, 1256–1262 (2005).
51. Ishibashi, N. & Yamazaki, S. Probiotics and safety. in *American Journal of Clinical Nutrition* **73**, (2001).
52. Hammerman, C., Bin-Nun, A. & Kaplan, M. Safety of probiotics: comparison of two popular strains. *BMJ* **333**, 1006–1008 (2006).
53. Simenhoff, M. L. & Dunn, S. R. Altered gut Flora in uremia. *J. Ren. Nutr.* **6**, 68–74 (1996).
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* **15**, 77–80 (2005).
55. Ranganathan, N. *et al.* Probiotic amelioration of azotemia in 5/6th nephrectomized Sprague-Dawley rats. *ScientificWorldJournal.* **5**, 652–60 (2005).

56. Ranganathan, N. *et al.* In vitro and in vivo assessment of intractintestinal bacteriotherapy in chronic kidney disease. *ASAIO J.* **52**, 70–9 (2006).
57. Chow, K. M., Liu, Z. C., Prakash, S. & Chang, T. M. S. Free and microencapsulated Lactobacillus and effects of metabolic induction on urea removal. *Artif. Cells. Blood Substit. Immobil. Biotechnol.* **31**, 425–434 (2003).
58. O'Loughlin JA, Bruder JM, L. M. 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* **10**, 1446–55 (2004).
59. Miranda Alatríste, P. V., Urbina Arronte, R., Gómez Espinosa, C. O. & Espinosa Cuevas, M. D. L. Á. Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure. *Nutr. Hosp.* **29**, 582–90 (2014).
60. Lavie CJ, M. R. V. in *Cardiovascular Drug Therapy* (ed. Messerli, F. H.) 1061–1067 (Saunders, 1996).
61. Glasscock, R. J. Uremic Toxins: What Are They? An Integrated Overview of Pathobiology and Classification. *J. Ren. Nutr.* **18**, 2–6 (2008).
62. Dealler, S. F., Hawkey, P. M. & Millar, M. R. Enzymatic degradation of urinary indoxyl sulfate by *Providencia stuartii* and *Klebsiella pneumoniae* causes the purple urine bag syndrome. *J. Clin. Microbiol.* **26**, 2152–2156 (1988).
63. Oliveira Fuster, G. & González-Molero, I. Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. *Nutr. Hosp.* **22**, 26–34
64. Cherbut, C. Inulin and oligofructose in the dietary fibre concept. *Br. J. Nutr.* **87 Suppl 2**, S159–S162 (2002).
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.* **66**, 186–189 (2009).
66. Moshfegh, A. J., Friday, J. E., Goldman, J. P. & Ahuja, J. K. Presence of inulin and oligofructose in the diets of Americans. *J. Nutr.* **129**, 1407S–111S (1999).
67. Ramirez, A. Evaluación del efecto prebiótico del aguamiel de maguey (*Agave salmiana*) en *Lactobacillus delbrueckii subsp bulgaricus*. (Instituto Politecnico Nacional, 2009).
68. Younes, H., Garleb, K., Behr, S., Rémésy, C. & Demigné, C. Fermentable fibers or oligosaccharides reduce urinary nitrogen excretion by increasing urea disposal in the rat cecum. *J. Nutr.* **125**, 1010–1016 (1995).
69. Kaur, N. & Gupta, A. K. Applications of inulin and oligofructose in health and nutrition. *J. Biosci.* **27**, 703–714 (2002).

70. Younes, H. *et al.* Fermentable carbohydrate supplementation alters nitrogen excretion in chronic renal failure. *J. Ren. Nutr.* **16**, 67–74 (2006).
71. Rafter, J. *et al.* Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *Am. J. Clin. Nutr.* **85**, 488–496 (2007).
72. Furrie, E. *et al.* Synbiotic therapy (Bifidobacterium longum/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut* **54**, 242–9 (2005).
73. Chermesh, I. *et al.* Failure of synbiotic 2000 to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease. *Dig. Dis. Sci.* **52**, 385–389 (2007).
74. Liu, Q. *et al.* Synbiotic Modulation of Gut Flora: Effect on Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis. *Hepatology* **39**, 1441–1449 (2004).
75. Nakabayashi, I. *et al.* Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients: A preliminary study. *Nephrol. Dial. Transplant.* **26**, 1094–1098 (2011).
76. WHO. *World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life World Health Organization. Agricultural Economics* (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* 1–18 (2014). at <<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#>>
78. Guida, B. *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.* **24**, 1043–1049 (2014).
79. Lin, C.-J. *et al.* p-Cresylsulfate and indoxyl sulfate level at different stages of chronic kidney disease. *J. Clin. Lab. Anal.* **25**, 191–7 (2011).
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.* **41**, S142–S145 (2003).
81. Cecilia, A., Gisholt, G., Vanessa, P. & Alatríste, M. Utilidad de los probióticos en la enfermedad renal : nuevas aplicaciones. *Nutr. Clínica* **11**, 25–34 (2008).
82. Saulnier, D. M. A., Spinler, J. K., Gibson, G. R. & Versalovic, J. Mechanisms of probiosis and prebiosis: considerations for enhanced functional foods. *Curr. Opin. Biotechnol.* **20**, 135–41 (2009).

83. De Preter, V. *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.* **292**, G358–68 (2007).
84. Rossi, M., Klein, K., Johnson, D. W. & Campbell, K. L. Pre-, pro-, and synbiotics: Do they have a role in reducing uremic toxins? a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Nephrology* **2012**, (2012).
85. Vanholder, R. *et al.* Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int.* **63**, 1934–43 (2003).
86. Duranton, F. *et al.* Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. *J. Am. Soc. Nephrol.* **23**, 1258–70 (2012).
87. Meijers, B. K. I. *et al.* p-Cresyl sulfate and indoxyl sulfate in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **4**, 1932–8 (2009).
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.* **41**, S142–5 (2003).
89. Wei, M. *et al.* Probiotic Bifidobacterium animalis subsp. lactis Bi-07 alleviates bacterial translocation and ameliorates microinflammation in experimental uraemia. *Nephrology (Carlton)*. **19**, 500–6 (2014).

ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El Área de Nutriología del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral ha iniciado un estudio denominado **“Efecto de un gel con bacterias probióticas BIFIDOBACTERIUM BI-07 Y LACTOBACILLUS RHAMNOSUS NH001 SOBRE CONCENTRACIONES SÉRICAS DE INDOXIL SULFATO Y P-CRESOL EN PACIENTES CON ERC ESTADIOS 3 Y 4.”**. Dicho protocolo tiene como objetivo conocer los efectos de una bifidobacteria y un lactobacilo en pacientes con enfermedad renal crónica en etapa prediálisis. Las características y especificaciones se describen en seguida. La enfermedad del riñón que usted presenta tiene múltiples complicaciones, la gran mayoría de estas complicaciones se dan por el aumento de toxinas que el riñón no puede eliminar, dos de estas toxinas, son el indoxil sulfato y p-cresol los cuales ocasionan una rápida progresión de la enfermedad renal, mayor riesgo de tener problemas cardiovasculares y un conjunto de síntomas como dolor de cabeza, náuseas, vomito, cansancio y falta de apetito.

En la enfermedad renal otras complicaciones que se presentan son el incremento de grasas conocidas como colesterol LDL (malo) y triglicéridos, también se ha observado que se elevan las concentraciones de una sustancia llamada proteína C reactiva la cual indica que hay un proceso de inflamación en el cuerpo, tanto el colesterol y triglicéridos elevados en la sangre como la inflamación, pueden causar enfermedades del corazón. Para poder controlar el incremento de estas sustancias, es necesario contar con medicamentos y con un plan de alimentación específico para usted.

Recientemente se han desarrollado productos con bacterias benéficas conocidas como probióticos, los cuales poseen la capacidad de generar un equilibrio entre las bacterias dañinas y no dañinas del intestino, y con ello ayudar a resolver algunos problemas digestivos, también se ha observado que estos probióticos tienen efectos positivos en la prevención y control de infecciones, diarreas y en cuanto a enfermedades del riñón se han visto buenos resultados en el control de litiasis renal, es decir aparición de piedras en el riñón.

El objetivo de este estudio, al que ha sido invitado a participar, consiste en determinar si un gel con probióticos le ayuda a disminuir las concentraciones en sangre de toxinas urémicas como indoxil sulfato y p- cresol y colesterol LDL, triglicéridos y proteína C reactiva en dos meses. Para lograr este objetivo, se requiere de su cooperación para seguir una dieta, consumir el gel con probióticos que nosotros le proporcionaremos, y asistir a consultas quincenales durante dos meses.

En cada visita, le haremos preguntas sobre su salud en general, se le pesara y medirá se le revisara su plan de alimentación y se le pedirá que diariamente apunte en un cuadernillo que nosotros le daremos, lo que está comiendo al día. Se le tomará una muestra de sangre para estudios de laboratorio en dos ocasiones, al inicio y al final del estudio. Se le pedirá

que recolecte sus heces para ser examinadas en tres ocasiones al inicio, a la mitad y al final del estudio.

Es importante mencionar que el gel con probióticos que se le otorgue puede o no contener probiótico, usted sabrá si lo contiene o no solo al finalizar el estudio, cabe señalar que tampoco ninguna de las personas que lo examine o consulte lo sabrá.

Las complicaciones que pueden presentarse durante el estudio son similares a las esperadas durante la evolución de su enfermedad. La obtención de muestras de sangre puede ocasionar moretones y dolor en el lugar de punción. El gel por contener bifidobacterias y lactobacilos, puede ocasionar excepcionalmente una infección. En caso de que esto suceda, y se documente que la causa es el gel en estudio, toda la atención que usted requiera correrá por cuenta del estudio. Se le proporcionarán los nombres y teléfonos de los investigadores para que usted pueda mantenerlos informados sobre la evolución de la enfermedad y la aparición de molestias o problemas en su salud.

Las consultas y exámenes de laboratorio realizados durante el estudio no tendrán ningún costo para usted. El producto con probióticos le será proporcionado en forma gratuita.

La información obtenida en este estudio tiene fines científicos y es completamente confidencial. No se mencionará su nombre en informes o publicaciones resultantes. Usted tiene la libertad de abandonar el estudio en cualquier momento, sin que esto afecte la calidad de su atención médica en el Instituto.

En caso de dudas acerca de este estudio, comunicarse con la Nut. Paola Miranda o la **Dra. Angeles Espinosa Cuevas en la Unidad Metabólica (3er piso de hospitalización) o al teléfono 54-87-09-00 extensión 3054.**

FIRMAS

Yo _____, he sido informado del estudio que se va a llevar a cabo en el que se me realizarán una serie de estudios para evaluar mi estado de nutrición y composición corporal.

Declaro que :

He leído la hoja informativa para el paciente

He podido hacer todas las preguntas que he considerado convenientes

He tenido respuestas a las preguntas que he planteado

Sé que mi participación en este estudio:

Es voluntaria

Puedo retirarla cuando quiera sin tener que dar explicaciones

Seré atendido completamente si aparecen efectos secundarios

Teniendo en cuenta todo lo expuesto, doy mi consentimiento para participar en el estudio en presencia de la Nut. Paola Miranda, como investigador principal del estudio.

Con la firma de consentimiento no renuncio a ninguno de los derechos legales que de otra manera tendría como participante en un estudio de investigación.

Nombre completo del paciente

Fecha

Firma

Nombre completo del investigador

Fecha

Firma

Nombre completo del 1er testigo

Fecha

Firma

Nombre completo del 2do testigo

Fecha

Firma

1