



**UNIVERSIDAD ESTATAL DE MILAGRO
FACULTAD DE SALUD Y SERVICIOS SOCIALES**

**TRABAJO DE TITULACIÓN DE GRADO PREVIO A LA
OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE LICENCIADA EN NUTRICIÓN
HUMANA
PROPUESTA PRÁCTICA DEL EXAMEN DE GRADO O DE FIN DE
CARRERA (DE CARÁCTER COMPLEXIVO)
INVESTIGACIÓN DOCUMENTAL**

**TEMA: COMPONENTES DE LA DIETA EN LA MICROBIOTA
INTESTINAL Y SU INFLUENCIA EN LA REDUCCIÓN DE
COMPLICACIONES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA**

Autores:

Srta. ANDRADE PARRALES YAMEL ODALIS

Srta. CARRASCO RODRÍGUEZ CAROLIN MAITE

Acompañante:

Mgtr. SOLÍS MANZANO ANGELICA MARÍA

**Milagro, Junio 2021
ECUADOR**

DERECHOS DE AUTOR

Ingeniero.

Fabrizio Guevara Viejó, PhD.

RECTOR

Universidad Estatal de Milagro

Presente.

Yo, ANDRADE PARRALES YAMEL ODALIS en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales de la propuesta práctica de la alternativa de Titulación – Examen Complexivo: Investigación Documental, modalidad presencial, mediante el presente documento, libre y voluntariamente procedo a hacer entrega de la Cesión de Derecho del Autor de la propuesta práctica realizado como requisito previo para la obtención de mi Título de Grado, como aporte a la Línea de Investigación **SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR HUMANO INTEGRAL**, de conformidad con el Art. 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, concedo a favor de la Universidad Estatal de Milagro una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Conservo a mi favor todos los derechos de autor sobre la obra, establecidos en la normativa citada.

Así mismo, autorizo a la Universidad Estatal de Milagro para que realice la digitalización y publicación de esta propuesta práctica en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

El autor declara que la obra objeto de la presente autorización es original en su forma de expresión y no infringe el derecho de autor de terceros, asumiendo la responsabilidad por cualquier reclamación que pudiera presentarse por esta causa y liberando a la Universidad de toda responsabilidad.

Milagro, 5 de Agosto del 2021



ANDRADE PARRALES YAMEL ODALIS

Autor 1

C.I: 0927441725

DERECHOS DE AUTOR

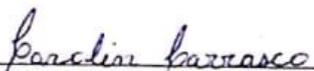
Ingeniero.
Fabricio Guevara Viejó, PhD.
RECTOR
Universidad Estatal de Milagro
Presente.

Yo, CARRASCO RODRÍGUEZ CAROLIN MAITE en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales de la propuesta práctica de la alternativa de Titulación – Examen Complexivo: Investigación Documental, modalidad presencial, mediante el presente documento, libre y voluntariamente procedo a hacer entrega de la Cesión de Derecho del Autor de la propuesta práctica realizado como requisito previo para la obtención de mi Título de Grado, como aporte a la Línea de Investigación SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR HUMANO INTEGRAL, de conformidad con el Art. 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, concedo a favor de la Universidad Estatal de Milagro una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Conservo a mi favor todos los derechos de autor sobre la obra, establecidos en la normativa citada.

Así mismo, autorizo a la Universidad Estatal de Milagro para que realice la digitalización y publicación de esta propuesta práctica en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

El autor declara que la obra objeto de la presente autorización es original en su forma de expresión y no infringe el derecho de autor de terceros, asumiendo la responsabilidad por cualquier reclamación que pudiera presentarse por esta causa y liberando a la Universidad de toda responsabilidad.

Milagro, 5 de Agosto del 2021



CARRASCO RODRÍGUEZ MAITE CARRASCO.

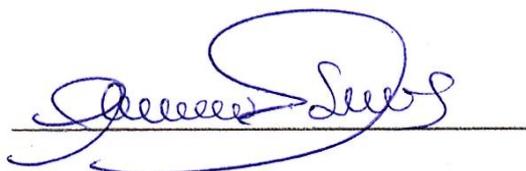
Autor 2

C.I: 0930040126

APROBACIÓN DEL TUTOR DE LA INVESTIGACIÓN DOCUMENTAL

Yo, SOLÍS MANZANO ANGELICA MARÍA en mi calidad de tutor de la Investigación Documental como Propuesta práctica del Examen de grado o de fin de carrera (de carácter complejo), elaborado por las estudiantes ANDRADE PARRALES YAMEL ODALIS y CARRASCO RODRÍGUEZ CAROLIN MAITE cuyo tema de trabajo de Titulación es **COMPONENTES DE LA DIETA EN LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SU INFLUENCIA EN LA REDUCCIÓN DE COMPLICACIONES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**, que aporta a la Línea de Investigación SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR HUMANO INTEGRAL previo a la obtención del Grado LICENCIADA EN NUTRICIÓN HUMANA; trabajo de titulación que consiste en una propuesta innovadora que contiene, como mínimo, una investigación exploratoria y diagnóstica, base conceptual, conclusiones y fuentes de consulta, considero que el mismo reúne los requisitos y méritos necesarios para ser sometido a la evaluación por parte del tribunal calificador que se designe, por lo que lo APRUEBO, a fin de que el trabajo sea habilitado para continuar con el proceso de titulación de la alternativa de del Examen de grado o de fin de carrera (de carácter complejo) de la Universidad Estatal de Milagro.

Milagro, 5 de Agosto 2021.



SOLIS MANZANO ANGELICA MARIA
Tutor
C.I: 1803864832

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL CALIFICADOR

El tribunal calificador constituido por:

Mgtr Solis Manzano Angélica Maria.

PhD Morejon Teran Yadira Alexandra.

Mgtr Vargas Olalla Vanessa Paulina

Luego de realizar la revisión de la Investigación Documental como propuesta práctica, previo a la obtención del título (o grado académico) de LICENCIADA EN NUTRICIÓN HUMANA presentado por la estudiante ANDRADE PARRALES YAMEL ODALIS

Con el tema de trabajo de Titulación: **COMPONENTES DE LA DIETA EN LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SU INFLUENCIA EN LA REDUCCION DE COMPLICACIONES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA .**

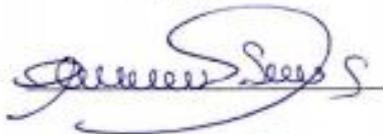
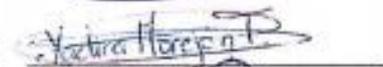
Otorga a la presente Investigación Documental como propuesta práctica, las siguientes calificaciones:

Investigación documental	1	1
Defensa oral	1	1
Total	1	1

Emite el siguiente veredicto: (aprobado/reprobado) _____

Fecha: 6 de Agosto 2021

Para constancia de lo actuado firman:

	Apellidos y Nombres			Firma
Presidente	Solis	Manzano	Angélica	
Secretario (a)	Morejon	Teran	Yadira	
Integrante	Vargas Olalla Vanessa Paulina			

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL CALIFICADOR

El tribunal calificador constituido por:

Mgtr Solis Manzano Angélica María.

PhD Morejon Teran Yadira Alexandra.

Mgtr Vargas Olalla Vanessa Paulina.

Luego de realizar la revisión de la Investigación Documental como propuesta práctica, previo a la obtención del título (o grado académico) de LICENCIADA EN NUTRICIÓN HUMANA presentado por la estudiante CARRASCO RODRÍGUEZ CAROLIN MAITE

Con el tema de trabajo de Titulación: **COMPONENTES DE LA DIETA EN LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SU INFLUENCIA EN LA REDUCCION DE COMPLICACIONES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA .**

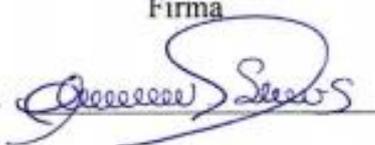
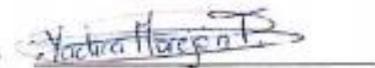
Otorga a la presente Investigación Documental como propuesta práctica, las siguientes calificaciones:

Investigación documental	[]
Defensa oral	[]
Total	[]

Emite el siguiente veredicto: (aprobado/reprobado) _____

Fecha: 6 de Agosto 2021

Para constancia de lo actuado firman:

	Apellidos y Nombres			Firma
Presidente	Solis	Manzano	Angélica	
Secretario (a)	Morejon	Teran	Yadira	
Integrante	Vargas Olalla Vanessa Paulina			

REVISION TESINA ENFERMEDAD RENAL Y MICROBIOTA

INFORME DE ORIGINALIDAD

6%	6%	2%	2%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	www.intranet.cij.gob.mx Fuente de Internet	1 %
2	www.medigraphic.com Fuente de Internet	1 %
3	Submitted to CONACYT Trabajo del estudiante	<1 %
4	www.researchgate.net Fuente de Internet	<1 %
5	www.inger.gob.mx Fuente de Internet	<1 %
6	edis.ifas.ufl.edu Fuente de Internet	<1 %
7	tesis.ucsm.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
8	www.coursehero.com Fuente de Internet	<1 %
9	dspace.unitru.edu.pe Fuente de Internet	<1 %

10	worldwidescience.org Fuente de Internet	<1 %
11	tdx.cat Fuente de Internet	<1 %
12	repositorio.ucv.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
13	Submitted to Unviersidad de Granada Trabajo del estudiante	<1 %
14	articulos.sld.cu Fuente de Internet	<1 %
15	idoc.pub Fuente de Internet	<1 %
16	www.scielo.edu.uy Fuente de Internet	<1 %
17	hdl.handle.net Fuente de Internet	<1 %
18	MARÍA ESTELA MATOS SEGURA. "Formulación y desarrollo de productos horneados libres de gluten a base de harina de arroz enriquecidos con proteínas.", Universitat Politecnica de Valencia, 2013 Publicación	<1 %
19	YOLANDA ARLETTE SANTACRUZ LOPEZ. "Influencia de la microbiota intestinal en la	<1 %

obesidad", Universitat Politecnica de Valencia, 2012

Publicación

20	cima.aemps.es Fuente de Internet	<1 %
21	mundodehoy.com Fuente de Internet	<1 %
22	docplayer.es Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 15 words

Excluir bibliografía

Activo

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres Janeth Parrales y Meliton Andrade, quienes desde niña han sido mi admiración y me han enseñado a superar cada obstáculo, quienes han sido mi apoyo en cada paso que he dado, los que siempre me inculcaron a ser una profesional, todo esto es por ellos y para ellos.

Andrade Parrales Yamel Odalis
AUTOR I

Dedico este trabajo de investigación A mis padres January Carrasco y Karina Rodríguez a quienes admiro por su integridad personal y el apoyo incondicional que me supieron brindar mediante el cual se hizo posible el desarrollo de este trabajo, al igual que mis estudios previos al título los cuales han fortalecido mi formación humana y como futura profesional.

Carolin Maite Carrasco Rodríguez
AUTOR II

AGRADECIMIENTO

Agradezco en primer lugar a Dios, a mis padres que son el pilar de mi vida y a todas aquellas personas que aportaron con un granito de arena para poder lograr esta meta, a todos mis docentes que estuvieron durante toda mi formación académica, gracias a ellos no solamente pude adquirir conocimientos extensos sobre mi carrera sino también me ayudaron a formar mi carácter para desenvolverme en mi vida profesional, y en especial a mi tutora de tesis Mgtr. Angélica Solís Manzano, que supo orientarnos en cada una de las interrogantes que se nos plantearon en esta etapa de nuestra carrera.

Andrade Parrales Yamel Odalis
AUTOR I

Agradezco primero a Dios por darme salud y vida y tener a mi familia a mi lado, a mis padres por permitirme la oportunidad de estudiar y finalizar todas mis etapas de estudiante, por su infinito amor y apoyo a lo largo de mi carrera universitaria y la confianza que depositaron en mí para mi desarrollo profesional. Agradezco también el apoyo de mi novio. A mis docentes por todo el esfuerzo que han realizado para poder impartir sus clases con respeto y mucha dedicación para permitir ser una excelente profesional. A mi tutora Mgtr. Angelica Solis Manzano orientarme en este último paso como estudiante y a mis amigas y compañeras de universidad y trabajo por darme el soporte en cada proyecto y en el desarrollo de mi tesis.

Carolin Maite Carrasco Rodríguez
AUTOR II

ÍNDICE GENERAL

Contenido

DERECHOS DE AUTOR	ii
DERECHOS DE AUTOR	iii
APROBACIÓN DEL TUTOR DE LA INVESTIGACIÓN DOCUMENTAL.....	iv
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL CALIFICADOR	v
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL CALIFICADOR	vi
.....	vii

10	worldwidescience.org Fuente de Internet	<1 %
11	tdx.cat Fuente de Internet	<1 %
12	repositorio.ucv.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
13	Submitted to Unviersidad de Granada Trabajo del estudiante	<1 %
14	articulos.sld.cu Fuente de Internet	<1 %
15	idoc.pub Fuente de Internet	<1 %
16	www.scielo.edu.uy Fuente de Internet	<1 %
17	hdl.handle.net Fuente de Internet	<1 %
18	MARÍA ESTELA MATOS SEGURA. "Formulación y desarrollo de productos horneados libres de gluten a base de harina de arroz enriquecidos con proteínas.", Universitat Politecnica de Valencia, 2013 Publicación	<1 %
19	YOLANDA ARLETTE SANTACRUZ LOPEZ. "Influencia de la microbiota intestinal en la	<1 %

.....viii	viii
DEDICATORIA	x

Andrade Parrales Yamel Odalis.....	x
AGRADECIMIENTO	xi
Andrade Parrales Yamel Odalis.....	xi
ÍNDICE GENERAL.....	xii
ÍNDICE DE TABLAS	xv
RESUMEN.....	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	5
MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL.....	8
2.1 ANTECEDENTES.....	8
2.2 FUNDAMENTO TEÓRICO	10
SOBRECARGA DE METABOLITOS: NEFROTOXINAS GENERADAS POR LA MICROBIOTA	10
2.4.1 pCS (p.cresil sulfato) y pCG (presión en el capilar glomerular).....	10
2.4.2 IS (indoxilsulfato) e IAA (ácido indol acético).....	12
2.4.3 TRIMETILAMINA (TMA)	14
2.5 COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA	14
2.6 AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD INTESTINAL Y DE LA INFLAMACIÓN	15
2.7 LA MICROFLORA INTESTINAL COMO CAUSA DE LA INFLAMACIÓN EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....	16
2.8 MICROBIOTA Y TOXINAS URÉMICAS DERIVADAS DEL INTESTINO EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....	16
Producción intestinal de toxinas urémicas	16
2.9 MICROBIOTA INTESTINAL EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS Y DIÁLISIS PERITONEAL	18
2.10 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA DISBIOSIS	19
3. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL.....	22
3.1 DIETA.....	22
3.2 FIBRA.....	22
3.2.1 CLASIFICACIÓN DE FIBRA.....	23
3.3 MICROBIOTA	23
3.4 PREBIÓTICOS.....	23
3.5 PROBIÓTICOS	23
3.6 SIMBIÓTICO	24
3.7 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)	24

3.3 DISBIOSIS	24
METODOLOGÍA	24
DESARROLLO DEL TEMA.....	27
CONCLUSIONES	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Estudios clínicos con probióticos en pacientes con ERC y sus efectos.....	21
---	----

COMPONENTES DE LA DIETA EN LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SU INFLUENCIA EN LA REDUCCION DE COMPLICACIONES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA .

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una enfermedad progresiva e irreversible, caracterizada por el deterioro de la función renal, que lleva al uso de terapia de reemplazo renal e incluso a la muerte. Entre sus complicaciones se encuentra la elevación de toxinas urémicas que lleva a un estado de disbiosis, que produce síntomas gastrointestinales, contribuyendo a un aumento de la morbilidad y mortalidad del paciente. Se han realizado estudios en diferentes países en pacientes con ERC que concluyen el beneficio de los probióticos para la reducción de ciertas toxinas urémicas. El presente estudio pretende realizar una revisión bibliográfica sobre los componentes de la dieta y su relación con la reducción de complicaciones en pacientes con ERC. La metodología aplicada tuvo un enfoque documental cualitativo, utilizando métodos teóricos como el análisis y la síntesis y empíricos como la triangulación de ideas. Al analizar el tipo de alimentación causante de la alteración de la microbiota una dieta rica en grasas saturadas y azúcares simples, promueven procesos inflamatorios en el organismo, problema para el cual se menciona a la nutrición del ser humano dentro del tratamiento no invasivo de la disbiosis, con un consumo dietario adecuado de carbohidratos complejos, fibra dietética, consumo de alimentos que favorecen la producción de ácidos grasos de cadena corta y una adecuada introducción de alimentos funcionales que son útiles para el restablecimiento en la homeostasis de la microbiota intestinal disminuyendo la sintomatología de la misma. La alimentación influye de manera significativa a la microbiota intestinal, siendo importante la intervención nutricional para fomentar el consumo de una dieta rica en vegetales, frutas, con correcto aporte de fibra y una adecuada introducción de alimentos funciones que contribuyan a la reducción de todo tipo de actividad inflamatoria del organismo y el correcto restablecimiento del ecosistema microbiano.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad renal crónica, disbiosis, toxinas, alimentos funcionales, microbiota.

DIETARY COMPONENTS IN THE INTESTINAL MICROBIOTA AND THEIR INFLUENCE ON THE REDUCTION OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a progressive and irreversible disease, characterized by impaired renal function, leading to the use of renal replacement therapy and even death. Among its complications there is an elevation of uremic toxins that leads to a state of dysbiosis, which produces gastrointestinal symptoms, contributing to an increase in morbidity and mortality in the patient. Studies have been carried out in different countries in patients with CKD that conclude the benefit of probiotics for the reduction of certain uremic toxins. The present study aims to carry out a bibliographic review of the components of the diet and their relationship with the reduction of complications in patients with CKD. The methodology applied had a qualitative documentary approach, using theoretical methods such as analysis and synthesis and empirical methods such as triangulation of ideas. When analyzing the type of food causing the alteration of the microbiota, a diet rich in saturated fats and simple sugars promotes inflammatory processes in the organism, a problem for which human nutrition is mentioned within the non-invasive treatment of dysbiosis, with an adequate dietary intake of complex carbohydrates, dietary fiber, consumption of foods that favor the production of short-chain fatty acids and an adequate introduction of functional foods that are useful for the restoration of the homeostasis of the intestinal microbiota, reducing its symptoms. Food has a significant influence on the intestinal microbiota, being important the nutritional intervention to promote the consumption of a diet rich in vegetables, fruits, with a correct contribution of fiber and an adequate introduction of functional foods that contribute to the reduction of all types of inflammatory activity of the organism and the correct restoration of the microbial ecosystem.

KEY WORDS: Chronic kidney disease, dysbiosis, toxins, functional foods, microbiota,

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud progresivo e irreversible que afecta a las funciones renales, dicha afección va en aumento a nivel mundial, el índice de población que sufre esta enfermedad supera el 10% de la población. En los países con menores ingresos la ERC presenta un mayor incremento, mientras que en las poblaciones en riesgo de desarrollarla (refiriéndonos a las personas con hipertensión arterial, síndrome metabólico y diabetes) supera el 50%. (M, y otros, 2018)

El ecosistema del intestino humano es muy complejo y alberga una comunidad bacteriana diversa y dinámica, que es de suma importancia para la salud del huésped, ya que la microbiota intestinal no tiene una simple relación de comensalidad con los seres humanos, sino que participa en una cooperación simbiótica mutualista que ofrece beneficios para todos los implicados. En condiciones normales, la composición y las funciones de la microbiota intestinal difieren según el estado fisiológico del huésped, con cambios importantes que tienen lugar ya antes de nacer; en el entorno pre y postnatal, los determinantes de la microbiota intestinal, como la edad gestacional, el tipo de parto y la lactancia, tienen efectos duraderos en el perfil de la microbiota intestinal durante años. (Mafra, Denise y otros, 2019)

El desequilibrio de la microbiota intestinal es común en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y se asocia con factores como el aumento de los niveles circulantes de toxinas urémicas derivadas del intestino, la inflamación y el estrés oxidativo, que están relacionados con la enfermedad cardiovascular y el aumento de la morbimortalidad. Se han propuesto diferentes estrategias nutricionales para modular la microbiota intestinal, y podrían utilizarse para reducir la disbiosis en la ERC. (Mafra, Denise y otros, 2019)

La flora intestinal también conocida como microbiota intestinal está influenciada por diferentes factores entre los que podemos mencionar la dieta, fármacos administrados, el sistema inmune y a la propia microbiota, pero la microbiota intestinal puede sufrir diferentes variaciones que pueden conllevar al deterioro y someter a un estado de desequilibrio; viéndose afectada por la pérdida de ciertas familias bacterianas que ejercen funciones concretas dentro del mismo (Guillermo Álvarez, Guarner, Requena, & Ascensión , 2008)

Hace más de un siglo se conoce que la microbiota intestinal tiene efectos beneficiosos para el organismo, el interés por el microbioma humano y su relación con la salud ha aumentado notablemente en los últimos años. Las investigaciones del Proyecto Microbioma Humano

estadounidense y del proyecto MetaHIT europeo han revolucionado el mundo de la ciencia y nos han confirmado que los humanos somos súper organismos, cuyo funcionamiento representa una amalgama de propiedades microbianas y humanas, y que muchas enfermedades son fruto de la pérdida de armonía entre nuestro genoma y el microbioma. (Álvarez, Guarner, Requena, & Ascensión , 2018).

Los probióticos tienen la capacidad de disminuir la formación y la propagación de bacterias dañinas, disminuyendo la producción de los desechos tóxicos, por eso el uso de probióticos en pacientes con ERC ayuda a disminuir la acumulación de toxinas urémicas evitando la inflamación y del estrés oxidativo. Entre otros efectos que poseen los probióticos está la producción de ácido láctico, el cual reduce el pH intestinal, volviéndolo ácido, inhibiendo así la multiplicación de las bacterias dañinas en el intestino (Montalvo Ramos, 2018),

Los nutrientes como las proteínas, las fibras, los probióticos y los simbióticos son determinantes para la composición de la microbiota intestinal, y compuestos bioactivos específicos como los polifenoles presentes en los frutos secos, las bayas y las frutas, y la curcumina, también pueden desempeñar un papel clave en este sentido. (Mafra, Denise y otros, 2019)

Actualmente, es de mucha importancia la utilización de los alimentos funcionales para corregir y prevenir de algún modo las posibles “disfunciones o alteraciones de la microbiota intestinal, mediante la utilización de agentes bioterapéuticos (prebióticos, probióticos y simbióticos), que han sido catalogados como productos nutracéuticos”; es decir, de origen natural, beneficiosos para la salud, con propiedades biológicas activas y capacidad preventiva y/o terapéutica. (Mariño García, Núñez Velázquez, & Barreto Penié).

CAPÍTULO 1

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) ha adquirido gran importancia en el mundo debido a que es una enfermedad progresiva e irreversible. La ERC lleva a un estado terminal caracterizado por una función renal deteriorada, que puede conducir al uso de terapias de sustitución renal e incluso la muerte. Según la Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) y la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH), esta enfermedad afecta a cerca de 10% de la población mundial. (RAMOS, 2020)

En América Latina y el Caribe, dos de cada tres personas mayores reportaron tener una de seis enfermedades crónicas frecuentes a esa edad (hipertensión, diabetes, cardiopatía, enfermedad cerebrovascular, artropatías o enfermedad pulmonar crónica) y dos de cada tres dijeron tener al menos dos factores de riesgo dentro de los tomados en cuenta (fumar, sobrepeso y la falta de actividad física rigurosa), según datos de la encuesta sobre Salud, Bienestar y Envejecimiento (SABE), dirigida por la OPS/OMS. (OMS)

El número de pacientes con insuficiencia renal en diálisis o trasplante renal aumentó en los Estados Unidos a más del doble en 15 años, llegando de 209 000 casos el año 1991 a 472 000 en el 2006. Un 13% de la población americana vive con cierto grado de enfermedad renal. En el año 2003, el costo de la enfermedad renal ascendió a 27 billones de dólares, unos 60 000 dólares anuales por paciente. En Puerto Rico, 4 000 pacientes requieren diálisis en la actualidad y más de 1000 ya han sido sometidos a una operación de trasplante renal. (CANGIANO, 2021)

En los pacientes diabéticos en particular, la hipertensión arterial es un factor importante predisponente para el daño renal. Esto ocurre hasta en un 75% de los pacientes con nefropatía diabética. En otras palabras, el paciente diabético hipertenso está más predispuesto a desarrollar insuficiencia renal. En los Estados Unidos, un 50% de los pacientes en diálisis tienen diabetes; en Puerto Rico, este grupo llega al 65%. (CANGIANO, 2021)

La obesidad puede por sí sola e independientemente de otras enfermedades o factores de riesgo producir un daño renal. Un 65% de la población americana está con sobrepeso o es obesa. Estas personas pueden desarrollar lesiones en el riñón que se manifiestan con un exceso de excreción de proteína en la orina y un descenso gradual de la función renal. (CANGIANO, 2021)

En México, según el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) la enfermedad renal crónica es una de las primeras 10 causas de mortalidad general en y representa una de las principales causas de atención en hospitalización y en los servicios de urgencias. Datos del 2014 del IMSS reportan una población de 59,754 pacientes en terapias sustitutivas, de los cuales 59% está en diálisis peritoneal y 41% en hemodiálisis. Además, se estima que el número de casos continuará en aumento y de ser así, para el año 2025 habrá cerca de 212 mil casos y se registrarán casi 160 mil muertes relacionadas a esta enfermedad. (RAMOS, 2020)

El Instituto Nacional de Estadística y Geografía INEGI, informa que, en 2018, la enfermedad renal crónica fue la causa número 10 de muerte en México, y según la más reciente Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018, 6.2 millones de mexicanos que viven con diabetes tiene daño renal en alguna de sus etapas. Esto, puede incrementar el número de personas con anemia en enfermedad renal crónica, pues la diabetes mal controlada puede afectar seriamente la función de los riñones. ((ENSANUT), 2018)

Al realizar actividad física, no fumar, llevar una dieta saludable, comer con poca sal y azúcar, chequearse regularmente la presión arterial se pueden prevenir la hipertensión y la diabetes tipo 2, si se padecen estas enfermedades, se deben mantener bajo control para evitar que lleven también a generar daños en los riñones. (OMS)

Los resultados de la Encuesta Nacional en Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT), las enfermedades no transmisibles (ENT) ocupan el primer lugar de muertes en el país con un 75% del total. La diabetes, las enfermedades cardiovasculares y la insuficiencia renal han superado al cáncer como principales entidades causales de defunción. (Guerrero, Ballesteros, López, & Santos, 2018)

La diabetes y la hipertensión, sumadas al envejecimiento, son los principales factores de riesgo para desarrollar la enfermedad renal crónica (ERC), que afecta a uno de cada diez adultos en el mundo. (OMS)

Según la última encuesta realizada por ENSANUT los ecuatorianos tienen una alta ingesta de harinas refinadas, productos ultra procesados, grasas trans y un bajo consumo de fibra, cereales, frutas, vegetales y hortalizas estos hábitos poco saludables en conjunto con la disbiosis van a favorecer el crecimiento de bacterias nocivas para el hospedador sobre las bacterias beneficiosas induciendo procesos patológicos tanto en el sistema digestivo como en el resto del cuerpo ya que en muchos casos el sistema inmune se encuentra deprimido. (ENSANUT)

Los costos de diálisis y trasplante consumen del 2 al 3% del presupuesto anual de atención médica en países de altos ingresos; gastado en menos del 0.03% de la población total de estos países. En los países de bajos y medianos ingresos, la mayoría de las personas con falla renal no tienen acceso suficiente a diálisis y trasplante de riñón que resultan ser una terapia para salvaguardar sus vidas. (worldkidneyday, 2020)

El presente trabajo tiene como finalidad revisar documentos científicos en las diferentes bases de datos que demuestren el efecto favorable de los componentes de la dieta (probióticos, prebióticos y simbióticos) en la microbiota intestinal de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), así como realizar una tabla para el consumo de probióticos, prebióticos y simbióticos en pacientes con insuficiencia renal crónica. Además, describir la importancia de conservar una microbiota saludable en pacientes con insuficiencia renal crónica.

La ingesta elevada de alimentos con bajo contenido de fibra dietética, y grupos que no sean simbióticos o probióticos supone un gran peligro para la composición de la microbiota intestinal que cuando se ve alterada produce efectos perjudiciales sobre la salud humana, uno de ellos es el aumento de toxinas urémicas de origen intestinal. (Hoces Martínez, Efecto de la ingesta elevada de fructuosa sobre las toxinas urémicas de origen intestinal, 2020). Por esta razón diferentes enfoques nutricionales han sido propuestos para el control de la microbiota intestinal con el objetivo de conseguir un posible beneficio para la reducción de la disbiosis en pacientes con ERC. Algunos nutrientes y otros componentes de la dieta como las proteínas, la fibra dietética, los probióticos y los simbióticos, son factores dietéticos muy importantes en relación con la composición de la microbiota intestinal. (Fundación Iberoamericana de nutrición (FINUT), 2019)

CAPÍTULO 2

MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

2.1 ANTECEDENTES

En las últimas décadas, América Latina (AL) ha experimentado profundos cambios demográficos y epidemiológicos que han condicionado un enorme aumento de la prevalencia e incidencia de las enfermedades crónicas no transmisibles. La enfermedad renal terminal ha aumentado constantemente su prevalencia e incidencia (478,2 y 168,7 pmp, respectivamente) y se perfila como un problema médico, social y económico devastador para los pacientes, las familias y los sistemas nacionales de salud. El desarrollo de modalidades exitosas de tratamiento sustitutivo renal ha puesto de relieve la amplia brecha existente en la atención sanitaria entre los países desarrollados y países en vías de desarrollo. La región de América Latina está compuesta por muchas naciones que tienen un trasfondo social y cultural común y que, sin embargo, presentan variaciones significativas en cuanto a la situación socioeconómica, las etnias y el desarrollo humano. Además, la región está experimentando una epidemia de diabetes mellitus tipo 2 y un crecimiento constante de la enfermedad renal terminal relacionada con la misma, que en la actualidad no es sostenible y será inasequible en la mayoría de los países (Correa & Cusumano, 2008).

(Koppe, Mafra, & Fouque, 2015) desarrolló un estudio realizado en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) sus objetivos fueron evaluar el efecto de la suplementación de probióticos en las concentraciones de toxinas urémicas y el impacto en la respuesta antiinflamatoria observando disminución en el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) y Lipopolisacárido (LPS) en 46 pacientes en diálisis peritoneal tras 6 meses de suplementación con *Bifidobacterium bifidum*, *B. catenulatum*, *B. longum* y *Lactobacillus plantarum*. Sus resultados fueron disminución de sulfato de indoxilo (IS) y

sulfato de p-cresilo (pCS) en plasma y de otras toxinas urémicas (dimetilamina y nitrosodimetilamina) respectivamente.

(D Vaziri, y otros, 2013) Los investigadores analizaron el ADN microbiano extraído de las muestras de heces de un grupo de pacientes con insuficiencia renal (casos) y otro grupo de de pacientes sanos (control), en donde encontraron marcadas diferencias entre unos 190 tipos de bacterias en el microbioma intestinal de los enfermos renales, donde se pudo visualizar que los productos de desecho ricos en nitrógeno -en particular la urea y el ácido úrico, que suelen ser excretados por los riñones- se acumulan en los fluidos corporales de los pacientes con insuficiencia renal, lo que provoca la liberación masiva de estos productos de desecho en el tracto gastrointestinal, favoreciendo el crecimiento y el dominio de especies microbianas que pueden utilizar estos compuestos, se ve agravado por las restricciones dietéticas de frutas y verduras, que contienen las fibras no digeribles de las que se alimentan los microbios intestinales favorables. Esto se debe a que las frutas y verduras contienen grandes cantidades de potasio, un mineral que normalmente es excretado por los riñones. En los casos de insuficiencia renal, los niveles de potasio son elevados, lo que aumenta el riesgo de paro cardíaco por lo que concluyó que el consumo de alimentos ricos en fibra y un mejor control de la uremia -una enfermedad común en la insuficiencia renal- mediante la dieta y la diálisis mejoran la composición de la microbiota intestinal y el bienestar de los pacientes.

(Xu, y otros, 2017) El estudio tuvo como objetivo investigar la microbiota intestinal y la concentración de trimetilamina-N-óxido (TMAO) en sangre en pacientes chinos con ERC y explorar las explicaciones subyacentes a través del experimento con animales. La mediana del nivel de TMAO en plasma fue de 30,33 $\mu\text{mol/L}$ en los pacientes con ERC, que fue significativamente mayor que la concentración de 2,08 $\mu\text{mol/L}$ medida en los controles sanos. La secuencia de próxima generación reveló una evidente disbiosis del microbioma intestinal en los pacientes con ERC, con una diversidad bacteriana reducida. Los pacientes con ERC tenían porcentajes más altos de patógenos oportunistas de gamma-Proteobacteria y porcentajes reducidos de microbios beneficiosos, como Roseburia, Coprococcus y Ruminococcaceae. El análisis en el software PICRUSt demostró que ocho genes implicados en el metabolismo de la colina, la betaína, la L-carnitina y la trimetilamina (TMA) estaban modificados en los pacientes con ERC. Además, transferimos muestras fecales de pacientes con ERC y de controles sanos a ratones C57BL/6 tratados con antibióticos y descubrimos que los ratones que recibieron microbios intestinales de los pacientes con ERC tenían niveles

de TMAO en plasma significativamente más altos y una composición de la microbiota intestinal diferente a la del grupo de ratones de comparación, se demostró que los pacientes con ERC tenían mayores niveles de TMAO en plasma debido a la contribución tanto de las funciones renales deterioradas como de la disbiosis de la microbiota intestinal.

2.2 FUNDAMENTO TEÓRICO

En la enfermedad renal crónica (ERC) y desde los estadios precoces se producen alteraciones de la microflora intestinal (disbiosis) de forma cuantitativa y cualitativa en su composición y actividades metabólicas, lo que constituye un tema candente e innovador en la literatura nefrológica y nutricional. Estos cambios incluyen alteraciones del tránsito intestinal, absorción de proteínas disminuida, tratamiento con hierro oral, uso frecuente de antibióticos y un bajo consumo de fibra dietética. (Claesson, y otros, 2011)

Todo ello contribuye a la inflamación sistémica y a la acumulación de toxinas urémicas absorbidas en el intestino y que se eliminan por el riñón, que pueden jugar un papel central en la fisiopatología de la aterosclerosis, así como en otras complicaciones asociadas a la ERC. (Claesson, y otros, 2011)

Los pacientes con ERC están polimedicados. Algunos fármacos frecuentemente prescritos a estos pacientes pueden alterar la microflora intestinal, especialmente los antibióticos, pero también otros que pueden enlentecer el tránsito intestinal, captadores del fósforo, resinas de intercambio iónico, o los suplementos de hierro, cuyo impacto sobre la microflora no es bien conocido. (Claesson, y otros, 2011)

SOBRECARGA DE METABOLITOS: NEFROTOXINAS GENERADAS POR LA MICROBIOTA

Las toxinas urémicas originadas en la microbiota que se han relacionado en estudios epidemiológicos y en estudios preclínicos de intervención con la progresión de la ERC incluyen la p.cresil sulfato (pCS) y la presión en el capilar glomerular (pCG), el IS y el IAA y el TMAO (Claesson, y otros, 2011).

2.4.1 pCS (p.cresil sulfato) y pCG (presión en el capilar glomerular)

El p-cresol es sintetizado por las bacterias anaerobias intestinales a partir de los aminoácidos dietéticos tirosina y fenilalanina. La posterior conjugación endógena con el sulfato en el hígado produce el pCS y la conjugación con el glucurónido en el enterocito produce la pCG, ambas normalmente excretadas en la orina a través de la secreción tubular. En los pacientes

con ERC G1-G5, la pCS total y la pCG se acumulan hasta niveles medios de 50 μM (IQR, 21-104) y 0,22 μM (IQR, 0,08-0,60), respectivamente, alcanzando en los pacientes individuales G5 valores de hasta 500 y 8 μM , respectivamente. Es decir, la pCS alcanza niveles alrededor de 200 veces superiores a la pCG. Con el avance de la ERC, la relación pCS/pCG disminuye y tanto un mayor p-cresol total (pCS+pCG) como una menor relación pCS/pCG se asocian de forma independiente a la mortalidad. Sin embargo, la mayor parte del pCS y de la pCG está unida a las proteínas y los niveles libres medios son 30 y 2 veces menores que los niveles totales, respectivamente (Claesson, y otros, 2011).

La pCS se ha asociado y puede contribuir a la mortalidad general, a la enfermedad cardiovascular y a la progresión de la ERC. Mientras que los efectos vasculares pueden llegar a afectar negativamente a la progresión de la ERC, la pCS también tiene efectos directos sobre las células renales, como se ha revisado recientemente. Concretamente, en las células tubulares proximales del riñón, el pCS es citotóxico y activa el estrés oxidativo y las respuestas proinflamatorias y profibróticas, al tiempo que disminuye los factores nefroprotectores como Klotho. La exposición a largo plazo (7 días) al pCS indujo la apoptosis en células de túbulo proximales humanos cultivados de forma dependiente de la concentración. Además, la exposición a corto plazo (3 h) a pCS promovió la expresión del receptor Fn14 de TWEAK, cooperó con TWEAK en la promoción de la muerte celular y aumentó la expresión de genes inflamatorios. Como era de esperar, la albúmina por sí sola fue citotóxica para las células tubulares proximales. Además, la albúmina también aumentó la respuesta inflamatoria a las concentraciones de pCS encontradas en la circulación de pacientes con ERC no sometidos a diálisis. Por el contrario, no se observaron acciones biológicas de la pCG sobre las respuestas inflamatorias de las células tubulares proximales humanas, ni sola ni en combinación con la pCS. El probenecid disminuyó la toxicidad inducida por la pCS en las células del túbulo proximal, lo que sugiere la necesidad de un transporte activo de la pCS al interior de las células para los efectos citotóxicos (Claesson, y otros, 2011).

Tanto la pCS como la pCG disminuyeron la función o la actividad de los transportadores de membrana de las células proximales. La pCS disminuyó la actividad de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 4 (MRP4/ABCC4) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP/ABCG2), mientras que la pCG sólo disminuyó la MRP4. Además, tanto la pCS como la pCG promovieron evidencias de transición epitelial a mesenquimal (EMT) y

la pCS promovió el daño tubular y la fibrosis renal in vivo. De hecho, la pCS activó el sistema renal-angiotensina in vivo y la fibrosis renal disminuyó con losartán (Claesson, y otros, 2011).

2.4.2 IS (indoxilsulfato) e IAA (ácido indol acético)

El IS es una pequeña molécula unida a proteínas. Las triptófanosas bacterianas del colon convierten el triptófano de la dieta en indol, que se absorbe en la circulación sistémica. El indol es metabolizado por el hígado para formar IS, que es eliminado por los riñones a través de la secreción tubular mediada por el transportador de aniones orgánicos OAT1 y OAT3. El IS total se acumula en la ERC hasta un valor total individual máximo de 1100 μM y un valor medio máximo de 211 μM , frente a 2 μM en los controles. Por el contrario, el IS libre es indetectable en los controles y los valores máximos en la ERC son de alrededor de 20 μM (Claesson, y otros, 2011).

El IS puede contribuir a la progresión de la enfermedad vascular y renal. Aunque los efectos vasculares pueden acabar repercutiendo negativamente en la progresión de la ERC, el IS también tiene efectos directos sobre las células renales, que han sido explorados más intensamente que los efectos nefrotóxicos de otras toxinas, como se ha revisado recientemente. En células tubulares cultivadas, se observaron cuatro efectos clave: aumento del estrés oxidativo, aumento de las respuestas inflamatorias (por ejemplo, secreción de quimioquinas) y profibróticas (por ejemplo, EMT, activación del sistema renal-angiotensina intrarrenal, aumento de los niveles y la actividad del TGF- β 1) y disminución de la expresión de factores nefroprotectores (por ejemplo, Klotho). Además, la administración de IS a ratas nefrectomizadas subtotalmente aceleró la fibrosis y la progresión de la ERC, al igual que su precursor indol. La inmunohistoquímica localizó el IS en los túbulos proximales y distales, que expresan OAT1 (túbulos proximales) y/o OAT3 (túbulos proximales y distales), lo que sugiere que la acumulación de IS en la uremia puede facilitar la sobrecarga de las células tubulares de la toxina. En este sentido, el IS disminuyó la viabilidad de las células tubulares proximales cultivadas de una manera dependiente de OAT1 y OAT3 y esto fue inhibido por el inhibidor de OAT probenecid. El probenecid se utiliza rutinariamente en la clínica para reducir la nefrotoxicidad del cidofovir al impedir la entrada en las células tubulares proximales, un efecto reproducible en las células cultivadas. Curiosamente, la cilastatina también disminuye la captación de IS por parte de las células tubulares, aunque no se ha explorado el efecto sobre la toxicidad. La cilastatina protege a las células tubulares

cultivadas y a los riñones in vivo de diversos agentes nefrotóxicos. La cilastatina también se utiliza clínicamente para prolongar la vida media de ciertos antibióticos β -lactámicos (como el imipenem) al disminuir la captación tubular. La IS también lesiona los podocitos, perturbando el citoesqueleto de actina, disminuyendo la expresión de genes específicos de los podocitos y modulando la respuesta inflamatoria en cultivo e in vivo y causando albuminuria (Claesson, y otros, 2011).

El IAA es una pequeña molécula unida a proteínas que también deriva del metabolismo del triptófano y se excreta en la orina por secreción tubular a través del transportador OAT1. Los niveles totales de IAA en suero aumentan en pacientes con ERC a medida que disminuye el FGe; la concentración urémica media es de unos 5 μ M y la más alta es de 50 μ M. En ratas nefrectomizadas subtotalmente, la ingesta oral de 125 mg/kg/día de IAA dio lugar a una mayor excreción de N-acetil- β -glucosaminidasa (NAG), un marcador de lesión tubular, una menor TFG y un mayor índice de esclerosis glomerular, lo que indica que un exceso de IAA sobre riñones previamente lesionados puede acelerar la progresión de la ERC. Sin embargo, hay menos información sobre las acciones de los AIA en las células renales cultivadas. En los túbulos proximales porcinos LLC-PK1, el IAA a una concentración de 250 μ M redujo la viabilidad principalmente a través de la inducción de la apoptosis. Sin embargo, esta concentración no se encuentra in vivo.

Tanto el IS como el IAA activan el factor de transcripción receptor de hidrocarburos de arilo (AhR), que regula la respuesta celular a los xenobióticos ambientales y promueve la inflamación vascular y el estrés oxidativo. En las concentraciones encontradas en la circulación de los pacientes con ERC, ambas moléculas aumentaron la expresión del factor tisular en las células endoteliales, las células musculares lisas vasculares y las células mononucleares de la sangre periférica, al aumentar su estabilidad a través de la señalización del AhR. El factor tisular es un iniciador de la coagulación y los antagonistas de los AhR se comportan como agentes antitrombóticos en el contexto de la ERC. Se han descrito otros efectos en las células endoteliales, como el estrés oxidativo y la disfunción. A este respecto, en células endoteliales humanas cultivadas, los AIA activaron una vía inflamatoria no genómica AhR/p38MAPK/NF- κ B que indujo la inflamación endotelial y el estrés oxidativo. Todavía se desconoce si la activación de AhR también es responsable de los efectos adversos sobre las células tubulares y los podocitos. Al menos algunas acciones del IS en las células

tubulares proximales, como la regulación a la baja del receptor Más, están efectivamente mediadas por el AhR (Claesson, y otros, 2011).

2.4.3 TRIMETILAMINA (TMA)

La TMAO se genera a partir de nutrientes que contienen trimetilamina (TMA) presentes en el marisco, o de la TMA liberada por la microbiota intestinal. Los precursores de la TMA en la dieta, como la colina, la fosfatidilcolina (lecitina) o la l-carnitina, son metabolizados por la microbiota intestinal para generar TMA. A continuación, la TMA es absorbida y metabolizada en el hígado por las monooxigenasas que contienen flavina (FMO1 y FMO3) para producir TMAO. El TMAO es finalmente eliminado principalmente por los riñones, excretándose en la orina en parte a través de la secreción de células tubulares que implican la captación por parte de los transportadores de cationes orgánicos (OCT) OCT1 y OCT2, así como de los transportadores de la familia de casetes de unión a ATP (ABC), incluyendo ABCG2 (BCRP) y ABCB1 (MDR1). La proteína 1 de extrusión de fármacos y toxinas (MATE1) contribuye a la translocación de TMAO a través de la membrana luminal de las células tubulares proximales (Castillo Rodriguez, y otros, 2018).

2.5 COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA

La reciente aparición de las técnicas de secuenciación de nueva generación ha contribuido en gran medida a demostrar que el cuerpo humano alberga más de 1000 grupos de bacterias (filos) a nivel de especie, pero la mayoría de las bacterias intestinales pertenecen a unos pocos filos. En los adultos, los Bacteroidetes y los Firmicutes suelen dominar el microbiota intestinal, mientras que las Actinobacterias, las Proteobacterias y los Verrucomicrobios están en una proporción considerablemente menor. Las arqueas metanogénicas (representadas por *Methanobrevibacter smithii*), los eucariotas (principalmente levaduras) y los virus (principalmente bacteriófagos) también son componentes de esta microbiota (Eckburg, y otros, 2005). En un trabajo reciente se han identificado tres enterotipos en el microbioma del intestino humano que difieren en especies y características funcionales (Arumugam, y otros, 2011). A pesar de la consistencia en la composición global, la microbiota intestinal parece ser muy variable entre los individuos a nivel de filotipos de especies; normalmente *Faecalibacterium prausnitzii* (*F. prausnitzii*), *Roseburia intestinalis*, *Bacteroides uniformis*, y especies de bifidobacterias y lactobacilos están presentes en la mayoría de las personas (Lozupone, Stombaugh, Gordon, Jansson, & Knight, 2012).

La colonización microbiana del intestino comienza en los bebés inmediatamente después del nacimiento. Los anaerobios facultativos, como las enterobacterias, los enterococos y los lactobacilos son los primeros colonizadores. Los microorganismos anaerobios, como *Bifidobacterium*, *Bacteroides* y *Clostridium*, se establecen gradualmente y contribuyen a una disminución progresiva de la proporción entre anaerobios facultativos y anaerobios estrictos con el tiempo (Arbolea, Solís, Fernández, de los Reyes-Gavilán, & Gueimonde, 2012). Alrededor de los 3 años de edad, la microbiota intestinal alcanza una composición y una diversidad similares a las de los adultos y permanece más o menos estable a lo largo del tiempo en la edad adulta. En la senectud aparecen nuevos cambios, y la microbiota de las personas mayores difiere del núcleo de la microbiota y de los niveles de diversidad de los adultos más jóvenes (Claesson, y otros, 2011).

2.6 AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD INTESTINAL Y DE LA INFLAMACIÓN

La ERC está asociada a la inflamación local y sistémica, La inflamación sistémica tiene tasa más alta de mortalidad. Entre los factores que generan la inflamación se encuentra la disminución del aclaramiento renal de citoquinas y mediadores inflamatorios. El tracto gastrointestinal se inflama en pacientes con ERC, por las toxinas urémicas liberadas por la microbiota esto suele ser por el aumento de la permeabilidad intestinal que permite el acceso de productos bacterianos a la circulación. (Claesson, y otros, 2011).

Se ha detectado ADN bacteriano circulante derivado del intestino en pacientes con ERC y se ha correlacionado con un aumento de la proteína C reactiva (PCR) y la interleucina-6 (IL-6) en plasma. Además, los niveles circulantes de endotoxina, que se deriva de la pared celular de las bacterias Gram negativas, se correlacionan con la gravedad de la inflamación sistémica en ausencia de infección. Aunque la mayoría de los estudios se han realizado en pacientes en diálisis y el ADN bacteriano circulante es más frecuente a medida que la ERC progresa, también se ha encontrado en la ERC sin diálisis (Claesson, y otros, 2011).

En los enterocitos cultivados, el plasma urémico disminuyó la resistencia eléctrica transepitelial, lo que denota un aumento de la permeabilidad epitelial. Esto se acompañó de reducciones significativas de la proteína de unión hermética epitelial transcelular (es decir, claudina-1 y oclusión) e intracelular (es decir, zonula occludens, ZO1). La urea se identificó como uno de los posibles impulsores de estos cambios. Además, el edema, la hipervolemia

o la isquemia pueden alterar la barrera epitelial. Por último, la alteración de la interacción fisiológica entre la microbiota y los enterocitos como resultado de una microbiota alterada o de una respuesta inmunitaria innata defectuosa a causa de la uremia, también puede dañar la barrera epitelial intestinal (Claesson, y otros, 2011).

2.7 LA MICROFLORA INTESTINAL COMO CAUSA DE LA INFLAMACIÓN EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En la enfermedad renal crónica (ERC), la disminución del aclaramiento de las citoquinas proinflamatorias se asocia con el desarrollo de estrés oxidativo e inflamación. Estos últimos son factores que contribuyen a la progresión de la enfermedad y sus complicaciones, como las enfermedades cardiovasculares, la caquexia y la anemia. El estrés oxidativo y la inflamación crónica estimulan el factor de transcripción la Vía del Factor Nuclear (NF- κ B), que es el regulador clave de las citocinas y quimiocinas proinflamatorias. El aumento de la permeabilidad de las barreras intestinales en los pacientes con ERC favorece la translocación de productos bacterianos de origen intestinal, como demuestra la presencia de fragmentos de ADN de patógenos intestinales circulantes (aeróbicos y anaeróbicos), tanto en pacientes en diferentes estadios de ERC como en tratamiento renal sustitutivo (Mafra & Fouque, 2015). El aumento de los productos bacterianos circulantes de origen intestinal activa la inmunidad innata, favorece el estado inflamatorio asociado a la ERC y, aumenta la incidencia de enfermedad cardiovascular y la mortalidad (Ramezani, y otros, 2016).

2.8 MICROBIOTA Y TOXINAS URÉMICAS DERIVADAS DEL INTESTINO EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Producción intestinal de toxinas urémicas

El origen de las toxinas urémicas en la ERC es múltiple. Cada vez se reconoce más la importancia de las toxinas generadas por el metabolismo microbiano intestinal (Wikoff, y otros, 2009). Aproximadamente 10 g de proteínas llegan al colon diariamente, donde son degradadas por las bacterias intestinales en metabolitos como amonio, aminas, tioles, fenoles e indoles. Estos productos de fermentación del colon se eliminan a través de las heces, aunque una parte es absorbida y eliminada por el riñón, por lo que se acumulan en la ERC (Shiizaki, y otros, 2006). En la ERC, las toxinas urémicas derivadas de la microflora intestinal son:

Fenoles e indoles: p-cresol y sulfato de indoxilo. Los fenoles incluyen p-cresol, p-cresil sulfato (PCS), p-cresil glucurónido, ácido fenilacético, fenil sulfato y fenol (Jourde-Chiche, y otros, 2009).

- **p-Cresol/sulfato de p-cresilo:** productos del metabolismo de la fenilalanina y la tirosina de las bacterias anaerobias intestinales. El p-Cresol se conjuga en la pared intestinal con el PCS y el glucurónido de p-cresilo en el hígado. El PCS es el principal metabolito circulante del p-cresol (Martinez, Recht, Hostetter, & Meyer, 2005).
- **Fenol:** deriva principalmente de la ingestión, del catabolismo de la tirosina por las bacterias intestinales, así como del consumo de tabaco.
- **Ácido fenilacético:** es el resultado de la degradación de la fenilalanina.

Entre los indoles se encuentran el sulfato de indoxilo (IS) y el ácido indolacético (Jourde-Chiche, y otros, 2009). Ambos se originan a partir de la degradación del triptófano por parte de las bacterias intestinales y posteriormente se sulfatan en el hígado hasta convertirse en IS. Los indoles y los fenoles son toxinas urémicas unidas a las proteínas (Vanholder, De Smet, Glorieux, Wanner, & Zidek, 2003).

Aminas y poliaminas: las aminas y poliaminas se generan a partir del metabolismo microbiano intestinal. Un aminoácido clínicamente relevante y de creciente interés es el N-óxido de trimetilamina (TMAO). El TMAO se produce por el metabolismo intestinal de aminas cuaternarias, como la colina/fosfatidilcolina, la betaína o la l-carnitina. La l-carnitina, presente en la carne roja, también induce la formación de TMAO y se asocia a un aumento de las enfermedades cardiovasculares (Koeth, y otros, 2013). Las fuentes dietéticas de TMAO son las carnes rojas, las carnes en general, las yemas de huevo, el hígado, los productos lácteos y el pescado de agua salada. En la ERC, la TMAO se acumula y sus niveles dependen de la filtración glomerular, pero su unión a las proteínas es baja, y se elimina bien con la diálisis.

Las poliaminas son cationes orgánicos que incluyen la cadaverina, la espermina, la espermidina y la putrescina. Proceden de la descarboxilación de la l-arginina, la l-ornitina o la lisina en el intestino. En los pacientes con ERC, la putrescina, la espermidina y la espermina están aumentadas en el suero (Saito, Takagi, & Chung, 1983). Se ha demostrado que estas moléculas interactúan con la insulina y las lipoproteínas, y contribuyen a la aceleración de la aterosclerosis junto con otros factores como la hipertrigliceridemia (Lutz, 1980).

2.9 MICROBIOTA INTESTINAL EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS Y DIÁLISIS PERITONEAL

Al sustituir la función excretora del riñón, la diálisis pretende eliminar el complejo de síntomas conocido como síndrome urémico. La hemodiálisis ha hecho posible la supervivencia de más de un millón de personas en todo el mundo que padecen una enfermedad renal terminal con función renal limitada o nula. A través de métodos metabolómicos, nuestros estudios anteriores indicaron que las toxinas urémicas y los productos de desecho en hemodiálisis eliminaron un gran número de metabolitos identificados y aún no identificados. El análisis de microarrays filogenéticos demostró que el microbioma intestinal de los pacientes de enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) con hemodiálisis y los comparó con los individuos sanos, mostrando un aumento de Proteobacterias (principalmente Gammaproteobacterias), Actinobacterias y Firmicutes (especialmente el subfilo Clostridia). Sin embargo, los pacientes en hemodiálisis mostraron mayores biomarcadores inflamatorios y toxinas urémicas que los pacientes sin diálisis. La interleucina-6 y el MCP-1, dos biomarcadores inflamatorios, se correlacionaron positivamente con el sulfato de indoxilo y el sulfato de p-cresilo. La reducción de los niveles de toxinas urémicas dio lugar a la disminución de la expresión de biomarcadores inflamatorios. Se comparó el microbioma intestinal de pacientes pediátricos sometidos a hemodiálisis con el de individuos sanos. Los Bacteroidetes aumentaron significativamente mientras que las Proteobacterias disminuyeron significativamente en los pacientes en hemodiálisis en comparación con los individuos sanos. Además, el análisis fecal demostró que los pacientes en diálisis mostraron un menor número de bacterias capaces de producir ácidos grasos de cadena corta (SCFA) butirato (Chen, y otros, 2019).

Un estudio describió una disminución de Firmicutes y Actinobacterias intestinales, especialmente *Bifidobacterium catenulatum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus plantarum* y *Lactobacillus paracasei* en pacientes en diálisis peritoneal. En general, los pacientes con ERC mostraron una menor colonización intestinal de especies de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. Por lo tanto, la reducción de las poblaciones y la diversidad de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en los pacientes en diálisis peritoneal se asociaron con varios efectos adversos. Los pacientes pediátricos en diálisis peritoneal mostraron una menor abundancia relativa de bacterias intestinales dentro de los Firmicutes y Actinobacterias, mientras que las Proteobacterias aumentaron significativamente. El aumento de las Proteobacterias (bacterias oxidantes del hierro) se asoció a la administración

de suplementos de hierro por vía oral en los pacientes en diálisis peritoneal. Además, los pacientes de diálisis peritoneal aumentaron la absorción intestinal de glucosa del dializado de diálisis peritoneal, lo que promovió las bacterias Enterobacteriaceae fermentadoras de la glucosa. Teniendo en cuenta la translocación de la microbiota intestinal a la cavidad peritoneal, se supuso que el aumento de Enterobacteriaceae era responsable del desarrollo de peritonitis en los pacientes en diálisis peritoneal, ya que la familia Enterobacteriaceae representaba hasta el 12% de todos los episodios de peritonitis en estos pacientes (Chen, y otros, 2019).

2.10 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA DISBIOSIS

En los últimos años hay un interés creciente por restaurar la simbiosis de la microflora intestinal en la ERC con el objetivo de reducir la generación de toxinas urémicas, el estrés oxidativo y la inflamación (Ramezani & Raj, 2014).

- a) **Dieta rica en fibra:** un consumo adecuado de fibra, en particular la fibra insoluble, puede ser útil para promover evacuación intestinal y prevenir el estreñimiento en personas con ERC, aumenta la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCS), lo que proporciona energía a la flora intestinal y permite que los aminoácidos que llegan al colon se incorporen a las proteínas bacterianas y sean excretados en lugar de ser fermentados en solutos urémicos. Además, los AGCS son utilizados como sustrato por la mucosa intestinal ayudando a mantener su funcionalidad e integridad. La fibra aumenta el tránsito intestinal reduciendo el tiempo de fermentación de los aminoácidos y mejora la composición de la microflora que reduce la producción de solutos indeseables. En los pacientes con ERC, existe una relación directa entre la relación proteína/fibra de la dieta y los niveles de PCS y de IS, por lo que una dieta con una relación proteína/fibra baja debería ser beneficiosa (Rossi, y otros, 2015). En sujetos sanos, una dieta vegetariana, en comparación con la dieta omnívora, reduce la generación de IS o PCS; este efecto se relacionó con el mayor contenido de fibra y el menor contenido de proteínas de la dieta vegetariana (Patel, Luo, Plummer, Hostetter, & Meyer, 2012). Una dieta muy baja en proteínas (0,3 g/kg de peso corporal/día) complementada con cetooanálogos de aminoácidos también reduce los niveles de IS en pacientes con ERC (Marzocco, y otros, 2013).

Recientemente se han explorado varias intervenciones terapéuticas para mejorar la disbiosis de la microflora intestinal, reducir la absorción de toxinas urémicas y el paso de endotoxinas desde la luz intestinal.

- b) **Prebióticos, probióticos y simbióticos:** la generación de toxinas urémicas podría reducirse aumentando selectivamente las bacterias sacarolíticas (que digieren la fibra alimentaria) y disminuyendo las bacterias proteolíticas (fermentadoras de proteínas y aminoácidos) en el colon. El principal regulador del metabolismo de las bacterias del colon es la disponibilidad de nutrientes y, concretamente, la tasa de carbohidratos fermentables frente al nitrógeno.

El almidón resistente reduce los niveles de IS en pacientes en hemodiálisis y reduce el PCS, pero no de forma significativa (Sirich, Plummer, Gardner, Hostetter, & Meyer, 2014). En un modelo de rata con ERC, una dieta rica en almidón resistente retrasó la progresión de la ERC y atenuó el estrés oxidativo y la inflamación. En la actualidad, un ensayo clínico aleatorio, cruzado, doble ciego y de fase 2 en pacientes con ERC en estadio 3b-4 está examinando el efecto de la suplementación de arabinosilano-oligosacáridos en los niveles plasmáticos de PCS y derivados indólicos, así como la excreción urinaria de estos compuestos y la resistencia a la insulina (Universitaire Ziekenhuizen Leuven, 2014).

El principal regulador del metabolismo de las bacterias del colon es la disponibilidad de nutrientes y, concretamente, la tasa de carbohidratos fermentables frente al nitrógeno.

Los prebióticos son componentes alimentarios no digeribles que, a través de la fermentación selectiva, permiten cambios específicos en la composición o la actividad de la microflora gastrointestinal, que son beneficiosos para la salud y el bienestar del huésped. Los prebióticos estimulan el crecimiento o la actividad de una o un número limitado de bacterias en el colon; pueden aumentar los carbohidratos fermentables frente al nitrógeno; incluyen la inulina, los fructooligosacáridos, los galactooligosacáridos, etc. La inulina enriquecida con oligofructosa reduce la generación de PCS y las concentraciones séricas en pacientes en hemodiálisis, pero no tiene ningún efecto sobre el IS (Meijers, De Preter, Verbeke, Vanrenterghem, & Evenepoel, 2010).

La eficacia de los probióticos para disminuir los niveles de toxinas urémicas y retrasar la progresión de la ERC se ha investigado en modelos in vitro, modelos animales y en pacientes con ERC. Sin embargo, hasta la fecha, no existen estudios de intervención de calidad a gran escala ni estudios sobre eventos clínicos que respalden su uso generalizado. Sólo existen pequeños estudios, la mayoría de los cuales, (Hida, y otros, 1996) pero no todos, observan una disminución de los niveles de toxinas urémicas. La administración de *Bifidobacterium longum* en cápsulas entéricas a pacientes con ERC tuvo efectos mínimos sobre la progresión de la enfermedad en pacientes con ERC (Hida, y otros, 1996) (Ando , y otros, 2003). Sin

embargo, un ensayo aleatorizado y a doble ciego en pacientes en diálisis peritoneal observó una reducción significativa de los niveles de endotoxinas y citoquinas proinflamatorias en suero, un aumento de los niveles de IL-10 en suero y la conservación de la función renal residual tras 6 meses de tratamiento con un probiótico (Wang, y otros, 2015) (Tabla 1).

Tabla 1 Estudios clínicos con probióticos en pacientes con ERC y sus efectos.

PROBIÓTICO	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS
Lebenin	Observacional, pacientes en HD (n=25), 4 semanas	↓ Indicar en heces y suero ↓ p-Cresol en heces
Lactobacillus acidophilus	Observacional, pacientes en HD (n=8)	↓ Dimetilamina ↓ Nitrosodimetilamina
Bifidobacterium longum JCM008	No aleatorizado, controlado con placebo. Pacientes en HD (n=22), 5 semanas	↓ Sulfato de indoxilo
Bifidobacterium longum	Observacional, pacientes con ERC (n=27), 6 meses	Reducción de la progresión de la ERC en pacientes con Cr \geq 4mg/dl o P \geq 4mg/dl
Bifidobacterium longum	No aleatorizado, controlado con placebo. Pacientes en HD (n=27), 12 semanas	↓ Sulfato de indoxilo, homocisteína y triglicéridos
Lactobacillus acidophilus KB31, Streptococcus thermophilus KB27, Bifidobacterium longum KB35	Aleatorio, doble ciego, cruzado, controlado con placebo. Pacientes con ERC 3-4 (n=16), 6 meses	BUN Ácido úrico ↑ Calidad de vida
Lactobacillus acidophilus KB31, Streptococcus thermophilus KB27, Bifidobacterium longum KB35	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Pacientes con ERC 3-4 (n=46), 6 meses	BUN ↑ Calidad de vida Seguro

Lactobacillus casei shirota	Aleatorio, controlado con placebo, pacientes con ERC 3-4 (n=30), 8 semanas	↓ Urea
Bifidobacterium bifidum A218, Bifidobacterium catenulatum A302, Bifidobacterium longum A101, Lactobacillus plantarum A87	Aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, pacientes en EP (n=39), 6 meses	↓ TNF- α , IL-5, IL-6 y endotoxina ↑ IL-10 Preservación residual de la función renal
Renadyl	Aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, pacientes en HD (n=22), 8 semanas	No hay cambios en la calidad de vida Tendencia a la reducción del glucurónido de indoxilo, la PCR y el recuento de leucocitos

(Wang, y otros, 2015)

Cr, creatinina; DP, diálisis peritoneal; ERC, enfermedad renal crónica; HD, hemodiálisis; IL, interleucina; P, fósforo; PCR, proteína C reactiva.

3. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

3.1 DIETA

La dieta es "todo aquello que consumimos de alimentos y bebidas en el transcurso de un día" (Otero, 2012).

Así pues, todos los seres humanos estamos a dieta a diario, la diferencia radica en el tipo de dieta que debe consumir cada persona de acuerdo a su edad, sexo, estatura, peso, condición clínica, económica y social (Otero, 2012).

3.2 FIBRA

Es aquella parte de los oligosacáridos, polisacáridos y derivados hidrofílicos que no puede ser descompuesta en componentes absorbibles por las enzimas digestivas humanas en el estómago e intestino delgado (Burkitt, Walker, & Painter, 1974).

3.2.1 CLASIFICACIÓN DE FIBRA

Existen dos tipos de fibras: la dietética o insoluble, la cual se refiere a los componentes intactos de las plantas que no son digeribles por las enzimas digestivas, como la celulosa que aumenta la capacidad de retener agua, incrementando de esta manera el volumen fecal, y reduciendo el tiempo de tránsito intestinal. El otro tipo es la fibra funcional o soluble, la cual hace referencia a los hidratos de carbono no digeribles, que se han extraído o fabricado a partir de las plantas, como gomas y pectinas que se encuentran en frutas, verduras, avena y leguminosas, y que ayudan a reducir el colesterol (Otero, 2012).

3.3 MICROBIOTA

En el intestino humano habitan unos 100 trillones de microbios, lo que representa 10 veces el número de células eucariotas del organismo y aporta entre 1,5 y 2 kg del peso corporal total (Bäckhed , Ley, Sonnenburg, Peterson, & Gordon, 2005). El número y la complejidad de estas poblaciones microbianas aumentan gradualmente desde el estómago hasta el colon, donde los microorganismos alcanzan niveles de hasta 10 células por gramo de contenido intestinal (Gill, y otros, 2006). Aunque el colon es el órgano más densamente poblado, los microorganismos también son habitantes normales de otras partes del cuerpo, como la piel, la vagina, la garganta y el tracto respiratorio superior (Kim, Jeon, & Chun, 2013). Este conjunto de microbios se conoce como "microbiota" y el conjunto de sus genes se denomina "microbioma".

3.4 PREBIÓTICOS

Los prebióticos son componentes alimentarios no digeribles que, a través de la fermentación selectiva, permiten cambios específicos en la composición o la actividad de la microflora gastrointestinal, que son beneficiosos para la salud y el bienestar del huésped. Los prebióticos estimulan el crecimiento o la actividad de una o un número limitado de bacterias en el colon; pueden aumentar los carbohidratos fermentables frente al nitrógeno; incluyen la inulina, los fructooligosacáridos, los galactooligosacáridos, etc. (Meijers, De Preter, Verbeke, Vanrenterghem, & Evenepoel, 2010).

3.5 PROBIÓTICOS

Los probióticos se definen como "microorganismos vivos" que, administrados en cantidades adecuadas, proporcionan un beneficio para la salud del huésped. (Koppe, Mafra, & Fouque, 2015).

3.6 SIMBIÓTICO

Se refiere a los productos que contienen probióticos y prebióticos. En sentido estricto debería ser reservado a productos en los que el componente prebiótico selectivamente favorece al componente probiótico (p.ej., oligofructosa y bifidobacterias, pero no oligofructosa con *Lactobacillus* (L) (Fuster & González-Molero, 2007).

3.7 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)

La enfermedad renal crónica (ERC) se define por anomalías urinarias persistentes, anomalías estructurales o deterioro de la función renal excretora que sugieren una pérdida de nefronas funcionales. La mayoría de los pacientes con ERC corren el riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular acelerada y de morir. Para los que evolucionan a la fase final de la enfermedad renal, la limitada accesibilidad a la terapia de sustitución renal es un problema en muchas partes del mundo. Entre los factores de riesgo para el desarrollo y la progresión de la ERC se encuentra el bajo número de nefronas al nacer, la pérdida de nefronas debida al aumento de la edad y las lesiones renales agudas o crónicas causadas por exposiciones tóxicas o enfermedades (por ejemplo, la obesidad y la diabetes mellitus de tipo 2. (Romagnani, y otros, 2017).

3.3 DISBIOSIS

En términos generales, la disbiosis es cualquier cambio en la composición de las comunidades comensales residentes en relación con la comunidad encontrada en individuos sanos. En la última década, varios estudios han documentado cambios significativos en la estructura de las comunidades microbianas en pacientes y modelos de ratón de enfermedades inflamatorias del intestino (EII), como la colitis de Crohn y la colitis ulcerosa, la diabetes, el asma, las alergias e incluso el autismo. Dada la importancia emergente de la microbiota para el desarrollo del huésped, se especula que estos cambios observados en la composición microbiana son factores que contribuyen a la iniciación y/o persistencia de muchas de estas enfermedades (Petersen & Round, 2014)

CAPÍTULO 3

METODOLOGÍA

La presente revisión bibliográfica es de naturaleza cualitativa, caracterizada por una búsqueda y recopilación de información sin medición numérica, para especificar o descubrir preguntas dentro del proceso de investigación.

El método utilizado en la investigación fue de carácter documental, por ello, se procedió a realizar una revisión bibliográfica en base de datos disponibles como: Organización Mundial de la Salud (OMS), Science, Encuesta nacional de salud y nutrición (ENSANUT), Revista Kidney Int., Revista Nephron, Revista Nature medicine, Repositorios (Tesis) este método permitió aplicar métodos teóricos y empíricos.

Dentro del método teórico se utilizaron:

- **Análisis:** El análisis en la investigación es un proceso que implica la realización de procedimientos mediante los cuales el investigador deberá presentar la información recopilada con la finalidad de alcanzar los objetivos que el estudio se propone. (López Noguero, 2002)

Mediante este método se logró identificar el tema para su elaboración, así como la búsqueda de evidencia relevante que reflejó la importancia de estudiar más el rol de un estado disbiótico de nuestro intestino para la aparición de patologías a nivel gastrointestinal, metabólico, nervioso e inmune a consecuencia de una disbiosis y el rol que juega la nutrición en todas las etapas de vida para prevenir esta patología.

- **Síntesis:** con este proceso se logró informar sobre la relación entre las características generales y la problemática planteada en la investigación siendo la misma la relación de la disbiosis intestinal con el papel que desarrolla el consumo de prebióticos, probióticos y simbióticos. (Rodríguez Jiménez & Pérez Jacinto, 2017)

Con proceso se pudo realizar la determinación de los objetivos de la investigación, mismos que se basaron en la unión de ideas tanto principales como secundarias para el objeto de estudio, encontrando evidencia en la que se puede mencionar a la disbiosis como una patología que acarrea consecuencias como enfermedades metabólicas, gastrointestinales entre otras.

- **El método empírico:** basado fundamentalmente en la recolección de datos a manera natural con el respectivo análisis de la sustentación teórica obtenida de bases de datos bibliográficas, proceso que se puede lograr mediante observación sistemática o experimentación controlada. Con este método se logra revelar las características fundamentales del objetivo planteado para el estudio que se quiere realizar; la

utilidad del mismo destaca a partir de la conexión de causas y efecto del contexto determinado. (Rodríguez Jiménez & Pérez Jacinto, 2017)

De acuerdo a este método se realizó una búsqueda de información en fuentes primarias en las que se destacó la recopilación de artículos de revistas científicas como Scielo, Nature, Journal of Translational Medicine, Semin Dial, documentos de sitios web, repositorios(tesis), mismas que permitieron encontrar la evolución del problema en estudio incluyendo la triangulación de ideas para la investigación.

- Triangulación de Ideas La triangulación se refiere al uso de varios criterios en los que se tomó en cuenta las alternativas planteadas según los autores que hacen referencia a la problemática en investigación, basada en diferentes perspectivas para la respectiva veracidad del estudio. (Benavides & Gomez Restrepo, 2005)

En base a la triangulación se determinaron 3 criterios para el desarrollo de la presente investigación

- Componentes de la dieta
- Enfermedad Renal crónica
- Complicaciones

CAPÍTULO 4

DESARROLLO DEL TEMA

En la enfermedad renal crónica (ERC), se ha informado de una microflora intestinal disbiótica con un aumento de la flora patógena en comparación con la flora simbiótica. También se ha demostrado en la ERC una mayor permeabilidad de la barrera intestinal, que permite el paso de endotoxinas y otros productos bacterianos a la sangre. Al fermentar los productos no digeridos que llegan al colon, la microflora intestinal produce indoles, fenoles y aminos, entre otros, que son absorbidos por el huésped, se acumulan en la ERC y tienen efectos perjudiciales para el organismo. Estas toxinas urémicas derivadas del intestino y el aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal en la ERC se han asociado a un aumento de la inflamación y del estrés oxidativo y se han implicado en diversas complicaciones relacionadas con la ERC, como la enfermedad cardiovascular, la anemia, los trastornos del metabolismo mineral o la progresión de la ERC (Cigarran Guldris, González Parra, & Cases Amenós, 2017).

A medida que la función renal disminuye, los productos de desecho metabólicos nitrogenados aumentan en la circulación. Las toxinas urémicas, concretamente el p-cresil sulfato y el indoxil sulfato, son sintetizadas a partir de los aminoácidos tirosina, fenilalanina y triptófano por la microbiota intestinal y están asociadas a la enfermedad cardiovascular, que representa 41% de las muertes entre los pacientes en diálisis (Chung, Barnes, & Schafer Astroth, 2019).

En condiciones normales, estas toxinas son filtradas por los riñones y excretadas en la orina, pero el riñón enfermo es incapaz de realizar esta tarea, dando lugar a elevadas concentraciones circulantes de toxinas (Aiba, Sawamura, Suzuki, Satoh, & Koga, 1996)

Las alteraciones en la diversidad de la microbiota intestinal durante las ERC no sólo tienen el potencial de exacerbar la lesión renal, sino que también pueden contribuir al desarrollo de comorbilidades asociadas, como las enfermedades cardiovasculares y la resistencia a la insulina. (Ferreira, Castoldi, Andrade, & Niels, 2016)

Diferentes enfoques nutricionales han sido propuestos para el control de la microbiota con el objetivo de conseguir un posible beneficio para la reducción de la disbiosis en pacientes con ERC. Algunos nutrientes y otros componentes de la dieta como las proteínas, la fibra dietética, los probióticos y los simbióticos, son factores dietéticos muy importantes en relación con la composición de la microbiota intestinal. (Fundación Iberoamericana de nutrición (FINUT), 2019)

La ingesta elevada de alimentos con bajo contenido de fibra dietética, y grupos que no sean simbióticos o probióticos supone un gran peligro para la composición de la microbiota intestinal que cuando se ve alterada produce efectos perjudiciales sobre la salud humana. Uno de ellos es el aumento de toxinas urémicas de origen intestinal. (Hoces Martínez, 2020)

Otro de los factores que puede influir en la disbiosis intestinal son las indicaciones restrictivas de líquidos y de alimentos ricos en potasio, disminuyendo con ello el consumo de frutas y verduras, las cuales son fuentes importantes de fibra. El bajo consumo de fibra puede contribuir a la disminución de las familias de microorganismos favorables. Es por eso que nuestra investigación se basa en incluir probióticos, prebióticos y simbióticos en la dieta del paciente con ERC. Con la finalidad de mejorar la microbiota intestinal, a su vez logrando un equilibrio en la dieta acorde a pacientes que padecen ERC. Para evitar acumulación de toxinas urémicas. (Gómez, 2015-2017)

CAPÍTULO 5

CONCLUSIONES

Los alimentos fermentados tienen efectos prebióticos, probióticos y biogénicos (vitaminas, lactotripéptidos, poliaminas, bacteriocinas, polifenoles y ácido gamma-aminobutírico), por lo que aumentar la ingesta de alimentos fermentados puede ser una estrategia para modular el desequilibrio de la microbiota intestinal. Aunque la investigación sobre los efectos promotores de la salud de los alimentos fermentados en la ERC es limitada, cada vez hay más conciencia del impacto beneficioso de estos alimentos en la salud general. De hecho, los cambios radicales en la conservación de los alimentos, con la ausencia de catecoles alquilados (como el 4-vinilcatecol y el 4-etilcatecol) que se encuentran en los alimentos tradicionalmente fermentados en la dieta occidental moderna, tienen consecuencias negativas para las defensas celulares mediadas por el NRF2. Como ejemplo, las piranoantocianidinas y el 3-p presentes en la dieta occidental como ingrediente de los alimentos ultraprocesados, pueden afectar a la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal, promoviendo efectos negativos en el metabolismo de la glucosa y contribuyendo a la obesidad. En ratones, se observó que la ingesta elevada de azúcares provocaba la pérdida de diversidad microbiana, favoreciendo a las bacterias capaces de metabolizar dichos azúcares, que no son comunes en el colon distal. Como resultado, la microbiota intestinal puede llegar a ser capaz de aumentar la cosecha de energía de la dieta.

Debido a los efectos sinérgicos de los distintos componentes de los alimentos, los estudios recientes se centran cada vez más en la evaluación de los patrones alimentarios completos en lugar de los nutrientes individuales. Los estudios demuestran que los patrones dietéticos saludables, (ricos en frutas y verduras, pescado, cereales integrales y fibra, y reducidos en carne roja, sodio y azúcares refinados) se asocian con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas en la ERC. Hay muchos estudios que demuestran que el tipo y la cantidad de alimentos ingeridos pueden influir en el perfil de la microbiota intestinal y en los metabolitos producidos en el intestino. Algunos estudios demostraron que las proteínas de origen vegetal (como la soja, las judías, los garbanzos, los guisantes y las lentejas, entre otras fuentes) tienen efectos renales diferentes en comparación con las proteínas de origen animal. Además, las proteínas de origen animal parecen tener un mayor impacto en la alteración de la microbiota intestinal que las proteínas de origen vegetal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bäckhed , F., Ley, R. E., Sonnenburg, J. L., Peterson, D. A., & Gordon, J. I. (2005). Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*, 307, 1915-1920.
- D Vaziri, N., Wong, J., Pahl, M., Piceno, Y. M., Yuan, J., DeSantis, T. Z., . . . Andersen, G. L. (2013). Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int*, 308-315.
- Koppe, L., Mafra, D., & Fouque, D. (2015). Probiotics and chronic kidney disease. *Kidney In*, 958-966.
- Meijers, B. K., De Preter, V., Verbeke, K., Vanrenterghem, Y., & Evenepoel, P. (2010). p-Cresyl sulfate serum concentrations in haemodialysis patients are reduced by the prebiotic oligofructose-enriched inulin. *Nephrol Dial Transplant*, 219-224.
- Patel, K. P., Luo, F. J.-G., Plummer, N. S., Hostetter, T. H., & Meyer, T. W. (2012). The production of p-cresol sulfate and indoxyl sulfate in vegetarians versus omnivores. *Clin J Am Soc Nephrol*, 982-988.
- Pereira Maciel, R. A., Tono Rempel, L. C., Bosquetti , B., Becker Finco, A., Pecoits-Filho, R., De Souza , W. M., & Marques Stinghen, A. E. (2016). p-cresol but not p-cresyl sulfate stimulate MCP-1 production via NF-κB p65 in human vascular smooth muscle cells. *J Bras Nefrol*.
- Petersen, C., & Round, J. L. (2014). Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol*, 1024-1033.
- Ramezani, A., & Raj, D. S. (2014). The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions . *J Am Soc Nephrol*, 657-670.
- Romagnani, P., Remuzzi, G., Glassock, R., Levin, A., Jager, K. J., Tonelli, M., . . . Anders, H. J. (2017). Chronic kidney disease. *nature*.
- Rossi, M., Johnson, D. W., Xu , H., Carrero, J. J., Pascoe , E., French, C., & Campbell , K. L. (2015). Dietary protein-fiber ratio associates with circulating levels of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate in chronic kidney disease patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 860-865.
- Sirich, T. L., Plummer, N. S., Gardner, C. D., Hostetter, T. H., & Meyer, T. W. (2014). Effect of increasing dietary fiber on plasma levels of colon-derived solutes in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 1603-1610.
- Xu, K. Y., Xia , G. H., Lu, J. Q., Chen , M. X., Zhen, X., Wang, S., . . . Yin, J. (2017). Impaired renal function and dysbiosis of gut microbiota contribute to increased trimethylamine-N-oxide in chronic kidney disease patients. *Scientific reports*, 1445.
- (ENSANUT), I. E. (2018). Las enfermedades renales son la causa número "10" de muerte en México.
- Aiba, Y., Sawamura, S., Suzuki, N., Satoh, T., & Koga, Y. (1996). Inhibition of the accumulation of uremic toxins in the blood and their precursors in the feces after

- oral administration of Lebenin, a lactic acid bacteria preparation, to uremic patients undergoing hemodialysis. *National Center For biotechnology information*, 349-355.
- Álvarez, G., Guarner, F., Requena, T., & Ascensión, M. (2018). Diet and microbiota. Impact on health. *Nutrición Hospitalaria*.
- Anders, J. H., Andersen, K., & Stecher, B. (2013). The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *MINI REVIEW*, 1010-1016.
- Ando, Y., Miyata, Y., Tanba, K., Saito, O., Muto, S., Kurosu, M., . . . Asano, Y. (2003). [Effect of oral intake of an enteric capsule preparation containing *Bifidobacterium longum* on the progression of chronic renal failure]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*, 759-764.
- Arboleya, S., Solís, G., Fernández, N., de los Reyes-Gavilán, C. G., & Gueimonde, M. (2012). Facultative to strict anaerobes ratio in the preterm infant microbiota: a target for intervention? *Gut Microbes*, 3, 583-588.
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. R., . . . Batto, J.-M. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 473, 174-180.
- Benavides, M. O., & Gomez Restrepo, C. (2005). Métodos en investigación cualitativa: triangulación. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 118-124.
- Burkitt, D. P., Walker, A. R., & Painter, N. S. (1974). Dietary fiber and disease. *JAMA*, 1068-1074.
- CANGIANO, J. (2021). EL IMPACTO GLOBAL DE LA ENFERMEDAD RENAL. *GALENUS*.
- Castillo Rodriguez, E., Fernandez Prado, R., Esteras, R., Perez Gomez, M. V., Gracia Iguacel, C., Fernandez Fernandez, B., . . . Sanchez Niño, M. D. (2018). Impact of Altered Intestinal Microbiota on Chronic Kidney Disease Progression. *Toxins (Basel)*, 300.
- Chen, Y. Y., Chen, D. Q., Chen, L., Liu, J. R., Vasiri, N. D., Guo, Y., & Zhao, Y. Y. (2019). Microbiome–metabolome reveals the contribution of gut–kidney axis on kidney disease. *Journal of Translational Medicine*.
- Chung, S., Barnes, J. L., & Schafer Astroth, K. (2019). Gastrointestinal Microbiota in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Advances in Nutrition*, 888-901.
- Cigarran Guldris, S., González Parra, E., & Cases Amenós, A. (2017). Gut microbiota in chronic kidney disease. *Nefrología*, 9-19.
- Claesson, M. J., Cusack, S., O'Sullivan, O., Greene-Diniz, R., de Weerd, H., Flannery, E., . . . Fitzgerald, G. (2011). Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108 Suppl 1, 4586-459.
- Clayton, A. T., Baker, D., Lindon, J. C., Everett, J. R., & Nicholson, J. K. (2009). Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106.

- Correa , R. R., & Cusumano, A. M. (2008). Present, Prevention, and Management of Chronic Kidney Disease in Latin America. *Karger*, 90-94.
- Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., . . . Relman, D. A. (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 308, 1635-1638.
- ENSANUT. (s.f.). *ENSANUT*.
- Ferreira , R. J., Castoldi, A., Andrade, V., & Niels , S. C. (2016). The microbiota and chronic kidney diseases: a double-edged sword. *Clinical y traslational inmunology* .
- Fundacion Iberoamericana de nutrición (FINUT). (2019). Obtenido de <https://www.finut.org/los-componentes-de-la-dieta-y-su-influencia-en-la-microbiota-intestinal-en-personas-con-enfermedad-renal-cronica/>
- Fuster , O. G., & González-Molero, I. (2007). [Probiotics and prebiotics in clinical practice]. *Nutricion Hospitalaria*, 26-34.
- Gill, S. R., Pop, M., Deboy, R. T., Eckburg, P. B., Turnbaugh, P. J., Samuel, B. S., . . . Nelson, K. E. (2006). Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*, 312, 1355-1359.
- GOMEZ. (1996). Inhibition of the accumulation of uremic toxins in the blood and their precursors in the feces after oral administration of Lebenin, a lactic acid bacteria preparation, to uremic patients undergoing hemodialysis. *Nephron*, 349-355.
- Gómez, A. C. (2015-2017).
- González Parra, E., & Cases Amenósc , A. (2017). Gut microbiota in chronic kidney disease. *Scielo*.
- Guerrero, A. A., Ballesteros, L. A., López, M., & Santos, R. (2018). Correlation and concordance between the primary glomerular filtration MDRD-6 and creatinine clearance by the conventional method. 148.
- Guillermo Álvarez, C., Guarner, F., Requena, T., & Ascensión , M. (2008). Dieta y microbiota. Impacto en la salud. *Nutrición Hospitalaria*, 1-69.
- Hida, M., Aiba, Y., Sawamura, S., Suzuki, N., Satoh, T., & Koga, Y. (1996). Inhibition of the accumulation of uremic toxins in the blood and their precursors in the feces after oral administration of Lebenin, a lactic acid bacteria preparation, to uremic patients undergoing hemodialysis. *Nephron*, 349-355.
- Hoces Martínez, L. (2020). Efecto de la ingesta elevada de fructuosa sobre las toxinas urémicas de origen intestinal. *Universidad de Jaél*.
- Jourde-Chiche, N., Dou, L., Cerini, C., Dignat-George, F., Vanholder, R., & Brunet, P. (2009). Protein-bound toxins. *Semin Dial*, 334-339.
- Kim, B.-S., Jeon, Y.-S., & Chun, J. (2013). Current status and future promise of the human microbiome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 16, 71-79.

- Koeth, R. A., Wang, Z., Levison, B. S., Buffa, J. A., Org, E., Sheehy, B. T., . . . Hazen, S. L. (2013). Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature Medicine*, 576-585.
- López Noguero, F. (2002). El análisis de contenido como. *Revista de Educación*, 161-179.
- Lozupone, C. A., Stombaugh, J. I., Gordon, J. I., Jansson, J. K., & Knight, R. (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 489, 220-230.
- Lutz, W. (1980). A uremic peptide containing polyamine: formation and possible role in uremic hypertriglyceridemia. *Physiol Chem Phys*, 451-456.
- M, A., Gabriela, P., Baccaro, F., Traverso, M., Audisio, J., De Feo, P., . . . Flores Lazdin, M. (2018). Evolución de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica con dieta restringida en proteínas suplementada con una mezcla de aminoácidos y cetanoálogos. *Scielo*. Obtenido de Evolución de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica con dieta restringida en proteínas suplementada con una mezcla de aminoácidos y cetanoálogos.
- Mafra, D., & Fouque, D. (2015). Gut microbiota and inflammation in chronic kidney disease patients. *Clinical Kidney Journal*, 8, 332-334.
- Mariño García, A., Núñez Velázquez, M., & Barreto Penié, J. (s.f.). Microbiota, probióticos, prebióticos y simbióticos. Microbiota, probióticos, prebióticos y simbióticos.
- Martinez, A. W., Recht, N. S., Hostetter, T. H., & Meyer, T. W. (2005). Removal of P-Cresol Sulfate by Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 16, 3430-3436.
- Marzocco, S., Dal Piaz, F., Di Micco, L., Torraca, S., Sirico, M. L., Tartaglia, D., . . . Di Iorio, B. (2013). Very low protein diet reduces indoxyl sulfate levels in chronic kidney disease. *Blood Purif*, 196-201.
- Montalvo Ramos, T. (23 de 04 de 2018). *Probióticos, ¿nuestros aliados en la enfermedad renal crónica?* Obtenido de IBERO PUEBLA: <http://hdl.handle.net/20.500.11777/3583>
- OMS. (s.f.). Crece el número de enfermos renales entre los mayores de 60 años con diabetes e hipertensión.
- Otero, L. B. (2012). *Nutrición*. Tlanepantla: Red Tercer Milenio.
- Ramezani, A., Massy, Z. A., Meijers, B., Meijers, B., Evenepoel, P., Vanholder, R., & Raj, D. S. (2016). Role of the Gut Microbiome in Uremia: A Potential Therapeutic Target. *Am J Kidney Dis*, 483-498.
- RAMOS, T. M. (2020).
- Rodríguez Jiménez, A., & Pérez Jacinto, A. O. (2017). Métodos científicos de indagación y de construcción del conocimiento. *Revista EAN*, 179-200.
- Saito, A., Takagi, T., & Chung, T. G. (1983). Serum levels of polyamines in patients with chronic renal failure. *Kidney Int Suppl*, S2-S4.

- Shiizaki, K., Negi, S., Hatamura, I., Tatsuta, K., Shibata, M., Shimada, S., . . . Akizawa, T. (2006). Direct injection of calcitriol or its analog into hyperplastic parathyroid glands induces apoptosis of parathyroid cells. *Kidney Int Suppl*, 102, 12-5.
- Universitaire Ziekenhuizen Leuven. (Mayo de 2014). *AXOS and Microbial Metabolites in CKD*. Obtenido de The effect of arabinoxylan-oligosaccharides (AXOS) on intestinal generation of microbial metabolites in chronic kidney disease.: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02141815>
- Vanholder, R., De Smet, R., Glorieux, G., Wanner, C., & Zidek, W. (2003). Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney International*, 63, 934-1943.
- Wang, I.-K., Wu, Y.-Y., Yang, Y.-F., Ting, I.-W., Lin, C.-C., Yen, T.-H., . . . Lin, H.-C. (2015). The effect of probiotics on serum levels of cytokine and endotoxin in peritoneal dialysis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Benef Microbes*, 423-430.
- Wikoff, W. R., Anfora, A. T., Liu, J., Schultz, P. G., Lesley, S. A., Peters, E. C., & Siuzdak, G. (2009). Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 3, 698-703.
- worldkidneyday, O. (2020). Organización worldkidneyday.



REGISTRO DE ACOMPAÑAMIENTOS

SEGUNDO SEMESTRE 2020

FACULTAD SALUD Y SERVICIOS SOCIALES

CARRERA: LICENCIATURA EN NUTRICION HUMANA

Línea de investigación: SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR HUMANO INTEGRAL 2S2020 FACS NUTRICIÓN- EXAMEN DE GRADO O DE FIN DE CARRERA (DE CARÁCTER COMPLEXIVO)

TEMA: COMPONENTES DE LA DIETA EN LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SU INFLUENCIA EN LA REDUCCIÓN DE COMPLICACIONES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

ACOMPAÑANTE: SOLIS MANZANO ANGELICA MARIA

DATOS DEL ESTUDIANTE			
Nº	APELLIDOS Y NOMBRES	CÉDULA	CARRERA
1	ANDRADE PARRALES YAMEL ODALIS	0927441725	LICENCIATURA EN NUTRICION HUMANA
2	CARRASCO RODRÍGUEZ CAROLIN MAITE	0930040126	LICENCIATURA EN NUTRICION HUMANA

Nº	FECHA	HORA	Nº HORAS	DETALLE
1	01-02-2021	Inicio: 14:30 p.m. Fin: 16:30 p.m.	2	DEBATE REVISION CONSOLIDACION DE TEMAS REVISION Y DEFINICION DE TEMAS EN LA PROXIMA REUNION ENLACE: HTTPS://DRIVE.GOOGLE.COM/FILE/D/1X9XU4UBNGCXHVHKWKRULNFAQT3GJCL/VIEW?USP=SHARING
2	03-03-2021	Inicio: 16:01 p.m. Fin: 18:01 p.m.	2	REVISION Y CORRECCIONES DEL MARCO TEORICO, MARCO CONCEPTUAL DE REFERENCIA POSTURAS EPISTEMOLOGICAS ENLACE: https://drive.google.com/file/d/1KQ0MZpA082Hqtqk07VHtqFgPJeBX1moN/view?usp=sharing
3	10-03-2021	Inicio: 16:07 p.m. Fin: 18:07 p.m.	2	REVISION MARCO TEORICO MARCO CONCEPTUAL Y PRESENTAR PARA LA PROXIMA SEMANA EL PROBLEMA DE INVESTIGACION PARA SU REVISION ENLACE: REVISION MARCO TEORICO MARCO CONCEPTUAL Y PROBLEMA DE INVESTIGACION
4	19-03-2021	Inicio: 09:00 a.m. Fin: 11:00 a.m.	2	REVISION DE MARCO TEORICO Y MARCO CONCEPTUAL CORREGIR NUEVAMENTE TODO Y MIENTRAS NO ESTE LISTO ESTE APARTADO NO SE PUEDE AVANZAR PRESENTAR LA PROXIMA REUNION LISTO ENLACE: https://drive.google.com/file/d/158nuuAQMFMdHFIR0CYR5QYxiT3zqRDJO/view?usp=sharing
5	24-03-2021	Inicio: 04:00 a.m. Fin: 06:00 a.m.	2	REVISION MARCO TEORICO APROBADO, REVISION INTRODUCCION APROBADO SE ENVIA A REALIZAR PRBLEMA DE INVESTIGACION ENLACE: https://drive.google.com/file/d/1q6rNTmBnIZanbCXZuN8bdCJ4cpEOyG7b/view?usp=sharing
6	06-05-2021	Inicio: 16:49 p.m. Fin: 18:49 p.m.	2	REVISION DE LA TESINA COMPLETA SE ENVIA A REALIZAR CAMBIO EN INTRODUCCION CONCLUSIONES Y HACER EL RESUMEN QUE AUN NO LO TIENEN ENLACE: https://drive.google.com/file/d/1IQignapNj-ZxcugqfkyvnsINGGUxwOh6/view?usp=sharing
7	12-05-2021	Inicio: 16:09 p.m. Fin: 18:09 p.m.	2	SE REVISO LA TESINA Y SE PROCEDIO A REALIZAR LAS CORRECCIONES CORRESPONDIENTES LAS CUALES SON RESUMEN Y CONCLUSIONES ENLACE: https://drive.google.com/file/d/1nVRPVuJnlyzFMjpd3F0uPA1f-8MB69AA/view?usp=sharing
8	20-05-2021	Inicio: 07:00 a.m. Fin: 09:00 a.m.	2	SE HA PROCEDIDO A LA REVISION DE TODO EL DOCUMENTO SE ENVIA ULTIMAS CORRECCIONES EN EL RESUMEN Y CONCLUSIONES ENLACE: https://drive.google.com/file/d/10NZhRFNXmOAJ4CsK4PjV_dytn9vm3D5c/view?usp=sharing

Dirección: Cda. Universitaria Km. 1 1/2 vía km. 26
Comunador: (04) 2715081 - 2715079 Ext. 3107
Telefax: (04) 2715187
 Milagro • Guayas • Ecuador

VISIÓN
 Ser una universidad de docencia e investigación

MISIÓN
 La UNEMI forma profesionales competentes con actitud proactiva y valores éticos, desarrolla investigación relevante y oferta servicios que demanda el sector externo contribuyendo al desarrollo de la sociedad



Glennys Solís S

SOLÍS MANZANO ANGELICA MARIA
PROFESOR(A)

Dra Nibia Noemi

NOVILLO LUZURIAGA NIBIA NOEMI
DIRECTOR(A)

Yamela Andrade P

ANDRADE PARRALES YAMEL ODALIS
ESTUDIANTE

Carolina Carrasco

CARRASCO RODRÍGUEZ CAROLIN MAITE
ESTUDIANTE

Dirección: Cdlia. Universitaria Km. 1 1/2 vía km. 26
Conmutador: (04) 2715081 - 2715079 Ext. 3107
Telefax: (04) 2715187
Milagro • Guayas • Ecuador

VISIÓN

Ser una universidad de docencia e investigación

MISIÓN

La UNEMI forma profesionales competentes con actitud proactiva y valores éticos, desarrolla investigación relevante y oferta servicios que demanda el sector externo contribuyendo al desarrollo de la sociedad