



PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Efecto de una Bebida Funcional Simbiótica Sobre Marcadores de Pacientes con Nefropatía Diabética: Ensayo Clínico.

Fecha de versión: 2026-08-26

Identificador de versión: REVITAL-UAA-2026-08-26

Protocol / serial number for ISRCTN: C. No. SP_068_26 | REVITAL-UAA-2026-08-27

Intended trial registry: ISRCTN registry (WHO/ICMJE-recognised primary clinical study registry).

ISRCTN registration status: pending prospective registration; the ISRCTN identifier and registration date will be added once assigned.

ISRCTN sponsor contact (UAA): Silvia Patricia González Flores, Secretaria de Investigación y Posgrado, Centro de Ciencias de la Salud; patricia.gonzalezf@edu.uaa.mx.

Principal investigator / project lead: Adán Israel Rodríguez Hernández, Departamento de Nutrición; israel.rodriguez@edu.uaa.mx.

Administrative contact: María del Rosario Morales Ríos, Departamento de Vinculación; maria.morales@edu.uaa.mx.

Final ethics approval/acknowledgement date for the corrected protocol: 27/08/2026.

Tipo de estudio:

Ensayo clínico piloto, aleatorizado, triple ciego, controlado, de tres brazos (placebo, inulina, bebida simbiótica).

Sede:

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE AGUASCALIENTES, México.

Responsable. Dr. Adán Israel Rodríguez Hernández Depto. de Nutrición

Colaborador. Dra. Paloma Lucía Guerra Ávila. Depto. de Optometría.

ÍNDICE:

Overall study start date: 25/02/2026 (start of protocol development). Recruitment is planned to begin on 15/09/2026. Recruitment end date and overall study end date remain to be confirmed before submission.

Intended registry: ISRCTN. Registration identifier, public URL and registration date: pending assignment. Planned recruitment start: 15/09/2026.

Protocol / serial number: C. No. SP_068_26 | REVITAL-UAA-2026-08-27.

Acronym / short name: REVITAL-DKD.

Scientific title (ISRCTN): A randomized triple-blind three-arm pilot trial of a synbiotic functional beverage versus inulin and placebo on renal, glycaemic, inflammatory, gastrointestinal and nutritional outcomes in adults with diabetic kidney disease.

Public title (ISRCTN): Testing a synbiotic functional drink to support kidney and metabolic health in adults with diabetic kidney disease.

0. Información para registro ISRCTN

1. Introducción	3
2. Marco teórico	6
3. Justificación	25
4. Planteamiento del problema	30
5. Objetivos	32
6. Hipótesis	32
7. Variables	33
8. Metodología	39
9. Cronograma	45
10. Referencias	45
11. Anexos	68
11.1 Carta de consentimiento informado	69
11.2 Encuesta de trastornos funcionales digestivos basada en criterios de Roma IV	75
11.3 Diagrama de flujo del estudio según guías CONSORT	80

11.4 Percentiles de área muscular de brazo de Heymsfield	82
11.5 Estudios microbiológicos de inocuidad en el suplemento alimentario REVITAL	84
11.6 Aviso de privacidad (Vinculación UAA)	94
11.7 Bioseguridad, inocuidad y límites conservadores de exposición de los ingredientes de REVITAL	

1. Introducción

La nefropatía diabética (ND), también denominada enfermedad renal diabética, representa actualmente una de las complicaciones más graves y frecuentes de la diabetes *mellitus*, y una de las principales causas de enfermedad renal crónica (ERC) y de progresión hacia la necesidad de terapia sustitutiva renal. En personas con diabetes, se estima que entre 20% y 40% desarrollarán ERC a lo largo de la evolución de su enfermedad, con el consecuente incremento en morbilidad y en la carga que esto impone sobre los sistemas de salud y, sobre todo, sobre la vida cotidiana de los pacientes y sus familias (Alicic et al., 2017; American Diabetes Association, 2020).

La fisiopatología de la ND depende de varios factores y, por tanto, es compleja de abordar desde una sola estrategia terapéutica. El pobre control glucémico sostenido, favorece el estrés oxidativo, la disfunción endotelial, la activación inflamatoria, como el caso de citocinas proinflamatorias que reguladas por el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B, por sus siglas en inglés) y la remodelación fibrótica del tejido renal, con reducción progresiva de la tasa de filtración glomerular (TFG) y elevación de marcadores como creatinina, urea y nitrógeno ureico en sangre (BUN). Este modelo de deterioro fisiológico, no solo daña la nefrona, sino que compromete la respuesta inmune, el estado nutricional y la calidad de vida del paciente (Alicic et al., 2017; Imig & Ryan, 2013).

En los últimos años, el término del eje intestino–riñón ha ganado relevancia en la comprensión y el manejo de la ERC y, en particular, de la ND. Por otra parte, la disbiosis intestinal y el deterioro de la barrera epitelial intestinal pueden favorecer la endotoxemia, condición que hace referencia a la alteración del balance adecuado de bacterias de la microbiota intestinal con producción de metabolitos no favorables de bacterias negativas dando lugar a un estrés tisular y estado inflamatorio crónico de bajo grado. Por el contrario, metabolitos microbianos de bacterias saludables, como, por ejemplo, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), especialmente el butirato, contribuyen a la integridad de la barrera intestinal, a la regulación inmune y a efectos favorables que se extienden más allá del intestino (Canfora et al., 2015; Koppe et al., 2019; Rios-Covian & others, 2016; Vaziri & et al., 2013).

En este contexto, los prebióticos, como la inulina, constituyen un sustrato esencial para la supervivencia de los microorganismos de la microbiota intestinal. Asimismo, las formulaciones que combinan prebióticos y probióticos, conocidas como simbióticos, han demostrado producir cambios significativos en el ámbito de las intervenciones nutricionales. Estas estrategias son capaces de modular la

composición de la microbiota, aumentar la producción de AGCC, con esto, atenuar señales inflamatorias sistémicas. Dichos efectos se asocian además con un impacto potencial en el control glucémico y en la función renal. La evidencia acumulada en diversos estudios, ensayos clínicos y metaanálisis respalda la hipótesis de que la modulación del ecosistema intestinal puede ofrecer protección al riñón. Este planteamiento no solo resulta biológicamente plausible, sino que se perfila como una estrategia que merece ser evaluada en profundidad desde distintos enfoques de la investigación sobre el eje intestino-riñón (Koppe et al., 2019; Rios-Covian & others, 2016; Vaziri & et al., 2013).

A nivel local, la ERC no constituye un problema menor; se trata de una realidad ampliamente documentada en el ámbito internacional y registrada también a nivel municipal en Aguascalientes. En este contexto, el “Registro Estatal Único de ERC” evidencia una prevalencia expresada por millón de habitantes que sitúa a la entidad entre las de mayor presión asistencial en el país. Este panorama incluye un número considerable de pacientes en diálisis cuya calidad de vida se encuentra severamente comprometida (Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes (ISSEA), 2021). Ante esta situación, resultan pertinentes propuestas estratégicas que sean seguras, de bajo costo y de fácil implementación, concebidas como coadyuvantes al tratamiento convencional de pacientes con ND en etapas tempranas o intermedias. Dichas estrategias tienen como objetivo fundamental salvaguardar y proteger la calidad de vida de la comunidad, ofreciendo alternativas que complementen la atención clínica y contribuyan a disminuir la carga asistencial en el sistema de salud.

La bebida simbiótica objeto de este estudio, denominada REVITAL, es una bebida con beneficios empíricos y testimoniales desde hace 15 años que se diseñó su formulación, y se compone de jarabe de maguey, inulina de maguey como fracción prebiótica principal, mientras que por su lado fitoquímico, de chaya, nopal, canela y cúrcuma, además de que recientemente, tras un análisis microbiológico se han identificado microorganismos (MCO) fermentativos facultativos en su composición, entre ellos, bacterias mesenteroides, del género *Bacillus* y levaduras (Cedimi Laboratorios de Agua y Alimentos, 2024), especies de MCO en combinación con compuestos prebióticos que han despertado interés científico en el manejo coadyuvante de la diabetes y la ERC (Chang et al., 2023; Hayeeawaema et al., 2025; Prado Zavala, Luz María, 2019).

Por otra parte, en este preámbulo, la propuesta de esta bebida surge como una continuación traslacional de un estudio reciente donde he participado como tutor de tesis de pregrado (2024-2025), junto a la colaboración de la Dra. Sandra Martínez

del Laboratorio de Morfología en la UAA. Dicho estudio preclínico reportó hallazgos significativos en modelos murinos de nefropatía diabética inducida por estreptozotocina, entre los que destacan la reducción de la glucosa en ayunas, urea, creatinina sérica y el BUN, así como beneficios histológicos evidenciados en menor daño renal e intestinal. Estos efectos incluyeron la preservación de la cápsula de Bowman, limitando alteraciones negativas en el espacio urinario, y la prevención de lesiones en la mucosa de colon (Serna Cruz, 2025; Zapata Pérez, 2025). En resumen, el presente protocolo es el paso natural que sigue a la evidencia preclínica encontrada, es decir, trasladar los hallazgos al escenario humano, con el rigor metodológico y la responsabilidad ética que exige la investigación clínica.

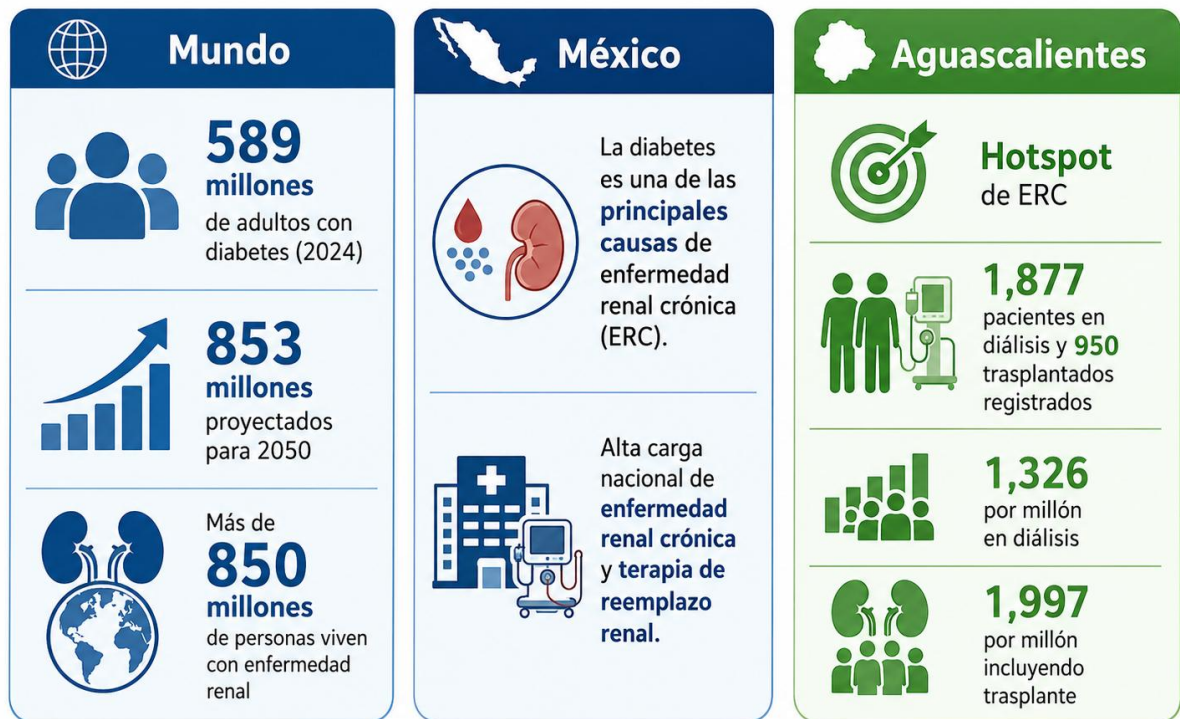
2. Marco teórico

2.1 Diabetes *mellitus* tipo 2, enfermedad renal crónica y nefropatía diabética

La diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico caracterizado por hiperglucemia crónica, asociada a resistencia a la insulina y deterioro progresivo de las células β pancreáticas secretoras de insulina, así como complicaciones metabólicas que conducen al deterioro de órganos y sistemas. Su importancia clínica radica no solo en el control glucémico, sino también en la mitigación de los efectos adversos sobre los órganos diana, incluyendo la retina, el sistema nervioso periférico, el corazón, el sistema vascular y los riñones. En este contexto, la nefropatía diabética (ND) representa una de las complicaciones microvasculares más significativas debido a su asociación con la progresión a enfermedad renal crónica (ERC), la necesidad de terapia de reemplazo renal y el aumento de la mortalidad cardiovascular (American Diabetes Association, 2020; Gutierrez-Peña et al., 2021; Montenegro et al., 2021).

Desde un enfoque clínico, la enfermedad renal crónica (ERC) se define por la presencia de anomalías estructurales o funcionales del riñón durante al menos tres meses, manifestadas por una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inferior a 60 mL/min/1,73 m² y/o por marcadores de daño renal como albuminuria, anomalías en el sedimento urinario, así como también de anomalías histológicas o de imagenología. En la nefropatía diabética, la combinación de albuminuria persistente y una disminución progresiva de la TFGe constituye una característica diagnóstica, aunque por otro lado, se reconoce que no todos los pacientes siguen el mismo patrón clínico y que también existen fenotipos no albuminúricos (Garg et al., 2018; International Society of Nephrology, 2024; Tziomalos & Athyros, 2015, 2015).

2.2 Carga epidemiológica global, nacional y local



Fuente: elaboración propia con base en IDF Diabetes Atlas 2025; KDIGO 2024; Argaiz et al., 2023; Gutiérrez-Peña et al., 2021.

Figura 1. Carga epidemiológica de la nefropatía diabética y la enfermedad renal crónica.

La fisiopatología de la nefropatía diabética depende de múltiples factores. Por un lado, la hiperglucemia sostenida, esta promueve la formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs) a partir de albúmina, lipoproteínas y otras proteínas circulantes, además de la activación de vías inflamatorias y profibróticas, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y las alteraciones hemodinámicas intraglomerulares, lo que perpetúa el daño microvascular renal y la esclerosis glomerular (Giacco & Brownlee, 2010; Rabbani & Thornalley, 2018). Simultáneamente, la hipertensión y otros factores de riesgo cardiometabólico aceleran la lesión glomerular y tubulointersticial. El resultado es un cuadro clínico caracterizado por un aumento de la albuminuria, una disminución de la tasa de filtración glomerular y niveles elevados de marcadores tales como la urea, el nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la creatinina (Imig & Ryan, 2013; Rabbani & Thornalley, 2018; Schechter et al., 2020).

En el riñón diabético, los AGEs interactúan con su receptor específico (RAGE) en células endoteliales, mesangiales y podocitos, promoviendo activación de NF- κ B, liberación de citocinas proinflamatorias, disfunción del glicocálix y reducción de la biodisponibilidad de óxido nítrico. En el riñón diabético, este proceso contribuye al daño del endotelio glomerular y de la microcirculación pre y posglomerular; aunque la evidencia mecanística directa sobre la arteriola eferente es menor que la disponible para el endotelio glomerular en general, el efecto final es congruente con vasoconstricción intrarrenal, alteración hemodinámica, expansión mesangial y progresión de albuminuria y esclerosis (Rabbani & Thornalley, 2018). Por ello, profundizar en glicación no enzimática fortalece el sustento teórico del estudio, ya que conecta hiperglucemia, daño endotelial renal y progresión de la enfermedad

Respecto a la progresión clínica de la nefropatía diabética, la clasificación clásica de Mogensen et al, reconoce cinco etapas. La etapa 1 corresponde a hiperfiltración glomerular e hipertrofia renal temprana. La etapa 2 se considera clínicamente silente y cursa con cambios estructurales iniciales, como engrosamiento de membrana basal y expansión mesangial, sin albuminuria manifiesta. La etapa 3 o nefropatía incipiente se caracteriza por microalbuminuria persistente. La etapa 4 corresponde a nefropatía establecida, con proteinuria clínica, hipertensión y disminución progresiva de la tasa de filtración glomerular. Finalmente, la etapa 5 representa la enfermedad renal terminal, en la cual puede requerirse terapia de reemplazo renal (Mogensen, 1984, 1997).

El problema o magnitud de la diabetes y la enfermedad renal crónica (ERC) justifica la búsqueda de estrategias de manejo complementarias. De acuerdo con el Atlas de la Diabetes de la FID, en 2024 había 589 millones de adultos de entre 20 y 79 años con diabetes en todo el mundo, con proyecciones que alcanzarían los 853 millones para 2050. Por su parte, las guías KDIGO de 2024 indican que la enfermedad renal afecta a más de 850 millones de personas a nivel mundial, lo que la convierte en una de las afecciones crónicas con mayor impacto en la salud pública (International Diabetes Federation, 2025; International Society of Nephrology, 2024).

En pacientes con diabetes, la nefropatía diabética sigue siendo una de las principales causas de ERC avanzada y enfermedad renal terminal. Diversas revisiones coinciden en que aproximadamente entre el 20 % y el 40 % de las personas con diabetes desarrollarán afectación renal (American Diabetes Association, 2020; Li et al., 2022; Magee et al., 2017).

En México, el problema es de suma relevancia. Un análisis nacional basado en la Carga Global de Enfermedad 2021 reportó una alta carga de enfermedad renal

crónica (ERC) e identificó la diabetes como la causa más frecuente de ERC en el país. Esta situación concuerda con la tendencia observada por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) y otras fuentes epidemiológicas, que muestran un aumento sostenido en la prevalencia de la diabetes y, por consiguiente, de sus complicaciones microvasculares (Argaiz et al., 2023; Escamilla-Núñez MC, Castro-Porras L, et al., s/f)

En el contexto local, Aguascalientes constituye un caso de estudio particularmente importante. El registro estatal de enfermedad renal crónica (ERC) y sus publicaciones relacionadas han documentado una de las mayores concentraciones de terapia de reemplazo renal en México, con 1,877 pacientes en diálisis y 950 receptores de trasplante hasta la fecha de corte de 2020. La prevalencia de enfermedad renal terminal tratada con diálisis fue de 1,326 por millón de habitantes, y, incluyendo a los receptores de trasplante, de 1,997 por millón. Estos datos confirman la presión sobre el sistema de salud estatal y respaldan la relevancia de intervenir en etapas tempranas e intermedias con estrategias seguras y de costo relativamente bajo (Gutierrez-Peña et al., 2021; Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes (ISSEA), 2021; Villalvazo et al., 2021).

2.3 Factores de riesgo, progresión y biomarcadores clínicos

Los factores de riesgo de la nefropatía diabética se pueden agrupar en modificables y no modificables. Los factores no modificables incluyen la edad, el sexo, la duración de la diabetes, los antecedentes familiares, la susceptibilidad genética y la etnia. Por otro lado, los factores modificables incluyen el mal control glucémico, la hipertensión, la dislipidemia, el tabaquismo, la obesidad abdominal, la resistencia a la insulina, la inflamación crónica y diversos factores del estilo de vida (Montenegro et al., 2021; Sulaiman, 2019).

En la práctica clínica, la detección y el seguimiento se basan principalmente en la relación albúmina/creatinina en orina (ACR) y en la tasa de filtración glomerular (TFG). La albuminuria sigue siendo un marcador útil de daño glomerular, pero su interpretación requiere considerar factores de confusión como la infección del tracto urinario, el ejercicio reciente, la insuficiencia cardíaca, la hiperglucemia grave o la hipertensión no controlada. Complementariamente, se han explorado biomarcadores como la cistatina C, NGAL, KIM-1, periostina, MCP-1 y angiotensinógeno por su potencial para detectar lesiones más tempranas o específicas, aunque aún no han reemplazado a los marcadores convencionales en la práctica clínica habitual (Garg et al., 2018).

En el diseño de este ensayo, además de los marcadores renales clásicos como la creatinina, la urea, el nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la relación albúmina/creatinina, es pertinente incluir variables metabólicas, hematológicas, inflamatorias, digestivas y nutricionales. Este enfoque integral reconoce que la nefropatía diabética no es solo una entidad glomerular, sino una afección sistémica en la que confluyen el control glucémico, la inflamación de bajo grado, el estado nutricional, la masa muscular y los síntomas gastrointestinales, factores todos ellos relevantes para la calidad de vida y la evolución clínica del paciente (Escamilla-Núñez MC, Castro-Porras L, et al., s/f; Ren et al., 2023).

2.3.1 Marcadores glucémicos y renales convencionales

Los marcadores convencionales siguen siendo la piedra angular del seguimiento clínico de la nefropatía diabética debido a su disponibilidad, reproducibilidad y coste relativamente bajo. Entre ellos, la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y la glucosa en ayunas destacan como indicadores del control glucémico, mientras que la creatinina sérica, la urea, el nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la relación albúmina/creatinina en orina (RAC) se utilizan como marcadores de daño renal y sobrecarga de nitrógeno. Esta selección es coherente con los objetivos y las variables operativas del protocolo y permite evaluar cambios clínicamente interpretables incluso en contextos donde no se dispone de biomarcadores más sofisticados de forma rutinaria (American Diabetes Association, 2020; Ren et al., 2023).

La HbA1c es particularmente útil porque resume la exposición glucémica durante las últimas ocho a doce semanas y se asocia con el riesgo de complicaciones microvasculares. Sin embargo, su interpretación en la enfermedad renal crónica debe ser cautelosa, ya que la anemia, las alteraciones en el recambio de glóbulos rojos, la hemólisis, las transfusiones o el consumo crónico elevado de alcohol pueden modificar su valor aparente. Por lo tanto, la combinación de la HbA1c con la glucosa en ayunas mejora la evaluación clínica del control metabólico en pacientes con enfermedad renal y comorbilidades hematológicas (American Diabetes Association, 2020; Danne et al., 2017; Mostafa et al., 2010).

Desde una perspectiva renal, la creatinina sérica sigue siendo uno de los marcadores más utilizados para estimar la tasa de filtración glomerular, mientras que la urea y el nitrógeno ureico en sangre (BUN) ofrecen información complementaria sobre el metabolismo del nitrógeno y la posible retención de productos urémicos. Si bien estos marcadores se ven influenciados por la ingesta de proteínas, el catabolismo, la hidratación y la masa muscular, su utilidad clínica es alta cuando se interpretan de

forma conjunta y seriada. Mientras tanto, la ACR sigue siendo un indicador accesible y clínicamente relevante de la lesión glomerular y la progresión del daño renal en la diabetes (Garg et al., 2018; Tziomalos & Athyros, 2015).

2.3.2 Marcadores hematológicos, inflamatorios y de estado nutricional

Además de los marcadores glucémicos y renales, este protocolo incluye un hemograma completo, índices eritrocitarios, recuento absoluto de linfocitos y cociente neutrófilos/linfocitos. Esta decisión se justifica porque la enfermedad renal crónica (ERC) y la nefropatía diabética suelen coexistir con anemia, inflamación de bajo grado, desnutrición o sarcopenia, afecciones que modifican el pronóstico y la tolerancia al tratamiento. En concreto, la hemoglobina, el hematocrito, el recuento de glóbulos rojos, el volumen corpuscular medio (VCM), la hemoglobina corpuscular media (HCM), la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) y la amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) ayudan a identificar la presencia de anemia, microcitosis, macrocitosis o anisocitosis, hallazgos clínicamente relevantes en personas con diabetes y daño renal (Dopierala et al., 2025; Pacheco, 2022; Tziomalos & Athyros, 2015).

La inclusión del recuento absoluto de linfocitos y la relación neutrófilos/linfocitos también es relevante, ya que son indicadores fácilmente disponibles derivados del hemograma completo. La linfopenia puede reflejar un compromiso inmunonutricional, mientras que una relación neutrófilos/linfocitos elevada se ha propuesto como una expresión indirecta de inflamación sistémica de bajo grado. Si bien no reemplazan a los biomarcadores inflamatorios más específicos, estas variables tienen valor exploratorio y pueden proporcionar información útil sobre el estado clínico general del paciente en estudios con recursos limitados (Imig & Ryan, 2013; Montenegro et al., 2021).

Además, el protocolo incluye variables antropométricas y clínicas del estado nutricional, como la circunferencia del brazo medio superior, el pliegue cutáneo del tríceps, el área muscular del brazo y herramientas de cribado o evaluación global subjetiva. Su inclusión es coherente con la evidencia de que la enfermedad renal crónica y la diabetes pueden ir acompañadas de pérdida de masa muscular, cambios en la composición corporal, disminución del apetito y mayor riesgo clínico. En este sentido, la evaluación simultánea de marcadores bioquímicos y estado nutricional refuerza la relevancia del ensayo como una intervención con potencial impacto renal, metabólico y funcional (Montenegro et al., 2021; Pacheco, 2022).

2.3.3 Trastornos funcionales digestivos y eje intestino-riñón

La decisión de incluir trastornos gastrointestinales funcionales según los criterios de Roma IV también está justificada teóricamente. En pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica (ERC), síntomas como distensión abdominal, estreñimiento, diarrea funcional, dolor abdominal y alteraciones en el ritmo intestinal son frecuentes y pueden estar relacionados con disbiosis, cambios en la dieta, polifarmacia y alteraciones en el eje intestino-riñón. Por lo tanto, el seguimiento de los síntomas digestivos no solo proporciona información sobre la tolerabilidad, sino que también sirve como una medida de resultado clínico complementario de la interacción entre la microbiota intestinal, la fermentación intestinal y el metabolismo urémico (Ni et al., 2022; Vaziri & et al., 2013).

2.3.4 Biomarcadores emergentes y delimitación por factibilidad

Marcadores incluidos en este protocolo (factibles y accesibles)	Biomarcadores emergentes no incluidos por costo o disponibilidad
 1. Control glucémico: HbA1c, glucosa en ayuno.	 Cistatina C
 2. Función renal: creatinina, urea, BUN, ACR (relación albúmina/creatinina en orina).	 NGAL
 3. Inflamación y biometría hemática: hemoglobina, hematocrito, VCM, HCM, CHCM, RDW, cuenta total de linfocitos, relación neutrófilo/linfocito.	 KIM-1
 4. Estado nutricional y digestivo: área muscular de brazo, evaluación global subjetiva / riesgo nutricional, criterios de Roma IV (síntomas gastrointestinales funcionales).	 MCP-1
	 Periostina urinaria
	 Angiotensinógeno urinario
	 Indoxil sulfato
	 p-cresil sulfato

**La selección de variables accesibles mejora la factibilidad, la interpretación clínica y la aplicabilidad local del estudio**

Fuente: elaboración propia con base en KDIGO 2024 y el protocolo REVITAL.

Figura 2. Marcadores de seguimiento en nefropatía diabética: variables accesibles y biomarcadores emergentes.

La literatura reciente también describe biomarcadores emergentes con mayor sensibilidad o especificidad para la lesión renal temprana, como la cistatina C, NGAL, KIM-1, periostina, MCP-1 y angiotensinógeno urinario, así como algunas toxinas urémicas de origen intestinal, como el sulfato de indoxilo y el sulfato de p-cresilo. Sin embargo, muchos de estos marcadores requieren técnicas analíticas más costosas, menor disponibilidad institucional o una interpretación más

compleja, lo que limita su implementación en estudios clínicos piloto o en entornos con presupuestos limitados (International Society of Nephrology, 2024; Ni et al., 2022)

En consecuencia, limitar el presente protocolo a marcadores convencionales fácilmente disponibles como, por ejemplo; la HbA1c, glucosa en ayunas, creatinina, urea, BUN, ACR, hemograma completo, recuento total de linfocitos, índice neutrófilos/linfocitos, síntomas gastrointestinales según Roma IV y parámetros clínico-nutricionales, constituye una decisión metodológica razonable y factible presupuestalmente. Esta estrategia mejora la viabilidad, la reproducibilidad y la aplicabilidad clínica de los hallazgos, si bien reconoce que futuros estudios podrían incorporar biomarcadores más sofisticados para investigar con mayor profundidad los mecanismos del daño tubular, la inflamación o la toxemia urémica.

2.4 Microbiota intestinal y el eje intestino-riñón

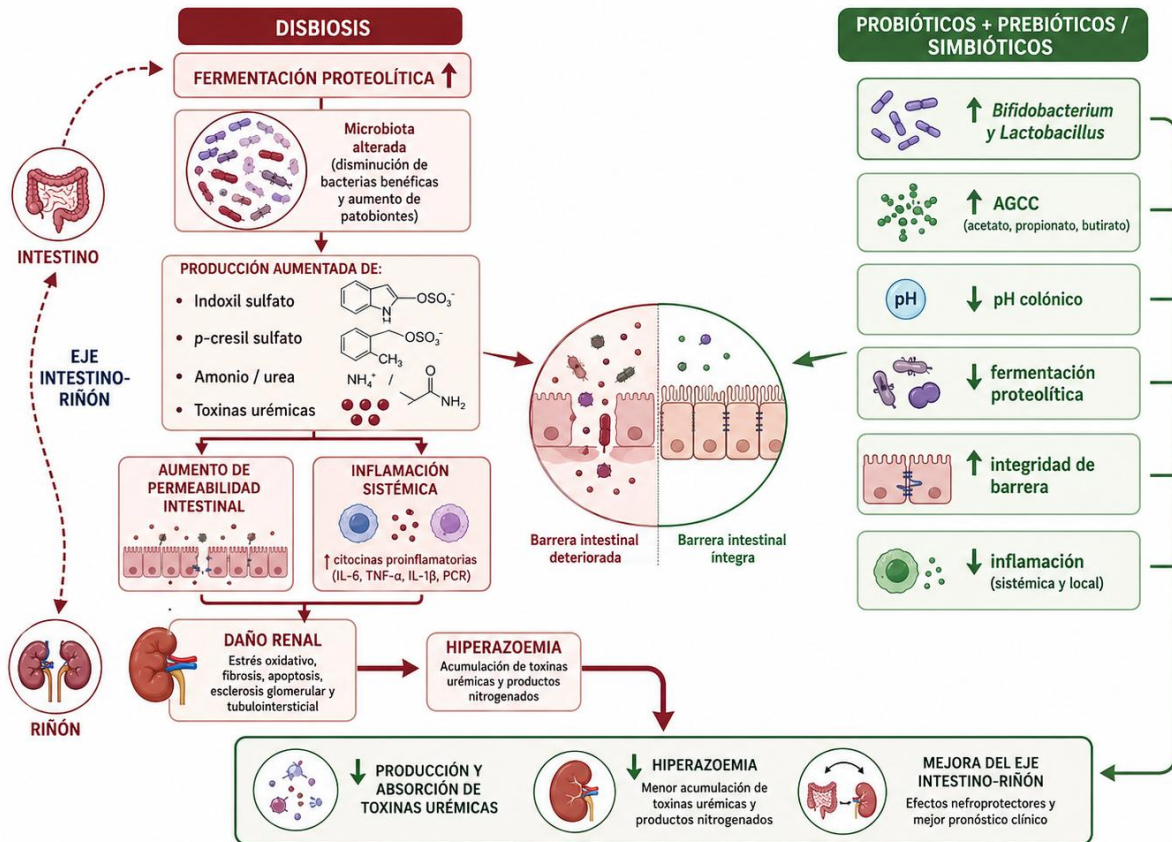
En los últimos años, el eje intestino-riñón se ha convertido en un concepto fundamental para comprender la progresión de la enfermedad renal crónica y, en particular, la nefropatía diabética. La enfermedad renal crónica altera la composición de la microbiota intestinal, promueve la proliferación de bacterias proteolíticas y compromete la integridad de la barrera epitelial. Este fenómeno facilita la translocación de endotoxinas, amplifica la inflamación sistémica y promueve la acumulación de metabolitos urémicos derivados de la actividad microbiana, con repercusiones metabólicas, inmunológicas y renales (Ni et al., 2022; Vaziri & et al., 2013).

Desde una perspectiva mecanicista, la microbiota intestinal participa en la regulación del metabolismo energético, la fermentación de la fibra dietética, la producción de ácidos grasos de cadena corta y la homeostasis inmunitaria. Cuando predomina un patrón sacarolítico, aumenta la producción de butirato, propionato y acetato. Estos metabolitos contribuyen al mantenimiento de la barrera intestinal, la regulación de las incretinas, la disminución de la gluconeogénesis hepática y la modulación de la respuesta inflamatoria. Por el contrario, un predominio proteolítico incrementa la generación de amoníaco, indoles, fenoles y otras toxinas urémicas asociadas con daño renal y cardiovascular (Canfora et al., 2015; Jiang et al., 2019; C. Liu et al., 2024).

La relevancia de este eje en la nefropatía diabética se puede apreciar desde dos ejes principales.. En primer lugar, la disbiosis puede contribuir al deterioro metabólico e inflamatorio que exacerba el daño renal. En segundo lugar, la modulación selectiva

de la microbiota mediante prebióticos, probióticos o simbióticos ofrece una vía plausible para reducir la carga de nitrógeno y el impacto de las toxinas urémicas (Figura 3). Esta perspectiva resulta atractiva en las etapas previas a la diálisis, donde las intervenciones adyuvantes seguras y sostenibles podrían complementar el tratamiento farmacológico convencional (C. Liu et al., 2024; Mitrea et al., 2023).

2.5 Carga nitrogenada, amoníaco y toxinas urémicas



Fuente: elaboración propia con base en Vaziri et al., 2013; Ni et al., 2022; Liu et al., 2024; Canfora et al., 2015.

Figura 3. Atenuación de toxinas urémicas por probióticos, prebióticos y simbióticos. Fermentación proteolítica (columna roja) y sacarolítica de prebióticos en la microbiota (columna verde).

Una parte importante de la base biológica de las intervenciones dirigidas a la microbiota se relaciona con el metabolismo del nitrógeno intestinal. La urea y el nitrógeno ureico en sangre (BUN) son productos del metabolismo del nitrógeno y, en general, reflejan la capacidad del organismo para gestionar la carga de nitrógeno y excretar desechos. En la enfermedad renal crónica (ERC) y la nefropatía diabética, la acumulación de estos compuestos se asocia con una disminución de la tasa de filtración glomerular y la progresión del daño renal (Dopierala et al., 2025).

En condiciones de disbiosis, las bacterias proteolíticas degradan los aminoácidos no absorbidos y generan amoníaco, que posteriormente se absorbe, llega al hígado y participa en la síntesis de urea. Modificar este ecosistema hacia bacterias sacarolíticas, facilitado por sustratos fermentables como la inulina, puede disminuir la producción de amoníaco intestinal y limitar la formación de compuestos urémicos como el sulfato de indoxilo y el sulfato de p-cresilo (Figura 3) (Chang et al., 2023; Lai et al., 2020; C. Liu et al., 2024). En pacientes con ERC, también se ha observado que tratamientos simbióticos pueden aumentar bacterias del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterias*, bacterias con potencial propiedad para depurar azoados (C. Liu et al., 2024).

Por lo tanto, un enfoque que no solo busque el control glucémico, sino también la reducción de la sobrecarga de nitrógeno es coherente con la fisiopatología de la ERC asociada a la diabetes. En el caso de una bebida funcional con componentes fermentables y compuestos bioactivos, la hipótesis central es que la intervención podría modular simultáneamente el ambiente luminal intestinal, la inflamación y algunos resultados renales clínicamente relevantes en los diferentes grupos a tratar.

2.6 Bebidas funcionales, prebióticos, probióticos y simbióticos en la ERC

Las bebidas funcionales constituyen matrices atractivas para la administración de compuestos bioactivos debido a su facilidad de consumo, su potencial adherencia y la posibilidad de combinar ingredientes con efectos complementarios. En el contexto de la enfermedad renal crónica (ERC) y la nefropatía diabética, una formulación funcional puede integrar sustratos prebióticos, microorganismos fermentativos y fitocompuestos con acciones antioxidantes, hipoglucemiantes o antiinflamatorias. Este contexto es relevante porque la fisiopatología de la enfermedad renal diabética implica estrés oxidativo, inflamación de bajo grado, alteración de la barrera intestinal, acumulación de toxinas urémicas y deterioro metabólico progresivo (Mitrea et al., 2023; Prado Zavala, Luz María, 2019; Tarrahi et al., 2022).

Varios estudios experimentales en ratas con nefropatía diabética inducida por estreptozotocina han reportado disminuciones en la glucosa en ayunas, urea, BUN y creatinina después de la administración de probióticos o simbióticos (Araújo Galdino et al., 2022; Jozi et al., 2022; Zapata Pérez, 2025). Por otro lado, en estudios en humanos como (Ghoreishy et al., 2022; J. Liu et al., 2022; Nguyen et al., 2021; Tarrahi et al., 2022; Wang et al., 2021) sugieren beneficios en marcadores de la nefropatía diabética.

En cuanto a la posible modulación de este eje por microorganismos beneficiosos, la evidencia disponible sugiere que algunas cepas probióticas pueden ejercer efectos protectores indirectos al disminuir el estrés oxidativo, mejorar el control glucémico y reducir la formación de AGE (Bhatia et al., 2023). Revisiones recientes resaltan el potencial de las especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* para modular los productos finales de glicación avanzada (AGE) y sus complicaciones asociadas (Bhatia et al., 2023; Peng et al., 2023; Wang et al., 2021). Más específicamente, se han descrito efectos antiglicación en modelos experimentales utilizando *Lactobacillus plantarum* y *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, principalmente a través de la disminución de la glicación inducida por metilglioxal y la reducción de la interacción AGE-RAGE (Peng et al., 2023, 2023). Aunque la evidencia aún no ha demostrado de manera concluyente un efecto directo sobre el endotelio de la arteriola eferente, sí respalda un efecto protector renal mediado por una reducción en la glicación, la inflamación y la carga oxidativa.

En general, esta evidencia no debe interpretarse como una confirmación definitiva de la eficacia clínica, sino más bien como una base razonable para explorar ensayos controlados en poblaciones humanas prediálisis. La reciente revisión sistemática y metaanálisis de Beniwal et al., (Beniwal et al., 2026; C. Liu et al., 2024; J. Liu et al., 2022, 2022) en pacientes con ERC concluyó que la suplementación con probióticos o simbióticos puede mejorar algunos marcadores urémicos e inflamatorios, aunque persiste la heterogeneidad metodológica entre los estudios. Por lo tanto, sigue siendo necesario realizar ensayos bien diseñados con formulaciones definidas, monitorización de la seguridad y resultados renales y metabólicos relevantes.

2.7 Sustento de los compuestos bioactivos de la bebida funcional

El valor de la bebida funcional propuesta reside en la combinación de ingredientes con acciones potencialmente complementarias. Entre los componentes con mayor respaldo científico en el material compartido, destaca la inulina. Este prebiótico clásico es capaz de estimular bacterias beneficiosas e incrementar la producción de ácidos grasos de cadena corta. Su uso se ha descrito ampliamente en nutrición y salud intestinal, y en la enfermedad renal crónica (ERC), se ha asociado con una mejora del metabolismo del nitrógeno y la modulación de la microbiota intestinal (Alonso-Allende et al., 2024; Kaur & Gupta, 2002; Lai et al., 2020).

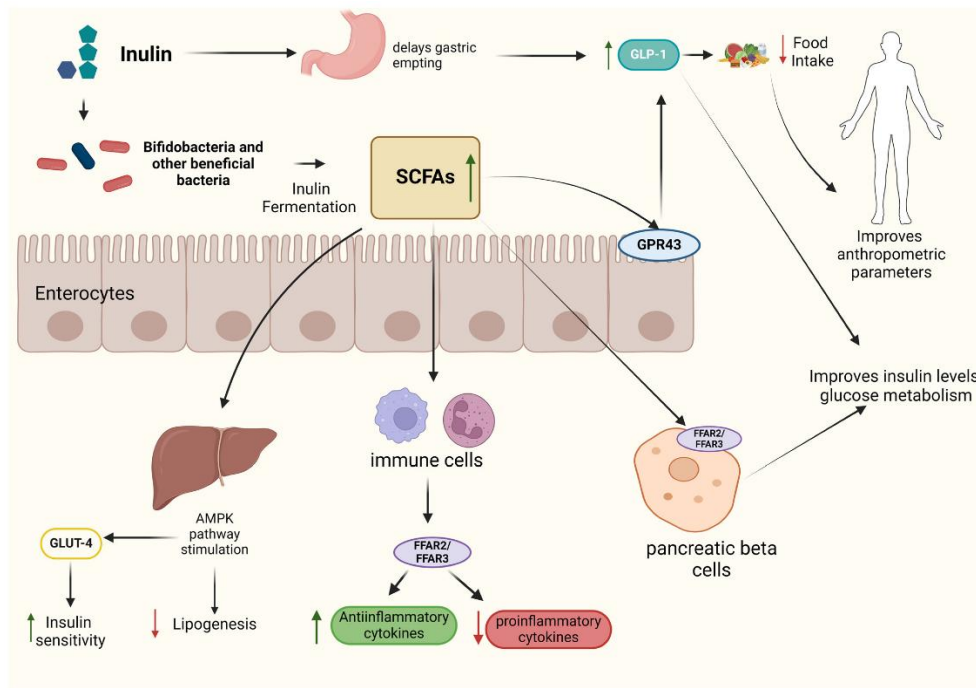


Figura 4. Mecanismos de acción de inulina sobre intestino y sistema inmune (Alonso-Allende et al., 2024).

El jarabe de agave puede servir como vehículo tecnológico y, según su composición, aportar carbohidratos fermentables y compuestos asociados a los productos de la planta de agave (Mellado-Mojica & López, 2015; Saraiva et al., 2022). Desde la perspectiva de la formulación, su relevancia depende no solo del sabor o la palatabilidad, sino también de su interacción con la fracción prebiótica y los demás compuestos bioactivos. En este tipo de matriz, la combinación con inulina puede promover una funcionalidad diferente a la de cada ingrediente por separado. En este sentido la matriz del tipo de agave es una especie llamada *A. Salmiana* se ha reportado con importantes beneficios a la salud humana tanto por el estudio bioquímico de sus propiedades como en un estudio en humanos, atribuyéndose algunos de estos beneficios tanto a su composición de fructanos, fructooligosacáridos y otros compuestos fenólicos (Daniel et al., 2022; Mellado-Mojica & López, 2015; Saraiva et al., 2022).

La canela también merece atención en esta bebida debido a su asociación con un mejor control glucémico. La bibliografía compartida incluye un ensayo clínico aleatorizado (Munguia-Nolan et al., 2024), sobre *Cinnamomum zeylanicum* en pacientes con diabetes tipo 2, además de literatura general que reconoce el valor de sus polifenoles y otros compuestos en la modulación del metabolismo de la glucosa y la inflamación. Si bien la magnitud del efecto depende de la dosis, el extracto y la

duración de la intervención para obtener resultados sobre padecimientos metabólicos de acuerdo a (Gou et al., 2025), en reciente estudio controlado, soportando su inclusión segura en la formulación destinada al producto Revital.

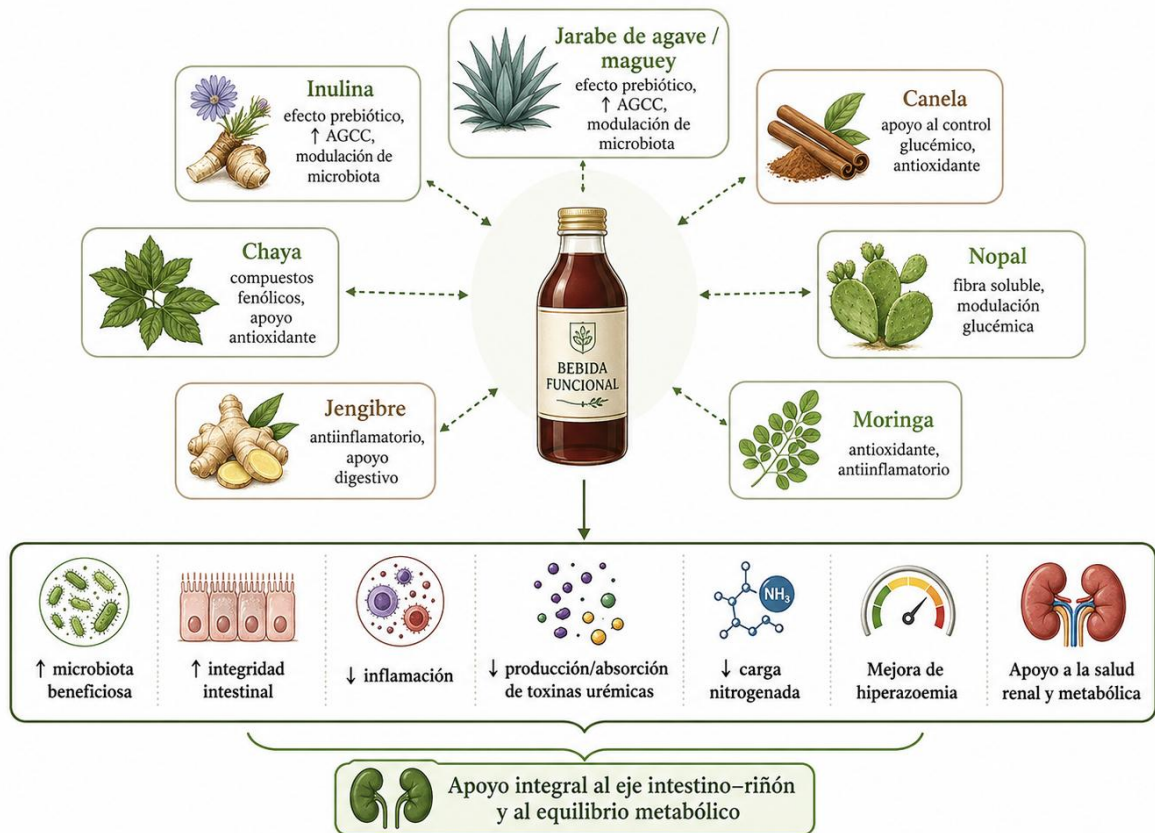
El nopal, por su parte, tiene relevancia tanto cultural como metabólica. La literatura citada en su archivo reporta efectos sobre la actividad de la alfa-glucosidasa, lo que sugiere un potencial para modular la absorción intestinal de carbohidratos y contribuir al control posprandial. Además, como ingrediente vegetal rico en fibra y mucílago (Angulo-Bejarano et al., 2019; Cárdenas et al., 2019), puede mejorar la función prebiótica así como las propiedades antihiper glucemiantes de la bebida (Becerra-Jiménez & Andrade-Cetto, 2012; Cárdenas et al., 2019; El-Mostafa et al., 2014; Hernández-Becerra et al., 2022), e incluso en el tratamiento de la recomposición de la microbiota en la obesidad (Angulo-Bejarano et al., 2019; Corona-Cervantes et al., 2022) y el síndrome de intestino irritable (Remes-Troche et al., 2021).

El jengibre se ha investigado en la diabetes tipo 2 por sus posibles efectos sobre la glucosa en sangre, el estrés oxidativo y la inflamación. Diferentes ensayos clínicos y estudios de metaanálisis lo posiciona como un ingrediente seguro y eficaz en el contexto de una intervención funcional, especialmente al buscar una combinación multicomponente con objetivos metabólicos como por sus propiedades antiinflamatorias (Carvalho et al., 2021; Ebrahimzadeh et al., 2022; Ghoreishi et al., 2024).

La moringa también figura en la base biológica de la formulación. La evidencia compartida de modelos animales sugiere efectos hipoglucemiantes, lo que la convierte en un ingrediente de interés dentro de una matriz dirigida a la nefropatía diabética. Si bien gran parte de esta evidencia aún es preclínica, su inclusión refuerza la naturaleza multicomponente de la bebida y la hipótesis de sinergia entre la fibra fermentable y los fitoquímicos (Eldaim & others, 2023; Vargas-Tineo et al., 2020), no obstante para el enfoque de seguridad y eficacia a nivel renal la literatura respalda un efecto nefroprotector tanto en murinos como en humanos (Afolabi et al., 2024; Akinrinde et al., 2020; Eldaim & others, 2023; Pareek et al., 2023).

En el caso de la chaya, su inclusión en la formulación es nutricionalmente atractiva debido a su perfil vegetal, en México se utiliza ampliamente como alimento en la preparación de platillos, así como en tratamientos naturales para la diabetes *mellitus*. En particular, las hojas cocidas destacan por su alto contenido de proteínas, fibra, minerales como calcio y potasio, y vitamina C. Una de las principales ventajas del tratamiento con plantas medicinales es que permite un menor riesgo

toxicológico para los consumidores (Valenzuela-Soto, Ramón; & ., María Eufemia M, & María Julia V, s. f.). Además, la chaya ofrece beneficios nutraceuticos; es decir, posee propiedades antioxidantes gracias a sus compuestos fenólicos, contribuyendo así a la protección del organismo contra el daño oxidativo, reportándose efectos hipoglucemiantes, a nivel hepático, cardiovascular e incluso renales (García-Rodríguez & others, 2021; Lira et al., 2017; Loarca-Piña et al., 2010; Manzanilla Valdez & Segura Campos, 2021).



Fuente: elaboración propia con base en la literatura citada en el marco teórico.

Figura 5. Componentes bioactivos de la bebida funcional y su efecto sobre el eje intestino-riñón.

2.8 Seguridad de las intervenciones con prebióticos, probióticos y simbióticos

La seguridad es un aspecto crucial al proponer una intervención nutricional en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes. En general, los prebióticos como la inulina y los oligofructanos tienen una larga trayectoria de uso en la nutrición humana, con efectos adversos predominantemente gastrointestinales y

dependientes de la dosis, como hinchazón, flatulencia, dolor abdominal o alteraciones del tránsito intestinal. Estos eventos suelen ser transitorios y deben ser monitorizados, especialmente en pacientes con síntomas digestivos subyacentes (Kaur & Gupta, 2002; Lai et al., 2020).

En cuanto a los probióticos y simbióticos, la literatura clásica sobre seguridad sostiene que su uso suele ser bien tolerado en la población general, pero requiere precaución en grupos inmunocomprometidos, pacientes críticos o usuarios de dispositivos invasivos, donde el riesgo teórico de eventos infecciosos, aunque bajo, no es nulo (Ishibashi & Yamazaki, 2001). En la enfermedad renal crónica, la evidencia clínica acumulada sugiere que las intervenciones dirigidas a la microbiota suelen ser seguras a corto y mediano plazo cuando se utilizan formulaciones controladas y un seguimiento clínico adecuado, pero también subraya la necesidad de describir con precisión la cepa, la dosis, la duración y los criterios de interrupción (C. Liu et al., 2024).

Por lo tanto, en un ensayo clínico como el propuesto, la seguridad debe considerar al menos cuatro dimensiones: tolerancia gastrointestinal, adherencia, interacción con tratamientos concomitantes y monitorización de eventos adversos clínicamente relevantes. Esta monitorización es particularmente importante si la formulación combina múltiples ingredientes de origen vegetal y una fracción fermentativa, ya que el efecto final depende tanto de la composición como de la susceptibilidad individual del paciente (Moher et al., 2010).

2.9 Evidencia preclínica y traslación a humanos

El uso de modelos experimentales con estreptozotocina ha sido fundamental para el estudio de la diabetes y la nefropatía diabética. Estos enfoques permiten explorar el daño renal, el control glucémico, el estrés oxidativo, la histología renal y las interacciones con la microbiota en condiciones controladas. La revisión metodológica de Furman (Furman, 2021), confirma el valor de estos modelos, aunque también señala que los resultados deben extrapolarse a humanos con precaución debido a las diferencias fisiológicas y metabólicas.

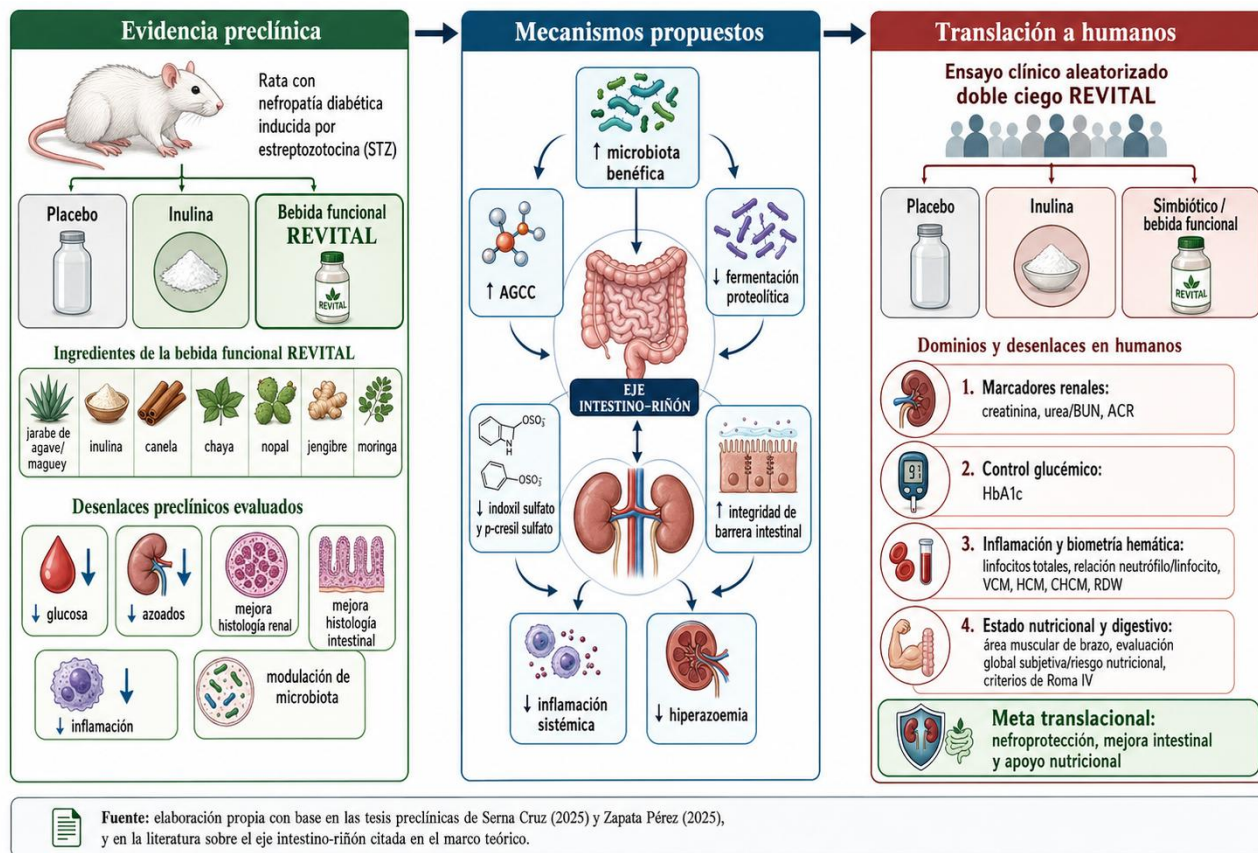


Figura 5. Evidencia preclínica y translación a humanos de la bebida funcional REVITAL en nefropatía diabética.

Dentro del desarrollo teórico, la evidencia preclínica constituye una fortaleza significativa, ya que vincula los hallazgos del modelo animal que antecede a este proyecto y que se generó entre el año 2024-2025 en el laboratorio de Morfología del edificio 202 de la UAA, con este ensayo clínico. Los datos experimentales que muestran reducciones en la glucosa en ayunas, la urea, la creatinina y el nitrógeno ureico en sangre (BUN) (Zapata Pérez, 2025), así como beneficios histológicos renales e intestinales (Serna Cruz, 2025), proporcionan una importante justificación traslacional para evaluar la formulación en pacientes con estadios 2, 3^a, 3b y 4 de KDOQI.

3. Justificación

Magnitud y significado

La enfermedad renal crónica (ERC), debido a su prevalencia, su impacto en la calidad de vida y su carga para los sistemas de salud es una condición que no puede posponerse en la búsqueda de soluciones. En México, los análisis epidemiológicos más recientes describen una carga elevada y creciente, y señalan a la diabetes como el principal determinante de la progresión a estadios avanzados de la enfermedad renal, con repercusiones directas en la mortalidad, la discapacidad y los costos económicos que el sistema de salud ya no puede absorber sin alternativas (Argaiz et al., 2023).

Relevancia e impacto (global, nacional y local)

Desde una perspectiva clínica, la nefropatía diabética no solo aumenta el riesgo de terapia de reemplazo renal, sino también el riesgo cardiovascular y la frecuencia de hospitalizaciones, convirtiendo cada episodio de deterioro renal en un evento con consecuencias en cascada para la vida del paciente (Alicic et al., 2017; American Diabetes Association, 2020). A nivel local, la información del registro estatal de Aguascalientes permite cuantificar el problema con nombres y cifras específicas, orientando intervenciones factibles en los niveles de atención primaria y secundaria, donde la mayoría de estos pacientes reciben o deberían recibir seguimiento (Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes (ISSEA), 2021).

Relevancia basada en evidencia preclínica (traslación a humanos)

La propuesta de realizar este ensayo en humanos no se basa en especulaciones teóricas, sino en evidencia preclínica generada por el propio grupo de investigación en un modelo de nefropatía diabética inducida por estreptozotocina en ratas Wistar. Estos estudios documentaron una mejoría objetiva en los marcadores glucémicos y urémicos: glucosa en ayunas, urea, nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina, así como una recuperación morfológica parcial del tejido renal e intestinal (Serna Cruz, 2025; Zapata Pérez, 2025). Esta evidencia proporciona una sólida base traslacional y nos obliga, metodológica y éticamente, a dar el siguiente paso: evaluar en condiciones clínicas reales si la señal observada en el modelo animal se reproduce con las dimensiones y heterogeneidades que caracterizan a los humanos, en pacientes con nefropatía diabética en etapas prediálisis.

La equivalencia traslacional del modelo STZ a las seis semanas sugiere que la magnitud del daño observado corresponde clínicamente a un escenario de 3 a 5 años de diabetes mellitus tipo 1 no controlada en humanos no tratados. Este periodo

se asocia con la transición de la etapa de microalbuminuria (Mogensen III) a macroproteinuria (Mogensen IV).

En el análisis histológico preliminar (Serna Cruz, 2025), se observó que el glomérulo del grupo STZ presentaba un área ligeramente mayor que el del grupo control (+3,9%, diferencia no significativa), un hallazgo consistente con la hiperfiltración glomerular compensatoria, característica de los estadios I-II de Mogensen y que precede a la microalbuminuria. Asimismo, la reducción del espacio urinario en el grupo STZ (-15,8% frente al control, con una tendencia significativa en comparación con el grupo STZ+Tx, $p = 0,44$) sugiere expansión mesangial, un marcador patognomónico de los estadios II-III de la nefropatía diabética humana. La cápsula de Bowman y la superficie externa del glomérulo mostraron tendencias crecientes en el grupo STZ, y aún más en el grupo STZ+Tx, lo que podría indicar un engrosamiento capsular incipiente. En general, el patrón histológico sitúa el daño en los estadios II-III de Mogensen, equivalentes a los estadios 2-3 de K/DOQI, lo que concuerda con la idea de que el daño estructural suele preceder al daño bioquímico en la clasificación K/DOQI.

En cuanto a los parámetros bioquímicos, la urea y el nitrógeno ureico en sangre (BUN) se encontraron significativamente elevados en el grupo tratado con estreptozotocina (STZ) ($p < 0,01$). Sin embargo, estos valores no alcanzaron los umbrales de enfermedad renal terminal en humanos (BUN $> 100\text{--}150$ mg/dL, creatinina $> 8\text{--}10$ mg/dL o TFGe $< 10\text{--}15$ mL/min con síndrome urémico completo) (Zapata Pérez, 2025). La magnitud de la elevación observada, con una reducción significativa tras el tratamiento, es más consistente con una hiperazoemia moderada a grave en la etapa prediálisis, equivalente a la etapa 3-4 de K/DOQI (Al-Ghamdi, 2025; Chen et al., 2022; Huidobro E et al., 2018; Méndez-Durán, 2021; Villena Pacheco, 2022). En este contexto, un paciente humano requeriría un manejo nefroprotector intensivo, un control glucémico estricto, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y restricción proteica, pero no diálisis inmediata.

En conjunto, estos hallazgos proporcionan una sólida base traslacional y justifican, tanto metodológica como éticamente, avanzar hacia la evaluación clínica. El objetivo es determinar si la señal terapéutica observada en el modelo animal se reproduce en pacientes humanos con nefropatía diabética en la fase prediálisis, teniendo en cuenta la complejidad de la enfermedad en la práctica clínica real.

Viabilidad y factibilidad

La intervención propuesta es oral, fácil de administrar y relativamente económica, características que no son insignificantes al trabajar con una población ya sobrecargada por regímenes farmacológicos complejos y que frecuentemente enfrenta barreras socioeconómicas para acceder a la atención médica. El diseño de tres brazos (placebo, inulina e intervención simbiótica completa REVITAL) permite distinguir con precisión entre el efecto específico del prebiótico y el efecto integrado de la formulación funcional. Una duración de 10 semanas es metodológicamente justificable para detectar señales tempranas en variables glucémicas, renales e inflamatorias sin imponer una carga excesiva a los participantes ni al equipo de investigación.

Esta propuesta también se justifica porque la nefropatía diabética conserva un margen terapéutico complementario limitado, y la modulación de la microbiota intestinal mediante probióticos, prebióticos y simbióticos constituye una estrategia biológicamente plausible para influir en la inflamación, el estrés oxidativo y algunos marcadores renales.

En los estudios clínicos disponibles sobre nefropatía diabética, los metaanálisis muestran una señal favorable para la glucosa en ayunas, la resistencia a la insulina y la creatinina, aunque los resultados para la hemoglobina glicosilada (HbA1c), el nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) han sido inconsistentes o no significativos en varios análisis. En particular, el metaanálisis de (Tarrahi et al., 2022), basado en siete ensayos clínicos y 340 participantes, identificó mejoras en la glucosa en ayunas, la resistencia a la insulina y la creatinina sérica, pero no demostró cambios consistentes en la HbA1c, el BUN o la TFGe.

Complementariamente, el metaanálisis de Liu et al., y Wang et al., (J. Liu et al., 2022; Wang et al., 2021) incluyeron ensayos aleatorizados en más de 456 pacientes que habían consumido prebióticos, probióticos o simbióticos, en los que se reportaron resultados más favorables para la función renal, con disminuciones en la creatinina y el nitrógeno ureico en sangre (BUN), aumentos en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y mejoras en los marcadores de inflamación y estrés oxidativo. Sin embargo, sus autores enfatizaron la necesidad de confirmar estos hallazgos con estudios de mayor calidad metodológica.

La elección de una intervención de 10 semanas es justificable como una duración intermedia y aceptable entre estudios cortos y largos. Lo anterior, ya que existe un

protocolo clínico para pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria que consideró factible un período de 8 semanas para evaluar la HbA1c, la relación albúmina/creatinina, la TFGe y las variables metabólicas mediante yogur probiótico (Ghoreishy et al., 2022) considerando que la vida media de la HbA1c es de 8 a 12 semanas.

Por otro lado, un ensayo aleatorizado de 12 semanas en pacientes con nefropatía diabética mostró beneficios en la glucosa en ayunas, la insulina, el HOMA-IR, la hs-CRP y los biomarcadores de estrés oxidativo (Mafi et al., 2018). En este contexto, 10 semanas representan un punto intermedio razonable: amplían el período de observación en comparación con 8 semanas y se aproximan más al recambio biológico de la HbA1c,. Además, existe evidencia indirecta de que se pueden observar reducciones de la HbA1c en menos de 8 semanas con intervenciones intensivas en el estilo de vida, lo que respalda la viabilidad biológica de detectar una señal temprana en este marcador (Dixit et al., 2022).

Sin embargo, 10 semanas sigue siendo un período relativamente corto para detectar cambios significativos en la HbA1c y resultados renales importantes. Por lo tanto, este estudio debe plantearse metodológicamente como una prueba de concepto destinada a detectar señales biológicas tempranas en la glucosa en sangre, la inflamación, el estrés oxidativo y la función renal, en lugar de como un ensayo confirmatorio de eficacia clínica definitiva.

Otra razón de exponer a los sujetos a no más de 10 semanas se basa en el tema de la real adherencia de los sujetos a tratamientos por largos periodos, que de acuerdo a lo reportado por Dodd et al., (Dodd et al., 2012), la adherencia en tiempos prolongados de exposición al tratamiento puede variar del 50 al 100% generando eliminación por incumplimiento. Por otro lado, Tousset et al., (Tousset & Vrijens, 2024), refieren que en ensayos de 12 a 16 semanas se alcanza un umbral del 80% de cumplimiento, lo que equivale a una adhesión de 10 a 12 semanas de tratamiento efectivo.

Esta delimitación refuerza la coherencia del protocolo, especialmente dado que la formulación propuesta combina no solo componentes prebióticos y potencialmente simbióticos, sino también compuestos bioactivos de origen vegetal, cuya base clínica en la nefropatía diabética aún se está investigando. En consecuencia, la intervención se justifica mejor como una estrategia complementaria y exploratoria, útil para generar evidencia preliminar de evidencia y viabilidad clínica antes de realizar ensayos a mayor escala y a largo plazo.

Vulnerabilidad y relevancia ética

Las personas con nefropatía diabética y enfermedad renal crónica constituyen, en muchos sentidos, una población vulnerable en múltiples dimensiones simultáneas: comorbilidades, polifarmacia, limitaciones económicas y, con frecuencia, un conocimiento deficiente de su propia enfermedad. Por lo tanto, el protocolo prioriza no solo la recopilación de datos, sino también la seguridad, la dignidad y el bienestar de los participantes.

Se obtendrá el consentimiento informado con plena comprensión, se garantizará la confidencialidad mediante la codificación de datos y se diseñará un seguimiento clínico para detectar precozmente cualquier evento adverso relevante. Sin embargo, es importante enfatizar que el objetivo en humanos es demostrar evidencia de eficacia y seguridad que sugieran una alternativa para estos pacientes, y no asumir una equivalencia automática con la magnitud del efecto ya observado en roedores.

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con las directrices éticas internacionales vigentes (Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2016).

4. Planteamiento del problema

A nivel mundial, la nefropatía diabética sigue siendo una de las principales causas de enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedad renal terminal (ERT), y esta situación no mejora sustancialmente con el simple fortalecimiento del tratamiento convencional. A pesar del control glucémico, el control de la presión arterial y el bloqueo del sistema renina-angiotensina, un porcentaje significativo de pacientes continúa progresando, lo que sugiere que otros mecanismos, incluyendo la inflamación de bajo grado y la disbiosis intestinal, influyen en la historia natural de la enfermedad y que el arsenal terapéutico actual es insuficiente para contrarrestarla (Alicic et al., 2017; American Diabetes Association, 2020; Argai et al., 2023; Koppe et al., 2019).

En México, la carga de la ERC asociada a la diabetes y la creciente necesidad de terapias de reemplazo renal representan un importante desafío sanitario y económico. Abordar este desafío requiere no solo fortalecer los recursos existentes, sino también explorar rigurosamente nuevas estrategias complementarias (Argai et al., 2023).

En Aguascalientes, el registro estatal es concluyente: la concentración de pacientes en diálisis y la prevalencia de enfermedad renal terminal por millón de habitantes colocan a nuestro estado en una posición que exige intervención local, con evidencia generada desde y para nuestro contexto específico (Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes (ISSEA), 2021).

De esta realidad surge la pregunta central que guía este estudio: ¿Qué efecto tiene la administración diaria de una bebida funcional simbiótica durante diez semanas sobre el control glucémico y los marcadores de función renal específicamente creatinina, nitrógeno ureico en sangre y cociente albúmina/creatinina en pacientes con nefropatía diabética en estadios K/DOQI 2, 3a y 3b, en comparación con los grupos placebo y solo inulina?

Esta es una pregunta concreta, verificable, clínicamente relevante y éticamente justificada. Responderla es precisamente el objetivo de este protocolo.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Evaluar los efectos de una bebida funcional simbiótica sobre los marcadores glucémicos, urémicos y urinarios, así como sobre los síntomas gastrointestinales y nutricionales, en pacientes con nefropatía diabética K/DOQI 2, 3a y 3b durante diez semanas.

5.2 Objetivos específicos

- Cuantificar el cambio en la HbA1c y la glucosa en ayunas entre el inicio del estudio, la semana 5 y la semana 10.
- Cuantificar el cambio en la creatinina sérica, la urea y el nitrógeno ureico en sangre (BUN) entre los grupos durante el período de seguimiento.
- Cuantificar el cambio en la relación albúmina/creatinina en orina (ACR) como marcador de daño renal.

5.2.1 Objetivos secundarios

- Evaluar los cambios en los síntomas gastrointestinales y el estado nutricional.
 - Determinar la diversidad y abundancia del microbioma intestinal.
 - Conocer la composición corporal y patrones de alimentación antes y después del estudio.

6. Hipótesis

6.1 Hipótesis general

En pacientes con nefropatía diabética (K/DOQI 2, 3a, 3b y 4) y pobre control glucémico, la bebida funcional simbiótica produce una mejoría $\geq 25\%$, sobre HbA1c y/o la glucosa en ayunas, así como una reducción-control de la creatinina, la urea/nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la relación albúmina/creatinina (ACR), en comparación con placebo e inulina sola.

6.2 Hipótesis específicas

H1: El grupo que recibió la bebida simbiótica mostrará una mayor reducción de la HbA1c en comparación con placebo e inulina.

H2: El grupo que recibió la bebida simbiótica mostrará una reducción significativa de la urea y el BUN en comparación con placebo.

H3: El grupo que recibió la bebida simbiótica mostrará estabilización o reducción de la creatinina sérica en comparación con placebo.

H4: El grupo que recibió la bebida simbiótica mostrará una reducción de la RAC en comparación con placebo e inulina (Fundación Nacional del Riñón, 2002).

H5: El grupo que recibió el suplemento simbiótico mostrará mejoría en los síntomas digestivos y el estado nutricional en comparación con el grupo placebo.

7. Variables

7.1 Variables independientes

- Intervención asignada: placebo, inulina sola, bebida funcional simbiótica.
- Tiempo: semana 0 (línea de base), semana 5 (intermedia) y semana 10 (final).

7.2 Variables dependientes (principales)

- HbA1c (%). (Asociación Americana de Diabetes, 2025)
- Glucosa en ayunas (mg/dL). (Asociación Americana de Diabetes, 2025)
- Creatinina sérica (mg/dL).
- Urea sérica (mg/dL) y nitrógeno ureico en sangre (BUN; mg/dL).
- Cociente albúmina/creatinina en orina (ACR; mg/g). (National Kidney Foundation, 2002)

7.3 Variables dependientes (secundarias)

- Ácido úrico, albúmina sérica, hemograma completo, recuento absoluto de linfocitos y cociente neutrófilos/linfocitos.
- Trastornos gastrointestinales funcionales evaluados mediante un cuestionario estructurado basado en los criterios de Roma IV.
- Estado nutricional, masa muscular del brazo y síntomas gastrointestinales.

7.4 Variables de control/confusión

- Edad, sexo, años con diabetes, tratamiento farmacológico (inhibidores de la ECA/ARA II, inhibidores de SGLT2, agonistas del receptor de GLP-1), IMC, presión arterial, dieta habitual y actividad física.

7.5 Operacionalización de variables

Variable	Rol en el estudio	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Nivel de medición	Dimensiones / indicadores	Instrumento	Momento	Unidad / escala	Criterio de interpretación
Intervención asignada	Independiente	Tratamiento asignado al participante	Asignación aleatoria a placebo, inulina o bebida funcional simbiótica REVITAL	Cualitativa	Nominal politémica	Grupo de intervención: placebo / inulina / simbiótico	Randomeización y registro de asignación	Semana 0	Categoría	Comparador experimental
Tiempo	Independiente	Momento de evaluación durante el seguimiento	Medición basal, intermedia y final	Cualitativa	Ordinal	Temporalidad del seguimiento: semana 0, 5 y 10	Cronograma de evaluación	0, 5 y 10 semanas	Categoría ordinal	Secuencia temporal del ensayo
HbA1c	Dependiente principal	Marcador de exposición glucémica crónica	Porcentaje de hemoglobina glucosilada medido en sangre venosa	Cuantitativa	Continua	Control glucémico; valor basal y cambio postintervención	Ensayo estandarizado de laboratorio	Semana 0 y 10	%	Menor valor sugiere mejor control glucémico
Glucosa en ayuno	Dependiente principal	Concentración plasmática de glucosa en ayuno	Glucosa sérica tras ayuno ≥ 8 horas	Cuantitativa	Continua	Control glucémico basal; mg/dL en cada visita	Química sanguínea	Semana 0, 5 y 10	mg/dL	Menor valor dentro de metas clínicas indica mejor control
Creatinina sérica	Dependiente principal	Marcador convencional de función renal	Concentración sérica de creatinina determinada por laboratorio	Cuantitativa	Continua	Función renal glomerular; valor sérico y cambio entre visitas	Química sanguínea	Semana 0, 5 y 10	mg/dL	Aumento sugiere deterioro renal
Urea sérica	Dependiente principal	Producto nitrogenado del metabolismo proteico	Concentración sérica de urea por laboratorio	Cuantitativa	Continua	Carga nitrogenada; valor basal y evolución	Química sanguínea	Semana 0, 5 y 10	mg/dL	Valores elevados sugieren mayor carga urémica

Variable	Rol en el estudio	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Nivel de medición	Dimensiones / indicadores	Instrumento	Momento	Unidad / escala	Criterio de interpretación
BUN	Dependiente principal	Nitrógeno ureico en sangre	Concentración de nitrógeno ureico en sangre	Cuantitativa	Continua	Metabolismo nitrogenado; valor sérico	Química sanguínea	Semana 0, 5 y 10	mg/dL	Disminución sugiere menor hiperazoemia
Relación albúmina/ creatinina urinaria (ACR)	Dependiente principal	Marcador urinario de daño renal	Cociente albúmina/ creatinina urinaria en muestra aislada	Cuantitativa	Continua	Albuminuria	Muestra de orina matutina	Semana 0 y 10	mg/g	Valores elevados indican mayor daño renal
Hemoglobina	Dependiente secundaria	Proteína eritrocitaria transportadora de oxígeno	Concentración de hemoglobina en biometría hemática	Cuantitativa	Continua	Estado hematológico	Biometría hemática automatizada	Semana 0 y 10	g/dL	Útil para detectar anemia
Hematocrito	Dependiente secundaria	Proporción del volumen sanguíneo ocupado por eritrocitos	Porcentaje de hematocrito en biometría hemática	Cuantitativa	Continua	Biometría hemática	Biometría hemática	Semana 0 y 10	%	Apoyo para clasificación hematológica
VCM	Dependiente secundaria	Volumen promedio de los eritrocitos	Volumen corpuscular medio reportado en biometría hemática	Cuantitativa	Continua	Índices eritrocitarios	Biometría hemática	Semana 0 y 10	fL	Microcitosis / normocitosis / macrocitosis
HCM	Dependiente secundaria	Cantidad promedio de hemoglobina por eritrocito	Hemoglobina corpuscular media reportada en BH.	Cuantitativa	Continua	Índices eritrocitarios	Biometría hemática	Semana 0 y 10	pg	Orientación sobre cromía eritrocitaria
CHCM	Dependiente secundaria	Concentración media de hemoglobina en el eritrocito	Concentración de hemoglobina corpuscular media reportada en biometría hemática	Cuantitativa	Continua	Índices eritrocitarios	Biometría hemática	Semana 0 y 10	g/dL	Hipocromía o normocromía
RDW	Dependiente secundaria	Variabilidad del tamaño eritrocitario	Ancho de distribución eritrocitaria reportado en biometría hemática	Cuantitativa	Continua	Heterogeneidad eritrocitaria	Biometría hemática	Semana 0 y 10	%	Anisocitosis

Variable	Rol en el estudio	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Nivel de medición	Dimensiones / indicadores	Instrumento	Momento	Unidad / escala	Criterio de interpretación
Cuenta total de linfocitos	Dependiente secundaria	Indicador indirecto del estado inmunológico y nutricional	Número absoluto de linfocitos por μL de sangre periférica	Cuantitativa	Continua	Inmunonutrición / inmunidad periférica	Biometría hemática	Semana 0 y 10	células/ μL	Indicador complementario de estado inmunonutricional
Relación neutrófilo/linfocito	Dependiente secundaria	Índice inflamatorio derivado del hemograma	Cociente neutrófilos absolutos / linfocitos absolutos	Cuantitativa	Continua	Inflamación sistémica	Cálculo derivado de biometría hemática	Semana 0 y 10	Razón	Valor mayor sugiere mayor inflamación sistémica
Peso corporal	Dependiente secundaria	Masa corporal total del paciente	Peso medido con báscula calibrada	Cuantitativa	Continua	Antropometría	Báscula calibrada	Semana 0 y 10	kg	Seguimiento del estado ponderal
Índice de masa corporal	Dependiente secundaria	Relación del peso respecto a la talla	Cálculo de peso/talla ²	Cuantitativa	Continua	Estado nutricional	Cálculo antropométrico	Semana 0 y 10	kg/m ²	Clasificación nutricional
Perímetro braquial	Dependiente secundaria	Circunferencia del brazo	Medición de circunferencia braquial	Cuantitativa	Continua	Reserva muscular y somática	Cinta antropométrica	Semana 0 y 10	cm	Estimación de masa muscular periférica
Pliegue tricipital	Dependiente secundaria	Espesor del tejido adiposo subcutáneo braquial	Medición del pliegue tricipital	Cuantitativa	Continua	Reserva grasa subcutánea	Plicómetro	Semana 0 y 10	mm	Estimación de adiposidad periférica
Área muscular de brazo	Dependiente secundaria	Indicador antropométrico de masa muscular braquial	Cálculo a partir de perímetro braquial y pliegue tricipital	Cuantitativa	Continua	Masa muscular braquial	Fórmula antropométrica y percentiles de referencia	Semana 0 y 10	cm ²	Comparación con percentiles de referencia
Evaluación global subjetiva / riesgo nutricional	Dependiente secundaria	Clasificación clínica del estado nutricional	Categoría de riesgo según EGS o índice de riesgo nutricional	Cualitativa	Ordinal	Estado nutricional clínico	EGS o índice de riesgo nutricional	Semana 0 y 10	Categoría ordinal	Mayor categoría implica mayor deterioro nutricional
Trastornos funcionales digestivos según Roma IV	Dependiente secundaria	Presencia de síntomas gastrointestinales funcionales	Clasificación mediante cuestionario estructurado	Cualitativa	Nominal politémica	Estreñimiento funcional, diarrea funcional, distensión	Cuestionario basado en Roma IV	Semana 0 y 10	Categoría diagnóstica	Presencia o ausencia de trastorno funcional

Variable	Rol en el estudio	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Nivel de medición	Dimensiones / indicadores	Instrumento	Momento	Unidad / escala	Criterio de interpretación
			basado en Roma IV			n, dolor abdominal, SII				específico
Severidad de síntomas digestivos	Dependiente secundaria	Intensidad y frecuencia de síntomas gastrointestinales	Puntaje de síntomas gastrointestinales reportados	Cualitativa / Cuantitativa	Ordinal / Discreta	Distensión, dolor, evacuación incompleta, estreñimiento, diarrea	Escala de síntomas	Semana 0 y 10	Puntaje	Mayor puntaje = mayor carga sintomática
Edad	Confusora	Tiempo de vida del participante	Edad cronológica registrada en años	Cuantitativa	Continua	Covariable demográfica	Historia clínica	Semana 0	Años	Variable de ajuste
Sexo	Confusora	Condición biológica sexual del participante	Registro de sexo biológico	Cualitativa	Nominal dicotómica	Covariable demográfica	Historia clínica	Semana 0	Masculino / femenino	Variable de ajuste
Tratamiento farmacológico	Confusora	Terapia farmacológica concomitante	Registro de medicamentos utilizados	Cualitativa	Nominal politémica	IECA/ARA-II, iSGLT2, hipoglucemiantes, otros	Historia clínica / expediente	Semana 0 y seguimiento	Categoría	Variable de ajuste
Adherencia al tratamiento	Control	Cumplimiento del consumo de la intervención	Porcentaje de dosis consumidas respecto a las indicadas	Cuantitativa / Cualitativa	Continua / Ordinal	Porcentaje de adherencia	Registro de consumo	Semana y final	% / categoría	Adecuada o inadecuada según punto de corte
Patrones de alimentación	Independiente	Cuestionario de hábitos de cantidad y calidad de la alimentación	Estudio cualitativo y cuantitativo de la alimentación	Cuantitativa y cualitativa	Ordinal-continua	Grado de calidad de la dieta Cantidad en grs de nutrientes.	Cuestionarios CQQ y R24hrs	Tiempo basal y final	Calidad Suficiente-Insuficiente	Calidad y cantidad
DNA fecal (para Segunda línea de investigación tentativa a financiamiento)	Dependiente secundaria	Se trata de la obtención de DNA fecal	Muestras biológicas para análisis del metagenoma intestinal.	Cualitativo	nominales	Clasificación de taxas. Filo, familia, género, especie.	Registro gen16R	Semana 0 y semana final	Nominal	Abundancias relativas según Simpson, y Shanon. Diversidad alfa y beta.

8. Metodología

8.1 Diseño

Ensayo clínico piloto, aleatorizado, triple ciego y controlado con tres grupos paralelos, asignados 1:1:1: (1) placebo, manteniendo el contenido diario previsto de 1 mg de sodio, dividido en dos administraciones de 15 mL cada 12 horas; (2) inulina, 7 g/día, dividida en dos administraciones de 3.5 g en 15 mL cada 12 horas; y (3) bebida funcional simbiótica REVITAL, 15 mL cada 12 horas (30 mL/día). La intervención tendrá una duración de 10 semanas, con evaluaciones en las semanas 0, 5 y 10. El protocolo se armoniza con SPIRIT 2025 y el informe final se preparará conforme a CONSORT 2025, incluyendo el diagrama de flujo y los elementos aplicables a ensayos piloto, multibrazo y de intervenciones no farmacológicas.

8.2 Población y muestra

Pacientes adultos con diabetes y nefropatía diabética (ERC atribuible a la diabetes) en estadios 2, 3a,3b y 4 de KDOQI (National Kidney Foundation, 2002).

Como estudio piloto, se prevé reclutar 45 participantes, equivalentes a 15 sujetos por grupo. Este número se establece para preservar una muestra final clínicamente interpretable aun ante pérdidas, abandonos o exclusiones durante el seguimiento. Se considera como meta operativa conservar al menos 11 participantes con información final por grupo (aproximadamente 33 participantes analizables en total), lo que permite absorber hasta cuatro pérdidas por brazo sin reducir excesivamente el tamaño final del estudio. Para comparar medias entre grupos, la fórmula general de referencia puede expresarse como:

$$n = [(Z\alpha/2 + Z\beta)^2 \times 2\sigma^2] / \Delta^2,$$

donde n es el tamaño de la muestra por grupo, $Z\alpha/2$ corresponde al nivel de confianza, $Z\beta$ a la potencia estadística, σ a la desviación estándar esperada y Δ a la diferencia mínima clínicamente relevante.

En este protocolo, dado que aún no se dispone de estimadores clínicos suficientemente robustos para σ y Δ en humanos con esta formulación, el reclutamiento objetivo de 45 participantes se plantea con fines piloto para estimar viabilidad, adherencia, seguridad, tamaño del efecto y variabilidad. El sobrerreclutamiento respecto de una muestra final esperada cercana a 33 participantes constituye una previsión frente a pérdidas de seguimiento y no una garantía de retención.

8.3 Criterios de inclusión

- Edad ≥ 18 años.
- Diagnóstico de diabetes *mellitus* y nefropatía diabética.
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5$ % en los últimos 3 meses (control glucémico subóptimo) (Asociación Americana de Diabetes, 2025)
- Enfermedad renal crónica (ERC) K/DOQI 2 (TFGe 60–89), 3a (45–59), 3b (30–44) o 4 (15–29 mL/min/1.73 m²), clínicamente estable y con cronicidad documentada mediante la historia clínica y/o mediciones previas compatibles con ERC.
- Tratamiento médico estable en las 4 semanas previas, cuando sea posible (p. ej., sin cambios importantes en los agentes antihiper glucémicos o nefroprotectores).
- Alimentación o tratamiento nutricional estable (ajustado a tipo de enfermedad por un nutriólogo) 4 semanas previas, y que no sea sujeto a cambios durante la intervención.
- Capacidad para dar su consentimiento informado y asistir a las citas de seguimiento.
- Compromiso de no iniciar ningún otro probiótico/prebiótico comercial durante el seguimiento.

8.3.1 Criterios de exclusión

- Enfermedad renal crónica (ERC) K/DOQI 1 (TFGe ≥ 90 con deterioro) o diagnóstico reciente de nefropatía diabética sin confirmación de cronicidad.
- ERC K/DOQI 5 (TFGe <15 mL/min/1.73 m²), terapia de reemplazo renal (hemodiálisis o diálisis peritoneal), indicación inmediata de terapia sustitutiva renal o antecedente de trasplante renal.
- Embarazo o lactancia.
- Infección aguda grave, enfermedad hepática descompensada, cáncer activo u otra afección que aumente el riesgo de anasarca.
- Antibióticos sistémicos en las últimas 4 semanas (a criterio clínico, debido a su efecto sobre la microbiota intestinal).

- Alergia a los componentes de la intervención o intolerancia grave a las fibras fermentables/inulina.
- Participación en otro ensayo clínico en los últimos 3 meses.

8.3.2 Criterios de retirada

- Retirada voluntaria del consentimiento o abandono del ensayo.
- Incumplimiento del tratamiento (<80% de la dosis) o ausencias repetidas a las visitas/mediciones.
- Evento adverso que justifique la interrupción del tratamiento (a criterio del investigador).
- Inicio de terapia de reemplazo renal durante el ensayo.
- Cambios terapéuticos importantes que impidan la interpretación de los resultados (a criterio del investigador).

8.3.2.1 Manejo de pérdidas de seguimiento

Las pérdidas de seguimiento se registrarán de forma sistemática, especificando siempre que sea posible, la razón subyacente, por ejemplo, retiro voluntario, inasistencia, evento adverso, modificación sustancial del tratamiento médico u otra circunstancia. El retiro de un participante no implicará sanciones ni condicionará la atención clínica habitual. El equipo del estudio podrá intentar recuperar la evaluación final o establecer un contacto de seguridad, respetando en todo momento la decisión del participante. En los informes se presentará con claridad el número de personas asignadas, las que completaron el seguimiento y las que fueron incluidas en cada análisis. Cuando los datos lo permitan, se priorizará un enfoque por intención de tratar y se complementará con un análisis por protocolo; los datos faltantes no serán reemplazados de forma arbitraria y la estrategia empleada para su manejo se describirá explícitamente en el informe final.

8.3.3 Intervención y enmascaramiento

La asignación de participantes a los tres grupos del estudio se efectuará en proporción 1:1:1 mediante una secuencia numérica aleatoria generada antes del reclutamiento. La Dra. Paloma Lucía Guerra Ávila será responsable de generar o supervisar la generación de la secuencia, custodiarla y mantener la confidencialidad de la clave de aleatorización y enmascaramiento. La lista se conservará en un archivo protegido y separado de los documentos utilizados por el personal de reclutamiento y evaluación. Los productos se dispensarán en recipientes codificados, con el

mismo volumen por administración (15 mL), de modo que el personal que recluta y evalúa no tenga acceso a la siguiente asignación. Se procurará homologar envase, etiquetado y presentación; cualquier diferencia organoléptica relevante deberá documentarse antes del inicio del reclutamiento. Durante el periodo de intervención permanecerán cegados los participantes, el personal encargado de las evaluaciones clínicas y el equipo responsable del análisis de datos. La clave se abrirá al concluir la consolidación de la base y el análisis preestablecido, salvo una emergencia clínica en la que conocer el producto asignado sea indispensable para la seguridad del participante. La administración será oral durante 10 semanas: 15 mL cada 12 horas en cada brazo, conservando el contenido diario específico de placebo, inulina o REVITAL según la asignación. El cumplimiento y los eventos adversos se documentarán mediante bitácora de consumo y registro de efectos no deseados.

8.4 Procedimientos y calendario de mediciones

- Semana 0: consentimiento informado, historial médico, mediciones antropométricas, aplicación de encuesta del cuestionario de trastornos gastrointestinales funcionales basado en los criterios de Roma IV a través de Google Forms, hemograma completo, análisis bioquímico sanguíneo y muestra de orina (ACR).
- Semana 5: segunda medición de laboratorio (glucosa, urea, nitrógeno ureico en sangre, creatinina y hemograma completo, según el paquete disponible).
- Semana 10: tercera medición de laboratorio, encuesta digestiva final, evaluación nutricional y reevaluación antropométrica.

8.5 Consideraciones éticas, seguridad y cumplimiento normativo

El protocolo se presentará para su aprobación ante un Comité de Ética/Bioética. Se obtendrá el consentimiento informado y se protegerá la confidencialidad mediante la codificación de datos (Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2016).

8.5.0.1 Protección y resguardo de datos personales

Los documentos físicos del estudio se custodiarán bajo llave en un archivero ubicado en el cubículo 3, edificio 105, Departamento de Nutrición de la Universidad

Autónoma de Aguascalientes. La base de datos electrónica se alojará en una computadora marca Dell situada en el mismo cubículo y estará protegida mediante contraseña. Los participantes serán registrados mediante códigos identificadores; la correspondencia entre código e identidad se mantendrá en un registro separado de la base de datos utilizada para los análisis, de modo que la información personal no sea accesible junto con los datos de estudio. El Dr. Adán Israel Rodríguez Hernández, profesor-investigador de la UAA, asumirá la responsabilidad operativa del tratamiento de los datos y podrá autorizar el acceso del técnico de investigación únicamente en la medida necesaria para la ejecución del estudio. Los datos se analizarán durante las cuatro semanas posteriores al trabajo de campo y se conservarán mientras se elabora el informe y, en su caso, hasta que se resuelva el proceso de publicación científica, sin perjuicio de los plazos legales o institucionales que resulten aplicables. Si no procede la publicación y no existe obligación de conservación, la información identificable será destruida de forma segura.

La Universidad Autónoma de Aguascalientes es la institución responsable del tratamiento de los datos personales. Los participantes podrán ejercer en cualquier momento sus derechos de Acceso, Rectificación, Cancelación u Oposición (ARCO) ante la Unidad de Transparencia de la UAA, de manera presencial o mediante el correo transparencia@edu.uaa.mx. Para facilitar la gestión, deberán identificarse y describir claramente los datos y el derecho que desean ejercer. Para asuntos operativos del estudio podrán comunicarse con el Dr. Adán Israel Rodríguez Hernández en israel.rodriguez@edu.uaa.mx. La información recabada se empleará exclusivamente para los fines descritos en este protocolo y no se utilizará para otros propósitos sin una nueva autorización cuando ésta sea necesaria.

Se implementarán medidas físicas, administrativas y digitales para minimizar el riesgo de pérdida, alteración, acceso no autorizado o divulgación de la información. Los resultados que se difundan en informes, presentaciones o publicaciones se presentarán de forma agregada o codificada, evitando la identificación de los participantes.

El ensayo se registrará y se solicitará autorización a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), de acuerdo con los requisitos vigentes para la investigación con sujetos humanos en México.

El estudio se registrará prospectivamente en el ISRCTN registry antes del reclutamiento del primer participante. ISRCTN es un registro primario de estudios clínicos reconocido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y por el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). El registro se realizará

conforme a los campos obligatorios del ISRCTN/WHO Trial Registration Data Set. Una vez asignado, el número ISRCTN, la URL pública y la fecha de registro se incorporarán al protocolo. El número interno/contractual utilizado como referencia del estudio será C. No. SP_068_26, junto con el identificador de versión REVITAL-UAA-2026-08-27. El protocolo seguirá SPIRIT 2025 y el reporte final de resultados se preparará conforme a CONSORT 2025.

Al concluir el estudio, cada participante podrá recibir una explicación sobre la evolución de sus marcadores clínicos y bioquímicos, junto con orientación si se detecta algún hallazgo que requiera seguimiento. Si la bebida REVITAL muestra señales favorables de seguridad y beneficio, los participantes que no formaron parte del grupo REVITAL podrán recibir, sin costo, un producto equivalente por el periodo de intervención de diez semanas, siempre que no exista contraindicación y el equipo lo considere seguro. Este acceso posterior no constituirá garantía de eficacia ni pago por la participación.

8.5.1 Declaración de conflicto de intereses

El presente estudio cuenta con el patrocinio financiero de **VTL+CARE, S.A.P.I. de C.V.** (RFC: VTL260122532). Los recursos administrados mediante el presupuesto institucional cubren los costos de estudios de laboratorio, apoyo de transporte para los participantes, gastos administrativos a través de la Dirección General de Difusión y Vinculación de la Universidad Autónoma de Aguascalientes (UAA), así como una retribución por honorarios profesionales para el Investigador Responsable y el Técnico de Investigación.

Dicha compensación económica corresponde únicamente a un porcentaje parcial de las horas dedicadas al proyecto (5 h/semana para el Investigador Responsable y 10 h/semana para el Técnico de Investigación, por un periodo de 5 meses), habiéndose realizado las etapas de diseño, planificación y gestión previas de manera honoraria y sin retribución financiera. Por lo tanto, el monto asignado no representa un beneficio económico significativo ni un incentivo que comprometa la objetividad, la imparcialidad científica o los principios señalados en el Código de Ética de la UAA.

En aras de la transparencia analítica y bioética, esta relación financiera se declara abiertamente como un potencial conflicto de interés de origen contractual. No obstante, se garantiza que el patrocinador **no interviene ni intervendrá** en el reclutamiento ni selección de los participantes, la asignación ni enmascaramiento de intervenciones, las decisiones de evaluación ni el procesamiento e interpretación estadística de los datos. Finalizado el análisis independiente por parte del equipo

investigador, el patrocinador únicamente tendrá acceso al informe final de resultados consolidados, garantizando en todo momento el anonimato y la confidencialidad de los datos individuales de los participantes.

8.5.2 Declaración de uso de inteligencia artificial

Durante la elaboración y revisión de este protocolo se emplearon herramientas de inteligencia artificial como apoyo complementario para organizar la literatura, mejorar la redacción y claridad de apartados seleccionados, verificar la coherencia y matriz de consistencia metodológica, así como para generar materiales gráficos. El empleo de estas herramientas se realizó bajo supervisión humana y siguiendo el principio de transparencia establecido por la AI Assessment Scale (AIAS), versión 2 (Perkins, Furze, Roe, & MacVaugh, 2024). Se registró su participación como apoyo auxiliar y no como sustituto de la evaluación experta. Las decisiones relativas al diseño del estudio, los criterios clínicos, la interpretación de la evidencia, la selección de referencias y la versión final del protocolo correspondieron exclusivamente al equipo investigador. Cualquier aportación sugerida por las herramientas de IA fue revisada críticamente por investigadores antes de su incorporación. Las herramientas de IA no tendrán acceso a datos personales identificables de los participantes.

8.5.3 Participación de pacientes y público

Hasta esta versión no se ha incorporado un mecanismo formal de participación de pacientes o representantes del público en el diseño metodológico del ensayo. Esta ausencia se declarará de manera transparente conforme a SPIRIT 2025. Durante la conducción se registrarán tolerabilidad, adherencia y motivos de retiro; para la comunicación final se preparará un resumen en lenguaje sencillo destinado a participantes y otros grupos interesados.

8.5.4 Monitoreo del ensayo y comité de monitoreo de datos

Por tratarse de un ensayo piloto, unicéntrico, con 45 participantes y una intervención nutricional de 10 semanas, no se propone inicialmente un Comité de Monitoreo de Datos independiente. El investigador responsable y el equipo clínico revisarán de forma periódica la adherencia, los eventos adversos, las pérdidas de seguimiento y cualquier señal de deterioro clínico. Un evento adverso serio, una reacción de hipersensibilidad, una infección clínicamente relevante, una descompensación metabólica o renal importante, o cualquier condición que incremente el riesgo podrá motivar la suspensión individual y, si el patrón se repite o

compromete la seguridad del ensayo, la pausa del reclutamiento y la notificación al Comité de Bioética.

8.5.5 Acceso al protocolo, plan estadístico y política de datos

Una vez efectuado el registro prospectivo, el identificador y la versión vigente del protocolo se conservarán como referencia pública del ensayo. El protocolo completo y el plan de análisis estadístico podrán acompañar la publicación del protocolo o el informe final como material suplementario o repositorio institucional. Los datos individuales identificables no serán de acceso público. Una base desidentificada, el diccionario de datos y el código analítico podrán considerarse para intercambio científico posterior a la publicación, previa solicitud razonada y siempre sujetos a las autorizaciones éticas, institucionales, contractuales y de protección de datos aplicables.

8.6 Análisis estadístico (propuesta)

Las variables continuas se describirán como media $\pm$ DE o mediana (RIQ), según distribución.

Para el análisis inferencial se analizarán de acuerdo con la naturaleza de las variables según corresponda:

Variable continua, ≥ 2 puntos temporales, 3 grupos

→ Normalidad (Shapiro-Wilk)

✓ Normal → ANOVA mixto / MLM + prueba post-hoc de Bonferroni/Tukey

✗ No normal → Friedman (intragrupo) + Kruskal-Wallis (intergrupos) + prueba de Dunn

Variable ordinal → Kruskal-Wallis / Wilcoxon / Friedman

Variable nominal dicotómica → Prueba de chi-cuadrado / Fisher / McNemar (cambio intragrupo)

Variable nominal politómica → Prueba de chi-cuadrado + análisis de residuos

Covariables → ANOVA o prueba MLM ajustada

Tamaño del efecto → η^2 parcial, d de Cohen, OR según el tipo de variable

Significancia → $p < 0,05$ con corrección para comparaciones múltiples

8.7 Recursos Humanos

De acuerdo con las metas propuestas en este proyecto se menciona que existirá la participación voluntaria y colaborativa, sin fines de lucro, de investigadores que

participarán como apoyo para el reclutamiento de los pacientes o bien en menor medida en alguna de las etapas de este protocolo y que a continuación se mencionan.

Dr. Alejandro Rosas Cabral; Análisis estadístico.

Dr. Gerardo Gilberto Azua Ledezma y Dr. Hugo Pérez Cano; Reclutamiento de pacientes

Dr. Alonso Romo Romo; Pesquisa/recolección de datos.

Dra. Gabriela Olguin; interpretación y análisis de datos.

8.8. Financiamiento

Para fines científicos y contractuales, la ejecución del estudio será financiada por VTL+CARE, S.A.P.I. de C.V. (RFC: VTL260122532), con los recursos administrados y auditados institucionalmente a través de la Dirección General de Difusión y Vinculación de la Universidad Autónoma de Aguascalientes (UAA). Para el registro ISRCTN se distinguirán las funciones de 'sponsor' y 'funder': se propone registrar a la Universidad Autónoma de Aguascalientes como organización patrocinadora/responsable de asegurar que el diseño, conducción y reporte se mantengan bajo estándares académicos, éticos e institucionales, y a VTL+CARE, S.A.P.I. de C.V. como financiador del estudio. Esta clasificación se confirmará administrativamente con Vinculación/UAA antes de enviar el registro.

El presupuesto asignado se destinará a cubrir los siguientes rubros operativos:

- **Análisis de laboratorio:** Determinaciones analíticas y procesamiento de muestras biológicas requeridas por el protocolo.
- **Incentivo operativo y traslado:** Apoyo económico para el transporte y logística de asistencia de los participantes.
- **Honorarios del equipo investigador:** Pago de honorarios profesionales para el Investigador Responsable y el Técnico de Investigación, calculados con base en el tabulador y las horas de dedicación formalmente aprobadas.
- **Gastos de gestión institucional:** Costos de administración, intermediación y gestión del convenio con la UAA.

El patrocinador recibirá como entregable un informe final consolidado una vez concluido el análisis de los datos por parte del equipo académico, sin perjuicio de los compromisos de confidencialidad y propiedad de los datos brutos establecidos en las cláusulas éticas y contractuales del proyecto.

8.9 Futuras directrices de investigación

Como actividad complementaria al proyecto, y con la aceptación preliminar del patrocinador y del área de Vinculación de la UAA, se contempla la posibilidad de caracterizar el microbioma intestinal mediante secuenciación de material genético microbiano de muestras fecales, en colaboración con el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN). Este análisis tendrá un carácter exploratorio y su ejecución dependerá de la disponibilidad de recursos y de la formalización de la colaboración correspondiente; por tanto, no se considera un procedimiento garantizado ni imprescindible para alcanzar los objetivos clínicos principales del estudio. El propósito de este análisis será identificar taxones microbianos y explorar su relación con los cambios clínicos observados en los participantes. No se realizará estudio del genoma humano ni se intentará diagnosticar enfermedades hereditarias. Las muestras se remitirán codificadas y sin identificadores directos; cualquier secuencia humana incidental detectada será excluida del análisis bioinformático y no se empleará para otros fines. El consentimiento informado incluirá una autorización específica para este análisis complementario, de modo que la participación en esta fase quede claramente diferenciada y voluntaria.

9. Cronograma 2026 (5 meses a partir del financiamiento)

Actividad	Semanas																		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Diseño del Protocolo de Investigación.																			
Adaptación y mejoras a los apartados de metodología de la propuesta.																			
Evaluación del Protocolo de Investigación por el Comité de Bioética UAA.																			
Aplicación del Protocolo																			
Análisis de Información																			
Presentación del informe																			

10. Referencias bibliográficas (APA 7ª edición-Zotero)

Afolabi, O. A., Akhigbe, T. M., Hammed, S. O., Hamed, M. A., Ekundina, V. O., Ajike,

R. A., Alabi, B. A., & Akhigbe, R. E. (2024). Moringa oleifera-based feed

- supplement protects against renal ischaemia/reperfusion injury via downregulation of Bax/caspase 3 signaling. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1396864. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1396864>
- Akinrinde, A. S., Oduwale, O., Akinrinmade, F. J., & Bolaji-Alabi, F. B. (2020). Nephroprotective effect of methanol extract of *Moringa oleifera* leaves on acute kidney injury induced by ischemia-reperfusion in rats. *African Health Sciences*, 20(3), 1382–1396. <https://doi.org/10.4314/ahs.v20i3.44>
- Al-Ghamdi, S. B. (2025). Probiotics as Renal Guardians: Modulating Gut Microbiota to Combat Diabetes-Induced Kidney Damage. *Biology*, 14(2), 122. <https://doi.org/10.3390/biology14020122>
- Alicic, R. Z., Rooney, M. T., & Tuttle, K. R. (2017). Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12, 2032–2045.
- Alonso-Allende, J., Milagro, F. I., & Aranaz, P. (2024). Health Effects and Mechanisms of Inulin Action in Human Metabolism. *Nutrients*, 16(17), 2935. <https://doi.org/10.3390/nu16172935>
- American Diabetes Association. (2020). Microvascular Complications and Foot Care: *Standards of Medical Care in Diabetes–2020*. *Diabetes Care*, 43(Supplement_1), S135–S151. <https://doi.org/10.2337/dc20-S011>
- Angulo-Bejarano, P. I., Gómez-García, M. D. R., Valverde, M. E., & Paredes-López, O. (2019). Nopal (*Opuntia* spp.) and its Effects on Metabolic Syndrome: New

- Insights for the Use of a Millenary Plant. *Current Pharmaceutical Design*, 25(32), 3457–3477. <https://doi.org/10.2174/1381612825666191010171819>
- Araújo Galdino, O., de Souza Gomes, I., Ferreira de Almeida Júnior, R., Conceição Ferreira de Carvalho, M. I., Abreu, B. J., Abbott Galvão Ururahy, M., Cabral, B., Zucolotto Langassner, S. M., Costa de Souza, K. S., & Augusto de Rezende, A. (2022). The nephroprotective action of *Passiflora edulis* in streptozotocin-induced diabetes. *Scientific Reports*, 12(1), 17546. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21826-9>
- Argaiz, E. R., Clausell Noyola, R. A., Becerra Hernández, D., Guerrero Núñez, L., Espinosa Cuevas, M. J., & Correa-Rotter, R. (2023). La carga de enfermedad renal crónica en México. Análisis de datos basado en el estudio Global Burden of Disease 2021. *Gaceta Médica de México*, 159(6), 501–508. <https://doi.org/10.24875/GMM.23000393>
- Becerra-Jiménez, J., & Andrade-Cetto, A. (2012). Effect of *Opuntia streptacantha* Lem. On alpha-glucosidase activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 139(2), 493–496. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.11.039>
- Beniwal, P., Singla, M., Kar, D. P., Bhargava, V., Chandra, N., Sinha, D. K., Ruhela, V., Jha, R., Joseph, R., Rs, V., Bhosle, N., Mehta, K., & Bajpai, S. (2026). Multispecies Probiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease (CKD): Insights From Indian Nephrology Experts. *Cureus*, 18(1), e102520. <https://doi.org/10.7759/cureus.102520>

- Bhatia, M., Goyal, D., Tiwari, A., Sharma, R., & Das, N. (2023). Role of probiotics in advanced glycation end products and diabetic complications: A review. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 15(1), 1–15.
<https://doi.org/10.1007/s12602-022-09982-8>
- Canfora, E. E., Jocken, J. W. E., & Blaak, E. E. (2015). Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nature Reviews Endocrinology*, 11, 577–591.
- Cárdenas, Y., Ríos-Silva, M., Huerta, M., López, M., Bricio-Barrios, J., Ortiz-Mesina, M., Urzúa, Z., Saavedra-Molina, A., & Trujillo, X. (2019). The Comparative Effect of Nopal and Mucilage in Metabolic Parameters in Rats with a High-Fructose Diet. *Journal of Medicinal Food*, 22(5), 538–541.
<https://doi.org/10.1089/jmf.2018.0124>
- Carvalho, G. C. N., Lira, J. C. G., Nunes, L. C. C., Alencar, A. M. P. G., Marques, R. L. L., & Damasceno, M. M. C. (2021). Effectiveness of Ginger in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Pilot Study of the Randomized Clinical Trial Type. *Aquichan*, 21(1), 1–14. Redalyc.
<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=74168260005>
- Cedimi Laboratorios de Agua y Alimentos. (2024). *Declaración nutrimental, : Miel de maguey con extractos herbales (presentación de 660 g)* (Folio 2412030006-001; p. 4). Centro de Diagnóstico Microbiológico S.A. de C.V.
- Chan, A. W., Tetzlaff, J. M., Altman, D. G., & et al. (2013). SPIRIT 2013 statement: Defining standard protocol items for clinical trials. *Annals of Internal*

Medicine, 158(3), 200–207. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583>

Chang, L., Tian, R., Guo, Z., He, L., Li, Y., Xu, Y., & Zhang, H. (2023). Low-protein diet supplemented with inulin lowers protein-bound toxin levels in patients with stage 3b-5 chronic kidney disease: A randomized controlled study. *Nutrición Hospitalaria*, 40, 819–828.
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112023000500019&nrm=iso

Chen, L., Shi, J., Ma, X., Shi, D., & Qu, H. (2022). Effects of Microbiota-Driven Therapy on Circulating Indoxyl Sulfate and P-Cresyl Sulfate in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Advances in Nutrition*, 13(4).
<https://doi.org/10.1093/advances/nmab149>

Corona-Cervantes, K., Parra-Carriedo, A., Hernández-Quiroz, F., Martínez-Castro, N., Vélez-Ixta, J. M., Guajardo-López, D., García-Mena, J., & Hernández-Guerrero, C. (2022). Physical and Dietary Intervention with *Opuntia ficus-indica* (Nopal) in Women with Obesity Improves Health Condition through Gut Microbiota Adjustment. *Nutrients*, 14(5).
<https://doi.org/10.3390/nu14051008>

Corral, C. (2026). Cómo declarar el uso de IA en trabajos académicos [Mayo]. *Cómo declarar el uso de IA en trabajos académicos. Uned.es*.
<https://investigauned.uned.es/como-declarar-el-uso-de-ia-en-trabajos->

academicos/#:~:text=La%20Association%20of%20College%20and%20Research%20Libraries%20%28ACRL%29,IA%20en%20el%20proceso%20de%20elaboraci%C3%B3n%20del%20trabajo.

Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). (2016).

International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans.

Daniel, M.-G., Mariano J, G.-S., Olivia, G.-A., Cesar, G.-H., Bertha, J.-F., Rosa Isela, O.-B., Maribel, R.-A., Rogelio, F.-R., Marco, M.-M., Stefan, R., Sylvia, S., Horacio, B., & Fidel, M.-G. (2022). Prebiotic effect of fructans from Agave salmiana on probiotic lactic acid bacteria and in children as a supplement for malnutrition. *Food & Function*, 13(7), 4184–4193.

<https://doi.org/10.1039/d1fo03852d>

Danne, T., Nimri, R., Battelino, T., Bergenstal, R. M., Close, K. L., DeVries, J. H., Garg, S., Heinemann, L., Hirsch, I., Amiel, S. A., Beck, R., Bosi, E., Buckingham, B., Cobelli, C., Dassau, E., Doyle, F. J. 3rd, Heller, S., Hovorka, R., Jia, W., ... Phillip, M. (2017). International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*, 40(12), 1631–1640. <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>

Dixit, J. V., Badgujar, S. Y., & Giri, P. A. (2022). Reduction in HbA1c through lifestyle modification in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patient: A great feat. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 11(6).

https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1677_21

Dodd, S., White, I. R., & Williamson, P. (2012). Nonadherence to treatment protocol in published randomised controlled trials: A review. *Trials*, 13(1), 84.

<https://doi.org/10.1186/1745-6215-13-84>

Dopierata, M., Nitz, N., Król, O., Wasicka-Przewoźna, K., Schwermer, K., &

Pawlaczyk, K. (2025). New and Emerging Biomarkers in Chronic Kidney Disease. *Biomedicines*, 13(6).

<https://doi.org/10.3390/biomedicines13061423>

Ebrahimzadeh, A., Ebrahimzadeh, A., Mirghazanfari, S. M., Hazrati, E., Hadi, S., &

Milajerdi, A. (2022). The effect of ginger supplementation on metabolic profiles in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine*, 65, 102802. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2022.102802>

Eldaim, M. A. A. & others. (2023). Protective effects of *Moringa oleifera* against diabetic nephropathy. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 157, 114046.

El-Mostafa, K., El Kharrassi, Y., Badreddine, A., Andreoletti, P., Vamecq, J., El Kebbij, M. S., Latruffe, N., Lizard, G., Nasser, B., & Cherkaoui-Malki, M. (2014). Nopal cactus (*Opuntia ficus-indica*) as a source of bioactive compounds for nutrition, health and disease. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 19(9), 14879–14901. <https://doi.org/10.3390/molecules190914879>

Escamilla-Núñez MC, Castro-Porras L, Romero-Martínez M, Zárate-Rojas E, & Rojas-Martínez R. (s/f). Detección, diagnóstico previo y tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles en adultos mexicanos. Ensanut

2022. 2022. Recuperado
<https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanutcontinua2022/doctos/analiticos/20-Enfermedades.cronicas-ENSANUT2022-14726-72457-2-10-20230619.pdf>
- Furman, B. L. (2021). Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Current Protocols*, 1(4). <https://doi.org/10.1002/cpz1.78>
- Garcia-Rodriguez, R. V. & others. (2021). Antidiabetic properties of *Cnidioscolus aconitifolius*. *Plants*, 10, 2015.
- Garg, D., Naugler, C., Bhella, V., & Yeasmin, F. (2018). Chronic kidney disease in type 2 diabetes Does an abnormal urine albumin-to-creatinine ratio need to be retested? *Canadian Family Physician*, 64(10).
- Ghoreishi, P. S., Shams, M., Nimrouzi, M., Zarshenas, M. M., Lankarani, K. B., Fallahzadeh Abarghoeei, E., Talebzadeh, M., & Hashempur, M. H. (2024). The Effects of Ginger (*Zingiber Officinale* Roscoe) on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journal of Dietary Supplements*, 21(3), 294–312. <https://doi.org/10.1080/19390211.2023.2263788>
- Ghoreishy, S. M., Shirzad, N., Nakhjavani, M., Esteghamati, A., Djafarian, K., Mohammadi, H., Bellissimo, N., Brett, N. R., & Mazloom, Z. (2022). Effect of daily consumption of probiotic yoghurt on albumin to creatinine ratio, eGFR and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes with microalbuminuria: Study protocol for a randomised controlled clinical trial. *BMJ Open*, 12(3), e056110. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-056110>

- Giacco, F., & Brownlee, M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation Research*, 107(9), 1058–1070.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223545>
- Gou, H., Zhong, L., Wei, Q., & Fan, Y. (2025). The effects of cinnamon on patients with metabolic diseases: An umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials. *Frontiers in Nutrition*, 12, 1683477.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1683477>
- Gutierrez-Peña, M., Zúñiga-Macías, L., Macías-Gómez, A., García-Arroyo, F. E., Lozano-Nuevo, J. J., Martínez-Ramírez, H. R., López-Marín, L., & García-García, G. (2021). High prevalence of end-stage renal disease of unknown origin in Aguascalientes Mexico: Role of the registry of chronic kidney disease and renal biopsy in its approach and future directions. *Clinical Kidney Journal*, 14(4), 1197–1206. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa229>
- Hayeeawaema, F., Sermwittayawong, N., Tipbunjong, C., Huipao, N., Muangnil, P., & Khuituan, P. (2025). Live and heat-killed *Leuconostoc mesenteroides* counteract the gastrointestinal dysfunction in chronic kidney disease mice through intestinal environment modulation. *PloS One*, 20(2), e0318827.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0318827>
- Hernández-Becerra, E., de los Angeles Aguilera-Barreiro, M., Contreras-Padilla, M., Pérez-Torrero, E., & Rodríguez-García, M. E. (2022). Nopal cladodes (*Opuntia Ficus Indica*): Nutritional properties and functional potential. *Journal of Functional Foods*, 95, 105183. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.105183>

- Huidobro E, J. P., Tagle, R., & Guzmán, A. M. (2018). Estimation of glomerular filtration rate with creatinine. *Revista Médica de Chile*, 146(3).
<https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000300344>
- Imig, J. D., & Ryan, M. J. (2013). Immune and Inflammatory Role in Renal Disease. *Physiological Reviews*, 93, 897–946.
- Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes (ISSEA). (2021). *Registro Estatal Único de Enfermedad Renal Crónica del Estado de Aguascalientes: Prevalencia por municipio (pmp) (estimaciones 2021 CONAPO-DGIS)*.
- International Diabetes Federation. (2025). *IDF Diabetes Atlas* (11th ed.).
International Diabetes Federation. <https://diabetesatlas.org>
- International Society of Nephrology. (2024). *KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Official Journal of the International Society of Nephrology. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2026/04/KDIGO-2024-CKD-Guideline.pdf>
- Ishibashi, N., & Yamazaki, S. (2001). Probiotics and safety. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 73(2 Suppl), 465S-470S.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.465s>
- Jiang, G., Luk, A. O. Y., Tam, C. H. T., Xie, F., Lau, E. S. H., Lim, C. K. P., Lee, H. M., Ng, A. C. W., Ozaki, R., Kong, A. P. S., Chow, C. C., Lan, H. yao, Szeto, C. C., So, W. Y., Chan, J. C. N., Ma, R. C. W., Carstensen, B., Ng, M. C. Y., Yang, X., ... Weng, M. (2019). Progression of diabetic kidney disease and trajectory of

- kidney function decline in Chinese patients with Type 2 diabetes. *Kidney International*, 95(1). <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.026>
- Jozi, F., Kheiripour, N., Taheri, M. A., Ardjmand, A., Ghavipankeh, G., Nasehi, Z., & Shahaboddin, M. E. (2022). L-Lysine Ameliorates Diabetic Nephropathy in Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus. *BioMed Research International*, 2022, 4547312. <https://doi.org/10.1155/2022/4547312>
- Kaur, N., & Gupta, A. K. (2002). Applications of inulin and oligofructose in health and nutrition. *Journal of Biosciences*, 27(7), 703–714.
<https://doi.org/10.1007/BF02708379>
- Koppe, L., Mafra, D., & Fouque, D. (2019). The Gut–Kidney Axis in Chronic Kidney Disease. *Nature Reviews Nephrology*, 15, 153–168.
- Lai, S., Mazzaferro, S., Muscaritoli, M., Mastroluca, D., Testorio, M., Perrotta, A., Esposito, Y., Carta, M., Campagna, L., Di Grado, M., Ramaccini, C., De Leo, S., Galani, A., Amabile, M. I., & Molino, A. (2020). Prebiotic Therapy with Inulin Associated with Low Protein Diet in Chronic Kidney Disease Patients: Evaluation of Nutritional, Cardiovascular and Psychocognitive Parameters. *Toxins*, 12(6). <https://doi.org/10.3390/toxins12060381>
- Li, S., Xie, H., Shi, Y., & Liu, H. (2022). Prevalence of diabetic nephropathy in the diabetes mellitus population: A protocol for systematic review and meta-analysis. En *Medicine (United States)* (Vol. 101, Número 42).
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031232>

- Lira, S. M., Canabrava, N. V., Benjamin, S. R., Silva, J. Y. G., Viana, D. A., Lima, C. L. S., Paredes, P. F. M., Marques, M. M. M., Pereira, E. O., Queiroz, E. A. M., & Guedes, M. I. F. (2017). Evaluation of the toxicity and hypoglycemic effect of the aqueous extracts of *Cnidoscolus quercifolius* Pohl. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira de Pesquisas Medicas e Biologicas*, 50(10), e6361. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20176361>
- Liu, C., Yang, L., Wei, W., & Fu, P. (2024). Efficacy of probiotics/synbiotics supplementation in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1434613. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1434613>
- Liu, J., Zhong, J., Yang, H., Wang, D., Zhang, Y., Yang, Y., Xing, G., & Kon, V. (2022). Biotic Supplements in Patients With Chronic Kidney Disease: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Renal Nutrition : The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 32(1), 10–21. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2021.08.005>
- Loarca-Piña, G., Mendoza, S., Ramos-Gómez, M., & Reynoso, R. (2010). Antioxidant, antimutagenic, and antidiabetic activities of edible leaves from *Cnidoscolus chayamansa* Mc. Vaugh. *Journal of Food Science*, 75(2), H68-72. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2009.01505.x>
- Mafi, A., Namazi, G., Soleimani, A., Bahmani, F., Aghadavod, E., & Asemi, Z. (2018). Metabolic and genetic response to probiotics supplementation in patients with diabetic nephropathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled

- trial. *Food & Function*, 9(9), 4763–4770.
<https://doi.org/10.1039/C8FO00888D>
- Magee, C., Grieve, D. J., Watson, C. J., & Brazil, D. P. (2017). Diabetic Nephropathy: A Tangled Web to Unweave. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 31(5), 579–592. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6755-9>
- Manzanilla Valdez, M. L., & Segura Campos, M. R. (2021). Renal and Hepatic Disease: *Cnidioscolus aconitifolius* as Diet Therapy Proposal for Prevention and Treatment. *Journal of the American College of Nutrition*, 40(7), 646–664.
<https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1810171>
- Mellado-Mojica, E., & López, M. G. (2015). Identification, classification, and discrimination of agave syrups from natural sweeteners by infrared spectroscopy and HPAEC-PAD. *Food Chemistry*, 167, 349–357.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.06.111>
- Méndez-Durán, A. (2021). Evolución del tratamiento sustitutivo de la función renal en México en los últimos 10 años. *Nefrología*, 41(1), 82–83.
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.02.004>
- Mitreá, L., Medeleanu, M., Pop, C. R., Rotar, A. M., & Vodnar, D. C. (2023). Biotics (Pre-, Pro-, Post-) and Uremic Toxicity: Implications, Mechanisms, and Possible Therapies. En *Toxins* (Vol. 15, Número 9).
<https://doi.org/10.3390/toxins15090548>

- Mogensen, C. E. (1984). Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 310(6), 356–360. <https://doi.org/10.1056/NEJM198402093100605>
- Mogensen, C. E. (1997). How to protect the kidney in diabetic patients: With special reference to IDDM. *Diabetes*, 46(Supplement 2), S104–S111. <https://doi.org/10.2337/diab.46.2.S104>
- Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., & et al. (2010). CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, 63(8), e1–e37. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.03.004>
- Montenegro, L. G., Peralta, D. O., López, J. E. B., Charris, A. E. P., Ángela, L., Moreno, M., & Regalado, L. C. (2021). Pacientes diabéticos: ¿quiénes desarrollarán enfermedad renal terminal? Factores protectores, de riesgo y manejo. *Revista Colombiana de Endocrinología Diabetes y Metabolismo*, 8.
- Mostafa, S. A., Khunti, K., Srinivasan, B. T., Webb, D., Gray, L. J., & Davies, M. J. (2010). The potential impact and optimal cut-points of using glycated haemoglobin, HbA1c, to detect people with impaired glucose regulation in a UK multi-ethnic cohort. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 90(1), 100–108. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.06.008>
- Munguia-Nolan, J. E., García-Puga, J. A., Robles-Zepeda, R. E., Quintana-Zavala, M. O., Díaz-Zavala, R. G., & Rendón-Domínguez, I. P. (2024). Efectos de *Cinnamomum zeylanicum* en niveles glucémicos en pacientes

- con diabetes tipo 2: Ensayo clínico aleatorizado. *Enfermería Global*, 23, 59–82. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412024000200003&nrm=iso
- Nguyen, T. T. U., Kim, H. W., & Kim, W. (2021). Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Uremic Toxins, Inflammation, and Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Medicine*, 10(19). <https://doi.org/10.3390/jcm10194456>
- Ni, Y., Zheng, L., Nan, S., Ke, L., Fu, Z., & Jin, J. (2022). Enterorenal crosstalks in diabetic nephropathy and novel therapeutics targeting the gut microbiota. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 54(10), 1406–1420. <https://doi.org/10.3724/abbs.2022140>
- Pacheco, A. (2022). Factores de riesgo de nefropatía diabética. *ACTA MEDICA PERUANA*, 38. <https://doi.org/10.35663/amp.2021.384.2256>
- Pareek, A., Pant, M., Gupta, M. M., Kashania, P., Ratan, Y., Jain, V., Pareek, A., & Chuturgoon, A. A. (2023). Moringa oleifera: An Updated Comprehensive Review of Its Pharmacological Activities, Ethnomedicinal, Phytopharmaceutical Formulation, Clinical, Phytochemical, and Toxicological Aspects. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2098. <https://doi.org/10.3390/ijms24032098>
- Peng, C.-H., Tseng, Y.-T., Lin, Y.-L., Chen, Y.-C., & Chen, M.-J. (2023). Antiglycation effects of probiotics and fermented products on methylglyoxal-induced

advanced glycation end products. *Nutrients*, 15(3), 652.

<https://doi.org/10.3390/nu15030652>

Prado Zavala, Luz María. (2019). *Efecto de un polvo simbiótico con inulina de agave, Lactobacillus Rhamnosus y Bifidobacterium Longum sobre concentraciones séricas de creatinina y nitrógeno ureico en pacientes con enfermedad renal crónica grado 4 y 5 sin diálisis* [Tesis y cosechado de Repositorio de la Dirección General de Bibliotecas y Servicios Digitales de Información, Universidad Nacional Autónoma de México UNAM].

<https://repositorio.unam.mx/contenidos/efecto-de-un-polvo-simbiotico-con-inulina-de-agave-lactobacillus-rhamnosus-y-bifidobacterium-longum-sobre-concentra-3539835>

Rabbani, N., & Thornalley, P. J. (2018). Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease. *Kidney International*, 93(4), 803–813. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.034>

Remes-Troche, J. M., Taboada-Liceaga, H., Gill, S., Amieva-Balmori, M., Rossi, M., Hernández-Ramírez, G., García-Mazcorro, J. F., & Whelan, K. (2021). Nopal fiber (*Opuntia ficus-indica*) improves symptoms in irritable bowel syndrome in the short term: A randomized controlled trial. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 33(2), e13986. <https://doi.org/10.1111/nmo.13986>

Ren, X., Kang, N., Yu, X., Li, X., Tang, Y., & Wu, J. (2023). Prevalence and association of diabetic nephropathy in newly diagnosed Chinese patients with diabetes

- in the Hebei province: A single-center case-control study. *Medicine (United States)*, 102(11). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032911>
- Rios-Covian, D. & others. (2016). Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Health. *Frontiers in Microbiology*, 7, 185.
- Saraiva, A., Carrascosa, C., Ramos, F., Raheem, D., & Raposo, A. (2022). Agave Syrup: Chemical Analysis and Nutritional Profile, Applications in the Food Industry and Health Impacts. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(12). <https://doi.org/10.3390/ijerph19127022>
- Schechter, M., Leibowitz, G., & Mosenzon, O. (2020). Paving the way to precision medicine for diabetic kidney disease: The PRIORITY trial. *Annals of Translational Medicine*, 8(24). <https://doi.org/10.21037/atm-2020-117>
- Schulz, K. F., Altman, D. G., Moher, D., & CONSORT Group. (2010). CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340, c332. <https://doi.org/10.1136/bmj.c332>
- Serna Cruz, C. J. (2025). *Efecto de una bebida funcional simbiótica sobre la histología renal e intestinal en un modelo de ratas con nefropatía diabética*. Universidad Autónoma de Aguascalientes.
- Sulaiman, M. K. (2019). Diabetic nephropathy: Recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 11, 7. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0403-4>
- Tarrahi, M. J., Namjoo, I., Borzoo-Isfahani, M., Ebdali, H., & Moravejolahkami, A. R. (2022). Can probiotics supplementation improve glycemic and renal status

- in diabetic nephropathy? A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery*, 16(2), 133–143. <https://doi.org/10.2174/1871530321666210121154037>
- Tousset, E., & Vrijens, B. (2024). The Importance of Assessing Drug Exposure and Medication Adherence in Evaluating Investigational Medications: Ensuring Validity and Reliability of Clinical Trial Results. *Pharmaceutical Medicine*, 38(1), 9–18. <https://doi.org/10.1007/s40290-023-00503-w>
- Tziomalos, K., & Athyros, V. G. (2015). Diabetic nephropathy: New risk factors and improvements in diagnosis. *Review of Diabetic Studies*, 12(1). <https://doi.org/10.1900/rds.2015.12.110>
- Valenzuela-SotoRamón; & ., María Eufemia M, & María Julia V. (s/f). Cnidoscopus chayamansa hidropónica orgánica y su capacidad hipoglucemiante, calidad nutraceutica y toxicidad. *Revista mexicana de ciencias agrícolas*, 6(4), 815–825. Recuperado http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-09342015000400012&lng=es&tlng=es.
- Vargas-Tineo, O. W., Segura-Muñoz, D. M., Becerra-Gutiérrez, L. K., Amado-Tineo, J. P., & Silva-Díaz, H. (2020). Hypoglycemic effect of Moringa oleifera (moringa) compared with Smallanthus sonchifolius (yacon) on Rattus norvegicus with induced diabetes mellitus. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 37(3), 478–484. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.373.5275>

- Vaziri, N. D. & et al. (2013). Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora and barrier integrity. *Kidney International*, 84, 308–315.
- Villalvazo, P., Carriazo, S., Martín-Cleary, C., Fernandez-Fernandez, B., & Ortiz, A. (2021). Aguascalientes: One of the hottest chronic kidney disease hotspots in Mexico and a CKDu mystery to be solved. *Clinical Kidney Journal*, 14(11), 2285–2294. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab136>
- Villena Pacheco, A. (2022). Factores de riesgo de nefropatía diabética. *Acta Médica Peruana*, 38(4). <https://doi.org/10.35663/amp.2021.384.2256>
- Wang, H., Wang, D., Song, H., Zou, D., & Feng, X. (2021). The effects of probiotic supplementation on renal function, inflammation, and oxidative stress in diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Materials Express*, 11(7), 1122–1131. <https://doi.org/10.1166/mex.2021.1888>
- Weaver, K. D. (2024). The Artificial Intelligence Disclosure (AID) Framework: An Introduction. *College & Research Libraries News*; Vol 85, No 10 (2024): November. <https://doi.org/10.5860/crln.85.10.407>
- Zapata Pérez, A. M. (2025). *Evaluación del efecto de una bebida funcional simbiótica en la regulación de la glucosa y azoados en un modelo de ratas con nefropatía diabética*. Universidad Autónoma de Aguascalientes.
- Perkins, M., Furze, L., Roe, J., & MacVaugh, J. (2024). The AI Assessment Scale (AIAS): A framework for ethical integration of generative AI in educational assessment. *Journal of University Teaching & Learning Practice*. <https://doi.org/10.53761/q3azde36>

Chan, A.-W., Boutron, I., Hopewell, S., Moher, D., Schulz, K. F., Collins, G. S., et al. (2025). SPIRIT 2025 statement: Updated guideline for protocols of randomised trials. *BMJ*, 389, e081477. <https://doi.org/10.1136/bmj-2024-081477>

Hopewell, S., Chan, A.-W., Collins, G. S., Hróbjartsson, A., Moher, D., Schulz, K. F., et al. (2025). CONSORT 2025 statement: Updated guideline for reporting randomised trials. *BMJ*, 388, e081123. <https://doi.org/10.1136/bmj-2024-081123>

Dr. Adán Israel Rodríguez Hernández, Department of Nutrition, Universidad Autónoma de Aguascalientes. Email: israel.rodriguez@edu.uaa.mx.

Who is the main contact?

VTL+CARE, S.A.P.I. de C.V. provides the study funding. The funds are administered through the Universidad Autónoma de Aguascalientes under the institutional agreement and project management procedures.

Who is funding the study?

The protocol was developed from February 2026. Recruitment will begin only after the ISRCTN registration process is completed and all required institutional approvals are in place. Each participant will be followed for 10 weeks. Recruitment is planned to start on 15/09/2026. The recruitment end date and overall study end date will be entered in the ISRCTN record before submission.

When is the study starting and how long is it expected to run for?

The study is coordinated from the Department of Nutrition, Universidad Autónoma de Aguascalientes, Aguascalientes, Mexico.

Where is the study run from?

Participants may not receive a direct health benefit. The study may help identify whether REVITAL or inulin is associated with useful early changes in metabolic, kidney, digestive or nutritional markers. Possible discomforts include pain or bruising from blood sampling, gastrointestinal symptoms such as gas, bloating, nausea, diarrhoea or changes in bowel habits, and intolerance or allergy to a study ingredient. Adverse events and treatment adherence will be monitored throughout the study.

What are the possible benefits and risks of participating?

Forty-five participants will be randomly assigned to one of three groups: placebo, inulin, or REVITAL. Each group will take 15 mL by mouth every 12 hours for 10 weeks. Participants and key members of the study team will not know which treatment has been assigned until the study database is completed, unless unblinding is required for safety. Blood, urine, digestive and nutritional assessments will be performed at baseline and during follow-up, with the main laboratory visits at weeks 0, 5 and 10. Participants will continue their usual medical care. An optional stool sample may be used for an exploratory microbiome analysis if resources and collaboration with INMEGEN are available and the participant gives separate consent.

What does the study involve?

Adults aged 18 years or older with diabetes and diabetic kidney disease in K/DOQI stages 2, 3a, 3b or 4 may be eligible if they are clinically stable, can provide informed consent and can attend the planned follow-up visits. People with stage 5 kidney disease, dialysis or another immediate need for kidney replacement therapy, renal transplant, pregnancy or breastfeeding, severe acute infection, certain serious illnesses, recent systemic antibiotic use, allergy or intolerance to the study products, or recent participation in another clinical trial will not be enrolled.

Who can participate?

Diabetes can gradually damage the kidneys. This condition, called diabetic kidney disease or diabetic nephropathy, may lead to chronic kidney disease and, in some people, eventually to dialysis. Changes in the gut microbiome, inflammation and the way nitrogen-containing waste products are produced and eliminated may also contribute to kidney damage. This study will test whether a fermented functional drink called REVITAL, which contains inulin and plant-derived ingredients, can produce early favourable changes in kidney, glucose, digestive, inflammatory and nutritional markers when added to usual medical care.

Background and study aims**10.1 Plain English summary for ISRCTN**

11. Anexos

11.1 Carta de consentimiento informado

Anexo propuesto para integrar el formato de consentimiento informado del estudio, con objetivos, procedimientos, riesgos, beneficios, voluntariedad, confidencialidad y datos de contacto del investigador responsable.

11.2 Encuesta de trastornos funcionales digestivos basada en criterios de Roma IV

Anexo propuesto para documentar estreñimiento funcional, diarrea funcional, síndrome de intestino irritable y distensión/hinchazón funcional, considerando la temporalidad de síntomas de los criterios de Roma IV.

11.3 Diagrama de flujo del estudio según guías CONSORT

Anexo propuesto para reportar elegibilidad, aleatorización, asignación, seguimiento, pérdidas y análisis final por grupo.

11.4 Percentiles de área muscular de brazo de Heymsfield

Anexo reservado para integrar las tablas percentilares de área muscular de brazo una vez que sean compartidas por el investigador.

11.5 Estudios microbiológicos de inocuidad en el suplemento alimentario REVITAL

11.6 Aviso de Privacidad y Acceso, Rectificación, Cancelación u Oposición

11.1 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio: “Bebida funcional simbiótica en el tratamiento de pacientes con nefropatía diabética: Ensayo clínico”

Institución responsable: Universidad Autónoma de Aguascalientes (UAA)

Investigador principal: Dr. Adán Israel Rodríguez Hernández Depto. de Nutrición Centro de Ciencias de la Salud UAA.

Colaboradores: Dr. Alejandro Rosal Cabral, Dr. Alonso Romo Romo

Comité de Ética / Número de aprobación: Pendiente

Invitación a participar

Se le invita a participar en un estudio de investigación debido a que usted padece diabetes *mellitus* y nefropatía diabética en etapas iniciales o intermedias. Antes de decidir si participa, es importante que comprenda en qué consiste el estudio, qué procedimientos se realizarán, cuáles son los posibles riesgos y beneficios, y cuáles son sus derechos como participante.

Lea este documento detenidamente. Si tiene alguna duda, puede formular cualquier pregunta antes de firmar.

Objetivo del estudio

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de una bebida funcional simbiótica, en comparación con placebo e inulina, sobre diversos marcadores de salud renal, glucémica, hematológica, nutricional y digestiva en pacientes con nefropatía diabética.

¿Por qué se me invita a participar?

Usted podría ser elegible para participar si cumple con las características generales de este estudio. El equipo de investigación confirmará que cumple con todos los criterios de inclusión antes de comenzar.

- Ser mayor de edad.
- Tener diagnóstico de diabetes *mellitus*.
- Tener diagnóstico de nefropatía diabética en estadios 2, 3^a, 3b o 4 de KDOQI.
- Poder asistir a las evaluaciones programadas (3 o 4 veces en todo el estudio).

¿En qué consiste mi participación?

Si acepta participar, se le pedirá que asista a una evaluación inicial, responda preguntas sobre su estado de salud y síntomas digestivos, permita la toma de muestras de sangre y orina, autorice mediciones antropométricas y nutricionales, consuma diariamente el producto asignado aleatoriamente y asista a las visitas de seguimiento durante todo el estudio. Se le asignará aleatoriamente a uno de tres grupos: placebo, inulina o una bebida funcional simbiótica. Ni usted ni el personal que le atienda sabrán qué producto se le ha asignado durante el estudio, a menos que exista una razón médica para ello.

La duración total de su participación será de 10 semanas.

Procedimientos del estudio

- Breve historial médico y revisión de los criterios de elegibilidad.
- Medición del peso, la estatura, la circunferencia del brazo, el pliegue cutáneo del tríceps y otras variables nutricionales.
- Administración de cuestionarios o encuestas sobre síntomas gastrointestinales.
- Recolección de muestras de sangre para evaluar, entre otros parámetros, glucosa, hemoglobina glicosilada, creatinina, urea, nitrógeno ureico en sangre (BUN) y hemograma completo.
- Recolección de una muestra de orina para determinar la relación albúmina/creatinina.
- Recolección de una muestra de materia fecal para los análisis previstos y, en caso de disponer de recursos y formalizarse la colaboración con INMEGEN, también para una caracterización taxonómica complementaria del microbioma intestinal.
- Seguimiento del cumplimiento del tratamiento y vigilancia de posibles molestias o eventos adversos.

Posibles riesgos o molestias

Los riesgos esperados de este estudio son mínimos a moderados y se relacionan principalmente con las extracciones de sangre, algunas mediciones y el consumo del producto en estudio.

- Molestias, dolor leve, hematomas o sangrado menor durante las extracciones de sangre.
- Molestias durante algunas mediciones antropométricas.

- Posibles molestias digestivas por el consumo del producto, como hinchazón, gases, cambios en la consistencia o frecuencia de las deposiciones, sensación de plenitud, náuseas o malestar digestivo.
- Posibilidad de intolerancia o reacción a algún componente de la formulación en personas sensibles.

Si experimenta alguna molestia o evento adverso durante el estudio, debe informar inmediatamente al equipo de investigación. Si el investigador considera que continuar representa un riesgo para su salud, su participación podría ser interrumpida.

Beneficios esperados (en base a los principios éticos de beneficencia)

Es posible que no reciba un beneficio directo. Sin embargo, podría experimentar una mejoría en algunos parámetros metabólicos, digestivos o renales. También podría beneficiarse del seguimiento clínico y nutricional realizado durante el estudio. Aunque no reciba un beneficio directo, su participación puede contribuir a generar conocimiento útil para el desarrollo de nuevas estrategias complementarias en pacientes con nefropatía diabética.

Al finalizar el estudio, cada participante podrá recibir una explicación de la evolución de sus propios marcadores clínicos y bioquímicos, acompañada de orientación cuando se identifique algún resultado que amerite seguimiento. Si la bebida REVITAL muestra una señal favorable de seguridad y beneficio, los participantes que no hayan pertenecido al grupo REVITAL podrán recibir, sin costo, producto equivalente al periodo de intervención de diez semanas, siempre que no exista una contraindicación y que el equipo responsable considere segura su administración. Este acceso posterior no se presentará como una garantía de eficacia ni como pago por participar.

Alternativas a mi participación

Su participación es totalmente voluntaria. Si decide no participar, continuará con su atención médica habitual y no perderá ningún derecho, servicio o tratamiento al que tenga acceso.

Confidencialidad

Resguardo y uso de mis datos. Mis documentos físicos se conservarán bajo llave en el cubículo 3 del edificio 105, Departamento de Nutrición de la UAA. La información electrónica se guardará en una computadora Dell protegida con contraseña. El responsable operativo será el Dr. Adán Israel Rodríguez Hernández y solo el personal autorizado podrá consultar la información necesaria para el estudio. Mis datos se utilizarán únicamente para los fines explicados en este documento y estarán protegidos contra pérdida, alteración, acceso o uso no autorizado de acuerdo con la ley vigente, 2025 “ **Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados**”

Se aplicarán medidas físicas, administrativas y digitales para reducir el riesgo de pérdida, alteración, acceso no autorizado o divulgación de la información. Los resultados destinados

a informes, presentaciones o publicaciones se mostrarán de forma agrupada o codificada, evitando revelar la identidad de los participantes.

Aviso de privacidad y derechos ARCO. La Universidad Autónoma de Aguascalientes es responsable del tratamiento de mis datos personales. Puedo solicitar acceso, rectificación, cancelación u oposición al tratamiento de mis datos ante la Unidad de Transparencia de la UAA o mediante el correo transparencia@edu.uaa.mx, acreditando mi identidad y explicando qué información o derecho deseo ejercer. Para dudas relacionadas directamente con este estudio también puedo contactar al Dr. Adán Israel Rodríguez Hernández en israel.rodriguez@edu.uaa.mx.

Como producto complementario del proyecto, aceptado en principio por el patrocinador y por el área de Vinculación de la UAA, se contempla la posibilidad de caracterizar el microbioma intestinal mediante secuenciación de material genético microbiano de muestras fecales, en colaboración con el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN). Este análisis es exploratorio y su realización dependerá de contar con recursos y de formalizar la colaboración correspondiente, por lo que no se considera un procedimiento garantizado ni indispensable para cumplir los objetivos clínicos principales. Su finalidad será identificar taxones del microbioma y explorar su relación con los cambios clínicos observados. No se buscará estudiar el genoma humano ni diagnosticar enfermedades hereditarias. Las muestras se enviarán codificadas y sin identificadores directos; cualquier secuencia humana incidental se excluirá del análisis bioinformático y no se utilizará con fines distintos. El consentimiento informado incluirá una autorización específica para este análisis complementario.

Análisis complementario del microbioma. Se me explicó que mi muestra de materia fecal podría utilizarse para identificar los microorganismos que forman parte de mi microbioma intestinal mediante técnicas de secuenciación genética, si el proyecto obtiene los recursos y se concreta la colaboración con el INMEGEN. Entiendo que el objetivo es estudiar el material genético de los microorganismos y no mi genoma humano. La muestra se manejará mediante un código y no se enviarán datos que me identifiquen directamente. Mi decisión sobre este análisis no modificará mi participación en las demás evaluaciones del estudio.

Autorizo el análisis complementario del microbioma de mi muestra fecal:

☐ Sí autorizo ☐ No autorizo

Participación voluntaria y derecho a retirarse

- Negarse a participar.
- Retirarse en cualquier momento.
- Dejar de responder a las preguntas que le resulten incómodas.

- Solicitar información adicional antes, durante o después del estudio.

Si decide retirarse, esto no afectará su atención médica ni su relación con la institución o el personal sanitario.

Gastos y compensación

Su participación no le generará ningún costo relacionado con los procedimientos del estudio. Algunos gastos personales, como el transporte, estarán cubiertos por el estudio.

En caso de daño relacionado con el estudio

Si durante el estudio se presenta una molestia, evento adverso o complicación posiblemente relacionada con los procedimientos, el equipo de investigación brindará evaluación inicial, orientación y la indicación de acudir al servicio médico que corresponda. La Universidad Autónoma de Aguascalientes no asumirá los costos de atención médica, tratamientos, hospitalización, indemnización o compensación económica que pudieran derivarse del evento; en caso de requerirse atención adicional, dichos gastos deberán ser cubiertos por el participante mediante sus propios medios o los servicios de salud a los que tenga derecho.

Preguntas o aclaraciones

Si tiene alguna pregunta sobre el estudio, puede contactar con:

- Investigador principal: Dr. Adán Israel Rodríguez Hernández al email israel.rodriguez@edu.uaa.mx

Depto de Vinculación UAA. Edificio de rectoría, piso 5. Telefono; 910-74-00, Ext. 30512

Declaración de consentimiento

He leído este documento o me lo han leído. Se me explicó con palabras comprensibles el propósito del estudio, lo que se me pedirá hacer, sus posibles molestias y riesgos, los beneficios esperados, el manejo de mis datos y mis derechos. Tuve oportunidad de hacer preguntas y recibí respuestas que considero suficientes. Declaro que comprendo la información que se me proporcionó, que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme cuando lo decida sin afectar mi atención médica ni mis derechos.

Por lo anterior, acepto participar en este estudio de investigación.

Nombre completo del participante:

Firma o huella dactilar del participante:

Fecha:

Declaración del investigador o persona que obtiene el consentimiento

Yo he explicado al participante, en lenguaje claro y suficiente, la naturaleza y el propósito del estudio, así como los procedimientos, riesgos, beneficios y derechos relacionados con su participación. Verifiqué mediante preguntas y diálogo que comprendió la información y que su decisión de participar es libre y voluntaria.

Nombre completo del investigador o responsable que obtiene el consentimiento:

Firma:

Fecha:

Testigos

Testigo 1

Nombre completo:

Firma:

Parentesco o relación con el participante:

Fecha:

Testigo 2

Nombre completo:

Firma:

Parentesco o relación con el participante:

Fecha:

Autorización para conservar una copia

Se me entregó una copia de esta carta de consentimiento informado: Sí [] No []

**11.2 Encuesta de trastornos funcionales digestivos basada en criterios de
Roma IV**

Código de participante: _____

Fecha: ____ / ____ / ____

Semana de estudio: ☐ 0 ☐ 4 ☐ 10

Entrevistador: _____

Instrucciones para el participante

A continuación, encontrará preguntas sobre molestias digestivas que haya experimentado en los últimos 3 meses, considerando si comenzaron al menos 6 meses antes. Responda con la mayor precisión posible.

Marque solo una respuesta por pregunta, a menos que se indique lo contrario.

_____ Sección A. Información general

1. Edad: _____ años

2. Sexo: ☐ Mujer ☐ Hombre ☐ Otro

3. ¿Está recibiendo tratamiento para la diabetes? ☐ Sí ☐ No

4. ¿Está recibiendo tratamiento para la enfermedad renal? ☐ Sí ☐ No

5. ¿Ha tomado antibióticos en las últimas 4 semanas? ☐ Sí ☐ No

6. ¿Ha tomado probióticos, prebióticos o simbióticos en las últimas 4 semanas? ☐ Sí ☐ No

_____ Sección B. Dolor abdominal recurrente

En los últimos 3 meses:

1. ¿Ha tenido dolor o molestias abdominales al menos un día a la semana?

☐ Sí ☐ No

En caso afirmativo, responda:

2. ¿Este dolor está relacionado con las deposiciones?

☐ Sí ☐ No

3. Cuando tiene este dolor, ¿nota también cambios en la frecuencia de sus deposiciones?

☐ Sí ☐ No

4. Cuando tiene este dolor, ¿nota también cambios en la forma o consistencia de sus heces?

☐ Sí ☐ No

5. ¿Comenzaron estos síntomas hace 6 meses o más?

☐ Sí ☐ No

Sección C. Frecuencia de las deposiciones

En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia ha tenido deposiciones?

1. ☐ Menos de 3 veces por semana
2. ☐ De 3 a 6 veces por semana
3. ☐ Una vez al día
4. ☐ De 2 a 3 veces al día
5. ☐ Más de 3 veces al día

Sección D. Consistencia de las heces

En general, ¿cómo son sus deposiciones más frecuentes?

1. ☐ Muy duras o en bolitas
2. ☐ Duras
3. ☐ Normales/formadas
4. ☐ Blandos
5. ☐ Líquidas o casi líquidas

Sección E. Síntomas de estreñimiento

En los últimos 3 meses, en al menos el 25% de sus deposiciones, ha experimentado:

1. Esfuerzo excesivo para defecar

☐ Sí ☐ No

2. Heces duras o en bolitas

☐ Sí ☐ No

3. Sensación de evacuación incompleta

☐ Sí ☐ No

4. Sensación de obstrucción anal/rectal

☐ Sí ☐ No

5. Necesidad de realizar maniobras manuales para facilitar la defecación

☐ Sí ☐ No

6. Menos de 3 deposiciones por semana

☐ Sí ☐ No

7. ¿Las deposiciones blandas son poco frecuentes sin usar laxantes?

☐ Sí ☐ No

8. ¿Comenzaron estos síntomas hace 6 meses o más? ☐ Sí ☐ No

Sección F. Síntomas de diarrea

En los últimos 3 meses:

1. ¿Ha tenido deposiciones blandas o líquidas en más del 25% de sus evacuaciones?

☐ Sí ☐ No

2. ¿Estas deposiciones blandas o líquidas ocurren sin dolor abdominal recurrente?

☐ Sí ☐ No

3. ¿Comenzaron estos síntomas hace 6 meses o más?

☐ Sí ☐ No

Sección G. Hinchazón y flatulencia

En los últimos 3 meses:

1. ¿Ha experimentado hinchazón o distensión abdominal con frecuencia?

☐ Nunca

☐ Ocasionalmente

☐ 1 día por semana

☐ 2-3 días por semana

☐ 4 o más días por semana

2. ¿Ha experimentado gases o flatulencia excesivos?

☐ Nunca

☐ Ocasionalmente

☐ 1 día por semana

☐ 2-3 días por semana

☐ 4 o más días por semana

3. ¿Comenzaron estos síntomas hace 6 meses o más?

☐ Sí ☐ No

Sección H. Sensación de plenitud y saciedad temprana

En los últimos 3 meses:

1. ¿Siente una sensación de saciedad incómoda después de comer la cantidad habitual de comida?

- ☐ Nunca
- ☐ Ocasionalmente
- ☐ 1 día por semana
- ☐ 2-3 días por semana
- ☐ 4 o más días por semana

2. ¿Siente saciedad demasiado rápido al comer, sin poder terminar una comida normal?

- ☐ Nunca
- ☐ Ocasionalmente
- ☐ 1 día por semana
- ☐ 2-3 días por semana
- ☐ 4 o más días por semana

3. ¿Comenzaron estos síntomas hace 6 meses o más?

☐ Sí ☐ No

Sección I. Náuseas, acidez estomacal o malestar epigástrico

En los últimos 3 meses:

1. ¿Ha tenido acidez estomacal, dolor o malestar en la parte superior del abdomen?

- ☐ Nunca
- ☐ Ocasionalmente
- ☐ 1 día por semana
- ☐ 2-3 días por semana
- ☐ 4 o más días por semana

2. ¿Ha tenido náuseas recurrentes?

- ☐ Nunca
- ☐ Ocasionalmente
- ☐ 1 día por semana
- ☐ 2-3 días por semana
- ☐ 4 o más días por semana

3. ¿Comenzaron estos síntomas hace 6 meses o más?

☐ Sí ☐ No

Sección J. Impacto clínico

1. ¿Sus síntomas digestivos interfieren con sus actividades diarias?

☐ Nada

☐ Un poco

☐ Moderadamente

☐ Mucho

2. ¿Sus síntomas digestivos afectan su apetito o la cantidad de comida que ingiere?

☐ Sí ☐ No

3. ¿Sus síntomas digestivos afectan su sueño?

☐ Sí ☐ No

4. ¿Ha necesitado medicamentos para el estreñimiento, la diarrea, los gases o el dolor abdominal?

☐ Sí ☐ No

En caso afirmativo, ¿cuáles? _____

11.3 Diagrama de Flujo Ensayos Clínicos Guías CONSORT

COBOS-CARBO A. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS (CONSORT)

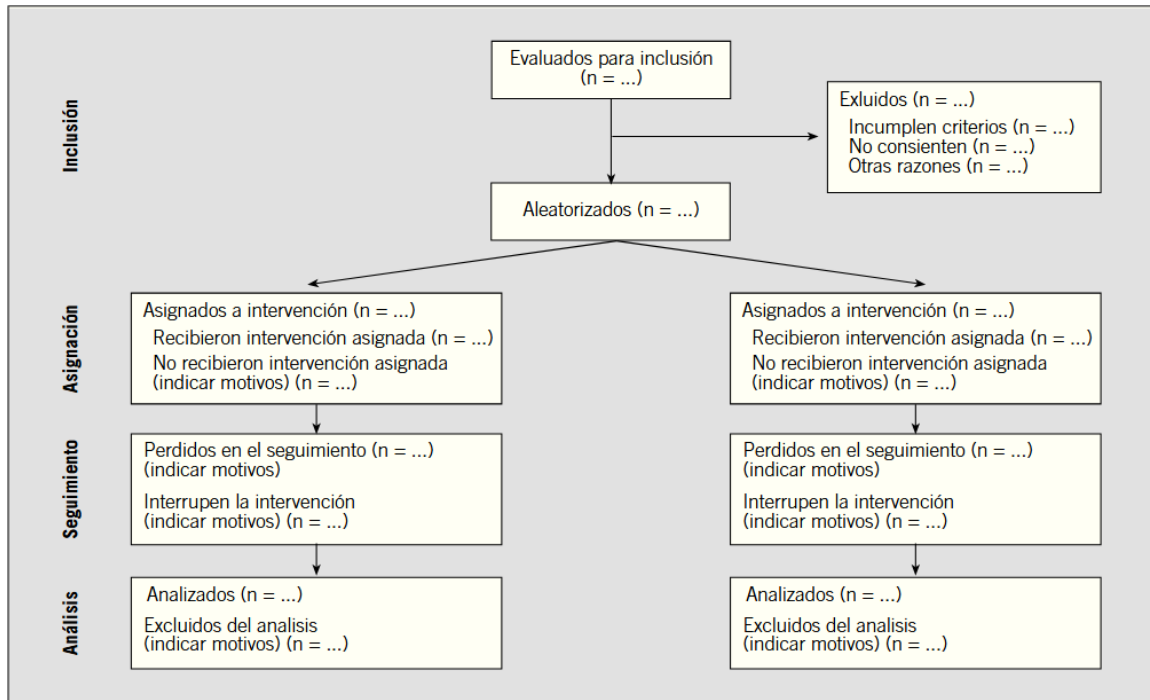


Fig. 1. Diagrama de flujo de participantes.

11.4 Percentiles de área muscular de brazo de Heymsfield

Fórmula, procedimiento de cálculo e interpretación clínica

Objetivo: Presentar una guía breve y práctica para estimar el área muscular correcta del brazo a partir de la circunferencia del brazo medio superior y el pliegue cutáneo del tríceps, según el método de Heymsfield, y facilitar su interpretación clínica en adultos.

Variables requeridas: Circunferencia del brazo medio superior (CBS) en centímetros y pliegue cutáneo del tríceps (PCT) en centímetros. Si el pliegue cutáneo se mide en milímetros, debe convertirse a centímetros antes del cálculo (mm/10).

1. Fórmulas de cálculo

Fórmula según el sexo

Hombres: AMA corregida = $\{ [CB - (\pi \times PT)]^2 / 4\pi \} - 10$

Mujeres: AMA corregida = $\{ [CB - (\pi \times PT)]^2 / 4\pi \} - 6,5$

Donde: AMA = área muscular del brazo; CB = circunferencia del brazo medio superior en cm; PT = pliegue cutáneo del tríceps en cm; $\pi = 3,1416$.

2. Procedimiento de cálculo

1. Mida la circunferencia del brazo medio superior en centímetros en el punto medio del brazo no dominante o según el protocolo antropométrico seleccionado.
2. Mida el pliegue cutáneo del tríceps en milímetros y conviértalo a centímetros.
3. Sustituya los valores de CB y PT en la ecuación correspondiente al sexo del participante.
4. Exprese el resultado final en cm². 5. Compare el valor obtenido con el porcentaje del estándar esperado para cada sexo o con la referencia seleccionada por el protocolo.

3. Guía de interpretación clínica

La siguiente tabla resume una interpretación práctica, expresada como porcentaje del estándar para adultos. Puede utilizarse como guía clínica en el protocolo, especialmente para clasificar las reservas musculares como adecuadas, marginales o depletadas.

% del estándar	Hombres (cm ²)	Mujeres (cm ²)	Interpretación
100 ± 20	54 ± 11	30 ± 7	Masa muscular media esperada
75	40	22	Adecuada
60	32	18	Marginal
50	27	15	Depletada

Referencias

- Heymsfield, S. B., McManus, C., Stevens, V., & Smith, J. (1982). Muscle mass: reliable indicator of protein-energy malnutrition severity and outcome. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 35(5 Suppl), 1192–1199.
- Merck Manual Professional Edition. Mid upper arm muscle area in adults. Clinical reference table for interpreting brachial muscle area in adults.

11.5 Estudios microbiológicos de inocuidad en el suplemento alimentario REVITAL



INFORME DE RESULTADOS

Folio interno: 2412030006-001

Fecha emisión: 27/12/2024

DATOS DEL CLIENTE

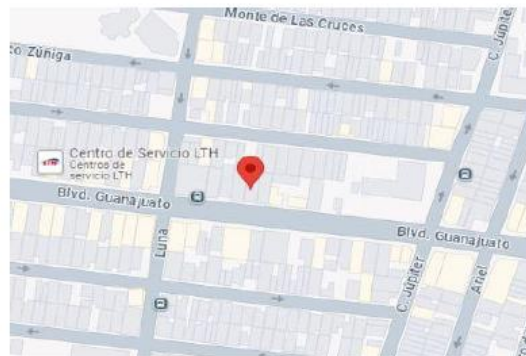
Nombre: JORGE ALBERTO SANCHEZ MARTINEZ
Dirección: GUANAJUATO 409, VILLAS DE LA LUZ, 37220, LEON, LEON, GUANAJUATO, MEX
Contacto: Ing JORGE ALBERTO SANCHEZ MARTINEZ, CEL. 4775619331, jorge_alberto.sm@outlook.com

INFORMACIÓN DE LA MUESTRA

Identificación: MIEL DE MAGUEY CON EXTRACTOS HERBALES
Fecha producción: 08/08/2024
Fecha caducidad: 08/08/2028
Lote: 2024015040

INFORMACIÓN DEL MUESTREO

Fecha muestreo: 02/12/2024 11:15:00 T° muestreo: NE Guía muestreo: NA Folio cadena: NE
Método muestreo: Establecido por el cliente
Muestra tomada por: El cliente
Equipos utilizados: NA
Condiciones de toma: NE
Observaciones: 9 envases de 660g (500mL) c/u
Desviaciones: NA
Lugar de toma: Producto Terminado



Folio interno: 2412030006-001

Fecha emisión: 27/12/2024

INFORMACIÓN DE RECEPCIÓN DE LA MUESTRA

Fecha recepción: 03/12/2024 T° recepción: 19 °C Presentación: Envase original Cantidad recibida: 5940 g
Observaciones: NA
Desviaciones: NA

RESULTADOS DEL ANÁLISIS

Fecha Inicio : 03/12/2024

Fecha Termino : 27/12/2024

A/A	ANALISTA	ENSAYO MÉTODO ANALÍTICO	RESULTADO	U	LÍMITES PERMISIBLES NOM-199-SCFI-2017
3	----	Grasa total (Extracto etéreo) NOM-086-SSA1-1994 Apéndice C.1	0,0700 g / 100 g (%)	-----	-----
3	----	Azúcares Reductores Totales NOM-086-SSA1-1994 AN C.2	50,4 g / 100 g (%)	-----	-----
3	----	Proteínas NMX-F-608-NORMEX-2011	1,900 g / 100 g (%)	-----	-----
3	----	Fibra dietética NOM-086-SSA1-1994 Apéndice C 7	< 1,0 g / 100 g (%)	-----	-----
3	----	Humedad NOM-116-SSA1-1994	29,3 g / 100 g (%)	-----	-----
3	----	Cenizas NMX-F-607-NORMEX-2020 Punto 6.1	1,96 g / 100 g (%)	-----	-----
3	----	Sodio NOM-086-SSA1-1994 Ap. 320.00 Normativo C Apartado 5	11,61 mg/100g	-----	-----

Observaciones: Mohos y levaduras incubados a 25 ± 1 °C durante 5 días en Agar papa dextrosa acidificado; Bacterias mesófilas aerobias incubadas a 35 ± 2 °C durante 48 h para alimentos y 24 h para Agua y Superficies en Agar cuenta estándar; De acuerdo a la NOM-199-SCFI-2017 se considera una bebida alcohólica cuando se tienen un % de ALC. VOL. mayor a 2%. * Valor del espectro: 1.84 Criterios de identificación (Valor del espectro): Valores >2.000 indica identificación a nivel de especie Valores entre 1.700-1.999 indica identificación confiable sólo a nivel de género Valores < 1.700 no permiten identificación

Desviaciones: Ninguna

NOTA 1: El presente informe se refiere exclusivamente a la muestra sometida a prueba, y no debe ser reproducido parcialmente sin autorización por escrito del laboratorio. La información aquí contenida es de carácter confidencial de "CEDIMI-cliente" por lo que obedece a los términos legales que a ello apliquen.

NOTA 2: Los análisis antes enunciados fueron realizados en las instalaciones permanentes del laboratorio, (dirección enunciada en el membrete de la hoja), excepto aquellos ensayos identificados como "contratados" (A/A 3), estos fueron ensayados en las instalaciones del laboratorio contratado.

NOTA 3: El laboratorio se deslinda de la responsabilidad de la información y las condiciones de las muestras proporcionadas por el cliente y el informe se refiere exclusivamente a la muestra tal como se recibió por parte del cliente.

NOTA 4: Si la muestra presenta desviación, el laboratorio notifica al cliente y de admitirse el proceso de la muestra en las condiciones especificadas CEDIMI lo declara en el apartado correspondiente y se deslinda de la responsabilidad de las afectaciones que estas condiciones puedan tener sobre los resultados emitidos en el presente informe.

(1) Ensayo acreditado por ema (Entidad Mexicana de Acreditación) Acreditación Alimentos No. A-0412-036/12 vigente a partir del 2012-11-20.

(2) Ensayos Autorizados por COFEPRIS (Secretaría de Salud).

(3) Ensayos contratados

(4) Ensayos ausentes de Acreditación/Autorización, con métodos basados en Normas Oficiales.

Folio interno: 2412030006-001

Fecha emisión: 27/12/2024

INFORMACIÓN DE RECEPCIÓN DE LA MUESTRA

Fecha recepción: 03/12/2024 T° recepción: 19 °C Presentación: Envase original Cantidad recibida: 5940 g
Observaciones: NA
Desviaciones: NA

RESULTADOS DEL ANÁLISIS

Fecha Inicio : 03/12/2024

Fecha Termino : 27/12/2024

A/A	ANALISTA	ENSAYO	RESULTADO	U	LÍMITES PERMISIBLES
		MÉTODO ANALÍTICO	NOM-199-SCFI-2017		
3	----	Azúcares añadidos NOM-051-SCFI/SSA1-2010	50,4 g / 100 g (%)	-----	-----
3	----	Grasas Trans AOAC 996.06 21th Edition, 2019	0,0 mg/100g	-----	-----
3	----	Contenido energético Método interno PTA-AL-009	280 kcal (1170 kJ). VER ANEXO	----	-----
3	----	Carbohidratos PTA-AL-009 (por cálculo)	66,77 g / 100 g (%)	-----	-----
3	----	Grasa Saturada AOAC 996.06 21th Edition, 2019	0,0 g / 100 g (%)	-----	-----
3	----	Alcohol Volumen a 20 °C NMX-V- 013-NORMEX-2019	2,7 % Alc. Vol. a 20 °C	-----	2,00 % Alc. Vol. a 20 °C
3	----	Perfil de azúcares (glucosa, fructosa y sacarosa) en alimento y bebidas Método Interno	Sacarosa 34,958 g/100 g Glucosa 3,79 g/100 g Fructosa 6,648 g/100g	-----	-----
3	----	Potasio Absorción Atómica	648 mg/100g	-----	-----

Observaciones: Mohos y levaduras incubados a 25 ± 1°C durante 5 días en Agar papa dextrosa acidificado; Bacterias mesófilas aerobias incubadas a 35 ± 2 °C durante 48 h para alimentos y 24 h para Agua y Superficies en Agar cuenta estándar; De acuerdo a la NOM-199-SCFI-2017 se considera una bebida alcohólica cuando se tienen un % de ALC. VOL. mayor a 2%. * Valor del espectro: 1.84 Criterios de identificación (Valor del espectro): Valores >2.000 indica identificación a nivel de especie Valores entre 1.700-1.999 indica identificación confiable sólo a nivel de género Valores < 1.700 no permiten identificación

Desviaciones: Ninguna

NOTA 1: El presente informe se refiere exclusivamente a la muestra sometida a prueba, y no debe ser reproducido parcialmente sin autorización por escrito del laboratorio. La información aquí contenida es de carácter confidencial de "CEDIMI-cliente" por lo que obedece a los términos legales que a ello apliquen.

NOTA 2: Los análisis antes enunciados fueron realizados en las instalaciones permanentes del laboratorio, (dirección enunciada en el membrete de la hoja), excepto aquellos ensayos identificados como "contratados" (A/A 3), estos fueron ensayados en las instalaciones del laboratorio contratado.

NOTA 3: El laboratorio se deslinda de la responsabilidad de la información y las condiciones de las muestras proporcionadas por el cliente y el informe se refiere exclusivamente a la muestra tal como se recibió por parte del cliente.

NOTA 4: Si la muestra presenta desviación, el laboratorio notifica al cliente y de admitirse el proceso de la muestra en las condiciones especificadas CEDIMI lo declara en el apartado correspondiente y se deslinda de la responsabilidad de las afectaciones que estas condiciones puedan tener sobre los resultados emitidos en el presente informe.

(1) Ensayo acreditado por ema (Entidad Mexicana de Acreditación) Acreditación Alimentos No. A-0412-036/12 vigente a partir del 2012-11-20.

(2) Ensayos Autorizados por COFEPRIS (Secretaría de Salud).

(3) Ensayos contratados

(4) Ensayos ausentes de Acreditación/Autorización, con métodos basados en Normas Oficiales.

Folio interno: 2412030006-001

Fecha emisión: 27/12/2024

INFORMACIÓN DE RECEPCIÓN DE LA MUESTRA

Fecha recepción: 03/12/2024 T° recepción: 19 °C Presentación: Envase original Cantidad recibida: 5940 g
Observaciones: NA
Desviaciones: NA

RESULTADOS DEL ANÁLISIS

Fecha Inicio : 03/12/2024

Fecha Terminó : 27/12/2024

A/A	ANALISTA	ENSAYO MÉTODO ANALÍTICO	RESULTADO	U	LÍMITES PERMISIBLES NOM-199-SCFI-2017
3	----	Hierro NOM-117-SSA1-1994	1,06 mg/100g	----	-----
3	----	Inulina HPLC	10,873 g/100g	----	-----
4	----	Identificación microbiológica Método Interno	Bacillus amyloliquefaciens *	----	-----
1	KIGG	Mohos NOM-111-SSA1-1994	<10 UFC/g	----	----
1	KIGG	Levaduras NOM-111-SSA1-1994	<10 UFC/g	----	----
1	----	Bacterias mesófilas aerobias NOM-092-SSA1-1994	1 700 UFC/g	----	----
1	ANFR	Coliformes Fecales, NMP NOM-210-SSA1-2014 Apéndice H	<3,0 NMP/g	----	----

Observaciones: Mohos y levaduras incubados a 25 ± 1 °C durante 5 días en Agar papa dextrosa acidificado; Bacterias mesófilas aerobias incubadas a 35 ± 2 °C durante 48 h para alimentos y 24 h para Agua y Superficies en Agar cuenta estándar; De acuerdo a la NOM-199-SCFI-2017 se considera una bebida alcohólica cuando se tienen un % de ALC. VOL. mayor a 2%. * Valor del espectro: 1.84 Criterios de identificación (Valor del espectro): Valores >2.000 indica identificación a nivel de especie Valores entre 1.700-1.999 indica identificación confiable sólo a nivel de género Valores < 1.700 no permiten identificación
Desviaciones: Ninguna

NOTA 1: El presente informe se refiere exclusivamente a la muestra sometida a prueba, y no debe ser reproducido parcialmente sin autorización por escrito del laboratorio. La información aquí contenida es de carácter confidencial de "CEDIMI-cliente" por lo que obedece a los términos legales que a ello apliquen.
NOTA 2: Los análisis antes enunciatos fueron realizados en las instalaciones permanentes del laboratorio, (dirección enunziata en el membrete de la hoja), excepto aquellos ensayos identificados como "contratados" (AIA 3), estos fueron ensayados en las instalaciones del laboratorio contratado.
NOTA 3: El laboratorio se deslinda de la responsabilidad de la información y las condiciones de las muestras proporcionadas por el cliente y el informe se refiere exclusivamente a la muestra tal como se recibió por parte del cliente.
NOTA 4: Si la muestra presenta desviación, el laboratorio notifica al cliente y de admitirse el proceso de la muestra en las condiciones especificadas CEDIMI lo declara en el apartado correspondiente y se deslinda de la responsabilidad de las afectaciones que estas condiciones puedan tener sobre los resultados emitidos en el presente informe.
(1) Ensayo acreditado por emia (Entidad Mexicana de Acreditación) Acreditación Alimentos No. A-0412-036/12 vigente a partir del 2012-11-20.
(2) Ensayos Autorizados por COFEPRIS (Secretaría de Salud).
(3) Ensayos contratados
(4) Ensayos ausentes de Acreditación/Autorización, con métodos basados en Normas Oficiales.

NOMBRE DEL ANALISTA	INICIALES	FIRMA	CARGO
IBT. Andrea Farias Ruiz	ANFR	Andrea Farias Ruiz	Lider de Microbiología
IBQ. Guillén González Kimberly	KIGG		Químico de Proceso
REVISÓ	INICIALES	FIRMA	CARGO
IBT. Andrea Farias Ruiz	ANFR	Andrea Farias Ruiz	Lider de Microbiología

AUTORIZO
. IBQ. Itzel Jacobo Gonzalez
Gerente de Operaciones de Agua y Alimentos
SIGNATARIO AUTORIZADO

11.6 AVISO DE PRIVACIDAD

Aviso de Privacidad Simplificado para el Departamento de Vinculación, Universidad Autónoma de Aguascalientes. Actualización: 08/06/2022.

Aviso de privacidad Simplificado



PARA EL DEPARTAMENTO DE VINCULACIÓN

1. Denominación y domicilio del Responsable

La Universidad Autónoma de Aguascalientes, en lo sucesivo la UAA.

2. Las finalidades del tratamiento para las cuales se obtienen los datos personales

Los datos personales que recabamos podrán ser utilizados para las siguientes finalidades:

- I. Identificar necesidades del sector productivo para impulsar las acciones de Vinculación en beneficio del desarrollo económico y social;
- II. Prestar servicios de vinculación a los diferentes sectores de la población;
- III. Administrar los servicios ofrecidos y dar seguimiento a contratos o convenios derivados de los mismos;
- IV. Dar seguimiento y evaluar el impacto y satisfacción de los servicios de vinculación ofertados a los sectores o población a quien se destinan.

3. Transferencia de Datos Personales

Le informamos que sus datos personales son compartidos dentro y fuera de la institución de la siguiente manera:

Destinatario de los datos personales	País	Finalidad
Entidades gubernamentales municipales, estatales y federales.	México	Acceso a fondos públicos para desarrollo de proyectos estratégicos.

4. Mecanismos y medios disponibles para que el titular, en su caso, pueda manifestar su negativa al tratamiento sus datos personales

Usted podrá manifestar su negativa al tratamiento de sus datos personales directamente ante la Unidad de Transparencia de la Universidad Autónoma de Aguascalientes, o por medio del correo electrónico transparencia@edu.uaa.mx, o bien a través del sitio web de la Plataforma Nacional de Transparencia en la siguiente liga electrónica: <http://www.plataformadetransparencia.org.mx/>.

Si usted no manifiesta su oposición o negativa para el uso y/o tratamiento de su información personal, se entenderá que se ha otorgado consentimiento para ello.

5. Sitio para consultar el Aviso de Privacidad Integral

Para mayor conocimiento de los medios y procedimientos disponibles para ejercer los derechos ARCO, se encuentra disponible nuestro Aviso de Privacidad Integral en el sitio https://www.uaa.mx/informacionpublica/?page_id=1639, así como en las oficinas de la misma Universidad, ubicadas en Av. Universidad #940 Col. Ciudad Universitaria, C.P. 20100, Aguascalientes, Ags.



Actualización: 08/06/2022
Kc/l

11.7 Bioseguridad, inocuidad y límites conservadores de exposición de los ingredientes de REVITAL

Objetivo. Documentar la seguridad de los ingredientes y de la matriz fermentada de REVITAL, diferenciando entre dosis o exposiciones con tolerabilidad humana publicada, límites regulatorios cuando existen y topes conservadores propuestos para este ensayo. La ausencia de un nivel máximo tolerable formal para un ingrediente no debe interpretarse como ausencia de riesgo. En una formulación multicomponente destinada a personas con diabetes y enfermedad renal crónica, se prioriza el extremo bajo de las exposiciones estudiadas, la estandarización por lote y la vigilancia clínica.

Nota metodológica importante: los valores de la columna “exposición humana/límite de referencia” no equivalen necesariamente a un UL (nivel máximo tolerable). Cuando no existe un UL, se informa la mayor exposición repetida o clínicamente relevante encontrada con buena tolerabilidad, y se propone un límite más conservador para REVITAL.

Ingrediente / componente	Exposición humana o límite de referencia	Tope conservador propuesto para REVITAL	Riesgo principal	Medidas de bioseguridad y monitoreo
Inulina de agave	7.5 g/día durante periodos de 21 días mostró molestias gastrointestinales mínimas en adultos sanos; la inulina de achicoria se ha estudiado hasta 10 g/día con tolerancia principalmente limitada por gas y distensión.	≤5 g/día. Con el contenido analítico previamente reportado (~10.873 g/100 g), una exposición total de 30 mL/día aportaría aproximadamente 3.3 g/día, todavía por debajo de este tope conservador.	Flatulencia, distensión, dolor abdominal o diarrea dependientes de la dosis.	Registro de síntomas Roma IV/tolerabilidad, evacuaciones y adherencia. Reducir o suspender ante diarrea persistente o intolerancia moderada-severa.
Chaya (Cnidoscolus aconitifolius)	No existe un UL clínico establecido para hoja de chaya. La seguridad depende del procesamiento térmico. La ebullición puede reducir el HCN ~99.9%; la literatura usa como referencia de inocuidad residual ≤10 mg HCN/kg de materia seca y una ARfD de cianuro de 20 µg/kg de peso corporal.	1–2 g/día de hoja seca equivalente (o ~10–20 g de hoja cocida equivalente), únicamente procesada térmicamente. No usar hoja cruda.	Glucósidos cianogénicos y liberación de HCN si la hoja está cruda o insuficientemente procesada.	Documentar tratamiento térmico del ingrediente y, cuando sea factible, HCN residual por lote. Vigilar síntomas gastrointestinales, neurológicos o irritativos inusuales.
Nopal (Opuntia ficus-indica)	Se ha administrado polvo de nopal a 5 g/día durante 24 semanas en adultos sin una señal importante de	≤3 g/día de polvo/deshidratado equivalente dentro de la mezcla.	Distensión, cambios en tránsito intestinal; posible descenso adicional de glucosa en personas con tratamiento hipoglucemiante.	Vigilar tolerancia gastrointestinal y glucosa. Mantener estable el tratamiento farmacológico salvo indicación médica.

Ingrediente / componente	Exposición humana o límite de referencia	Tope conservador propuesto para REVITAL	Riesgo principal	Medidas de bioseguridad y monitoreo
	toxicidad en el ensayo publicado.			
Canela – preferentemente Cinnamomum zeylanicum/Ceylon	2 g/día de C. zeylanicum por 12 semanas se ha utilizado en adultos con diabetes tipo 2; extractos estandarizados de 0.25–1 g/día también han mostrado buena tolerabilidad. Para cumarina, la ingesta diaria tolerable es 0.1 mg/kg/día, relevante sobre todo para canela cassia.	≤1 g/día de Ceylon; preferir especie con bajo contenido de cumarina. Si se utiliza cassia, cuantificar cumarina y respetar 0.1 mg/kg/día.	Exposición a cumarina, hepatotoxicidad potencial con cassia y posible potenciación de efecto hipoglucemiante.	Identificar especie botánica y proveedor. Considerar función hepática si la exposición aumenta o si existen antecedentes hepáticos.
Jengibre (Zingiber officinale)	Hasta 4 g/día suele considerarse una exposición oral bien tolerada en adultos; por encima de ~6 g/día aumentan pirosis, diarrea e irritación gástrica.	≤1 g/día en la formulación multicomponente.	Pirosis, diarrea, irritación gástrica; precaución en usuarios de anticoagulantes/antiagregantes y con hipoglucemiantes.	Interrogar medicación concomitante, vigilar sangrado anormal, síntomas gastrointestinales y glucosa.
Moringa oleifera – hoja	En estudios humanos se han utilizado 8 g/día de hoja en polvo durante 40 días sin eventos adversos reportados; existe además experiencia con dosis mayores, pero la evidencia clínica de seguridad a largo plazo sigue siendo limitada.	≤2 g/día de hoja estandarizada. No extrapolar esta seguridad a raíz, corteza u otras partes de la planta.	Variabilidad de preparación, hipersensibilidad poco frecuente y posible efecto aditivo sobre glucosa; seguridad de extractos no estandarizados menos definida.	Usar solo hoja con identidad y calidad documentadas; vigilar síntomas gastrointestinales, hipersensibilidad, glucosa y función hepatorenal si aparece alguna señal clínica.
Cúrcuma / curcumina	La EFSA establece para curcumina una ingesta diaria admisible (ADI) de 3 mg/kg de peso/día. Ensayos en humanos han utilizado dosis mayores por periodos cortos, pero no deben confundirse con un límite regulatorio de consumo crónico.	Si se conoce el contenido de curcumina: mantener la exposición total ≤3 mg/kg/día. Si se utiliza polvo de cúrcuma no estandarizado: ≤1 g/día como tope conservador hasta cuantificar curcuminoides.	Molestias gastrointestinales; posibles interacciones con anticoagulantes y formulaciones de alta biodisponibilidad.	Registrar proveedor, concentración de curcuminoides y formulación. Vigilar tolerancia y medicación concomitante.
Jarabe de agave / matriz de carbohidratos	; la seguridad clínica depende de la cantidad total de azúcares disponibles y de la carga glucémica de la dosis.	Mantener la dosis total del producto en 30 mL/día, dividida en 15 mL cada 12 horas, y documentar azúcares/carbohidratos por lote.	Aumento de glucemia si la carga de azúcares simples es relevante.	Cuantificar composición nutricional por lote y vigilar glucosa en ayuno y HbA1c.

Criterios de liberación y vigilancia del lote clínico

- Verificar identidad y trazabilidad de cada ingrediente vegetal y mantener la formulación constante entre lotes.
- Confirmar que la chaya utilizada haya sido sometida a tratamiento térmico suficiente; no utilizar hoja cruda.
- Documentar por lote pH, contenido de alcohol, composición de carbohidratos/inulina, carga microbiana e indicadores de contaminación.
- No presentar la fracción de *Bacillus amyloliquefaciens* como una dosis probiótica terapéutica hasta contar con identificación de cepa, UFC por dosis y estabilidad.
- Liberar para uso clínico únicamente lotes con alcohol $\leq 2.0\%$ v/v y resultados microbiológicos compatibles con inocuidad.
- Registrar activamente eventos adversos, tolerancia gastrointestinal, adherencia, glucemia y cualquier cambio clínicamente relevante.
- Suspender temporal o definitivamente la intervención ante reacción de hipersensibilidad, diarrea persistente, infección, descompensación metabólica, evento adverso serio o cualquier condición que el investigador considere clínicamente relevante.

Interpretación para el protocolo

La seguridad de REVITAL no se sustenta en asumir que cada ingrediente es inocuo de manera aislada, sino en mantener una formulación estandarizada, utilizar dosis inferiores a las exposiciones humanas con tolerabilidad publicada, controlar los riesgos particulares de ingredientes como chaya y canela, verificar la inocuidad microbiológica y fisicoquímica de cada lote y realizar vigilancia clínica durante las diez semanas de intervención. Los topes conservadores de este anexo son límites operativos del estudio y no deben interpretarse como niveles máximos universales de consumo.

Referencias específicas de bioseguridad (APA 7)

- Bonnema, A. L., Kolberg, L. W., Thomas, W., & Slavin, J. L. (2010). Gastrointestinal tolerance of chicory inulin products. *Journal of the American Dietetic Association*, 110(6), 865–868. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2010.03.025>
- CEDIMI Laboratorios de Agua y Alimentos. (2024). Estudios microbiológicos y fisicoquímicos de inocuidad del suplemento alimentario REVITAL [Informe de laboratorio no publicado].
- European Food Safety Authority. (2010). Scientific opinion on the re-evaluation of curcumin (E 100) as a food additive. *EFSA Journal*, 8(9), 1679. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1679>
- European Food Safety Authority. (2017). Safety and efficacy of *Bacillus amyloliquefaciens* (NCIMB 30229) as a silage additive for all animal species. *EFSA Journal*, 15(6), 4860. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4860>

- European Food Safety Authority. (2026). Update of the list of qualified presumption of safety (QPS)-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 23. EFSA Journal, 24(1), e9823. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2026.9823>
- Holscher, H. D., Doligale, J. L., Bauer, L. L., Gourineni, V., Pelkman, C. L., Fahey, G. C., Jr., & Swanson, K. S. (2014). Gastrointestinal tolerance and utilization of agave inulin by healthy adults. Food & Function, 5(6), 1142–1149. <https://doi.org/10.1039/C3FO60666J>
- Munguia-Nolan, J. E., et al. (2024). Efectos de *Cinnamomum zeylanicum* en niveles glucémicos en pacientes con diabetes tipo 2: ensayo clínico aleatorizado. Enfermería Global, 23(74), 59–82. <https://doi.org/10.6018/eglobal.587971>
- Praditukrit, C., et al. (2026). Impact of boiling on cyanogenic detoxification and nutrient retention in *Cnidioscolus aconitifolius* (Chaya) leaves. Foods, 15(11), 2028. <https://doi.org/10.3390/foods15112028>
- Stohs, S. J., & Hartman, M. J. (2015). Review of the safety and efficacy of *Moringa oleifera*. Phytotherapy Research, 29(6), 796–804. <https://doi.org/10.1002/ptr.5325>
- Todorovic, S., Akpinar, A., Assunção, R., Bär, C., Bavaro, S. L., Berkel Kasikci, M., et al. (2024). Health benefits and risks of fermented foods—The PIMENTO initiative. Frontiers in Nutrition, 11, 1458536. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1458536>