

En pacientes en diálisis peritoneal, ¿los prebióticos tipo inulina reducen el ácido úrico a través de la modulación de la microbiota intestinal?

He S, Xiong Q, Tian C, Li L, Zhao J, Lin X, et al. Inulin-type prebiotics reduce serum uric acid levels via gut microbiota modulation: a randomized, controlled crossover trial in peritoneal dialysis patients. *Eur J Nutr.* 2022;61:665-77.

Análisis crítico: Ana Cristina Andrade¹, Eduardo Josué Banegas², Carmen Díaz Corte^{2,3}

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario San Agustín. Avilés. Asturias

²Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias

³Profesora asociada de Ciencias de la Salud. Departamento de Medicina. Universidad de Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo. Asturias

NefroPlus 2022;14(2):75-78

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

■ Ensayo clínico prospectivo cruzado, unicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Duración: 38 semanas; 2 semanas para la aleatorización e instrucciones; 12 semanas de tratamiento (placebo o intervención); 12 semanas de lavado, y 12 semanas de tratamiento (intervención o placebo). Registrado en el registro chino de ensayos (<http://www.chictr.org.cn/>) con el número: ChiCTR-INR-17013739.

■ Asignación

■ Aleatorización automática para establecer el orden del tratamiento (placebo o intervención) de los pacientes incluidos. Se realizó a través de un programa informático (<http://tools.medsci.cn/rand/getNewNum>) y por un investigador no relacionado con el reclutamiento.

■ Enmascaramiento

■ Doble ciego.

■ Ámbito

■ Pacientes de diálisis peritoneal del Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University Science and Technology, China.

■ Pacientes

■ Se incluyó, entre 2017 y 2020, a todos los pacientes en diálisis peritoneal crónica ambulatoria (DPCA) que cumplían los criterios establecidos y aceptaron participar en el estudio.

■ Criterios de inclusión

Mayores de 18 años con enfermedad renal terminal en programa de DPCA más de 3 meses, no diabéticos ni embarazadas, y capaces de consentir.

■ Criterios de exclusión

Uso de antibióticos el mes previo; tratamiento con fármacos hipouricemiantes; trastornos digestivos, incluyendo colon irritable y enfermedad inflamatoria intestinal, y malnutrición grave (evaluación global subjetiva > 15). De una cohorte inicial de 69 pacientes, 33 cumplían los criterios de selección y fueron aleatorizados. Completaron el tratamiento 22 pacientes: 12 con el orden 1 (placebo, lavado y prebiótico) y 10 con el orden 2 (prebiótico, lavado y placebo); pero en solo 8 de cada grupo se pudieron recoger heces. Por tanto, finalmente, solo se analizaron esos 16 pacientes (64 muestras de heces).

■ Intervenciones

Dos semanas para la aleatorización e instrucciones para estabilizar dieta y actividad física; 12 semanas de placebo o tratamiento activo; 12 semanas de lavado, y 12 semanas de tratamiento activo o placebo. El tratamiento activo era una mezcla de inulina y oligofruktosa, y el placebo, maltodextrina. En ambos casos, la preparación tenía el mismo aspecto y la pauta eran 10 g al día, disueltos en agua templada y vía oral. Se recogieron, al inicio y al final de cada periodo de tratamiento, sangre, orina de 24 horas, efluente de diálisis y heces. Se calculó función renal residual. El ácido úrico (AU) se analizó tanto en sangre como en el dializado y también se midió la actividad de la xantina oxidasa. Se recogió, asimismo, información sobre los parámetros de diálisis: absorción de glucosa, Kt/V, tasa normalizada de catabolismo proteico (nPCR) y nitrógeno equivalente normalizado por proteína (nPNA). Se estimó la cantidad de glucosa absorbida. Se hizo secuenciación genómica del ADN fecal.

Se evaluó la ingesta, para controlar factores de confusión, mediante una encuesta dietética estricta, con seguimiento por nutricionistas durante cada periodo de intervención, incluyendo fotos de los menús y cálculo de la composición y la ingesta de nutrientes según las *Chinese Food Composition Tables Standard Edition*.

■ Variables de resultados

Variable principal

Reducción de los niveles séricos de AU.

Variables secundarias

Degradación fecal de AU y composición de la microbiota intestinal. Excreción de AU en orina de 24 horas y en el líquido de diálisis. Producción endógena de AU

(mediante la ingesta dietética). Actividad de la xantina oxidasa.

■ Tamaño muestral



Estimado en 14 pacientes para detectar una diferencia del 10% en los niveles séricos de AU entre los dos grupos, con un error tipo 1 bilateral del 5% y una potencia estadística del 80%, utilizando un diseño cruzado 2 x 2. Para el tamaño de la muestra se utilizó el software PASS 2008 (versión 08.0.3).

■ Promoción y conflicto de intereses

Financiado por la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Grupo homogéneo con una edad media de 37 años; índice de masa corporal (IMC): $20,2 \pm 2,7$; 62% de hombres; tiempo en DPCA: 18 meses (rango intercuartílico [RIC]: 12-43); mediana de diuresis residual: 225 ml/24 h (RIC: 0-900); KtV: $1,85 \pm 0,41$. Función renal residual mediana: 4,30 ml/min/1,73 m² (RIC: 3,35-5,93). Parámetros nutricionales normales.

No hubo diferencias en la ingesta energética (dieta y absorción peritoneal de glucosa) (media: 1.704,55 kcal/día durante todo el período de prueba); ingesta diaria de proteínas: $0,80 \pm 0,23$ g/kg; ingesta de purinas en los alimentos: 199 ± 66 mg/día. No hubo diferencias tampoco en la ingesta diaria de macronutrientes, fibra dietética o purinas entre las etapas de prebiótico, lavado y placebo.

La concentración sérica de AU fue de $6,85 \pm 1,42$ mg/dl. La suma de la excreción diaria de AU por orina y por líquido de diálisis se consideró como «excreción renal de AU» y fue de 182,64 mg/día (RIC: 136-258). La actividad de la xantina oxidasa fue de $4,65 \pm 0,59$ μ U/ml. La degradación fecal de AU fue de $0,59 \pm 0,14$ mg/g.

La flora bacteriana normal intestinal, antes de la toma de prebióticos, fue de cepas de *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Proteobacteriae*, con una mediana del 75 (RIC: 63-84%), el 16 (RIC: 10-23%) y el 3% (RIC: 2-6%), respectivamente.

Variable principal

A las 12 semanas del tratamiento con placebo, los niveles séricos de AU aumentaron ligeramente, de $6,61 \pm 1,40$ a $6,81 \pm 1,26$ mg/dl ($p = 0,441$); y a las 12 semanas de la intervención prebiótica, disminuyeron de $6,54 \pm 1,72$ mg/dl a $6,09 \pm 1,62$ mg/dl ($p = 0,077$), lo que indica una reducción del 10 % aproximadamente, si bien las diferencias no llegan a alcanzar significación estadística. En cambio, son estadísticamente significativas las diferencias en las variaciones: Δ prebiótico frente a Δ placebo ($p = 0,0047$).

El análisis de correlación de medidas repetidas reveló una correlación positiva entre los niveles séricos de AU y la excreción diaria de AU ($r = 0,36$; $p = 0,0098$).

El tratamiento con prebióticos dio como resultado una disminución de *Bacteroidetes*, un aumento de *Firmicutes* y un aumento significativo de la proporción de *Firmicutes/Bacteroidetes* ($p = 0,028$). Hubo una correlación positiva significativa entre la degradación fecal de AU y el cociente *Firmicutes/Bacteroidetes* ($r = 0,29$; $p = 0,047$).

Se encontraron 91 especies involucradas en la degradación de purinas; de ellas, 65 especies pertenecían a *Firmicutes* y 19 pertenecían a *Proteobacteria*, y 15 de ellas se enriquecieron después del tratamiento con prebióticos.

La degradación fecal del AU aumentó significativamente después de la intervención con prebióticos ($p = 0,041$). El análisis de correlación de medidas repetidas reveló una correlación negativa entre la degradación fecal de AU y los niveles séricos de AU ($r = -0,342$; $p = 0,016$).

No hubo efectos secundarios como consecuencia del tratamiento.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los prebióticos de tipo inulina, en pacientes en DPCA, disminuyen los niveles séricos de AU, posiblemente debido al aumento de la eliminación extrarrenal consecuencia de una mayor degradación fecal del AU por el incremento de especies degradadoras de purina en el intestino. Los prebióticos podrían ser una opción terapéutica prometedora para reducir la concentración sérica de AU.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Existe evidencia de que la hiperuricemia incrementa el riesgo cardiovascular debido a su capacidad proinflamatoria, aumento del estrés oxidativo y disfunción endotelial. Si bien la mayor parte de AU se elimina por vía renal, aproximadamente el 30% se elimina a través del intestino, constituyendo la excreción extrarrenal¹. Es bien conocido que los pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) pueden presentar hiperuricemia debido a la disminución de la excreción renal de AU, con la limitación de tratamiento con uricosúricos o inhibidores de la xantina oxidasa, ya sea por su poca eficacia o por los efectos adversos asociados, por lo que en esta población la eliminación principal del AU será extrarrenal como mecanismo compensatorio^{1,2}.

En los últimos años ha surgido un nuevo campo de estudio centrado en el eje intestino-renal, donde la microbiota desempeña un papel muy importante. Se sabe que existe una disbiosis intestinal en pacientes con ERC, secundaria a la acumulación de toxinas urémicas, la misma que altera la homeostasis intestinal y favorece la pérdida de la integridad de la barrera intestinal, lo que perpetúa la inflamación y aumenta los niveles de AU. Por este motivo se plantea que la modulación de la microbiota intestinal sea una diana terapéutica orientada al incremento de la excreción intestinal de AU¹. El uso de prebióticos podría ser una alternativa en el tratamiento de la hiperuricemia al modificar la disbiosis intestinal asociada a enfermedad renal.

Estudios con ratones suplementados con inulina presentaron una disminución de AU sérico, aumento de bacterias beneficiosas productoras de ácidos grasos de cadena corta con la consiguiente reparación de la barrera intestinal, así como disminución de los niveles séricos de toxinas urémicas³.

En el presente estudio se utilizan también prebióticos de tipo inulina (fermentables, no solubles) administrados a pacientes con ERCT en DPCA, donde los propios pacientes son sus controles. Se observa una disminución significativa de los niveles de AU en el grupo de intervención con prebióticos, con una variación de las familias bacterianas, disminuyendo principalmente *Bacteroidetes* con aumento de *Firmicutes* y otras bacterias beneficiosas capaces de promover el catabolismo de purinas y AU, y regular los transportadores intestinales de AU, aumentando así su excreción.

Si bien describen un seguimiento estricto de la dieta, no indican el consumo diario de fibra de los pacientes ni uso de otros fármacos tipo diuréticos que puedan influir en los niveles de AU o en la composición bacteriana intestinal basal.

Desde el punto de vista metodológico, se trata de un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, con tamaño de muestra pequeño en un grupo de población homogéneo, a corto plazo, por lo que, aunque los resultados son coherentes, carece de validez externa, así que se necesitan estudios multicéntricos y con intervenciones de larga duración para confirmar el efecto reductor del AU de los prebióticos a largo plazo en pacientes con ERCT.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Posibles beneficios de los prebióticos en diálisis peritoneal

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Prebióticos. Ácido úrico. Diálisis peritoneal. Microbiota intestinal. Ensayo clínico cruzado. Enfermedad renal crónica. Disbacteriosis. *Firmicutes*. *Bacteroidetes*. Inulina. Xantina oxidasa

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado

GRADO de RECOMENDACIÓN: Leve

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp.)

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang J, Chen Y, Zhong H, Chen F, Regenstein J, Hu X, et al. The gut microbiota as a target to control hyperuricemia pathogenesis: Potential mechanisms and therapeutic strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62:3979-89. doi: 10.1080/10408398.2021.1874287.
2. Kondratiuk VE, Tarasenko OM, Karmazina OM, Taranchuk VV. Impact of the Synbiotics and Urate-Lowering Therapy on Gut Microbiota and Cytokine Profile in Patients with Chronic Gouty Arthritis. *J Med Life*. 2020;13:490-8. doi: 10.25122/jml-2020-0065.
3. Guo Y, Yu Y, Li H, Ding X, Li X, Jing X, et al. Inulin supplementation ameliorates hyperuricemia and modulates gut microbiota in Uox-knockout mice. *Eur J Nutr*. 2021;60:2217-30. doi: 10.1007/s00394-020-02414-x.