

Revisión de alcance sobre el kéfir en la regulación glucémica de la Diabetes Mellitus Tipo 2, con propuesta de protocolo RCT en Guayaquil

Relationship between tradition and modern medicine: impact of water kefir (Tibicos) on glycemic control in type 2 diabetes mellitus with poor management

Lenin Byron Mendieta Toledo¹, Jimmy Manuel Quintanilla Abril², Roberto Iván Basurto Quilligana³

Resumen

Esta revisión narrativa sistemática tiene como objetivo rastrear evidencia científica comprobada entre 2014 y 2026 acerca de los impactos del kéfir lácteo y el kéfir de agua en la regulación del nivel de glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Se encontraron ocho estudios clave: uno de ellos es regional, de América Latina; seis son ensayos clínicos aleatorizados (RCT) en humanos a nivel global; y dos son preclínicos sobre kéfir de agua. Los estudios preclínicos revelaron una disminución del 18 al 32% de la GA en ratas STZ (Alsayadi et al., 2014; Yen et al., 2025). Se reportaron ensayos controlados aleatorizados (RCT) en humanos sobre kéfir lácteo que mostraron lo siguiente: disminución de la glucosa en ayunas, -10.28 mg/dL (IC95%: -17.48 a -3.08, p=0.004; metaanálisis de Salari et al., 2021 con 387 participantes), reducción del HbA1c 0.6% (Ostadrahimi et al., 2015 con 60 participantes), y disminución del HOMA-IR (Bellikci-Koyu et al., 2019 con 22 personas con síndrome metabólico). En términos regionales, González Pizarro (2016) en Chile n=20: ↓TG 22% (p=0.04), ↑Firmicutes 15%. Limitación crítica: Restricción fundamental: Kéfir de agua sin ensayos clínicos en humanos (solo preclínicos). Ecuador (DM2 Guayas 7.8%, MSP 2023) no tiene investigaciones locales. Propuesta RCT fase II del Hospital Dr. Efrén Jurado López (IESS)-Universidad de Guayaquil: n=60 DM2 (HbA1c 7-9%), 200 mL de kéfir de agua al día en comparación con un placebo (durante 12 semanas, con una dosis validada de Bellikci-Koyu et al., de 180 mL). Cálculo de poder: n=30/grupo ↓HbA1c 0.5% (desviación estándar = 1.2%, potencia = 82%, α=0.05). Resultados: HbA1c (primero), HOMA-IR, GA y microbiota 16S rRNA (Actinobacteria como objetivo).

Palabras clave: Diabetes Mellitus tipo 2, hemoglobina A1c, HOMA-IR, microbiota intestinal, kéfir de agua, kéfir lácteo.

Abstract

This narrative systematic scoping review aims to map verified scientific evidence from 2014-2026 regarding the effects of milk kefir and water kefir on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2). Eight key studies were identified: one regional from Latin America; six global randomized controlled trials (RCTs) in humans; and two preclinical studies on water kefir. Preclinical studies demonstrated 18-32% fasting blood glucose (FBG) reduction in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats (Alsayadi et al., 2014; Yen et al., 2025). Human RCTs with milk kefir reported clinically significant effects: FBG reduction of -10.28 mg/dL (95% CI: -17.48 to -3.08, p=0.004; Salari et al., 2021 meta-analysis, n=387 participants), HbA1c reduction of 0.6% (Ostadrahimi et al., 2015, n=60), and HOMA-IR decrease (Bellikci-Koyu et al., 2019, n=22 metabolic syndrome patients). Regionally, González Pizarro (2016) in Chile (n=20 DM2): ↓TG 22% (p=0.04), ↑Firmicutes 15%. Critical limitation: Water kefir lacks human RCTs (preclinical evidence only). Ecuador (DM2 Guayas 7.8%, MSP 2023) has no local studies. Proposed Phase II RCT at Dr. Efrén Jurado López Hospital (IESS)-University of Guayaquil: n=60 DM2 (HbA1c 7-9%), 200 mL water kefir daily vs. placebo (12 weeks; dose validated by Bellikci-Koyu et al., 180 mL). Power calculation: n=30/group for ↓HbA1c 0.5% (SD=1.2%, power=82%, α=0.05). Outcomes: HbA1c (primary), HOMA-IR, FBG, 16S rRNA microbiota (Actinobacteria target).

Keywords: Diabetes Mellitus Type 2, Hemoglobin A1c, HOMA-IR, gut microbiota, water kefir, milk kefir

1. Filiación: Universidad de Guayaquil, Universidad ECOTEC-Guayaquil-Guayaquil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8385-898X>. lenin.mendietat@ug.edu.ec - le.mendieta@est.ecotec.edu.ec

2. Filiación: Universidad ECOTEC-Guayaquil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4105-8877>. jquintanillaa@ecotec.edu.ec

3. Filiación: Universidad ECOTEC de Guayaquil, Universidad UNEMI de Milagro. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6961-034X>. rbasurtoq@ecotec.edu.ec



INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la pandemia metabólica que define al siglo XXI, afectando a 537 millones de adultos en todo el mundo y con pronósticos de llegar a 783 millones para el año 2045, según la Federación Internacional de Diabetes (IDF, 2025). En América Latina, la prevalencia regional es del 9.1%, pero en Ecuador es del 5.5%. En Guayas, este porcentaje asciende al 7.8%, lo que equivale a unos 65.000 casos diagnosticados en Guayaquil (OPS, 2023).

El Hospital del Día Dr. Efrén Jurado López (IESS), de la ciudad de Guayaquil, muestra una saturación creciente por problemas microvasculares de la DM2. En un 28% de sus pacientes se presenta retinopatía diabética, en un 22%, nefropatía crónica y las amputaciones de miembros inferiores constituyen el 15% de sus ingresos quirúrgicos al año (datos internos del hospital para el año 2025). Los tratamientos farmacológicos convencionales —metformina, inhibidores de DPP-IV, agonistas de GLP-1— se topan con importantes obstáculos estructurales: un cumplimiento terapéutico del 45% después de 12 meses, efectos secundarios en el tracto digestivo que afectan entre el 25 y el 35% de los pacientes, y costos mensuales que oscilan entre \$25 y \$45, lo cual es inalcanzable para la población guayaquileña perteneciente a los estratos socioeconómicos bajos (60%).

Base científica del kéfir como tratamiento metabólico

El kéfir es un ecosistema polimicrobiano simbiótico que proviene de las zonas montañosas del Cáucaso. Se distingue por ser una simbiosis entre levaduras no-Saccharomyces, bacterias lácticas (*Lactobacillus kefir*, *Lactococcus lactis*) y acetobacterias (*Acetobacter aceti*), las cuales están contenidas en una matriz extracelular de polisacáridos llamada kefiran. El kéfir genera una extensa variedad de metabolitos bioactivos con efectos pleiotrópicos documentados, dependiendo del sustrato de fermentación que

se utilice: agua con solución azucarada o leche animal:

1. Ácidos grasos de cadena corta (AGCC): El butirato, que es el SCFA más importante que se produce, estimula los receptores GPR43 y GPR109A acoplados a proteína G en colonocitos. Esto hace aumentar la secreción del péptido GLP-1 (similar al glucagón tipo 1) y disminuye la resistencia periférica a la insulina..
2. Exopolisacáridos que provienen del kéfir (KEPS): Disminuyen la absorción de carbohidratos después de las comidas y reducen los picos de hiperglucemia al inhibir la α -glucosidasa intestinal de manera competitiva.
3. Péptidos inmunomoduladores y bioactivos: Disminuyen la inflamación crónica de bajo grado propia de la DM2 al suprimir la inflamación NLRP3 (factor de necrosis tumoral alfa, interleucina-6).
4. Recuperación de la barrera intestinal mucosa: Previenen el síndrome de intestino permeable relacionado con la disbiosis en DM2 al incrementar la expresión de proteínas de unión estrecha (ZO-1, ocludina).

Pruebas científicas existentes

La revisión sistemática encontró ocho estudios meticulosamente verificados que satisfacen rigurosos criterios metodológicos, los cuales se clasifican según el tipo de kéfir y el nivel de evidencia:

Kéfir de agua - Investigaciones preclínicas (Nivel III de evidencia, n=2):

- Alsayadi et al. (2014) Demostraron en ratas Wistar diabéticas inducidas con estreptozotocina (50 mg/kg intraperitoneal) que la administración de kéfir de agua potable en concentraciones del 10%, 20% y 30% v/v durante cinco semanas produjo una notable disminución de la glucosa sérica basal entre un 18 y un 28 % ($p < 0.01$), así

como una reducción del 32 % en triglicéridos, al tiempo que la cantidad de islotes pancreáticos aumentó en un 47 % y el malondialdehído (indicador de peroxidación lipídica) se redujo en un 35 %.

- Yen et al. (2025) aislaron exopolisacáridos del kéfir (KEPS, 200 mg/kg vía oral) en ratas con diabetes tipo 2 inducida por STZ+nicotinamida, alcanzando una disminución de glucosa en ayunas del 32% (de 280 a 190 mg/dL), un incremento de la secreción de insulina estimulada por glucosa del 45%, y una sobreexpresión de GLUT2 pancreático de 2.3 veces, verificada mediante Western blot.

Kéfir lácteo - Ensayos clínicos aleatorizados en personas (Nivel I de evidencia, n=5):

- Ostadrahimi et al. (2015) llevaron a cabo un ensayo doble ciego en 60 pacientes con DM2 (HbA1c basal $7.5 \pm 1.2\%$): el consumo de 600 mL diarios de kéfir probiótico durante ocho semanas, en comparación con la leche convencional, disminuyó los niveles de glucosa en ayunas en 14.2 mg/dL ($p=0.001$), de HbA1c en 0.6% ($p=0.01$) y del índice HOMA-IR en 1.8 unidades ($p<0.05$), alcanzando una adherencia del 92%.

- En un meta-análisis de 6 ensayos clínicos aleatorios (n=387 personas con DM2), Salari et al. (2021) hallaron que el consumo de bebidas de kéfir disminuyó notablemente la glucosa en ayunas en -10.28 mg/dL (IC 95%: -17.48 a -3.08, $p=0.004$), con una heterogeneidad moderada de $I^2=45\%$.

- Bellikci-Koyu et al. (2019) en una investigación paralela, se experimentó con 22 pacientes con síndrome metabólico (antecedente de diabetes tipo 2) y se les suministraron 180 mL diarios de kéfir por un periodo de 12 semanas. Se observó que HOMA-IR disminuyó ($p=0.023$), Actinobacteria fecal aumentó ($p=0.023$) y TNF- α disminuyó ($p=0.04$), sin que ocurrieran eventos adversos graves.

- González Pizarro (2016), el único antecedente regional de Latinoamérica, examinó a 20 pacientes chilenos con diabetes tipo 2 en tratamiento estable con metformina: al ingerir diariamente 150 g de kéfir durante 8 semanas, los triglicéridos séricos se redujeron un 22 % ($p=0.04$) y la proporción Firmicutes/Bacteroidetes en metagenómica fecal de 16S rRNA aumentó un 16 %.

- Wood et al. (2025) es un ensayo fase III en marcha que involucra a 120 pacientes: 350 mL diarios por un lapso de 12 semanas, con HbA1c como principal criterio y flujo vascular braquial como secundario (resultados aún no disponibles).

Vacío crítico de investigación en el Ecuador:

Hasta febrero de 2026, no se han encontrado investigaciones locales sobre kéfir en DM2, tras realizar una búsqueda minuciosa en repositorios institucionales ecuatorianos (PUCE, ESPOL y Universidad de Guayaquil), así como en SciELO, PubMed y LILACS.

Preguntas (PICO (T)) y los objetivos específicos.

- Población (P): Adultos ambulatorios con diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada por un tiempo igual o mayor a 12 meses, índice de masa corporal entre 25 y 35 kg/m², hemoglobina A1c entre el 7.0 y el 9.0% y tratamiento oral estable durante al menos tres meses.

- Intervención (I): 200 mL de kéfir de agua estandarizado al día (5% de granos de kéfir, 10% de azúcar panela, 24 horas a 25°C, pasteurizado y con una concentración de *Lactobacillus kefir* de 10⁹ UFC/mL).

- Comparación (C): 200 mL de un placebo isoenergético, que consiste en agua con 10% de jarabe glucosa, vainilla y un pH de 4.2.

- Resultado principal (O): Disminución de HbA1c ≥ 0.5 % (HPLC certificado MSP, semanas 0 y 12)

- Resultados secundarios (O): Actinobacteria fecal 16S rRNA, butirato fecal LC-MS, glucosa en ayunas semanal.

- Tiempo (T): 12 semanas de intervención y 4 semanas de seguimiento.

¿En adultos ambulatorios con DM2 y una HbA1c basal de entre el 7.0 y el 9.0%, la ingesta diaria de 200 mL de kéfir de agua estandarizado durante tres meses, en comparación con un placebo isoenergético saborizado, genera una disminución estadísticamente significativa de hemoglobina A1c $\geq 0.5\%$?

Objetivos principales:

1. Mapear sistemáticamente la evidencia verificada sobre kéfir y control glucémico en DM2 (PRISMA-ScR)

2. Proponer protocolo de ensayo clínico aleatorizado fase II factible en Universidad de Guayaquil-Guayaquil (n=60)

3. Demostrar viabilidad científica, ética, técnica y económica para financiamiento SENESCYT 2026

DESARROLLO

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en las bases de datos SciELO, PubMed/MEDLINE y LILACS, así como en ClinicalTrials.gov y en repositorios institucionales (Universidad de Valparaíso en Chile, Universidad de Guayaquil, PUCE y ESPOL). Las palabras de búsqueda fueron una combinación de términos en inglés y español: (“kefir” O “kéfir”) Y (“diabetes mellitus tipo 2” O “diabetes tipo 2” O “DM2”) Y (“control glucémico” O “HbA1c” O “glucosa ayunas”).

El periodo abarcó desde el 1 de enero de 2014 hasta el 28 de febrero de 2026. La búsqueda inicial detectó 512 registros, de los cuales fueron eliminados 450 que eran duplicados. Después de la pantalla de resúmenes y títulos (n=62), se

obtuvieron 12 textos completos para evaluar la elegibilidad total. Se incluyeron 8 estudios que cumplieran con rigurosos criterios metodológicos.

Se descartaron dos investigaciones exclusivamente in vitro, una revisión narrativa sin información primaria y un artículo cuyo texto completo no es accesible. Los ensayos clínicos aleatorizados o los estudios preclínicos que se enfocan en el kéfir (ya sea de agua o lácteo) en la DM2 con resultados glucémicos cuantificados, son las prioridades establecidas para la inclusión. Estos deben estar publicados en fuentes verificadas con DOI, PMID o repositorios institucionales públicos.

Resultados: mapeo sistemático de la evidencia (8 estudios verificados)

Tabla 1.

Estudios preclínicos con kéfir de agua (nivel iii de evidencia, n=2)

Estudio	Diseño	Población/Dosis	Outcomes Principales
Alsayadi et al. (2014)	Ratas Wistar STZ	10-30% v/v ×5 semanas	↓GA 18-28% (p<0.01), ↓TG 32%, ↑islotos 47%
Yen et al. (2025)	Ratas DM2 STZ+NAD	KEPS 200 mg/kg oral	↓GA 32%, ↑GLUT2 2.3x, ↓apoptosis 60%

Nota: STZ: estreptozotocina; NAD: nicotinamida; GA: glucosa en ayunas; TG: triglicéridos;

KEPS: exopolisacáridos kéfir.

Alsayadi et al. (2014) evaluaron en ratas Wistar diabéticas inducidas con estreptozotocina (50 mg/kg IP) la aplicación de kéfir de agua potable diluido al 10%, 20% y 30% v/v durante un periodo de cinco semanas. Los hallazgos mostraron una disminución progresiva y estadísticamente significativa de la glucosa sérica basal del 18%, el 23% y el 28% respectivamente (p<0.01 en todos los casos), junto con un incremento del 15% en el peso corporal, una reducción del malondialdehído (indicador de estrés oxidativo) del 35%, así como una baja en triglicéridos del 32% y un crecimiento en la cantidad de islotos

pancreáticos del 47%, lo cual se corroboró mediante histopatología.

Yen et al. (2025), administraron en ratas con DM2 inducida por STZ + nicotinamida, 200 mg/kg de exopolisacáridos derivados del kéfir (KEPS, con un peso molecular de 500 kDa). La terapia logró reducir el 32% de la glucosa en ayunas (de 280 a 190 mg/dL), así como también incrementar en un 45% la secreción de insulina estimulada por glucosa y elevar la expresión de GLUT2 pancreático en un factor de 2.3, comprobado por Western blot, además de disminuir el 60% de apoptosis beta-celular, que se evaluó mediante una técnica. TUNEL.

Tabla 2.

Ensayos clínicos aleatorios en seres humanos con kéfir lácteo (Nivel I de evidencia, N=5)

Estudio	Diseño	Población/Dosis	Outcomes Principales
González Pizarro (2016)	RCT ciego simple	N=20 Chile DM2, 150g ×8 semanas	↓TG 22% (p=0.04), ↑Firmicutes 15%
Ostadrahimi et al. (2015)	RCT doble ciego	N=60 DM2, 600mL ×8 semanas	↓GA 14.2mg/dL, ↓HbA1c 0.6%, ↓HOMA-IR 1.8
Salari et al. (2021)	Meta-análisis RCTs	N=387 DM2	↓GA -10.28mg/dL (p=0.004, IC95% -17.48--3.08)
Bellikci-Koyu et al. (2019)	RCT paralelo	N=22 síndrome metabólico, 180mL ×12 sem	↓HOMA-IR (p=0.023), ↑Actinobacteria
Wood et al. (2025)	RCT fase II doble ciego	N=120 DM2/riesgo DM2, 350mL ×12 sem	HbA1c primario (pendiente)

Nota: RCT: ensayo clínico aleatorio; HbA1c: hemoglobina glicosilada; GA: glucosa en ayuno.

González Pizarro (2016), el único estudio clínico en Latinoamérica, llevó a cabo un ensayo ciego simple con 20 pacientes chilenos con DM2 que estaban recibiendo tratamiento estable con metformina. A través de metagenómica 16S rRNA (secuenciación Illumina MiSeq), observaron una correlación positiva entre el aumento del butirato fecal y la disminución de lípidos. Se descubrió que durante ocho semanas, la ingesta diaria de 150 g de kéfir redujo los triglicéridos séricos en un 22% ($p=0.04$) y aumentó la proporción Firmicutes/Bacteroidetes fecal en un 15% ($r=0.62$).

Ostadrhimi et al. (2015), en un ensayo doble ciego realizado en 60 pacientes con DM2 (HbA1c basal de $7.5 \pm 1.2\%$), administraron kéfir probiótico (*Lactobacillus kefir* 10^9 UFC/mL) o leche pasteurizada convencional durante ocho semanas, obteniendo descensos significativos en los niveles de glucosa en ayunas (14.2 mg/dL, $p=0.001$), HbA1c (0.6%, $p=0.01$), triglicéridos (21 mg/dL, $p=0.03$) e índice HOMA-IR (1.8 unidades, $p<0.05$), conservando una adherencia terapéutica del 92%.

Salari et al. (2021), empleando un meta-análisis de 6 ensayos clínicos aleatorizados (N=387 pacientes con DM2), sintetizaron evidencia: la

ingesta regular de kéfir generó una disminución estadísticamente significativa de glucosa en ayunas de -10.28 mg/dL (IC 95%: -17.48 a -3.08, $Z=2.85$, $p=0.004$), con una heterogeneidad media $I^2=45\%$ y estabilidad en los análisis de sensibilidad.

Bellikci-Koyu et al. (2019), en un estudio controlado paralelo, se analizó a 22 pacientes con síndrome metabólico (una condición precursora de DM2): la ingesta diaria de 180 mL de kéfir durante 12 semanas redujo el índice HOMA-IR ($p=0.023$), evidenciaron que se incrementó la Actinobacteria fecal ($p=0.023$) y disminuyó TNF- α en suero ($p=0.04$). además, que la adherencia fue del 95% y que no hubo eventos adversos graves.

Wood et al. (2025), a través de un protocolo de la University of Alberta, en su fase III activa, aleatoriza a 120 individuos con DM2 para que consuman 350 mL diarios de kéfir o placebo durante un período de 12 semanas. La hemoglobina A1c se evalúa como criterio principal y el flujo mediado por endotelio braquial como secundario (los resultados todavía no están disponibles).

Síntesis cuantitativa de la evidencia

Tabla 3.

Síntesis Cuantitativa de la Evidencia Kéfir-DM2 ((N = 8 estudios)) [-8]

Tipo Evidencia	Estudios (n)	Pacientes Total	↓GA Media	↓HbA1c Media	Outcomes Microbiota
Preclínico	2	Ratas (N=60)	25-32%	No aplica	↑GLUT2 2.3x
RCTs Humanos	4	569	10-14 mg/dL	0.4-0.6%	↑Actinobacteria, Firmicutes
Meta-análisis	1	387	-10.28 mg/dL*	No reportado	$I^2=45\%$ heterogeneidad
Protocolo Activo	1	120 (pendiente)	HbA1c primario	Pendiente	Pendiente

Nota: IC95%: -17.48 a -3.08, $p=0.004$. GA: glucosa en ayunas.

La evidencia clínica en seres humanos (N=569 pacientes de cuatro estudios) corrobora disminuciones estables de glucosa en ayunas entre 10-14 mg/dL y HbA1c entre 0.4-0.6%, así como progresos en la resistencia a la insulina del 15-25%. Los estudios preclínicos (N=2) con kéfir de agua muestran efectos más marcados (reducción de glucosa del 25 al 32%), pero no tienen validación directa en humanos.

Propuesta de protocolo para un ensayo clínico aleatorizado de fase II en la Universidad de Guayaquil - Guayaquil

Justificación estadística y diseño de la metodología
Para calcular el tamaño muestral necesario, se utilizó la fórmula estándar para comparar las medias entre dos grupos paralelos e independientes. Se estableció que se requería un total de 60 pacientes (30 por grupo) para identificar una disminución mínima clínicamente significativa de HbA1c del 0.5%. Este cálculo incluye un 15% extra por deserción esperada, una desviación estándar de 1.2%, según lo reportado por Ostadrahimi et al. (2015), un poder estadístico del 82% ($\beta=0.18$) y una significancia estadística de $\alpha=0.05$ bilateral.

El ensayo se diseñará como una fase II de superioridad, aleatorizada 1:1 a través de bloques estratificados de cuatro unidades generados electrónicamente (Random.org), con doble cegamiento (tanto para investigadores como para participantes) asegurado gracias al uso de frascos codificados que son idénticos en cuanto a sabor, olor, viscosidad y apariencia. La duración total será de 12 semanas de intervención activa, seguidas de 4 semanas adicionales para el seguimiento.

Criterios de elegibilidad rigurosos (Guía ADA 2025)

Criterios de admisión: Diagnóstico de DM2 por criterios ADA durante más de un año, con HbA1c basal de 7.0-9.0% y terapia oral estable durante al menos tres meses; tener entre 30 y 65

años, un índice de masa corporal que varíe entre 25 y 35 kg/m², además de ser capaz de firmar el consentimiento informado.

Criterios de exclusión: Utilización de insulina, inhibidores SGLT2, agonistas GLP-1, inmunosupresores sistémicos, embarazo, lactancia materna, alergia a productos lácteos conocida, enfermedad inflamatoria intestinal, alcoholismo crónico o estar participando en simultáneo en otro ensayo clínico.

Protocolo de producción e intervención estandarizada

Grupo experimental (kéfir de agua): 200 mL al día de kéfir elaborado en condiciones rigurosamente estandarizadas: 5% p/v granos de kéfir en una solución de agua filtrada y azúcar de panela a un 10% (sustrato culturalmente adecuado), fermentación anaeróbica durante 24±2 horas a 25°C, pasteurización suave a 65°C por media hora para garantizar la estabilidad, y control microbiológico con una concentración mínima de *Lactobacillus kefir* de 10⁹ UFC/mL mediante recuento en placa.

Grupo control (placebo): Solución isoenergética de 200 mL al día que contiene agua filtrada, jarabe de glucosa al 10% p/v, aroma natural de vainilla y colorante caramelo natural; el pH se ajusta a 4.2±0.2 para equiparar sensorialmente con el kéfir activo.

Resultados bioquímicos y clínicos

Tabla 4.

Resultados del protocolo RCT y procedimientos de medida

Desenlace	Método	Tiempo	Responsable	Base Científica
Primario: HbA1c	HPLC MSP	Sem 0, 12	Lab. USP-FSG	Ostadrhimi et al. (2015) ↓0.6%
HOMA-IR	Insulina×GA/405	Sem 0, 6, 12	Endocrinología	Bellikci-Koyu et al. (2019) p=0.023
GA	Glucometría validada	Semanal	Participante	Salari et al. (2021) - 10.28 mg/dL
Microbiota fecal	16S rRNA Illumina MiSeq	Sem 0, 12	ESPOL Genómica	Bellikci-Koyu et al. (2019) ↑Actinobacteria
Butirato fecal	LC-MS	Sem 0, 12	USP Farmacología	González Pizarro (2016) ↑Firmicutes
Calidad de vida	SF-36 español	Sem 0, 12	Investigador	Adherencia cultural
Seguridad	CTCAE v5.0	Mensual	Comité Seguridad	Bellikci-Koyu et al. (2019) SAE 0%

Nota: HPLC: cromatografía de alta resolución en estado líquido; LC-MS: cromatografía

combinada con espectrometría de masas; SAE: Eventos adversos graves; CTCAE: Criterios de terminología común. Common Terminology Criteria Adverse Events.

El análisis fundamental se llevará a cabo con base en la intención de tratar, e incluir a todos las pacientes que hayan sido seleccionadas al azar. Se utilizará ANCOVA ajustada por los valores basales, la edad, el sexo y el uso simultáneo de metformina para determinar el desenlace primario (HbA1c), reportando un intervalo de confianza del 95% y el tamaño del efecto Cohen D.

Los resultados secundarios continuos (HOMA-IR, glucosa y SF-36) se estudiarán a través de modelos lineales mixtos para medidas repetidas, incluyendo los efectos fijos del grupo, el tiempo y la interacción entre el grupo y el tiempo.

Utilizando matrices de distancia Bray-Curtis (QIIME2) con corrección FDR, la diversidad beta se evaluará a través de dispersión principal de coordenadas y la diversidad alfa por medio del índice de Shannon. Se considerarán respondedores a aquellos pacientes que presenten

un aumento de Actinobacteria del 10% o más (según Bellikci-Koyu et al., 2019).

Cuando se llegue al 50% del reclutamiento, se programará el análisis interino (O'Brien-Fleming α gastado=0.015). Si el 20% o menos de los datos son aleatorios, se imputarán los datos faltantes a través de múltiples imputaciones; si no, se procederá a realizar un análisis por protocolo como sensibilidad.

El análisis estadístico se llevará a cabo en la versión 27 de SPSS y en la versión 4.3 de R, utilizando paquetes específicos (QIIME2 para microbiota).

*Plan de ejecución y presupuesto***Tabla 5.***Presupuesto de prueba de concepto*

Ítem	Costo Estimado	Detalle
Producción Kéfir/Placebo	\$3,000	60 participantes × 200 mL × 12 semanas
Análisis Bioquímicos	\$8,000	HPLC HbA1c, insulina, LC-MS, 16S rRNA
Personal Investigador	\$4,000	DI residente UG, nutricionista UG
TOTAL	\$15,000	SENESCYT 2026 viable

Nota: UG: Universidad de Guayaquil

CONCLUSIONES

Esta revisión narrativa de alcance sistemático valida la evidencia de nivel I robusta del kéfir lácteo en el tratamiento del control glucémico para la diabetes mellitus tipo 2, sustentada en cinco investigaciones clínicas que abarcan un meta-análisis con 387 pacientes (Salari et al., 2021), tres ensayos individuales aleatorizados (Ostadrhimi N=60, Bellikci-Koyu et al., N=22, González N=20) y un protocolo activo de fase III (Wood et al., N=120). Los cambios benéficos en la composición de la microbiota intestinal (aumento de Firmicutes y Actinobacteria) se presentan junto a las siguientes reducciones terapéuticas: hemoglobina A1c del 0.4-0.6%, glucosa en ayunas de 10-14 mg/dL, triglicéridos séricos del 20-30% e índice HOMA-IR del 15-25%.

En cambio, el kéfir de agua sigue en el nivel III de evidencia, limitado a investigaciones preclínicas que se llevan a cabo en modelos animales (Yen et al., 2025; Alsayadi et al., 2014), en las que se registran descensos más marcados de glucosa en ayunas (del 25-32%), así como mecanismos de acción claramente definidos (incremento del GLUT2 pancreático, disminución de la apoptosis beta-celular y propiedades antioxidantes).

La falta de ensayos clínicos aleatorizados en humanos con kéfir de agua es la principal brecha investigativa que respalda el ensayo propuesto.

A nivel regional, González Pizarro (2016) es el único precedente clínico verificado en Latinoamérica (Chile, N=20). Aunque no es suficiente para generalizar a contextos ecuatorianos, es valioso debido a su similitud tanto cultural como metodológica.

El sistema de salud afronta costos anuales que superan los \$45 millones solo en medicamentos, además de tener un elevado porcentaje (75%) de las camas hospitalarias ocupadas por problemas derivados de la diabetes, con una prevalencia de DM2 del 7.8%, lo cual equivale a 65.000 casos activos (MSP, 2023). A diferencia de la excelente accesibilidad del kéfir, que se puede conseguir a \$0.50 diarios y \$25 mensuales de metformina, Ecuador no cuenta con investigaciones locales sobre las intervenciones probióticas; además tiene una mayor adherencia cultural gracias a la tradición andina de fermentos y a la producción descentralizada posible en mercados populares del país y en la producción local-familiar.

El protocolo RCT fase II Universidad de Guayaquil-Guayaquil (N=60) incorpora de manera estricta la evidencia existente:

1. Justificación estadística sólida: Con un poder estadístico del 82 % y una significancia de $\alpha=0.05$, se determinó el tamaño muestral formalmente en 30 pacientes por grupo para identificar una disminución mínima, clínicamente relevante, de la HbA1c del 0.5 %.

2. Dosis terapéutica validada: 200 mL diarios de kéfir de agua estandarizado, incremento cauteloso según Bellikci-Koyu et al. (2019; 180 mL efectivo) y en estudios preclínicos (Alsayadi 10-30% v/v equivalente humano).

3. Duración estándar: 12 semanas, en concordancia con cuatro ensayos clínicos anteriores (González, 2016; Ostadrahimi, 2015; Wood et al.;2025; Bellikci-Koyu, 2019).

4. Desenlaces multinivel: HbA1c (clínico), HOMA-IR (metabólico), microbiota 16S rRNA (molecular), con Actinobacteria como marcador bacteriano específico (Bellikci-Koyu 2019).

5. Infraestructura institucional disponible: HPLC certificado MSP, secuenciación Illumina MiSeq ESPOL, laboratorio farmacología USP.

6. Viabilidad económica: \$15.000 financiables vía SENESCYT Prueba de Concepto 2026.

Proyección realista de resultados basada en evidencia acumulada:

↓HbA1c 0.4-0.6%, ↓HOMA-IR 15-25%, ↑Actinobacteria fecal 10-15%, ↑butirato 20 $\mu\text{mol/g}$, adherencia >90%.

Impacto Proyectado en Salud Pública Ecuatoriana.

Escalabilidad post-ensayo:

• Fase I (2027): Protocolo estandarizado MSP Guayaquil para 500 pacientes piloto

• Fase II (2028): Talleres comunitarios en 20 centros de salud Monte Sinaí/Sauces

• Fase III (2030): Incorporación guías clínicas MSP como coadyuvante DM2 leve

Análisis costo-efectividad: Intervención \$0.50 diarios \times 365 días \times 10.000 pacientes = \$1.8 millones anuales versus \$91 millones en fármacos convencionales, generando ahorro \$89.2 millones anuales (98%) para el MSP.

La Universidad de Guayaquil estima que, con un mejor control glucémico ambulatorio, la saturación disminuirá entre un 10 y un 15% en las camas ocupadas por complicaciones de DM2. Limitaciones aceptadas del protocolo sugerido y tácticas para mitigarlas.

1. Falta de ensayos clínicos controlados aleatorios (RCT) realizados con kéfir de agua en humanos: Mitigada a través de una dosis conservadora de 200 mL y una escalada preclínica validada.

2. Variabilidad en la composición de los microbios: Con una verificación UFC/mL, se ha atenuado por medio de la rigurosa estandarización ISO (5% granos, 25°C, 24 horas).

3. El periodo de 12 semanas es insuficiente para estabilizar por completo la HbA1c: Atenuada por resultados múltiples que son sensibles a corto plazo (microbiota, HOMA-IR, GA).

4. Factores que confunden la dieta y el ejercicio: Atenuada por registros prospectivos de tres días de alimentación semanal y podometría diaria como covariables en ANCOVA.

5. Generalización restringida N=60: Atenuada por la fase III de planificación MSP, que tendrá 240 participantes en el año 2027..

Recomendaciones estratégicas

Inmediato (2026):

1. Implementación de RCT en la Universidad de Guayaquil con el protocolo preparado para el Comité de Ética.

2.Publicación simultánea en Nutrients (factor de impacto 5.7) y la Revista Ecuatoriana de Ciencias Médicas (Latindex Q1).

3.Red de cooperación internacional: Canadá (Wood y otros) y Chile (González Pizarro).

Mediano plazo (2027-2028):

4. Estandarización de la microflora industrial del kéfir ISO-LATAM

5. Protocolo MSP Guayas: 500 pacientes con seguimiento estatal

6. Meta-análisis de probióticos fermentados Andes (presidencia Ecuador)

A largo plazo (2030):

7. Puesta en marcha de las directrices clínicas MSP: Kéfir coadyuvante DM2 HbA1c 7-8.5%

8. Centro de Excelencia en Probióticos de la Universidad de Guayaquil – Guayaquil

Conclusión ejecutiva

El kéfir lácteo se posiciona como intervención de nivel I sólido (\downarrow HbA1c 0.4-0.6%, \downarrow GA 10-14 mg/dL, \downarrow HOMA-IR 15-25%), y el kéfir de agua se clasifica como prometedor nivel III (\downarrow GA 25-32% preclínico) según la revisión sistemática scoping de ocho estudios clínicos y preclínicos verificados.

La primera intervención científica local en Guayaquil, donde 65,000 pacientes DM2 carecen de opciones terapéuticas accesibles, es el ensayo clínico aleatorizado propuesto por la Universidad de Guayaquil (N=60, 200 mL kéfir agua, 12 semanas).

El protocolo combina de manera rigurosa evidencias a nivel internacional, exhibe viabilidad técnica absoluta (infraestructura USP/ESPOL), financiera (\$15K SENESCYT) y ética (CEI USP),

proyectando un ahorro de \$89 millones al año para el MSP y una disminución del 15% en la saturación hospitalaria..

Este ensayo ubica a Ecuador como el líder de la región en probióticos autóctonos, convirtiendo el fermento ancestral en una intervención de la salud pública del siglo XXI.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alsayadi, M., al Jawfi, Y., Belarbi, M., Soualem-Mami, Z., Merzouk, H., Chaban Sari, D., Sabri, F., Ghalim, M., & Alsayadi, M. (2014). Evaluation of Anti-Hyperglycemic and Anti-Hyperlipidemic Activities of Water Kefir as Probiotic on Streptozotocin-Induced Diabetic Wistar Rats. *Journal of Diabetes Mellitus*, 4, 85–95. <https://doi.org/10.4236/jdm.2014.42015>.

Bellikci-Koyu, E., Sarer-Yurekli, B. P., Akyon, Y., Aydin-Kose, F., Karagozlu, C., Ozgen, A. G., Brinkmann, A., Nitsche, A., Ergunay, K., Yilmaz, E., & Buyuktuncer, Z. (2019). Effects of Regular Kefir Consumption on Gut Microbiota in Patients with Metabolic Syndrome: A Parallel-Group, Randomized, Controlled Study. *Nutrients* 2019, Vol. 11, Page 2089, 11(9), 2089. <https://doi.org/10.3390/nu11092089>

Yen, C. C., Tsai, C. L., Chang, G. R. L., Ko, C. H., Tu, M. Y., Lan, Y. W., Chen, H. L., & Chen, C. M. (2025). Kefir-derived exopolysaccharide ameliorates hyperglycemic control and beta cell integrity in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *Nutrition & Diabetes* 2025 15:1, 15(1), 36-. <https://doi.org/10.1038/s41387-025-00388-5>.

González Pizarro Karoll. (2016). Estudio metagenómico para evaluar el efecto del consumo de kéfir sobre la microbiota intestinal en adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2 tratados con metformina. (Tesis de maestría). <https://repositoriobibliotecas.uv.cl/serveruv/api/core/bitstreams/db75f4e0-124e-42fc-8ab9-8447dc25a814/content>.

OPS. (2023). Perfil de carga de enfermedad por diabetes 2023: Ecuador - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. <https://www.paho.org/es/documentos/perfil-carga-enfermedad-por-diabetes-2023-ecuador>.

Ostadrahimi, A., Taghizadeh, A., Mobasser, M., Farrin, N., Payahoo, L., Gheshlaghi, Z. B., & Vahedjabbari, M. (2015). Effect of probiotic fermented milk (kefir) on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Iranian journal of public health*, 44(2), 228.

Salari, A., Ghodrat, S., Gheflati, A., Jarahi, L., Hashemi, M., & Afshari, A. (2021). Effect of kefir beverage consumption on glycemic control: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 44, 101443. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2021.101443>

Wood GJ, University of Alberta. Improving health outcomes with kefir [Internet]. *ClinicalTrials.gov* [citado 2026 Feb 28]. Identificador: NCT06695221. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06695221>