



# Rol de la microbiota intestinal en la función renal y su relación con la enfermedad renal crónica

Role of the intestinal microbiota on renal function and its relationship with chronic kidney disease



<sup>1</sup> **Dra. Melissa Castro Fernández**

Área de Salud Orotina - San Mateo, Alajuela, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-6012-3537>

<sup>2</sup> **Dra. Sofía Gamboa Miranda**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-6581-7615>

<sup>3</sup> **Dra. María Fernanda Guevara Sigarón**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-6518-5953>

Recibido  
13/03/2023

Corregido  
18/04/2023

Aceptado  
20/04/2023

## RESUMEN

La microbiota humana es un ecosistema complejo de microorganismos que incluye bacterias, virus, arqueas y hongos que habitan en el cuerpo humano. Estudios recientes han destacado la importancia de la microbiota en diferentes procesos fisiológicos, incluyendo el metabolismo, la inmunidad y la inflamación. En el contexto de la función renal, varios estudios han señalado que la microbiota puede tener un papel importante en el desarrollo y la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC). Este artículo de revisión bibliográfica proporciona un resumen exhaustivo de la literatura que se enfoca principalmente en la relación entre la microbiota intestinal y la ERC, y destaca lagunas en este conocimiento. Se resume la evidencia reciente que apoya la noción de que la microbiota tiene un impacto en la ERC, discute los mecanismos potenciales del eje intestino-riñón y analiza el potencial terapéutico de estrategias dirigidas a la microbiota intestinal.

**PALABRAS CLAVE:** eje intestino-riñón; enfermedad renal crónica; microbiota intestinal; prebióticos; trasplante fecal.

## ABSTRACT

The human microbiota is a complex ecosystem of microorganisms including bacteria, viruses, archaea, and fungi that inhabit the human body. Recent studies have highlighted the importance of the microbiota in different physiological processes, including metabolism, immunity and inflammation. In the context of renal function, several studies have indicated that the microbiota may play an important role in the development and progression of chronic kidney disease (CKD).



This literature review article provides a comprehensive overview of the literature that focuses primarily on the relationship between the gut microbiota and CKD, and highlights gaps in this knowledge. Recent evidence supporting the notion that the microbiota has an impact on CKD is summarized, discusses the potential mechanisms of the gut-kidney axis, and discusses the therapeutic potential of strategies targeting the gut microbiota.

**KEYWORDS:** gut-kidney axis; chronic kidney disease; intestinal microbiota; prebiotics; fecal transplant.

<sup>1</sup> Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: [MED17355](#). Correo: melissacastro1802@hotmail.com.

<sup>2</sup> Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: [MED17393](#). Correo: sofigbm25@gmail.com.

<sup>3</sup> Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: [MED17413](#). Correo: mfsigaran@yahoo.com.

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años, anormalidades en la microbiota intestinal se han reconocido como participantes en la patogénesis de múltiples enfermedades crónicas, incluida la enfermedad renal crónica (ERC); y se ha considerado por múltiples autores como un “órgano” fisiológicamente activo (1). La relación entre la ERC y la microbiota es bidireccional, ya que las toxinas urémicas afectan la microbiota, mientras que la disbiosis de la microbiota afecta la función renal (2).

La ERC es una de las complicaciones más comunes de varias patologías metabólicas (3), por lo que es un problema de salud pública a nivel mundial, con alta morbilidad. En 2010, 479 millones de adultos padecían la enfermedad, de los cuales 236 millones tenían alteraciones de la función renal de moderada a severa (1). Ya que las manifestaciones clínicas de la ERC son escasas en estadios tempranos, la búsqueda de medidas terapéuticas y preventivas tempranas es constante, y se ha planteado el análisis de la microbiota intestinal como tal (4).

En comparación con controles sanos, la comunidad microbiana intestinal está marcadamente disminuida en la ERC (4). Entre las principales disbiosis se asocia disminución en la población de

bifidobacterias y lactobacilos, con aumento en las enterobacterias (1).

El objetivo de esta revisión bibliográfica es proporcionar una visión general de la comprensión actual de la relación entre las alteraciones de la microbiota intestinal y la ERC, examinar los posibles mecanismos subyacentes del eje intestino-riñón, e identificar posibles objetivos terapéuticos para el manejo de la ERC enfocados en la microbiota intestinal.

## MÉTODO

La presente investigación consiste en una revisión bibliográfica de carácter descriptivo. La publicación se basa en artículos originales, de revisión, casos clínicos, análisis retrospectivos y metaanálisis de relevancia científica. Se buscaron en las bases de datos disponibles en el Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información (SIBDI) de la Universidad de Costa Rica, tales como: Science Direct, Clinical Key, Cochrane y PubMed. Para localizar artículos de relevancia se utilizaron palabras claves como “enfermedad renal crónica” y “microbiota intestinal”. Se limitaron a artículos comprendidos entre el 2018 y 2023 (con la excepción de un único artículo del 2016), en los idiomas inglés y español. Con estos criterios de búsqueda, se eligieron 18

artículos que fueron utilizados en esta revisión bibliográfica.

## ALTERACIONES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA ERC

Los microorganismos han influenciado el desarrollo de otros organismos mayores y el clima de la Tierra desde tiempos inmemoriales (5); por ende, es de esperar que su impacto a nivel sistémico del ser humano también sea de una gran relevancia. Desde el 2018, cuando se lanzó el Proyecto del Microbioma Humano, se han identificado muchos genomas de todo tipo de microorganismos utilizando la secuenciación de nucleótidos. Es difícil estimar la población completa de la microbiota intestinal humana, ya que las secuencias de nucleótidos encontradas en cada estudio son comparadas algorítmicamente con bases de datos de referencia, lo cual limita el proceso en cierta medida; sin embargo, hay estudios recientes enfocados en recopilar el metagenoma de la microbiota intestinal de personas sanas específicamente (5). Lo anterior es uno de los primeros pasos necesarios antes de poder determinar la microbiota intestinal anormal y sus diversas implicaciones en múltiples patologías.

Un adulto sano tiene aproximadamente 100 trillones de bacterias intestinales (10 veces las células corporales totales) (1,6). En condiciones no patológicas, la microbiota coexiste con el huésped de manera simbiótica, aportando funciones tróficas y de protección. El conocimiento más actual sugiere que la microbiota intestinal normal está constituida por alrededor de 155 tipos de bacterias diferentes (con alrededor de 1000 especies diferentes) y dos tipos de arqueas, de los cuales, un 40% son firmicutes, 20% son actinobacterias y 19.7% son bacteroidetes. De los firmicutes, más de

la mitad pertenecen a la clase Clostridia, seguida de los bacteroides, enterobacterias y lactobacilos en orden descendente (5,7).

En un estado disbiótico, la microbiota altera su actividad metabólica y su distribución espacial, lo cual tiene repercusiones patológicas (1). Por ejemplo, varios estudios han propuesto el diagnóstico potencial de Diabetes Mellitus tipo 2, hepatitis autoinmune y carcinoma hepatocelular temprano utilizando la detección y análisis de microbiotas específicas (4).

Algunos de los cambios descritos de la microbiota intestinal en el paciente con ERC son los siguientes: un aumento generalizado de bacterias anaeróbicas con el desplazamiento subsecuente de las aeróbicas; específicamente una disminución de los *Bifidobacterium spp*, *Lactobacillus spp*, y *Prevotellaceae*, que parece permitir el sobrecrecimiento de especies patológicas y facilitar así la translocación de microorganismos por la barrera epitelial; un aumento de los *Enterobacteriaceae*, que parece promover cambios metabólicos que potencian el crecimiento de patógenos, así como aumento en bacterias de las familias *Brachy bacterium*, *Catenibacterium*, *Moraxellaceae*, *Polyangiaceae*, *Halomonadaceae*, *Thiothrix*, *Nesterenkonia* y *Pseudomonadaceae* (1,8). Los estudios realizados se han basado principalmente en pacientes con ERC en estadio 5, por lo que las características de la microbiota intestinal del paciente que no requiere diálisis no han sido ampliamente reportadas (4).

## EJE INTESTINO-RIÑÓN: MECANISMOS E IMPLICACIONES

La manera más directa en el que la microbiota participa en el metabolismo del huésped, en este caso el ser humano, es mediante la secreción de metabolitos, los cuales regulan e impactan diversos

procesos metabólicos. En el caso específico de la microbiota intestinal asociada a sujetos sanos, esta contribuye con la producción de enzimas, ácidos grasos de cadena corta (AGCC), con la biotransformación de ácidos biliares conjugados, con la síntesis de vitaminas (de los grupos B y K) y aminoácidos; y también mediante la degradación de proteínas, glucosaminoglucanos y oxalatos (8,9). Además, regula el metabolismo endógeno de lípidos y carbohidratos, por ejemplo, produciendo la degradación de polisacáridos no digeribles, contribuyendo así al balance nutricional del huésped. Esta relación bidireccional (potencialmente patológica) entre el riñón y el intestino se conoce como el eje intestino-riñón (7,8).

Las bacterias comensales del intestino son importantes para preservar la función intestinal mediante la restauración de la estructura de las proteínas de las uniones estrechas, la estimulación de proteínas de choque térmico epitelial y la regulación al alza de genes de mucina. Asimismo, compiten con bacterias patógenas por la unión a las células epiteliales intestinales y producen bacteriocinas que brindan resistencia y resiliencia a la infección por patógenos. Además, estas bacterias contribuyen a la mantención de la integridad de la barrera epitelial intestinal y la homeostasis epitelial, gracias a su capacidad para suprimir la inflamación y el daño inducido por estrés mediante la vía mediada por los receptores tipo toll (TLRs) (8).

Otro mecanismo por el cual la microbiota intestinal influye en enfermedades metabólicas es a través de su efecto en el sistema inmunológico. En particular, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como el butirato, propionato y acetato, tienen un efecto antiinflamatorio, mientras

que los de cadena larga (AGCL) tienen un efecto proinflamatorio.

Los AGCC son productos de la fermentación anaeróbica bacteriana de polisacáridos de la dieta, los cuales pasan a circulación sistémica mediante transporte activo y pasivo de las células colónicas. Los AGCC regulan la respuesta inflamatoria mediante la activación de receptores como el GPR41, GPR43 y GPR109A, lo que reduce el reclutamiento de células inflamatorias como los neutrófilos, las células dendríticas y los macrófagos. Además, los AGCC inhiben la diferenciación de células B y T. En conjunto, estos efectos de los AGCC sobre el sistema inmunológico pueden contribuir a la prevención o atenuación de enfermedades metabólicas (8,9). Como ya se mencionó, en la ERC la disminución de *Prevotellaceae* y *Lactobacillaceae*, lleva a una disminución de butirato, ya que estas bacterias son las que contienen la enzima necesaria para este proceso (8).

Los ácidos biliares son otra clase importante de sustancias inmunomoduladoras secretadas por la microbiota intestinal a través de receptores como TGR5 y FXR. Se cree que los ácidos biliares hidrofóbicos, como el LCA, el DCA y el CDCA, son citotóxicos y pueden inducir la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y el aumento del factor inflamatorio TNF- $\alpha$ , mientras que los ácidos biliares hidrófilos parecen tener un efecto antiinflamatorio (8). En la ERC, el ecosistema intestinal experimenta una combinación del estatus microbiótico y la falta de fibra como sustrato, lo que afecta el microambiente nutricional del enterocito. Se ha propuesto que el uso de suplementos de hierro puede contribuir a las alteraciones de la microbiota. En un estudio con 520 participantes, se correlacionaron los cambios en la microbiota intestinal con seis indicadores clínicos en

ERC: tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe), hemoglobina, creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y albúmina (4,6). Las alteraciones de la microbiota en la ERC se han asociado también a factores como al aumento de toxinas urémicas, acidosis metabólica, edema de la pared intestinal, disminución del tránsito colónico y capacidad digestiva, terapias farmacológicas y restricciones dietéticas (1).

Las toxinas urémicas son un grupo de sustancias tóxicas que se acumulan en la sangre debido a la insuficiencia renal y son responsables de muchos de los síntomas y complicaciones de la ERC. Se conocen al menos 80 toxinas urémicas, y la mayoría de ellas parecen secretarse a la luz intestinal, induciendo cambios en la estructura, composición y función de la microbiota. Estas toxinas se conocen por su capacidad para inducir inflamación y estimular el reclutamiento de leucocitos. La inflamación de la pared intestinal y la degradación de las uniones estrechas intercelulares son factores que contribuyen a la translocación de estas toxinas hacia el espacio vascular, donde pueden llegar a ejercer efectos sistémicos (6). Estas toxinas se pueden clasificar de múltiples maneras; según su origen, se clasifican en endógenas cuando son producidas por el metabolismo humano, exógenas cuando son producidas por la dieta, o microbianas (1,7); las toxinas urémicas ejercen sus efectos perjudiciales en las células renales tubulares; entre otras (8).

A medida que disminuye la TFGe, aumentan los niveles de las toxinas urémicas como el indoxil sulfato (IS), la p-cresil sulfato (PCS), el ácido indol-3 acético, la fenilacetilglutamina y la N-óxido trimetilamina, las cuales a su vez se han asociado a un riesgo aumentado de

enfermedad cardiovascular y progresión y mayor mortalidad en la ERC (4,6,7).

Algunos estudios han encontrado que de las 19 familias microbianas más frecuentemente encontradas en pacientes en ERC-V, 12 poseen ureasa (*Alteromonadaceae*, *Clostridiaceae*, *Cellulomonadaceae*, *Dermabacteraceae*, *Halomonadaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Methylococcaceae*, *Moraxellaceae*, *Micrococcaceae*, *Polyangiaceae*, *Xanthomonadaceae* y *Pseudomonadaceae*), cinco tienen uricasa (*Cellulomonadaceae*, *Micrococcaceae*, *Dermabacteraceae*, *Xanthomonadaceae* y *Polyangiaceae*), mientras que otras familias poseen enzimas formadoras de IS y PCS (por ejemplo, *Clostridiaceae*, *Verrucomicrobiaceae* y *Enterobacteriaceae*). Por otro lado, también se ha señalado que *Eggerthella* lenta, una especie que degrada los polifenoles en precursores del ácido hipúrico como el ácido benzoico o el ácido 4-hidroxibenzoico, y *Fusobacterium nucleatum*, que participa en la formación de indol y fenol, son las especies más enriquecidas en pacientes con ERC-V (8).

El IS y el ácido indol-3 acético se producen a través del metabolismo del triptófano presente en la dieta. La triptofanasa, una enzima presente en las bacterias intestinales como la *Escherichia coli*, transforma el triptófano en indol, el cual luego es sulfatado a IS en el hígado, después de ser absorbido por el intestino. Normalmente, el sulfato de indoxilo se excreta a través de la orina; sin embargo, debido a su alta afinidad por la albúmina, no puede ser eliminado eficientemente mediante la hemodiálisis convencional (7,8). La malnutrición en pacientes con ERC puede atribuirse a la mala asimilación de proteínas debido a la uremia, lo que conduce a la llegada de proteínas sin digerir al

intestino distal. Esto promueve a su vez la fermentación microbiana y la proliferación de bacterias proteolíticas, lo cual puede llevar a la formación de metabolitos tóxicos como los índoles y fenoles ya mencionados, y otros como el amonio y las aminas (8).

### MANEJO DE LA ERC ENFOCADO EN LA MICROBIOTA INTESTINAL

En pacientes con ERC se ha recomendado tradicionalmente una dieta con restricción de sal, potasio y fosfatos. Además, para aquellos en estadios moderados a avanzados, la dieta baja en proteínas (DBP) es comúnmente recomendada, aunque en algunos estudios esta presenta resultados ambiguos con respecto a si ayuda a preservar o no la función renal. La DBP se define como una ingesta diaria de proteína menor a 0.8 g/kg de peso corporal. Esta dieta presenta múltiples beneficios, tales como la reducción de la carga de sodio, la disminución en la acidosis metabólica (mediante el aumento de bicarbonato), la disminución de la urea y de los desechos nitrogenados, la regulación de la vía del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y la mejora de la presión intraglomerular, lo que resulta en una disminución de la proteinuria y la uremia. Aunque se ha señalado una posible relación entre la DBP y los cambios en la microbiota intestinal, todavía no está claro si estos cambios microbióticos pueden tener efectos beneficiosos en los desenlaces de los pacientes con ERC (10,11).

La DBP fue capaz de aumentar significativamente las frecuencias de *Akkermansiaceae* y *Bacteroidaceae*, y disminuir las frecuencias de *Christensenellaceae*, *Clostridiaceae*, *Lactobacillaceae* y *Pasteurellaceae*. En otros estudios en los que se ha combinado el uso de DBP con inulina (un prebiótico) vía

oral, se vio que las enterobacterias disminuían aún más con esta combinación que con la DBP sola. En los pacientes tratados con inulina se observó, además, una reducción en el TNF- $\alpha$ . Todos estos resultados podrían tener implicaciones importantes para tratar la disbiosis en la ERC (11).

Los nefrólogos clásicamente no recomiendan dietas basadas en vegetales (vegetarianas o veganas), debido a que se consideran nutricionalmente insuficientes y peligrosas para el manejo de pacientes con ERC, debido a su alto contenido natural de potasio (K). Sin embargo, se han prescrito dietas basadas en vegetales en pacientes con ERC con resultados positivos, ya que tienen varios de los beneficios que también se encuentran en DBP. Por ejemplo, se ha visto que por más de un año una dieta vegana (excluyente de toda proteína de origen animal), con combinaciones de cereales y legumbres que aseguren una ingesta apropiada de aminoácidos esenciales, no ha causado malnutrición en pacientes con ERC en estadios 3 y 4. Aunque es una creencia común que las dietas basadas en plantas son deficientes en aminoácidos esenciales, se ha demostrado que no necesariamente es así, y tiene además el beneficio de ser más agradable para algunos pacientes que la DBP (12). Es importante tener en mente a los pacientes con riesgo mayor de hipercalemia, en los cuales hay que monitorizar su consumo de vegetales; sin embargo, se ha visto que la biodisponibilidad del potasio de productos vegetales es inferior al de los productos animales, y que en los estudios donde se evalúa el efecto del potasio dietético en el riñón, no se distingue el origen vegetal o animal de este; además de que los productos animales también pueden ser altos en potasio. En conclusión, aún deben

estudiarse más a fondo los efectos y metabolismo de este mineral, sin embargo, sí está documentado el uso de dietas vegetarianas y veganas en pacientes con ERC (13,14).

Otro posible beneficio de las dietas basadas en vegetales es el aumento en el consumo de fibra, la cual, como ya se mencionó antes, promueve un cambio en la microbiota intestinal que lleva a una reducción en la cantidad de toxinas urémicas y al aumento en la producción de compuestos antiinflamatorios. Respecto al fósforo, se ha determinado que el fósforo orgánico unido a la proteína animal se absorbe en un 20-50%, el unido a proteína animal se absorbe en un 40-60%, y el fósforo inorgánico utilizado en procesos industriales como aditivo se absorbe en casi un 100%. Los pacientes con ERC avanzada tienen problemas eliminando el fósforo en exceso, por lo que las guías actuales sí recomiendan la restricción de fósforo en la dieta, por lo que es fácil entender en este aspecto el beneficio de las dietas ricas en proteína vegetal (13).

Otro enfoque nutricional es el de las dietas muy bajas en proteínas (DMBP), las cuales implican un consumo dietético de proteína menor a 0.3 g/kg de peso corporal; sin embargo, estas se utilizan en pacientes que se encuentren en las etapas más avanzadas de la ERC. Esta dieta debe suplementarse con aminoácidos esenciales (por ejemplo, con 1 tableta por cada 5 kg de peso corporal), para evitar así el balance negativo del nitrógeno (14).

Hay que tener en cuenta ciertos aspectos a la hora de analizar cambios nutricionales en ERC basados en la investigación disponible. En primer lugar, la mayoría de los estudios disponibles son análisis observacionales en los que no se puede inferir causalidad y es probable la confusión por factores socioeconómicos y de estilo de vida. En

segundo lugar, el análisis de los patrones dietéticos es generalmente basado en una población específica, es decir, se comparan la baja y alta adherencia a un patrón dietético dentro de un cohorte específico. El contenido real de alimentos de una dieta es improbable que sea comparable entre poblaciones de diferentes países o regiones; y en tercer lugar, como los estudios disponibles evalúan los patrones dietéticos, en lugar de dietas prescritas, los tamaños de las porciones y las elecciones alimentarias varían, lo que hace difícil estimar la ingesta promedio de energía y nutrientes individuales (13).

En un metaanálisis sobre la suplementación con prebióticos (tales como fibra, inulina y goma arábica), probióticos (como *S. thermophilus*, *L. acidophilus* y *B. longum*) y simbióticos (combinación de prebióticos y probióticos) en pacientes con ERC, se observó que los tres tipos de suplementación tuvieron un efecto positivo en la concentración sérica de urea, pero solo en aquellos pacientes que no estaban en diálisis. No se observó ningún efecto en pacientes con ERC en estadios más avanzados. Este tipo de suplementación tiene la ventaja de ser bien tolerada con pocos efectos gastrointestinales (15). En otros estudios se ha utilizado una combinación de prebióticos y probióticos en conjunto con antioxidantes, logrando resultados favorables. Algunos antioxidantes han demostrado tener actividad antimicrobiana y los probióticos crecen en presencia de antioxidantes y prebióticos (16).

En conclusión, las intervenciones nutricionales sí presentan oportunidades para manipular la microbiota intestinal en el contexto de la ERC con resultados positivos; sin embargo, aún se necesita mucha

validación clínica para poder aplicar estas intervenciones más ampliamente (14).

La última intervención por mencionar es la del trasplante fecal (TF). El TF consiste en suministrar microbiota sana a pacientes con diversas patologías, mediante el uso de cápsulas, sonda nasogástrica o colonoscopia. Esta intervención se usa y tiene resultados muy positivos en otras patologías, como por ejemplo en la infección por *Clostridium difficile*; sin embargo, en la ERC aún se encuentra en estudio. Es válido que el TF se vea potencialmente como una intervención más eficiente que suplementación con los ya mencionados prebióticos y probióticos. En pruebas utilizando ratas enfermas con ERC, el TF protegió de mayor daño tubular intersticial. Es importante subrayar que deben seleccionarse donadores muy cuidadosamente, que tengan microbiota de utilidad específica en los pacientes con ERC. Sería beneficioso seguir con estos estudios con el fin de estandarizar el procedimiento (17,18).

## CONCLUSIONES

La microbiota intestinal juega un rol significativo en la patogénesis de la ERC. Se han identificado alteraciones en la composición y función de esta microbiota en pacientes con ERC y se asocia a una mayor cantidad de toxinas urémicas circulantes, inflamación y estrés oxidativo, todos los cuales contribuyen al daño renal y a la progresión de la enfermedad.

El eje intestino-riñón es una interrelación compleja, y aunque aún quedan bastantes detalles por dilucidar sobre los mecanismos subyacentes, investigaciones recientes han proporcionado información sobre posibles estrategias terapéuticas enfocadas en la microbiota intestinal para el manejo de la ERC. Estrategias como los probióticos,

prebióticos y el trasplante fecal han demostrado resultados prometedores en estudios preclínicos y ensayos clínicos tempranos.

A pesar de estos avances, aún existen lagunas de conocimiento y direcciones de investigación futura que deben abordarse. Se necesitan más estudios para comprender los mecanismos que subyacen al eje intestino-riñón e identificar objetivos microbianos específicos para la intervención terapéutica, y la alteración de marcadores que permitan intervenciones tempranas. Debido a que el grueso de la investigación disponible se ha conducido en sujetos con ERC de estadios avanzados, la aplicabilidad en la prevención primaria y secundaria de estadios tempranos (que tendría implicaciones en el pronóstico a mediano y largo plazo) no queda clara. Además, los estudios deben investigar el momento y la duración óptimos del tratamiento y cómo se pueden combinar estas intervenciones con terapias convencionales para mejorar los resultados.

En resumen, esta revisión proporciona una visión general de la relación entre la microbiota intestinal y la ERC. Los hallazgos sugieren que el enfoque en la microbiota intestinal puede proporcionar una nueva vía para prevenir y manejar la ERC. Al identificar algunas de las lagunas de conocimiento, esta revisión destaca la necesidad de una mayor investigación en este campo y el impacto potencial de dicha investigación en la prevención y tratamiento de la ERC.

## REFERENCIAS

1. Sampaio-Maia B, Simões-Silva L, Pestana M, Araujo R, Soares-Silva IJ. The Role of the Gut Microbiome on Chronic Kidney Disease. *Adv Appl Microbiol* [Internet]. 2016 [citado 8 marzo 2023];96:65-94. DOI: 10.1016/bs.aambs.2016.06.002. Epub 2016

- Jul 18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27565581/>
2. Wehedy E, Shatat IF, Al Khodor S. The Human Microbiome in Chronic Kidney Disease: A Double-Edged Sword. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 17 enero 2022 [citado 8 marzo 2023];8:790783. DOI: 10.3389/fmed.2021.790783. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35111779>
  3. Plata C, Cruz C, Cervantes LG, Ramírez V. The gut microbiota and its relationship with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* [Internet]. Diciembre 2019 [citado 8 Marzo 2023];51(12):2209-2226. DOI: 10.1007/s11255-019-02291-2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31576489>
  4. Ren Z, Fan Y, Li A, Shen Q, Wu J, Ren L, Lu H, Ding S, Ren H, Liu C, Liu W, Gao D, Wu Z, Guo S, Wu G, Liu Z, Yu Z, Li L. Alterations of the Human Gut Microbiome in Chronic Kidney Disease. *Adv Sci (Weinh)* [Internet]. 2 septiembre 2020 [citado 9 marzo 2023];7(20):2001936. DOI: 10.1002/advs.202001936. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33101877/>
  5. King CH, Desai H, Sylvetsky AC, LoTempio J, Ayanyan S, Carrie J, Crandall KA, Fochtman BC, Gasparyan L, Gulzar N, Howell P, Issa N, Krampis K, Mishra L, Morizono H, Pisegna JR, Rao S, Ren Y, Simonyan V, Smith K, VedBrat S, Yao MD, Mazumder R. Baseline human gut microbiota profile in healthy people and standard reporting template. *PLoS One* [Internet]. 11 septiembre 2019 [citado 9 marzo 2023];14(9):e0206484. DOI: 10.1371/journal.pone.0206484. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31509535/>
  6. Lau WL, Savoj J, Nakata MB, Vaziri ND. Altered microbiome in chronic kidney disease: systemic effects of gut-derived uremic toxins. *Clin Sci (Lond)* [Internet]. 9 Mar 2018 [citado 9 marzo 2023];132(5):509-522. DOI: 10.1042/CS20171107. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29523750/>
  7. Chen YY, Chen DQ, Chen L, Liu JR, Vaziri ND, Guo Y, Zhao YY. Microbiome-metabolome reveals the contribution of gut-kidney axis on kidney disease. *J Transl Med.* [Internet]. 3 enero 2019 [citado 10 marzo 2023]; 17(1):5. DOI: 10.1186/s12967-018-1756-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30602367/>
  8. Rysz J, Franczyk B, Ławiński J, Olszewski R, Ciałkowska-Rysz A, Gluba-Brzózka A. The Impact of CKD on Uremic Toxins and Gut Microbiota. *Toxins (Basel)* [Internet]. 31 Mar 2021 [citado 10 marzo 2023];13(4):252. DOI: 10.3390/toxins13040252. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33807343/>
  9. Zhang Y, Zhou L, Xia J, Dong C, Luo X. Human Microbiome and Its Medical Applications. *Front Mol Biosci* [Internet]. 13 enero 2022 [citado 10 marzo 2023]; 8:703585. DOI: 10.3389/fmolb.2021.703585. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35096962/>
  10. Hsu CK, Su SC, Chang LC, Shao SC, Yang KJ, Chen CY, Chen YT, Wu IW. Effects of Low Protein Diet on Modulating Gut Microbiota in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of International Studies. *Int J Med Sci* [Internet]. 25 octubre 2021 [citado 12 marzo 2023]; 18(16):3839-3850. DOI: 10.7150/ijms.66451. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34790060/>
  11. Lai S, Molfino A, Testorio M, Perrotta AM, Currado A, Pintus G, Pietrucci D, Unida V, La Rocca D, Biocca S, Desideri A. Effect of Low-Protein Diet and Inulin on Microbiota and Clinical Parameters in Patients with Chronic Kidney Disease. *Nutrients* [Internet]. 9 diciembre 2019 [citado 12 marzo 2023]; 11(12):3006. DOI: 10.3390/nu11123006. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6950025/>
  12. Cases A, Cigarrán-Guldrís S, Mas S, Gonzalez-Parra E. Vegetable-Based Diets for Chronic Kidney Disease? It Is Time to Reconsider. *Nutrients* [Internet]. 4 enero 2019 [citado 12 marzo 2023]; 11(6):1263. DOI: 10.3390/nu11061263. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627351/>
  13. Carrero JJ, González-Ortiz A, Avesani CM, Bakker SJL, Bellizzi V, Chauveau P, Clase CM, Cupisti A, Espinosa-Cuevas A, Molina P, Moreau K, Piccoli GB, Post A, Sezer S, Fouque D. Plant-based diets to manage the risks and complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* [Internet] . 16 septiembre 2020 [citado 12 marzo 2023]; 16(9):525-542. DOI: 10.1038/s41581-020-0297-2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32528189>
  14. Cosola C, Rocchetti MT, Sabatino A, Fiaccadori E, Di Iorio BR, Gesualdo L.

- Microbiota issue in CKD: how promising are gut-targeted approaches? *J Nephrol*. [Internet]. Febrero 2019 [citado 13 marzo 2023];32(1):27-37. DOI: 10.1007/s40620-018-0516-0. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30069677>
15. McFarlane C, Ramos CI, Johnson DW, Campbell KL. Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ren Nutr*. [Internet]. Mayo 2019 [citado 13 marzo 2023];29(3):209-220. DOI: 10.1053/j.jrn.2018.08.008. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30366767>
  16. Vacca M, Celano G, Lenucci MS, Fontana S, Forgia FM, Minervini F, Scarano A, Santino A, Dalfino G, Gesualdo L, De Angelis M. In Vitro Selection of Probiotics, Prebiotics, and Antioxidants to Develop an Innovative Synbiotic (NatuREN G) and Testing Its Effect in Reducing Uremic Toxins in Fecal Batches from CKD Patients. *Microorganisms* [Internet]. 17 enero 2021 [citado 13 marzo 2023];9(6):1316. DOI: 10.3390/microorganisms9061316. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34204263>
  17. Bian J, Liebert A, Bicknell B, Chen XM, Huang C, Pollock CA. Faecal Microbiota Transplantation and Chronic Kidney Disease. *Nutrients* [Internet]. 17 junio 2022 [citado 13 marzo 2023]; 14(12):2528. DOI: 10.3390/nu14122528. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35745257>
  18. Caggiano G, Cosola C, Di Leo V, Gesualdo M, Gesualdo L. Microbiome modulation to correct uremic toxins and to preserve kidney functions. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. [Internet]. Enero 2020 [citado 13 marzo 2023]; 29(1):49-56. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000565. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31725010/>