



Revisión

Microbiota intestinal en la enfermedad renal crónica

Secundino Cigarran Guldri^{a,*}, Emilio González Parra^b y Aleix Cases Amenós^c

^a Sección de Nefrología, Hospital Da Costa, Burela (Lugo), España

^b Servicio de Nefrología, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^c Servicio de Nefrología, Hospital Clinic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de marzo de 2016

Aceptado el 10 de mayo de 2016

On-line el 21 de agosto de 2016

Palabras clave:

Enfermedad renal crónica

Microbiota intestinal

Disbiosis

Toxinas urémicas

Inflamación

R E S U M E N

La microflora intestinal mantiene una relación simbiótica con el huésped en condiciones normales, sin embargo, su alteración se ha asociado recientemente con numerosas enfermedades.

En la enfermedad renal crónica (ERC) se ha descrito una disbiosis en la microflora intestinal con un aumento de la flora patógena sobre la simbiótica. Además, la permeabilidad de la barrera intestinal está aumentada, lo que permite el paso de endotoxinas y otros productos bacterianos a la sangre. La microflora intestinal, mediante la fermentación de productos no digeridos que alcanzan el colon, produce indoles, fenoles, o aminas, entre otros, que son absorbidos por el huésped, se acumulan en la ERC y tienen efectos deletéreos sobre el organismo. Estas toxinas urémicas generadas en el intestino y el aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal en la ERC se han asociado a un aumento de la inflamación y el estrés oxidativo, y están implicados en diversas complicaciones asociadas a la ERC, como la enfermedad cardiovascular, la anemia, las alteraciones del metabolismo mineral o la progresión de la ERC. El uso de prebióticos, probióticos o simbióticos, entre otras aproximaciones, podrían mejorar la disbiosis o el aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal en la ERC.

En este artículo se revisan la situación de la microflora intestinal en la ERC, la alteración de la barrera intestinal y sus consecuencias clínicas, los efectos deletéreos de las toxinas urémicas derivadas de la microflora intestinal, así como las posibles opciones terapéuticas para mejorar esta disbiosis y reducir las complicaciones de la ERC.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: secundino.cigarran.guldris@sergas.es (S. Cigarran Guldri).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.05.008>

0211-6995/© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Gut microbiota in chronic kidney disease

A B S T R A C T

Keywords:

Chronic kidney disease
Gut microbiota
Dysbiosis
Uraemic toxins
Inflammation

The intestinal microflora maintains a symbiotic relationship with the host under normal conditions, but its imbalance has recently been associated with several diseases.

In chronic kidney disease (CKD), dysbiotic intestinal microflora has been reported with an increase in pathogenic flora compared to symbiotic flora. An enhanced permeability of the intestinal barrier, allowing the passage of endotoxins and other bacterial products to the blood, has also been shown in CKD. By fermenting undigested products that reach the colon, the intestinal microflora produce indoles, phenols and amines, among others, that are absorbed by the host, accumulate in CKD and have harmful effects on the body. These gut-derived uraemic toxins and the increased permeability of the intestinal barrier in CKD have been associated with increased inflammation and oxidative stress and have been involved in various CKD-related complications, including cardiovascular disease, anaemia, mineral metabolism disorders or the progression of CKD. The use of prebiotics, probiotics or synbiotics, among other approaches, could improve the dysbiosis and/or the increased permeability of the intestinal barrier in CKD.

This article describes the situation of the intestinal microflora in CKD, the alteration of the intestinal barrier and its clinical consequences, the harmful effects of intestinal flora-derived uraemic toxins, and possible therapeutic options to improve this dysbiosis and reduce CKD-related complications.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

¿Qué son la microbiota y el microbioma?

Desde Hipócrates (400 años A.C.) que estableció que «la muerte asienta en los intestinos» es bien conocida su influencia en la salud del ser humano.

Se denomina microbiota a los gérmenes que habitan en nuestro organismo y a sus genomas colectivos, microbioma. Más de 100 trillones de gérmenes (10^{14}) cohabitan con nosotros a lo largo de la vida, lo que representa 10 veces el número de células que conforman nuestro organismo y constituyen 1,5-2 kg de nuestro peso^{1,2}. La concentración de gérmenes en el tracto digestivo se incrementa gradualmente desde el estómago hasta el colon, en donde alcanzan la mayor concentración (de hasta 10^{11} microorganismos/g de heces) y diversidad. Es por ello por lo que la microbiota intestinal juega un papel relevante en procesos metabólicos, nutricionales, fisiológicos e inmunológicos, y constituye un verdadero ecosistema³. El microbioma humano constituye un segundo genoma, con más de 3 millones de genes (100 veces más genes que el propio genoma humano) y es objeto de investigación por el Human Microbiome Project Consortium⁴⁻⁶.

Originalmente, la microbiota intestinal se conforma a través de la placenta, en donde anidan bajos niveles de gérmenes no patógenos especialmente firmicutes, bacteroidetes y *Fusobacteria* phyla. En los primeros años de vida, la alimentación, tipo de parto, higiene y uso de antibióticos condicionan la formación del microbioma intestinal^{7,8}. Diferentes especies de gérmenes colonizan y se originan en los distintos eventos (tabla 1).

La microbiota intestinal se establece en los primeros 2-3 años de vida como un ecosistema dinámico, dominado por las

Tabla 1 – Microflora intestinal en relación con eventos perinatales^{4,5}

Exposición	Flora intestinal
Canal vaginal	<i>Bifidobacterium</i> , bacteroides, <i>Lactobacillus</i> , prevotella, enterococos, estreptococos, Clostridiaceae
Parto por cesárea	<i>Staphylococcus</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Propionibacterium</i> . Menor cantidad de <i>Bifidobacterium</i> y bacteroides
Lactancia materna	<i>Bifidobacterium</i> , bacteroides, <i>Lactobacillus</i> , clostridia, actinobacterias y firmicutes
Lactancia artificial	Bacteroides, clostridia, Enterobacteriaceae

bifidobacterias, y su composición va aumentando en riqueza y diversidad hasta alcanzar su máxima complejidad en la edad adulta, cuando las especies dominantes son bacteroidetes, firmicutes y actinobacterias⁹⁻¹¹.

La comunidad bacteriana asentada en el intestino es, pues, una combinación de diferentes tipos y cantidades de bacterias y se han identificado 3 grupos diferentes de microbiota o enterotipos en el ser humano¹². La composición filogenética de la microflora intestinal tiende a ser similar entre individuos de la misma región, pertenecientes a la misma familia y entre los que tienen una dieta similar, la cual juega un papel relevante en su composición^{13,14}.

Los hábitos dietéticos afectan la composición de la microbiota intestinal. Dado que la microbiota está en contacto con un importante número de células neurales y de células inmunológicas, dirige la maduración del sistema inmune en la infancia y contribuye al mantenimiento de su homeostasis durante la vida². Los polisacáridos complejos, que no son digeridos por las enzimas del intestino delgado, son metabolizados

por la microflora del colon. Estos polisacáridos son degradados y fermentados en el intestino grueso y convertidos en ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y gases (CO_2 y H_2). Un alto contenido intestinal de fructosa promueve la formación de butirato a través de las bacterias productoras. La suplementación de la dieta con polisacáridos específicos puede promover el crecimiento de gérmenes «saludables» (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*), la producción de AGCC y puede disminuir el pH intestinal con el objeto de inhibir el crecimiento de gérmenes patógenos^{15,16}.

En el proceso de envejecimiento se produce un daño progresivo en la morfología y función de los diferentes sistemas y la microbiota se vuelve menos diversa y más dinámica, caracterizada por la predominancia de bacteroides sobre firmicutes, con aumento de *Protobacteria spp.* y disminución de *Bifidobacterium*, evidenciado mediante técnicas de rARN y que ha sido analizado en el estudio ELDERMET¹⁷⁻¹⁹. Los mayores cambios de la microbiota se encontraron en el colon en personas mayores de 60 años. El significado de estos cambios no ha sido aclarado todavía²⁰.

Bacterias fecales como, *E. coli*, que se divide cada 20 min, son altamente adaptativas genéticamente, sobreviven siempre incluso aunque su huésped envejezca. Sin esta plasticidad, los humanos probablemente no habríamos sido capaces de afrontar los cambios en el estilo de vida y los hábitos dietéticos, como evidencia la transición desde el Paleolítico hasta los hábitos dietéticos de las sociedades occidentales²¹.

Funcionalmente, la microbiota intestinal aporta nutrientes y energía al organismo a través de la fermentación en el intestino grueso de los alimentos no digeribles. Los productos de fermentación más relevantes derivados de la fermentación son los AGCC, que sirven como fuente de energía a células intestinales y bacterias, y contribuyen en el gasto energético, la saciedad y la homeostasis de la glucosa²². Otras funciones de la microbiota intestinal relevantes son la síntesis endógena de ciertas vitaminas y aminoácidos, el metabolismo de los ácidos biliares, o el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal, que protegen al huésped frente a gérmenes patógenos.

Así pues, la microbiota intestinal está implicada en la maduración del sistema inmune en la infancia y contribuye al mantenimiento de su homeostasis a lo largo de la vida²³.

Microbiota intestinal en la enfermedad renal crónica

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

Todo ello contribuye a la inflamación sistémica y a la acumulación de toxinas urémicas absorbidas en el intestino y que se eliminan por el riñón, que pueden jugar un papel central en la fisiopatología de la aterosclerosis, así como en otras

Tabla 2 – Cambios de la microbiota intestinal en la ERC

Tracto intestinal	Normal	ERC/ERCA
Estómago	<i>Lactobacillus</i> <i>Helicobacter</i>	Sin cambios
Duodeno	Estafilococo Estreptococo Lactococos	Aumentado
Yeyuno	Enterococo Estreptococo <i>Lactobacillus</i>	Aumentado
Íleon	<i>Enterobacteriaceae</i> Bacteroides <i>Clostridium</i> Fragmentos bacterianos	Aumentado
Colon	Firmicutes Bacteroides Actinobacteria Proteus <i>Clostridium</i> Lactobacilos <i>Prevotellaceae</i> <i>Fusobacterium</i> TM7	Aumento de: Protobacteria, enterobacteria, <i>E. coli</i> , acinetobacter, <i>Proteus spp.</i> Disminución de: <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium spp.</i> Sobrecrecimiento de aeróbicos de al menos 100 veces Aumento de <i>Clostridium perfringens</i>
ERC: enfermedad renal crónica; ERCA: enfermedad renal crónica avanzada.		

complicaciones asociadas a la ERC²⁴⁻²⁷, como se revisa más adelante.

Los pacientes con ERC están polimedicados. Algunos fármacos frecuentemente prescritos a estos pacientes pueden alterar la microflora intestinal, especialmente los antibióticos^{28,29}, pero también otros que pueden enlentecer el tránsito intestinal, captores del fósforo, resinas de intercambio iónico³⁰, o los suplementos de hierro, cuyo impacto sobre la microflora no es bien conocido^{31,32}.

Alteración de la barrera intestinal en la enfermedad renal crónica

La alteración de la barrera intestinal y un aumento de la permeabilidad intestinal es común en la ERC (tabla 2).

El aumento de los niveles de urea y la expansión de bacterias con ureasa aumentan la producción de amonio en la luz intestinal e inducen cambios del pH intestinal, alterando la permeabilidad de la mucosa intestinal al afectar a las *tight junctions* del enterocito. Vaziri et al. han demostrado un descenso marcado de las proteínas de las *tight junctions* claudina-1, ocludina y proteína ZO1 en la mucosa colónica en la ERC, la cual se asocia a una infiltración de leucocitos mononucleares en la lámina propia y un marcado engrosamiento de la pared del colon³³. Histológicamente existe evidencia de una inflamación crónica en el tracto intestinal que incluye esofagitis, gastritis, etc.^{33,34}.

La presencia de edema e hipervolemia frecuentes en la ERC pueden agravar la disfunción de la barrera intestinal

en los enfermos con ERC, hemodiálisis y diálisis peritoneal. Además, la excesiva ultrafiltración y los episodios de hipotensión durante la hemodiálisis pueden ocasionar episodios de isquemia intestinal transitoria y aumentar la permeabilidad de la barrera intestinal y, con ello, favorecer el paso de endotoxinas³³.

En pacientes trasplantados renales, la investigación de la microbiota intestinal está en sus albores. Se sabe que los procesos inflamatorios, como el tiempo de isquemia, la enfermedad de base y los fármacos inmunosupresores, pueden tener un papel relevante en la alteración de la barrera intestinal^{35,36}.

La microflora intestinal como causa de inflamación en la enfermedad renal crónica

La ERC, al disminuir el aclaramiento de citocinas proinflamatorias, se asocia al desarrollo de estrés oxidativo e inflamación, factores contribuyentes a la progresión de la enfermedad y a sus complicaciones, incluyendo la enfermedad cardiovascular, caquexia y anemia, entre otras. El estrés oxidativo y la inflamación crónica estimulan el factor de transcripción NF- κ B, que es el regulador clave de las citocinas proinflamatorias y quimiocinas que promueven la inflamación. El aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal en los pacientes con ERC favorece la translocación de productos bacterianos de origen intestinal, como lo demuestra la presencia de fragmentos de ADN de gérmenes patógenos (aerobios y anaerobios) de origen intestinal circulantes, tanto en pacientes con ERC como en tratamiento sustitutivo renal³⁷⁻³⁹. El aumento de los productos bacterianos de origen intestinal circulantes activa la inmunidad innata, favorece el estado inflamatorio asociado a la ERC, aumenta la incidencia de enfermedad cardiovascular y la mortalidad⁴⁰⁻⁴².

Microbiota y toxinas urémicas derivadas del intestino en la enfermedad renal crónica

Generación intestinal de toxinas urémicas

El origen de las toxinas urémicas en la ERC es múltiple. Cada vez se reconoce más la importancia de las toxinas generadas por el metabolismo microbiano intestinal⁴³. Aproximadamente 10 g de proteínas alcanzan el colon diariamente, donde son degradadas por las bacterias intestinales a metabolitos como amonio, aminas, tioles, fenoles e indoles. Estos productos de la fermentación en colon son eliminados por las heces, aunque una parte son absorbidos y son eliminados por el riñón, por lo que se acumulan en la ERC⁴⁴. Entre las toxinas urémicas derivadas de la microflora intestinal en la ERC están:

Fenoles e indoles: *p*-cresol e indoxil sulfato. De los fenoles destacan el *p*-cresol, *p*-cresil sulfato (PCS), *p*-cresil glucurónido, el ácido fenilacético, fenil sulfato y fenol⁴⁵.

- ***p*-cresol/*p*-cresil sulfato:** productos del metabolismo de la fenilalanina y la tirosina por bacterias anaerobias intestinales. El *p*-cresol es conjugado en la pared intestinal a PCS y a *p*-cresil glucurónido en el hígado. El PCS es el principal metabolito circulante del *p*-cresol⁴⁶.
- **Fenol:** procede fundamentalmente de la ingesta, del catabolismo de la tirosina por las bacterias intestinales, así como del consumo de tabaco.

- **Ácido fenilacético:** es el resultado de la degradación de la fenilalanina.

Entre los indoles destacan el indoxil sulfato (IS) y el ácido indolacético⁴⁵. Ambos se originan de la degradación del triptófano por bacterias intestinales y posteriormente son sulfatados en el hígado a IS. Los indoles y fenoles son toxinas urémicas unidas a proteínas⁴⁷.

Aminas y poliaminas: las aminas y poliaminas son generadas por el metabolismo microbiano intestinal. Una amina clínicamente relevante y de creciente interés es la trimetilamina N-óxido (TMAO). La TMAO se produce por el metabolismo intestinal de aminas cuaternarias, como colina/fosfatidilcolina, betaína o L-carnitina. La L-carnitina, presente en las carnes rojas, también induce la formación de TMAO y se asocia con un incremento de la enfermedad cardiovascular⁴⁸. Las fuentes de TMAO en la dieta son las carnes rojas, carnes en general, yema de huevo, hígado, productos lácteos y pescados de agua salada. En la ERC se acumula TMAO y sus niveles se relacionan con el filtrado glomerular, pero su unión a proteínas es baja, y se elimina bien mediante la diálisis.

Las poliaminas son cationes orgánicos entre los que se incluyen la cadaverina, espermina, espermidina y putrescina. Proceden de la decarboxilación de la L-arginina, L-ornitina o lisina en el intestino. En la ERC, la putrescina, espermidina y espermina están aumentadas en suero⁴⁹. Se ha demostrado que estas moléculas interactúan con la insulina y las lipoproteínas, y contribuyen, con otros factores de comorbilidad de la ERC tales como la hipertrigliceridemia, a acelerar la aterosclerosis⁵⁰.

Consecuencias biológicas y clínicas de la acumulación de toxinas urémicas

Las toxinas urémicas mencionadas se han asociado con efectos biológicos deletéreos en diferentes tejidos y estirpes celulares^{51,52} (tabla 3), así como con un aumento del riesgo de progresión de la ERC o de la morbilidad.

- a) **Progresión de la ERC:** tanto el IS como el PCS se relacionan con el desarrollo de fibrosis, el deterioro de la función renal y la progresión de la enfermedad^{52,53}. También se han descrito sus efectos deletéreos sobre la célula tubular renal en estudios *in vitro*⁵⁴. En un estudio prospectivo en pacientes con ERC estadios 1-5 se confirmó el papel predictivo de ambas moléculas en la progresión de la enfermedad⁵⁵. En animales de experimentación, una dieta rica en colina o TMAO induce una progresiva fibrosis tubulointersticial y disfunción renal⁵⁶.
- b) **Complicaciones cardiovasculares:** el IS se asocia a daño endotelial, rigidez arterial y calcificación aórtica en la ERC⁵⁷. En hemodiálisis se asocia a aterosclerosis⁵⁸ y con disfunción endotelial⁵⁹ tiene efecto profibrótico cardíaco, favorece la hipertrofia de los miocardiocitos⁶⁰ y es un factor predisponente de fibrilación auricular⁶¹. Similares resultados se han descrito respecto al PCS a nivel vascular⁶², que es predictor de riesgo cardiovascular en la ERC^{63,64}. PCS e IS se han asociado con enfermedad vascular periférica y trombosis del acceso vascular en hemodiálisis⁶⁵. Un reciente metaanálisis confirma la relación de estas moléculas con el riesgo cardiovascular en la ERC⁶⁶.

Tabla 3 – Efectos de las diferentes toxinas urémicas a nivel celular y tisular

Órgano/tejido	Toxina	Efecto
Endotelio	IS	Aumento de la senescencia
	IS y PCS	Inducción de ROS y disminución de la producción de NO
	PCS	Aumento de la expresión de ICAM-1, MCP-1 y factor tisular
	IAA	Aumento de la adhesión de leucocitos al endotelio
		Inhibición de la proliferación, viabilidad y reparación
		Aumento de la liberación de micropartículas endoteliales
		Aumento de la permeabilidad endotelial
Fibra muscular lisa vascular	IS	Aumento de ROS e inflamación y expresión de factor tisular
	FAA	Apoptosis de progenitores de células endoteliales
		Aumento de la proliferación
Vasos	IS	Aumento de la producción de factor tisular
	IS y PCS	Aumento de ROS y expresión de proteínas osteoblásticas
	TMAO	Aumento de la producción de ROS
Leucocitos	IS	Aumento de la calcificación y rigidez aórticas, expresión de marcadores osteoblásticos y OAT
	IS y PCS	Aumento de la senescencia celular
	TMAO	Aumenta el «rolling» y adhesión de leucocitos al vaso
		Acelera la aterosclerosis
Células cardíacas	PCS	Activación del «oxidative burst»
	IS	Aumento de la adhesión al endotelio
	IS e IAA	Aumento de expresión de factor tisular en c. mononucleares
	TMAO	Aumento de la expresión de receptores scavenger en macrófagos
Corazón Células tubulares renales	IS	Hipertrofia de los cardiomiocitos, producción de colágeno por miofibroblastos e inflamación
	IS	Hipertrofia miocárdica, fibrosis cardíaca y estrés oxidativo
	PCS e IS	Activación de RAS, transición epitelio mesenquimal y fibrosis
	PCS	Aumento expresión de genes proinflamatorios y citocinas
	IS	Aumento de la metilación del gen de klotho y fibrosis
	IS e IAA	Aumento del daño tubular
	PCS, IS, IAA	Aumento de la expresión de MCP-1, ICAM-1, TGF- β y Smad3
		Aumento del estrés oxidativo, inhibición de la proliferación, aumento de expresión de PAI-1 y activación de NF- κ B
		Disminución de la viabilidad celular
		Aumento de la fibrosis y expresión de angiotensinógeno
Riñón	IS	Disminución de la expresión de klotho y aumento de la senescencia
	IAA	Aumento de glomerulosclerosis
	TMAO	Aumento de la infiltración de monocitos
		Aumento de la esclerosis glomerular y fibrosis intersticial
Adipocitos	PCS e IS	Aumento de fibrosis tubulointersticial y depósito de colágeno
Osteoclastos	IS	Aumento de la resistencia a la insulina
Osteoblastos	IS	Alteración de la diferenciación y función
	PCS e IS	Disminución de la viabilidad celular y proliferación celular y aumento de la producción de ROS
	IS	Disminuye la expresión del receptor de PTH
	FAA	Promueve la apoptosis
		Inhibe la proliferación y diferenciación

Fuente: Modificado y ampliado de Biagi et al.¹⁷.

FAA: ácido fenilacético; IAA: ácido indol acético; IS: indoxilsulfato; OAT: transportadores de ácidos orgánicos; PC: p-cresol; PCS: p-cresil sulfato; PTH: parathormona; RAS: sistema renina- angiotensina; ROS: radicales libres de oxígeno; TMAO: trimetilamina N-óxido.

Asimismo, el ácido indolacético se asocia con marcadores de estrés oxidativo y de inflamación, y es un predictor de mortalidad y eventos cardiovasculares en la ERC⁶⁷.

Niveles elevados de TMAO son predictores de la carga aterosclerótica coronaria⁵⁶ y de mortalidad en pacientes con ERC^{68,69}, aunque no en todos los estudios⁷⁰.

- c) **Anemia:** El IS se ha relacionado con la anemia del paciente renal al interferir con la adecuada producción de eritropoyetina^{71,72} y aumenta la eritropoyetina (muerte celular programada de los hematíes)⁷³. Las poliaminas se relacionan con la anemia del paciente renal, pues tienen, entre

otras, una acción intraeritrocitaria⁷⁴ y están relacionadas negativamente con la eritropoyesis, e inhiben la actividad de la eritropoyetina.

- d) **Alteraciones del metabolismo óseo-mineral:** el IS tiene efectos negativos en la formación ósea al promover el estrés oxidativo en los osteoblastos e inducir resistencia a la PTH, con el desarrollo de un hueso adinámico⁷⁵. Existe una correlación positiva entre niveles de FGF-23 e IS séricos, poniendo en relación estas moléculas con la osteodistrofia del paciente urémico⁷⁶. Asimismo, se ha observado un menor remodelado óseo en ratas urémicas con mayor IS después de la paratiroidectomía⁷⁷.

- e) **Resistencia a la insulina:** los pacientes con ERC, además de tener un descenso en el catabolismo de la insulina, presentan con frecuencia resistencia a la insulina, la cual se asocia a un aumento del riesgo de mortalidad, y algunas toxinas urémicas pueden ser las responsables⁷⁸.

Prevención y tratamiento de la disbiosis

En los últimos años existe un interés creciente por restablecer la simbiosis de la microflora intestinal en la ERC a fin de reducir la generación de toxinas urémicas, el estrés oxidativo y la inflamación⁷⁹.

- a) **Dieta rica en fibra:** una dieta rica en fibra aumenta la producción de AGCC, que proporcionan energía a la flora intestinal y permite que los aminoácidos que llegan al colon se incorporen a las proteínas bacterianas y sean excretados, en lugar de ser fermentados a solutos urémicos; además, los AGCC son utilizados como sustrato por la mucosa intestinal y mantienen su funcionalidad e integridad. La fibra aumenta el tránsito intestinal, reduciendo el tiempo de fermentación de los aminoácidos y mejora la composición de la microflora, reduciendo la producción de solutos indeseables. En pacientes con ERC existe una relación directa entre el cociente proteína/fibra de la dieta y los niveles de PCS e IS, por lo que una dieta con un índice proteína/fibra menor

podría ser beneficiosa⁸⁰. En sujetos sanos, una dieta vegetariana vs. una omnívora reduce la generación de IS o PCS, lo que se relacionó con la mayor ingesta de fibra y menor de proteína de la primera⁸¹. Una dieta muy baja en proteínas (0,3 g/kg peso/día) suplementada con cetoanálogos de aminoácidos también reduce los niveles de IS en pacientes con ERC⁸².

Recientemente se han explorado diversas intervenciones terapéuticas a fin de mejorar la disbiosis de la microflora intestinal, reducir la absorción de toxinas urémicas o el paso de endotoxinas desde la luz intestinal.

- b) **Prebióticos, probióticos y simbióticos:** la generación de toxinas urémicas podría reducirse incrementando selectivamente las bacterias sacarolíticas (que digieren la fibra de la dieta) y reduciendo las bacterias proteolíticas (fermentadoras de proteínas y aminoácidos) en el colon. El principal regulador del metabolismo de las bacterias del colon es la disponibilidad de nutrientes y, específicamente, la tasa de hidratos de carbono fermentables vs. nitrógeno.

Los prebióticos son componentes alimentarios no digeribles que, fermentando selectivamente, permiten cambios específicos en la composición o actividad en la microflora gastrointestinal que confiere beneficios a la salud y bienestar del huésped. Los probióticos estimulan el crecimiento o la actividad de una o de un número limitado de bacterias en el colon, pueden aumentar la tasa de hidratos de

Tabla 4 – Estudios clínicos con probióticos en pacientes con ERC y sus efectos

Autor y año	Probiótico	Tipo de estudio	Resultados
Hida et al., 1996 ¹⁰⁸	Lebenin	Observacional, pacientes en HD (n = 25), 4 semanas	↓ indican en heces y suero ↓ p-cresol en heces
Simenhoff et al., 1996 ⁸⁹	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Observacional, pacientes en HD (n = 8)	↓ dimetilamina ↓ nitrosodimetilamina
Takayama et al., 2003 ⁹⁰	<i>Bifidobacterium longum</i> JCM008	No aleatorizado, controlado con placebo. Pacientes en HD (n = 22), 5 semanas	↓ indoxilsulfato
Ando et al., 2003 ⁹¹	<i>Bifidobacterium longum</i>	Observacional pacientes con ERC (n = 27), 6 meses	Reducción de la progresión de la ERC en pacientes con Cr ≥ 4 mg/dl o P ≥ 4 mg/dl
Taki et al., 2005 ⁹²	<i>Bifidobacterium longum</i>	No aleatorizado, controlado con placebo. Pacientes HD (n = 27), 12 semanas	↓ indoxilsulfato, homocisteína y triglicéridos
Ranganathan et al., 2009 ⁹³	<i>Lactobacillus acidophilus</i> KB31, <i>Streptococcus thermophilus</i> KB27, <i>Bifidobacterium longum</i> KB35	Aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado con placebo. Pacientes con ERC 3-4 (n = 16), 6 meses	↓ BUN ↓ ácido úrico ↑ calidad de vida
Ranganathan et al., 2010 ⁹⁴	<i>Lactobacillus acidophilus</i> KB31, <i>Streptococcus thermophilus</i> KB27, <i>Bifidobacterium longum</i> KB35	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado con placebo. Pacientes con ERC 3-4 (n = 46), 6 meses	↓ BUN ↑ calidad de vida Seguro
Miranda Alatríste et al., 2014 ⁹⁵	<i>Lactobacillus casei shirota</i>	Aleatorizado, controlado con placebo, pacientes con ERC 3-4 (n = 30), 8 semanas	↓ Urea
Wang et al., 2015 ⁹⁶	<i>Bifidobacterium bifidum</i> A218, <i>Bifidobacterium catenulatum</i> A302, <i>Bifidobacterium longum</i> A101, <i>Lactobacillus plantarum</i> A87	Aleatorizado, doble-cego, controlado con placebo, pacientes en DP (n = 39), 6 meses	↓ TNF-α, IL-5, IL-6 y endotoxina ↑ IL-10 Preservación de la función renal residual
Natarajan et al., 2014 ⁹⁷	Renadyl	Aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado con placebo, pacientes en HD, (n = 22), 8 semanas	Sin cambios en la calidad de vida Tendencia a reducción de indoxil glucurónico, PCR y recuento leucocitario

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

carbono fermentables vs. nitrógeno, e incluyen la inulina, fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, etc. La inulina enriquecida con oligofructosa reduce la generación de PCS y sus concentraciones séricas en pacientes en hemodiálisis, pero no tiene efectos sobre IS⁸³. El almidón resistente reduce los niveles de IS en pacientes en hemodiálisis y reduce no significativamente el PCS⁸⁴. En un modelo de ERC en ratas, una dieta rica en almidón resistente a la amilasa retrasaba la progresión de la ERC y atenuaba el estrés oxidativo y la inflamación⁸⁵. Actualmente un ensayo clínico, aleatorizado, cruzado, doble ciego, en fase 2 analiza el efecto de la suplementación de arabinoxilanoligosacáridos en pacientes con ERC estadios 3b-4 sobre los niveles plasmáticos de PCS y derivados del indol, sobre su excreción urinaria y la resistencia a la insulina⁸⁶.

Los probióticos se definen como «microorganismos vivos» que cuando se administran en cantidades adecuadas proporcionan un beneficio para la salud del huésped. Una reciente revisión evalúa los posibles beneficios de los probióticos en general y especialmente en la ERC⁸⁷. La eficacia de los probióticos para disminuir los niveles de toxinas urémicas y retrasar la progresión de la ERC ha sido investigada en modelos *in vitro*, modelos animales y en pacientes

con ERC. Sin embargo, no existen hasta la fecha estudios de intervención de calidad a gran escala y sobre eventos clínicos que avalen su uso generalizado. Solo existen pequeños estudios que observan una disminución de los niveles de toxinas urémicas en su mayoría^{88,92-95}, aunque no en todos⁹⁷. La administración de *Bifidobacterium longum* en cápsula entérica a pacientes con ERC tuvo mínimos efectos sobre la progresión de la enfermedad en pacientes con ERC⁹¹. Sin embargo, un ensayo aleatorizado, doble ciego en pacientes en diálisis peritoneal observó una reducción significativa de los niveles de endotoxinas y citocinas proinflamatorias en suero, un aumento en los niveles séricos de IL-10, y la preservación de la función renal residual tras 6 meses de tratamiento con un probiótico⁹⁶ (tabla 4). Los simbióticos son suplementos de probióticos combinados con prebióticos. En pacientes en hemodiálisis el tratamiento con un simbiótico disminuyó los niveles de PCS, pero no los de IS⁹⁸, lo que fue confirmado en otro estudio¹⁰². Otro estudio observó un retraso en la progresión de la ERC con el tratamiento con un simbiótico¹⁰⁰, mientras otro estudio no observó una mejoría significativa de los marcadores de inflamación¹⁰³. Finalmente, un estudio aleatorizado, doble ciego, cruzado, en pacientes con

Tabla 5 – Estudios clínicos con simbióticos en pacientes con ERC y sus efectos

Autor y año	Simbiótico	Estudio	Resultados
Nakabayashi et al., 2010 ⁹⁸	<i>Lactobacillus casei shirota</i> , <i>Bifidobacterium breve yakult</i> y galactooligosacáridos	Observacional, pacientes en HD, (n = 9), 4 semanas	↓ p-cresol en plasma Normalización del hábito intestinal Asociación de p-cresol y estreñimiento
Ogawa et al., 2012 ⁹⁹	<i>Bifidobacterium longum</i> JBL01 y oligosacáridos	Observacional, pacientes en HD (n = 15). Grupo control pacientes en HD (n = 16), 4 semanas	↓ niveles de P que volvieron al nivel basal 2 semanas después
Pavan et al., 2014 ¹⁰⁰	Probiótico y prebiótico	Prospectivo, abierto, aleatorizado, controlado con placebo. Pacientes con ERC 3-5 (n = 24), 12 meses	Reducción de la progresión de la ERC
Cruz-Mora et al., 2014 ¹⁰¹	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> e inulina	Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo. Pacientes en HD, (n = 18), 2 meses	↑ bifidobacterias en heces ↓ lactobacilos en heces (en los 2 grupos) Mejoría de los síntomas GI
Guida et al., 2014 ¹⁰²	<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei subsp. rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus gasseri</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>Lactobacillus sporogenes</i> y <i>Streptococcus thermophilus</i> + inulina y almidón de tapioca resistente	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Pacientes con ERC 3-4 (n = 30), 4 semanas	↓ p-cresol en plasma Sin cambios en los síntomas GI
Viramontes-Horner et al., 2015 ¹⁰³	<i>Lactobacillus acidophilus</i> y <i>Bifidobacterium lactis</i> + prebiótico (inulina)	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Pacientes en HD (n = 42), 2 meses	Tendencia a disminuir los niveles de PCR y TNF-α. Mejora de la sintomatología GI
Rossi et al., 2014 ¹⁰⁴	<i>Lactobacillus</i> , bifidobacteria y <i>Streptococcus genera</i> + inulina, fructooligosacáridos y galactooligosacáridos	Aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado con placebo. Pacientes con ERC 4-5, 6 semanas con un lavado de 4 semanas	Disminución de PCS, descenso NS de IS Aumento de bifidobacterias y descenso de ruminocáceas en heces. Sin cambios en marcadores de estrés oxidativo ni inflamación y discreto aumento de albuminuria

ERC: enfermedad renal crónica; GI: gastrointestinal; HD: hemodiálisis; NO: no significativo; P: fósforo; PCR: proteína C reactiva; PCS: p-cresil sulfato.

ERC¹⁰⁴ demostró una reducción de los niveles de PCS, un descenso no significativo de IS y un aumento de bifidobacterias y reducción de rumicocáceas en heces, pero sin cambios en marcadores de inflamación, estrés oxidativo ni endotoxinas; aunque se observó un discreto aumento de la albuminuria (tabla 5).

Una de las principales limitaciones de la terapia con probióticos o simbióticos es que ningún estudio ha demostrado todavía la supervivencia sostenida de los probióticos en el colon disbiótico de los pacientes con ERC. Tampoco hay estudios que hayan evaluado el efecto de estos tratamientos sobre los niveles de TMAO en esta población. En la elección de probióticos debe considerarse la contribución de bacterias que poseen ureasa, ya que pueden incrementar la generación de amonio intestinal, que puede dañar las *tight-junctions* epiteliales, aumentando la permeabilidad intestinal al paso de endotoxinas desde la luz intestinal^{33,34}.

- c) *Terapias adsorbtivas*: el uso de sorbentes orales podría disminuir las toxinas urémicas o endotoxinas circulante de origen intestinal. El sorbente oral AST-120 disminuye los niveles de IS de forma dosis-dependiente¹⁰⁵. Además, se ha descrito una reducción de los niveles de IS, PCS o fenil sulfato y de estrés oxidativo en pacientes en hemodiálisis¹⁰⁶. Otros autores han descrito que la administración de AST-120 mejora la respuesta eritropoyética a CERA¹⁰⁷. El AST-120 mejora la disfunción de la barrera intestinal y disminuye los niveles plasmáticos de endotoxinas, marcadores de inflamación y estrés oxidativo en un modelo de ERC en ratas¹⁰⁸.

Aunque pequeños estudios aleatorizados y controlados en animales de experimentación y estudios retrospectivos en pacientes han señalado un efecto nefroprotector de AST-120, (revisado por Schulman et al.¹⁰⁹), un gran ensayo aleatorizado y controlado posterior en pacientes con ERC no lo pudo confirmar¹⁰⁹. Este estudio tenía algunas limitaciones metodológicas, pero también planteaba la posibilidad de que el objetivo de tratar unas toxinas urémicas específicas pudiera no ser suficiente. Sin embargo, otro estudio retrospectivo sobre los efectos a largo plazo de AST-120 en pacientes con ERC estadios 3-5 objetivó una disminución del riesgo de progresión a diálisis, de mortalidad, de eventos cardíacos y de accidente vascular vs. aquellos pacientes que no lo recibieron¹¹⁰.

Aunque se ha descrito un efecto beneficioso de sevelamer sobre IS y PCS en estudios *in vitro*, estudios *in vivo* en ratones o pacientes no han demostrado una reducción en los niveles de estas toxinas urémicas¹¹¹. Sin embargo, sevelamer sí reduce los niveles de endotoxinas y la inflamación sistémica en pacientes en hemodiálisis^{112,113}.

Conceptos clave

1. En la ERC existe una disbiosis de la microflora intestinal.
2. La microflora intestinal genera toxinas urémicas que son absorbidas y se acumulan en la ERC, las cuales se asocian con un aumento del estrés oxidativo y la inflamación.
3. En la ERC existe un aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal que permite el paso a la circulación sistémica de endotoxinas y otros productos bacterianos que agravan el estado inflamatorio de la ERC.

4. Cambios en la composición de la dieta podrían mejorar la disbiosis de la microflora en la ERC, reducir los niveles de toxinas urémicas o restaurar la permeabilidad de la mucosa intestinal en pacientes con ERC.
5. El uso de probióticos, prebióticos o simbióticos abre una alternativa en el tratamiento de la disbiosis intestinal asociada a la ERC, y puede jugar un papel en el enlentecimiento de la progresión de la ERC y en la prevención de complicaciones relevantes asociadas, como la mortalidad y el riesgo cardiovascular

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado con becas del Fondo de Investigaciones Sanitarias (PI16/01298) y de la Sociedad Madrileña de Nefrología y REDinREN.

BIBLIOGRAFÍA

1. Palmer C, Bick EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5:e 177.
2. Tojo R, Suarez A, Clemente MG, de los Reyes Gavilán C, Margolles A, Gueimonde M, et al. Intestinal microbiota in health and disease: Role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J Gastroenterol.* 2014;20:15163-76.
3. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006;7:688-93.
4. Hacquard S, Garrido-Oter R, Gonzalez A, Spaepen S, Ackermann G, Lebeis S, et al. Microbiota and host nutrition across plant and animal kingdoms. *Cell Host Microbe.* 2015;17:603-16.
5. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, Abubucker S, Badger JH, on behalf of the Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2013;486:207-14.
6. Gevers D, Knight R, Petrosino JF, Huang K, McGuire AL, Birren BW, et al. The Human Microbiome Project: A community resource for the healthy human microbiome. *PLoS Biol.* 2012;10(8):e1001377.
7. Meropol SB, Edwards A. Development of the infant intestinal microbiome: A bird's eye view of a complex process. *Birth Defects Res.* 2015;105:228-39.
8. Marques TM, Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Ryan CA, Stanton C. Programming infant gut microbiota: Influence of dietary and environmental factors. *Curr Opin Biotechnol.* 2010;21:149-56.
9. Scholtens PA, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Kno J. The early settlers: Intestinal microbiology in early life. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2012;3:425-47.
10. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108 Suppl.1:4578-85.
11. Rajilic-Stojanovic M, Heilig HG, Molenaar D, Kajander K, Surakka A, Smidt H, et al. Development and application of the human intestinal tract chip, a phylogenetic microarray: Analysis of universally conserved phylotypes in the

- abundant microbiota of young and elderly adults. *Environ Microbiol.* 2009;11:1736-51.
12. Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: Who is out there and what they do? *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;2:104.
 13. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473:174-80.
 14. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature.* 2012;488:178-84.
 15. Suarez JE. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. *Nutr Hosp.* 2015;31 suppl 1:3-9.
 16. Chassard C, Lacroix C. Carbohydrates and the human microbiota. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013;16:453-60.
 17. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, et al. Through ageing, and beyond: Gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS ONE.* 2010;5:e10667.
 18. Man AL, Bertelli E, Rentini S, Regoli M, Briars G, Marini M, et al. Age-associated modifications of intestinal permeability and innate immunity in human small intestine. *Clin Sci (Lond).* 2015;129:515-27.
 19. Soenen S, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. The ageing gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Metab Care.* 2016;19:12-8.
 20. Bischoff SC. Microbiota and aging. *Curr Opin Clin Metab Care.* 2016;19:26-30.
 21. Quercia S, Candela M, Giuliani C, Turrone S, Luiselli D, Rampelli S, et al. From lifetime to evolution: Timescales of human gut microbiota adaptation. *Front Microbiol.* 2014;5:587.
 22. Cani PD, Everard A, Duparc T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13:935-40.
 23. Hevia A, Delgado S, Sánchez B, Margolles A. Molecular players involved in the interaction between beneficial bacteria and the immune system. *Front Microbiol.* 2015;6:1285.
 24. Aron-Wisniewsky JA, Clement K. The gut microbiome, diet, and links to cardiometabolic and chronic disorders. *Nature Rev Nephrol.* 2016;12(3):169-81, <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2015.191>. Epub 2015 Nov 30.
 25. Mafrá D, Lobo JC, Barros F, Koppe L, D'Varizi N, Fouque D. Role of altered intestinal microbiota in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Future Microbiol.* 2014;9:399-410.
 26. Sabatino A, Regolisti G, Brusasco I, Cabassi A, Morabito S, Fiaccadori E. Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:924-33.
 27. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int.* 2013;83:1010-6.
 28. Jemberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impact of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology.* 2010;156:3216-23.
 29. Jakobsson HE, Jemberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS ONE.* 2010;5:e9836.
 30. Wu MJ, Chang CS, Cheng CH, Chen CH, Lee WC, Hsu YH, et al. Colonic transit time in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:322-7.
 31. Kortman GA, Raffatellu M, Swinkels DW, Tjalsma H. Nutritional iron turned inside out: Intestinal stress from a gut microbial perspective. *FEMS Microbiol Rev.* 2014;38:1202-34.
 32. Weiss G. Dietary iron supplementation: A proinflammatory attack on the intestine? *Gut.* 2015;64:696-7.
 33. Vaziri ND. CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: A major link to inflammation and uremic toxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012;21:587-92.
 34. Gonçalves S, Pecoits-Filho R, Perreto, Barberato SH, Stinghen AE, Lima EG, et al. Associations between renal function, volume status and endotoxemia in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transpl.* 2006;21:2178-794.
 35. Alegre ML, Mannon RB, Mannon PJ. The microbiota, the immune system and the allograft. *Am J Transplant.* 2014;14:1236-48.
 36. Bromberg JS, Fricke WF, Brinkman CC, Simon T, Mongodin EF. Microbiota -implications for immunity and transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11:342-53.
 37. Shi K, Wang F, Jiang H, Liu H, Wei M, Wang Z, et al. Gut bacterial translocation may aggravate microinflammation in hemodialysis patients. *Dig Dis Sci.* 2014;59:2109-17.
 38. Wang F, Jiang H, Shi K, Ren Y, Zhan P, Cheng S. Gut bacterial translocation is associated with microinflammation in end-stage renal disease patients. *Nephrology (Carlton).* 2012;17:733-8.
 39. Mafrá D, Fouque D. Gut microbiota and inflammation in chronic kidney disease patients. *Clin Kidney J.* 2015;8:332-4.
 40. McIntyre CW, Harrison LE, Eldehni MT, Jefferies HJ, Szeto CC, John SG, et al. Circulating endotoxemia: A novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:133-41.
 41. Vanholder R, Glorieux G. The intestine and the kidneys: A bad marriage can be hazardous. *Clin Kidney J.* 2015;168-79.
 42. Ramenazani A, Massy ZA, Meijers B, Evenepoel P, Vanholder R, Raj DS. The gut microbiome in uremia: Potential therapeutic target. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(3):483-98, doi: 10.1053/j.ajkd.2015.09.027. Epub 2015 Nov 15.
 43. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(10):3698-703.
 44. Evenepoel P, Meijers BK, Bammens BR, Verbeke K. Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism. *Kidney Int Suppl.* 2009;(114):S12-9.
 45. Jourde-Chiche N, Dou L, Cerini C, Dignat-George F, Vanholder R, Brunet P. Protein-bound toxins- update. *Semin Dial.* 2009;22(4):334-9.
 46. Martinez AW, Recht NS, Hostetter TH, Meyer TW. Removal of P-cresol sulfate by hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(11):3430-6.
 47. Vanholder R, de Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, et al., European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int.* 2003;63(5):1934-43.
 48. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med.* 2013;19(5):576-85.
 49. Saito A, Takagi T, Chung TG, Ohta K. Serum levels of polyamines in patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1983;24 Suppl 62:S2-4.
 50. Lutz W. A uremic peptide containing polyamine: Formation and possible role in uremic hypertriglyceridemia. *Physiol Chem Phys.* 1980;12:451-6.
 51. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, Nagler EV, Glorieux G. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: A systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:1897-907.

52. Mutsaers HA, Stribos EG, Glorieux G, Vanholder R, Olinga P. Chronic kidney disease and fibrosis: The role of uremic retention solutes. *Front Med (Lausanne)*. 2015.
53. Meijers BK, Evenepoel P. The gut-kidney axis: Indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:759-61.
54. Motojima M, Hosokawa A, Yamato H, Muraki T, Yoshioka T. Uremic toxins of organic anions up-regulate PAI-1 expression by induction of NF-kappaB and free radical in proximal tubular cells. *Kidney Int*. 2003;63:1671-80.
55. Wu IW, Hsu KH, Lee CC, Sun CY, Hsu HJ, Tsai CJ, et al. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:938-47.
56. Stubbs JR, House JA, Ocque AJ, Zhang S, Johnson C, Kimber C, et al. Serum trimethylamine-N-oxide is elevated in CKD and correlates with coronary atherosclerosis burden. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(1):305-13, doi: 10.1681/ASN.2014111063. Epub 2015 Jul 30.
57. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, et al., European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(10):1551-8.
58. Raff AC, Meyer TW, Hostetter TH. New insights into uremic toxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17:560-5.
59. Faure V, Dou L, Sabatier F, Cerini C, Sampol J, Berland Y, et al. Elevation of circulating endothelial microparticles in patients with chronic renal failure. *J Thromb Haemost*. 2006;4:566-73.
60. Lekawanvijit S, Adrahtas A, Kelly DJ, Kompa AR, Wang BH, Krum H. Does indoxyl sulfate, a uraemic toxin, have direct effects on cardiac fibroblasts and myocytes? *Eur Heart J*. 2010;31(14):1771-9.
61. Aoki K, Teshima Y, Kondo H, Saito S, Fukui A, Fukunaga N, et al. Role of indoxyl sulfate as a predisposing factor for atrial fibrillation in renal dysfunction. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(10):e002023, 9.
62. Gross P, Massy ZA, Henaut L, Boudot C, Cagnard J, March C, et al. Para-cresyl sulfate acutely impairs vascular reactivity and induces vascular remodeling. *J Cell Physiol*. 2015;230:2927-35.
63. Poesen R, Viaene L, Verbeke K, Augustijns P, Bammens B, Claes K, et al. Cardiovascular disease relates to intestinal uptake of p-cresol in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2014;9:87.
64. Meijers BK, Bammens B, de Moor B, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. Free p-cresol is associated with cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2008;73:1174-80.
65. Lin CJ, Pan CF, Liu HL, Chuang CK, Jayakumar T, Wang TJ, et al. The role of protein-bound uremic toxins on peripheral artery disease and vascular access failure in patients on hemodialysis. *Atherosclerosis*. 2012;225:173-9.
66. Lin CJ, Wu V, Wu PC, Wu CJ. Meta-analysis of the associations of p-cresyl sulfate (PCS) and indoxyl sulfate (IS) with cardiovascular events and all-cause mortality in patients with chronic renal failure. *PLoS One*. 2015;14, 10:e0132589.
67. Dou L, Sallée M, Cerini C, Poitevin S, Gondouin B, Jourde-Chiche N, et al. The cardiovascular effect of the uremic solute indole-3 acetic acid. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:876-87.
68. Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, Wu Y, Buffa JA, Agatista-Boyle B, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res*. 2015;116:448-55.
69. Missailidis C, Hällqvist J, Qureshi AR, Barany P, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Serum trimethylamine-N-oxide is strongly related to renal function and predicts outcome in chronic kidney disease. *PLoS One*. 2016;11:e0141738.
70. Kaysen GA, Johansen KL, Chertow GM, Dalrymple LS, Kornak J, Grimes B, et al. Associations of trimethylamine N-oxide with nutritional and inflammatory biomarkers and cardiovascular outcomes in patients new to dialysis. *J Ren Nutr*. 2015;25:351-6.
71. Chiang CK, Tanaka T, Inagi R, Fujita T, Nangaku M. Indoxyl sulfate, a representative uremic toxin, suppresses erythropoietin production in a HIF-dependent manner. *Lab Invest*. 2011;91:1564-71.
72. Nangaku M, Mimura I, Yamaguchi J, Higashijima Y, Wada T, Tanaka T. Role of uremic toxins in erythropoiesis-stimulating agent resistance in chronic kidney disease and dialysis patients. *J Ren Nutr*. 2015;25:160-3.
73. Ahmed MS, Abed M, Voelkl J, Lang F. Triggering of suicidal erythrocyte death by uremic toxin indoxyl sulfate. *BMC Nephrol*. 2013;14:244.
74. Yoshida K, Yoneda T, Kimura S, Fujimoto K, Okajima E, Hirao Y. Polyamines as an inhibitor on erythropoiesis of hemodialysis patients by in vitro bioassay using the fetal mouse liver assay. *Ther Apher Dial*. 2006;10(3):267-72.
75. Nii-Kono T, Iwasaki Y, Uchida M, Fujieda A, Hosokawa A, Motojima M, et al. Indoxyl sulfate induces skeletal resistance to parathyroid hormone in cultured osteoblastic cells. *Kidney Int*. 2007;71:738-43.
76. Lin CJ, Pan CF, Chuang CK, Liu HL, Sun FJ, Wang TJ, et al. Association of indoxyl sulfate with fibroblast growth factor 23 in patients with advanced chronic kidney disease. *Am J Med Sci*. 2014;347:370-6.
77. Hirata J, Hirai K, Asai H, Matsumoto C, Inada M, Miyaura C, et al. Indoxyl sulfate exacerbates low bone turnover induced by parathyroidectomy in young adult rats. *Bone*. 2015;79:252-8.
78. Soulage CO, Koppe L, Fouque D. Protein-bound uremic toxins. . . new targets to prevent insulin resistance and dysmetabolism in patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2013;23(6):464-6.
79. Ramezani A, Raj DS. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:657-70.
80. Rossi M, Johnson DW, Xu H, Carrero JJ, Pascoe E, French C, et al. Dietary protein-fiber ratio associates with circulating levels of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate in chronic kidney disease patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25:860-5.
81. Patel KP, Luo FJ, Plummer NS, Hostetter TH, Meyer TW. The production of p-cresol sulfate and indoxyl sulfate in vegetarians versus omnivores. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:982-8.
82. Marzocco S, Dal Piaz F, Di Micco L, Torraca S, Sirico ML, Tartaglia D, et al. Very low protein diet reduces indoxyl sulfate levels in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2013;35(1-3):196-201.
83. Meijers BK, de Preter V, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. p-cresyl sulfate serum concentrations in haemodialysis patients are reduced by the prebiotic oligofructose enriched inulin. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:219-24.
84. Sirich TL, Plummer NS, Gardner CD, Hostetter TH, Meyer TW. Effect of increasing dietary fiber on plasma levels of colon-derived solutes in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1603-10.
85. Vaziri ND, Liu SM, Lau WL, Khazaeli M, Nazertehrani S, Farzaneh SH, et al. High amylose resistant starch diet

- ameliorates oxidative stress, inflammation, and progression of chronic kidney disease. *PLoS One*. 2014;9(12):e114881.
86. The effect of arabinoxylan-oligosaccharides (AXOS) on intestinal generation of microbial metabolites in chronic kidney disease. [consultado 20 Mar 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02141815?term=5Bj%C3%B6rn1Meijers&rank=54> 2015.
 87. Koppe L, Mafrá D, Fouque D. Probiotics and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2015;88:958–66.
 88. Hida M, Aiba Y, Sawamura S, Suzuki N, Satoh T, Koya Y. Inhibition of the accumulation of uremic toxins in the blood and their precursors in the feces after oral administration of Lebenin, a lactic acid bacteria preparation, to uremic patients undergoing hemodialysis. *Nephron*. 1996;74:349–55.
 89. Simenhoff ML, Dunn SR, Zollner GP, Fitzpatrick ME, Emery SM, Sandine WE, et al. Biomodulation of the toxic and nutritional effects of small bowel bacterial overgrowth in end-stage kidney disease using freeze-dried *Lactobacillus acidophilus*. *Miner Electrolyte Metab*. 1996;22:92–6.
 90. Takayama F, Taki K, Niwa T. Bifidobacterium in gastro-resistant seamless capsule reduces serum levels of indoxyl sulfate in patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:S142–5.
 91. Ando Y, Miyata Y, Tanba K, Saito O, Muto S, Kurosui M, et al. Effect of oral intake of an enteric capsule preparation containing *Bifidobacterium longum* on the progression of chronic renal failure. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2003;45:759–64.
 92. Taki K, Takayama F, Niwa T. Beneficial effects of Bifidobacteria in a gastroresistant seamless capsule on hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2005;15:77–80.
 93. Ranganathan N, Friedman EA, Tam P, Rao V, Ranganathan P, Dheer R. Probiotic dietary supplementation in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease: A 6-month pilot scale trial in Canada. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:1919–30.
 94. Ranganathan N, Ranganathan P, Friedman EA, Joseph A, Delano B, Goldfarb DS, et al. Pilot study of probiotic dietary supplementation for promoting healthy kidney function in patients with chronic kidney disease. *Adv Ther*. 2010;27:634–47.
 95. Miranda Alatríste PV, Urbina Arronte R, Gómez Espinosa CO, Espinosa Cuevas MÁ. Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure. *Nutr Hosp*. 2014;29:582–90.
 96. Wang I-K, Wu YY, Yang YF, Ting IW, Lin CC, Yen TH, et al. The effect of probiotics on serum levels of cytokine and endotoxin in peritoneal dialysis patients: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Benef Microbes*. 2015;6:423–30.
 97. Natarajan R, Pechenyak B, Vyas U, Ranganathan P, Weinberg A, Liang P, et al. Randomized controlled trial of strain-specific probiotic formulation (Renadyl) in dialysis patients. *Biomed Res Int*. 2014;2014:568571.
 98. Nakabayashi I, Nakamura M, Kawakami K, Ohta T, Kato I, Uchida K, et al. Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients: A preliminary study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;26:1094–8.
 99. Ogawa T, Shimada M, Nagano N, Ito K, Ando T, Shimomura Y, et al. Oral administration of *Bifidobacterium longum* in a gastro-resistant seamless capsule decreases serum phosphate levels in patients receiving haemodialysis. *Clin Kidney J*. 2012;5:373–4.
 100. Pavan M. Influence of prebiotic and probiotic supplementation on the progression of chronic kidney disease. *Minerva Urol Nephrol*. 2014.
 101. Cruz-Mora J, Martínez-Hernández NE, Martín del Campo-López F, Viramontes-Hörner D, Vizmanos-Lamotte B, Muñoz-Valle JF, et al. Effects of a symbiotic on gut microbiota in Mexican patients with end-stage renal disease. *J Ren Nutr*. 2014;24:330–5.
 102. Guida B, Germanò R, Trio R, Russo D, Memoli B, Grumetto L. Effect of short-term synbiotic treatment on plasma p-cresol levels in patients with chronic renal failure: A randomized clinical trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:1043–9.
 103. Viramontes-Hörner D, Márquez-Sandoval F, Martín-del-Campo F, Vizmanos-Lamotte B, Sandoval-Rodríguez A, Armendáriz-Borunda J, et al. Effect of a symbiotic gel (*Lactobacillus acidophilus* + *Bifidobacterium lactis* + Inulin) on presence and severity of gastrointestinal symptoms in hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2015;25:284–91.
 104. Rossi M, Johnson DW, Morrison M, Pascoe EM, Coombes JS, Forbes JM, et al. Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A randomised cross-over trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:223–31.
 105. Schulman G, Agarwal R, Acharya M, Berl T, Blumenthal S, Kopyt N. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of AST-120 (Kremezin) in patients with moderate to severe CKD. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:565–77.
 106. Yamamoto S, Kazama JJ, Omori K, Matsuo K, Takahashi Y, Kawamura K, et al. Continuous reduction of protein-bound uremic toxins with improved oxidative stress by using the oral charcoal adsorbent AST-120 in haemodialysis patients. *Sci Rep*. 2015;5:14381, doi: 10.1038/srep14381.
 107. Wu IW, Hsu KH, Sun CY, Tsai CJ, Wu MS, Lee CC. Oral adsorbent AST-120 potentiates the effect of erythropoietin-stimulating agents on Stage 5 chronic kidney disease patients: A randomized crossover study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:1719–27.
 108. Vaziri ND, Yuan J, Khazaeli M, Masuda Y, Ichii H, Liu S. Oral activated charcoal adsorbent (AST-120) ameliorates chronic kidney disease-induced intestinal epithelial barrier disruption. *Am J Nephrol*. 2013;37:518–25.
 109. Schulman G, Berl T, Beck GJ, Remuzzi G, Ritz E, Arita K, et al. Randomized placebo controlled EPPIC trials of AST-120 in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:1732–46.
 110. Sato E, Tanaka A, Oyama JI, Yamasaki A, Shimomura M, Hiwatashi A, et al. Long-term effects of AST-120 on the progression and prognosis of pre-dialysis chronic kidney disease: A 5-year retrospective study. *Heart Vessels*. 2015 [Epub ahead of print].
 111. De Smet R, Thermote F, Lameire N. Sevelamer hydrochloride adsorbs the uremic compound indoxyl sulfate. *J Am Soc Nephrol*. 2003 ASN Renal Week. Abstract F-PO-660. p. 208.
 112. Stingham AE, Gonçalves SM, Bucharles S, Branco FS, Gruber B, Hauser AB, et al. Sevelamer decreases systemic inflammation in parallel to a reduction in endotoxemia. *Blood Purif*. 2010;29:352–6.
 113. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, Donate-Correa J, Cazaña-Pérez V, García-Pérez J. Effect of phosphate binders on serum inflammatory profile, soluble CD14, and endotoxin levels in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2272–9.