

DAÑO RENAL AGUDO Y DISBIOSIS INTESTINAL

Jonathan Samuel Chávez Iñiguez^{1,2}, Luz Yareli Villegas Gutiérrez³

¹Nefrología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Guadalajara, México.

²Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud

³Nefrología, Hospital General Regional No. 46 Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, México.

La etiología más frecuente del daño renal agudo (DRA) es la sepsis, la cuál incrementa hasta 210% el riesgo de desarrollar esta complicación. En comparación con otras etiologías, el DRA asociado a sepsis presenta peor evolución clínica con una mortalidad del 49% intrahospitalaria, 45% durante su estancia en terapia intensiva, 36% a los 28 días y 64% a los 3 meses(1).

Disbiosis intestinal y DRA

Dentro de las múltiples hipótesis sobre los mecanismos de lesión en DRA, la relacionada a la intensa inflamación sistémica es una de las más conocidas. Durante este proceso, la microbiota intestinal interacciona con la sepsis y el DRA de forma independiente.

En situación no patológica, los microorganismos intestinales (firmicutes, bacteroidetes, actinobacterias, verrucomicrobia, proteobacterias) tienen como función metabolizar los componentes de la dieta a través de proteasas, galactosidasas, hexosaminidasas, triptofanasas y otras enzimas. Los carbohidratos son sometidos a un proceso de fermentación y son utilizados como fuente de energía. Contribuyen a la síntesis de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como el acetato, propionato y butirato.

Estos productos, tienen un impacto profundo en las células del túbulo renal y en el sistema inmune (2), ya que además de ser fuente de energía también sirven como moléculas de señalización.

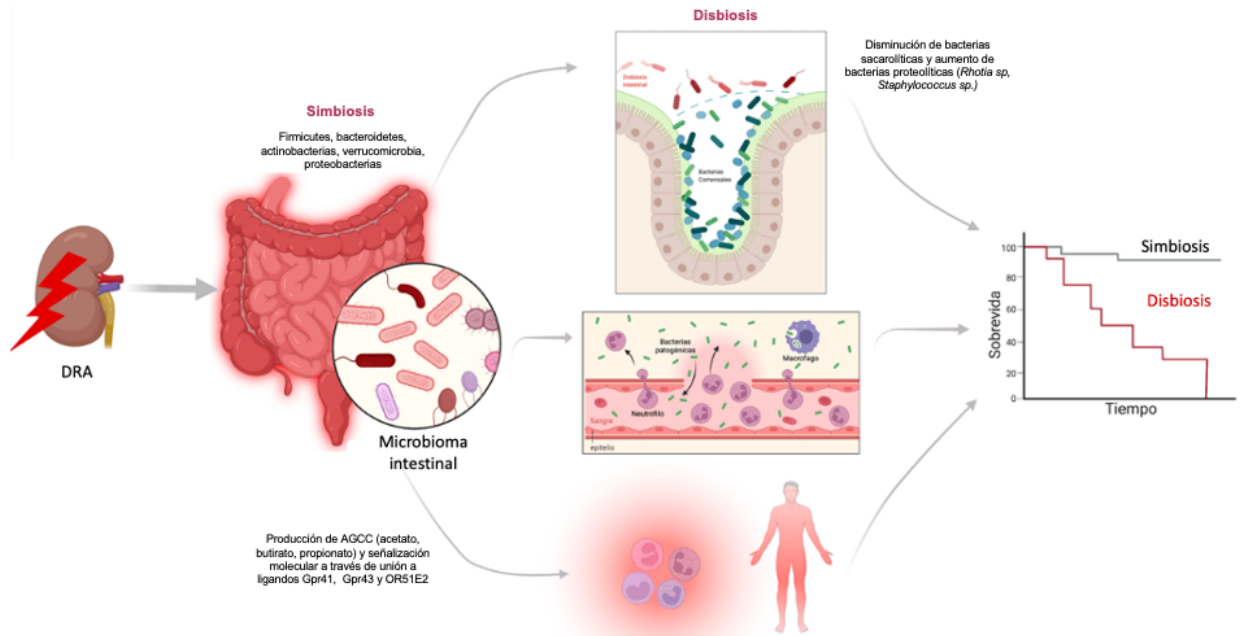


Figura 1. Interacción entre microbioma intestinal y daño renal agudo. Abreviaturas: DRA, daño renal agudo; AGCC, ácidos grasos de cadena corta. El DRA produce disbiosis intestinal con cambio en el microbioma intestinal, vías de señalización y efectos en la integridad de la pared intestinal así como en su interacción con el riñón formentando la producción de especies reactivas de oxígeno, el ambiente pro-inflamatorio y pro-fibrótico con impacto en la sobrevivida.

Ante un ambiente intestinal simbiótico (normal) en el cuál las bacterias comensales proliferan y generan AGCC, la integridad intestinal es fuerte y es predominantemente anti-inflamatoria, mientras que en el ambiente urémico debido a DRA o enfermedad renal crónica (ERC), se genera una disbiosis intestinal con mayor producción de toxinas urémicas, observando un decremento de bacterias sacarolíticas y proliferación de bacterias proteolíticas. Existen también reportes sobre la translocación bacteriana (elevada durante el DRA) como consecuencia de la uremia. La urea es desdoblada en el intestino por bacterias que poseen la enzima ureasa y se convierte en amonio e hidróxido de amonio, los cuales tienen como efecto a nivel de las uniones epiteliales del intestino, el aumento del flujo transluminal y la translocación de bacterias desde el intestino a la circulación sistémica, promoviendo mediante activación de células Th17, Th1, células B y macrófagos, un ambiente pro-inflamatorio. Se cree que estos eventos de disbiosis y mayor inflamación son sinérgicos entre la DRA y sepsis, bajo el término interacción intestino-riñón.

En el túbulo renal, la microbiota se comunica mediante los AGCC con los ligandos FFA3, FFA2 y OR51E2. Esta interacción produce un cambio en el metabolismo celular.

Se ha observado que la respuesta inflamatoria sistémica disminuye hasta 10,000 veces la cantidad de bacterias consideradas benéficas, como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*; por el contrario, incrementa hasta 100 veces más el número de bacterias patógenas como *Staphylococcus*. Esto se traduce en una generación a la baja de AGCC, evaluado por la disminución del pH fecal desde 7.4 en pacientes con inflamación, hasta 6.6 en pacientes sanos (lo que refleja disbiosis) (3).

Se ha reportado también, que el número de anaerobios obligados y facultativos se relacionó con mortalidad en pacientes críticamente enfermos. Bajo esta línea, se estableció mediante metabolómica (84 metabolitos) que las determinantes más importantes para la severidad de DRA y el requerimiento de terapia de soporte renal, están directamente relacionadas con el microbioma intestinal por la expresión de indoxil sulfato, indol-3-acetato, hipurato y fenilacetilglicina.

Evidencia experimental en modelos animales sobre la interacción y modulación de la disbiosis y DRA

La evidencia obtenida a través de estudios experimentales que justifica la hipótesis de la interacción entre disbiosis intestinal y DRA es amplia. En un modelo murino de isquemia/reperfusión renal, se observó cómo la proliferación de bacterias como *Rothia* sp, y *Staphylococcus* sp, va acorde a la severidad del DRA y se correlaciona de manera lineal con la elevación de creatinina y urea. En ratas con depleción de microbiota previo a DRA, se evidenció una notable disminución de los marcadores de inflamación y de daño tubular posterior a un evento de isquemia/reperfusión. En el mismo experimento, se observó que en ratones depletados de bacterias intestinales con el uso de antibióticos, pese a haber reducción de los receptores de quimiocinas, el porcentaje de expresión de marcadores inflamatorios clásicos de macrófagos renales no cambió. Así mismo, en ratones sin microbiota intestinal, el beneficio ante isquemia/reperfusión que habían presentado, se revirtió una vez realizado el trasplante fecal (4).

En otro modelo experimental en ratas inducidas a DRA por urosepsis, se reportó que la administración de probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium*) un mes antes y dos meses después del insulto renal, atenuó de forma significativa la lesión renal a nivel histológico.

Otro estudio experimental con administración de AGCC a ratas posterior a DRA en un modelo de isquemia/reperfusión, se encontró mejoría de función renal y daño tisular, con disminución de todos los factores inflamatorios como TNF alfa, IL-6, IL-1b y MCP-1.

Continuando con esta etiología de DRA, otro estudio encontró que la protección conferida por la administración de acetato se asoció a una disminución en la producción de especies reactivas de oxígeno, disminución local de citocinas y quimiocinas, así como niveles más bajos de RNA mensajero de receptor tipo toll 4 y su ligando (biglicano) y menor activación de NF-kB.

De manera similar, la administración de bacterias ácido-lácticas (*Lactobacillus salivarius*) posterior a DRA por cisplatino mantuvo más bajos los niveles de creatinina, urea, marcadores inflamatorios y puntajes de daño tisular. Además, se mantuvo de forma significativa la integridad de la pared abdominal. Dicho hallazgo representa un nuevo mecanismo protector al limitar potencialmente, la translocación bacteriana.

Evidencia clínica en humanos sobre la disbiosis intestinal en DRA.

Sabemos que en el contexto de ERC existe elevación de toxinas urémicas derivadas del colon como indoxil sulfato (IS), sin embargo, parece que esta situación acontece también en DRA. En una cohorte prospectiva de 262 pacientes con DRA, se identificó asociación entre los niveles elevados de indoxyl sulfato y la mortalidad, incrementando hace 3 veces este desenlace. Otra cohorte de 194 pacientes en unidad de terapia intensiva, se observó mejoría en el puntaje de RIFLE en DRA en aquellos que tenían disminución de estas toxinas derivadas del colon (5).

Se han realizado múltiples estudios para evaluar el efecto de simbióticos en las concentraciones de IS y p-cresol-sulfato (PCS) y en otros marcadores en

pacientes con ERC en pre-diálisis, sin embargo, no existen hasta el momento de la realización de esta revisión, ensayos clínicos con uso de probióticos en DRA.

Conclusiones y Perspectiva

La disbiosis intestinal que se genera en DRA y sepsis, deteriora la evolución clínica y amplifica el daño renal mediante múltiples vías; la disbiosis tiene afectación sistémica y la inflamación, parece ser la vía de daño más involucrada. Modificar los desenlaces clínicos en DRA a través de la modulación del microbioma es plausible desde el punto de vista biológico. Hasta el momento, los estudios experimentales son alentadores. La información derivada de estudios en pacientes con ERC, apoya el racional de probar esta diana terapéutica en el contexto de DRA, entidad clínica que conlleva alta morbimortalidad y en la cual, pese a años de investigación clínica, no se ha descubierto un tratamiento que verdaderamente modifique el curso clínico. Estamos ejecutando un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, donde evaluaremos el efecto de la administración de prebióticos, probióticos y simbióticos durante 7 días, en pacientes con DRA inducido por sepsis, esperando que sus resultados puedan dilucidar la fascinante asociación entre microbiota intestinal y DRA.

REFERENCIAS

1. Liu J, Xie H, Ye Z, Li F, Wang L. Rates, predictors, and mortality of sepsis-associated acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2020 Jul 31;21(1):318. doi: 10.1186/s12882-020-01974-8. PMID: 32736541; PMCID: PMC7393862.
2. Ramezani A, Raj DS. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Apr;25(4):657-70. doi: 10.1681/ASN.2013080905. Epub 2013 Nov 14. PMID: 24231662; PMCID: PMC3968507.
3. Shimizu K, Ogura H, Asahara T, Nomoto K, Morotomi M, Tasaki O, Matsushima A, Kuwagata Y, Shimazu T, Sugimoto H. Probiotic/synbiotic therapy for treating critically ill patients from a gut microbiota perspective.

Dig Dis Sci. 2013 Jan;58(1):23-32. doi: 10.1007/s10620-012-2334-x. Epub 2012 Aug 19. PMID: 22903218; PMCID: PMC3557374.

4. Emal D, Rampanelli E, Stroo I, Butter LM, Teske GJ, Claessen N, Stokman G, Florquin S, Leemans JC, Dessing MC. Depletion of Gut Microbiota Protects against Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *J Am Soc Nephrol*. 2017 May;28(5):1450-1461. doi: 10.1681/ASN.2016030255. Epub 2016 Dec 7. PMID: 27927779; PMCID: PMC5407717.
5. Veldeman L, Vanmassenhove J, Van Biesen W, Massy ZA, Liabeuf S, Glorieux G, Vanholder R. Evolution of protein-bound uremic toxins indoxyl sulphate and p-cresyl sulphate in acute kidney injury. *Int Urol Nephrol*. 2019 Feb;51(2):293-302. doi: 10.1007/s11255-018-2056-x. Epub 2019 Jan 2. PMID: 30604232.