

## Microbioma en la Injuria Renal Aguda

Dra. Jessica Segarra

Servicio de Nefrología, MUCAM, Montevideo, Uruguay.

La injuria renal aguda (IRA) es un problema mundial de salud pública asociado con una alta morbilidad, mortalidad, costos de atención médica y una terapia eficiente limitada (1), causada por diferentes mecanismos que incluye disfunción microcirculatoria, el daño de las células epiteliales tubulares renales e inflamación (2). Un enfoque relativamente nuevo es entender el rol del microbioma en la IRA.

El término "microbiota" se refiere al conjunto de microorganismos en un ecosistema y "microbioma" cuando también se consideran los elementos genéticos (3). La microbiota interactúa con los órganos del huésped, incluidos los riñones, a través de vías metabólicas e inmunitarias. Al ser parte de la inmunidad innata influye directamente en la respuesta inmune y su eficacia, protege contra el sobrecrecimiento de patógenos y modula el equilibrio entre la inflamación y la homeostasis inmunológica (4). La composición de la microbiota intestinal cambia continuamente a lo largo de la vida, basado en el estilo de vida, hábitos alimentarios, la edad, la administración de antibióticos y la presencia o ausencia de enfermedades (5). El término disbiosis se refiere a un deterioro subyacente de las funciones que regulan la homeostasis intestinal, reflejado como un

cambio en la composición del microbioma desde un patrón saludable a un patrón asociado con la enfermedad (6).

En la IRA, el eje intestino - riñón es bidireccional entre el desequilibrio de la microbiota y la disminución de la función renal. Se ha descrito en estudios experimentales que la microbiota intestinal tiene un papel en la modulación de la inflamación, la respuesta inmune y el estrés oxidativo, la influencia sobre la hemodinamia renal y el control de presión arterial (6). La microbiota intestinal produce ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como acetato, propionato y butirato, que interactúan con múltiples receptores acoplados a proteína G en las células epiteliales renales. Es probable que existan interacciones similares en las células inmunitarias que modulan su número, función inmunitaria y metabolismo en el riñón. La microbiota intestinal normal promueve el entorno antiinflamatorio al aumentar las poblaciones de células T auxiliares 2 (Th2), células T reguladoras (Treg) y macrófagos M2 que protegen a los riñones de la lesión renal aguda (LRA). Cuando existe disbiosis inducida por la LRA y la translocación de productos bacterianos a través del intestino permeable promueven un entorno inmunitario proinflamatorio, con el aumento de células Th1, macrófagos M1 y células dendríticas (CD) activadas. Las CD activadas secretan citocinas proinflamatorias, como IL-12 e IL-6, y distorsionan la diferenciación de las células T CD4+ y la maduración de las células B. Las bacterias inductoras de Th17 pueden promover la inmunidad Th17 a través de la inducción de IL-17A/IL-17F, que puede implicar una señalización mediada por los ligandos del receptor tipo Toll. Dentro de los procesos bioquímicos en la disbiosis el N-óxido de trimetilamina (TMAO), es un subproducto del metabolismo de la fosfatidilcolina que se deriva directamente del metabolismo de la trimetilamina (TMA), que se sintetiza exclusivamente en la microbiota intestinal a partir de nutrientes dietéticos como la colina, un nutriente esencial que forma el grupo principal del fosfolípido fosfatidilcolina que pertenecen a los lipopolisacáridos (LPS) y

la carnitina. El aumento de los niveles de TMAO en plasma contribuye a la fibrosis intersticial renal y se relaciona con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (7). **Figura 1**

El efecto nefroprotector de la microbiota, en un estudio realizado en ratones libres de gérmenes (GF), demostró que los riñones de ratones GF expresan un mayor número de células T NK y niveles más bajos de IL-4. Estos ratones GF sometidos a IRA por isquemia - reperfusión (I/R) mostraron lesión tubular y mayor deterioro de la función renal tras la isquemia que los ratones controles y expresan un mayor porcentaje de Linfocitos T CD8. El trasplante fecal de ratones normales a estos ratones GF redujo la disfunción renal, el daño histológico y moduló la respuesta inflamatoria a nivel renal en el modelo I/R. Estos resultados sugieren que la microbiota intestinal está implicada en los cambios fenotípicos de los linfocitos renales y en la recuperación del daño renal en I/R y que tiene un aspecto nefroprotector (7).

Las nuevas estrategias están dirigidas a ser nefroprotectoras mediante el uso terapéutico y complementario de antibióticos, prebióticos y probióticos con el objetivo de normalizar la composición bacteriana en el intestino y proteger los riñones de la IRA. Entonces, los prebióticos son carbohidratos con un sustrato importante para el crecimiento bacteriano, estimulando selectivamente el crecimiento y/o la actividad de miembros beneficiosos de la microbiota intestinal, particularmente las bifidobacterias. Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped, los más estudiados son *Saccharomyces cerevisiae*, *Streptococcus*, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (8). Estos

reducen la formación de toxinas urémicas, ayudando a mitigar la inflamación, el estrés oxidativo y mantienen la integridad de la barrera intestinal.

Se analizó el uso de antibióticos después de la IRA y la modificación de la microbiota intestinal específicamente. La amoxicilina se administró después de una lesión renal isquémica grave en ratones, esta aceleró la recuperación con un aumento de la tasa de filtración glomerular, una disminución de la fibrosis renal y una reducción de la expresión del gen pro fibrótico renal. Ya que redujo las células T CD4 + renales, las células T CD4 +, la interleucina (IL)-17 + y las células T doble negativas del factor de necrosis tumoral- $\alpha$ ; mientras que aumentó las células T CD8 + y las células T CD8 + PD1 +. La amoxicilina también aumentó las células T CD4 + de la lámina propia intestinal, mientras que disminuyó las células T CD8 + y las células T CD4 + IL-17 +. Se demostró la eficacia de la amoxicilina como nefroprotector en un modelo isquemia I/R, pero no en un modelo de IRA inducido por cisplatino. Lo que sugiere que la eficacia de los antibióticos en la IRA depende de la etiología (en este caso por I/R) y puede no ser aplicable a otras causas. Por otra parte, hay que recordar que el uso de antibióticos puede generar resistencia bacteriana y reacciones alérgicas (9). En un estudio experimental se observó que la amoxicilina proporcionó una protección más consistente en comparación con el metronidazol o una combinación de antibióticos frente a la IRA (10).

Los prebióticos reducen los niveles indol sulfato y P- cresol sulfato en enfermedad renal crónica. Sin embargo, no hay estudios con prebióticos en IRA que hayan demostrado beneficios. Los probióticos

como el *Lactobacillus casei*, mejoró las disbacteriosis intestinal al disminuir el nivel de citocinas proinflamatorias y aumentó los metabolitos como los AGCC y la niacinamida en modelos de I/R en IRA y ERC de ratones (6).

Otro estudio mostró que la suplementación con *Lactobacillus reuteri* y *Clostridium butyricum* tuvo un efecto protector sobre la nefrotoxicidad inducida por cisplatino, al producir cambios en las bacterias comensales intestinales, como el aumento de las bacterias productoras de butirato, la disminución de las bacterias patógenas y la modulación de los niveles de componentes dependientes de la microbiota, como: los AGCC, las toxinas urémicas y las endotoxinas (11).

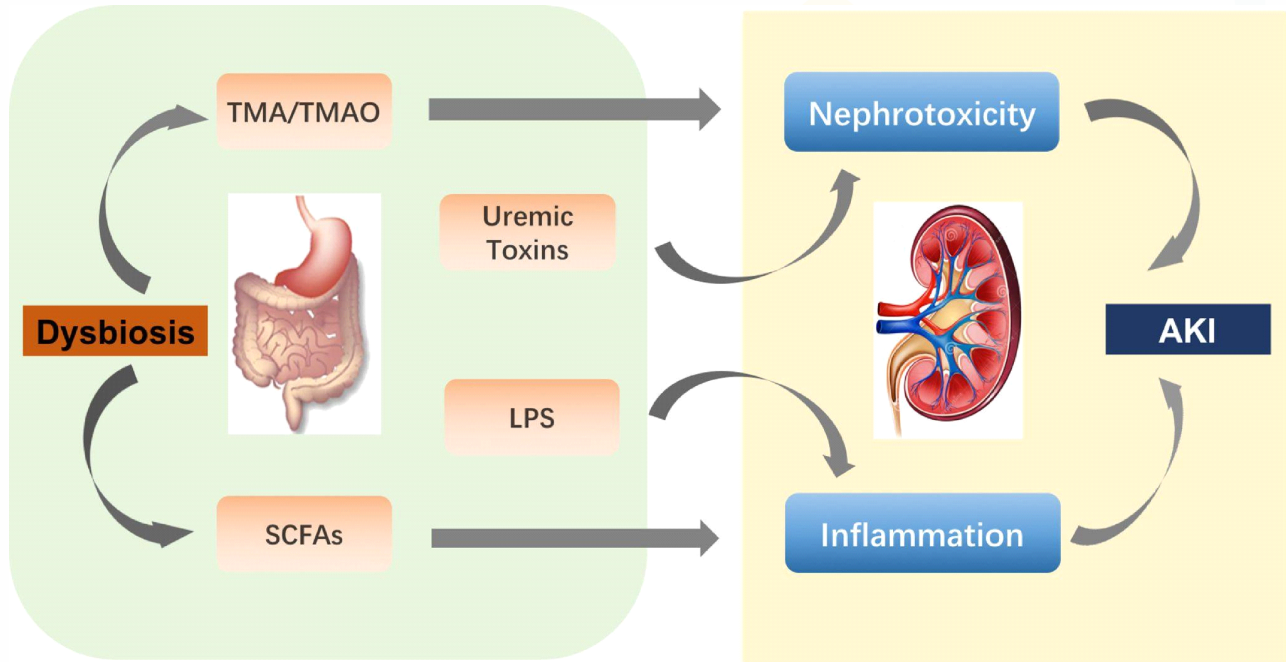
Finalmente, en esta interacción entre el microbioma intestinal y IRA, el microbioma intestinal podría ser una opción terapéutica por sus efectos antiinflamatorios. Sin embargo, la variabilidad de factores como la dieta y el estilo de vida podrían determinar el patrón de la microbiota. En base a esto, los datos sobre el microbioma intestinal exigen la necesidad de profundizar nuestra comprensión de los mecanismos y fenotipos en los vínculos entre la microbiota intestinal y las enfermedades renales a través de la investigación multiómica (12).

El microbioma intestinal a través de los AGCC mantiene un ambiente equilibrado mediante la capacidad de modular la respuesta inmune en el intestino con la activación de las células T reguladoras y mejorando la barrera epitelial intestinal, especialmente por el butirato, al promover la proliferación celular, la tolerancia inmunológica y proporcionar energía a los colonocitos. A nivel renal, los receptores para AGCC del aparato yuxtglomerular y de las células endoteliales, tienen

efectos hemodinámicos, modulando la presión arterial y mejorando la disfunción renal, especialmente el acetato (13). El uso de antibióticos acelera el proceso de reparación mediante la disminución de receptores que controlan la inflamación y disminuye la microbiota perjudicial.

Mantener el enfoque de investigación en antibióticos, probióticos, prebióticos y ácidos grasos de cadena corta modificados, puede ser una estrategia de nefroprotección en IRA, con el fin de establecer nuevos tratamientos preventivos o de precisión para mejorar el pronóstico de la injuria renal aguda. Por lo que este campo amerita una investigación más extensa para encontrar probables dianas terapéuticas que mejoren el pronóstico de la IRA.

**Figura 1**



**Título.** Disbiosis durante la IRA. La IRA implica múltiples mecanismos inmunológicos, bioquímicos y hemodinámicos superpuestos. La disbiosis intestinal altera la composición de los AGCC, que regulan las consecuencias sistémicas de la IRA. La TMA/TMAO, combinada con toxinas urémicas y otras toxinas derivadas del intestino, contribuye a la IRA inducida por nefrotoxicidad.

**Abreviaturas:** IRA, injuria renal aguda; AGCC, ácidos grasos de cadena corta; LPS, lipopolisacárido; TMA/TMAO, Trimetilamina/Trimetilamina-N-óxido; AKI, acute kidney injury; TMA/TMAO, Trimethylamin/ Trimethylamin-N-oxide; SCFAs, short chain fatty acids; LPS, lipopolysaccharide.

**Fuente.** Gong, J., Noel, S., Pluznick, J. L., Hamad, A. R. A., & Rabb, H. (2019). Gut Microbiota-Kidney Cross-Talk in Acute Kidney Injury. *Seminars in nephrology*, 39(1), 107–116. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.10.009>

#### Bibliografía:

1. Stanislao Morgera, Anne K. Kraft, Gerda Siebert, Friedrich C. Luft, Hans-H. Neumayer, Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies, *American Journal of Kidney Diseases*, Volume 40, Issue 2, 2002, Pages 275-279, ISSN 0272-6386, <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.34505>.

2. Wang, Y., Cai, J., Tang, C., & Dong, Z. (2020). Mitophagy in Acute Kidney Injury and Kidney Repair. *Cells*, 9(2), 338. <https://doi.org/10.3390/cells902033>

3. Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., Scott, K., Stanton, C., Swanson, K. S., Cani, P. D., Verbeke, K., & Reid, G. (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 14(8), 491–502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75> [HYPERLINK](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75)

4. Noel, S., Mohammad, F., White, J., Lee, K., Gharaie, S., & Rabb, H. (2021). Gut Microbiota-Immune System Interactions during Acute Kidney Injury. *Kidney360*, 2(3), 528–531. <https://doi.org/10.34067/KID.0006792020>

5. Meddings J. (2008). The significance of the gut barrier in disease. *Gut*, 57(4), 438–440. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.143172>

6. Lei, J., Xie, Y., Sheng, J., & Song, J. (2022). Intestinal microbiota dysbiosis in acute kidney injury: novel insights into mechanisms and promising therapeutic strategies. *Renal failure*, 44(1), 571–580. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2056054>

7. Gong, J., Noel, S., Pluznick, J. L., Hamad, A. R. A., & Rabb, H. (2019). Gut Microbiota-Kidney Cross-Talk in Acute Kidney Injury. *Seminars in nephrology*, 39(1), 107–116. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.10.009>

8. Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., Scott, K., Stanton, C., Swanson, K. S., Cani, P. D., Verbeke, K., & Reid, G. (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 14(8), 491–502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.7> [HYPERLINK](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75)  
["https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75"5](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75)
9. Gharraie, S., Lee, K., Newman-Rivera, A. M., Xu, J., Patel, S. K., Gooya, M., Arend, L. J., Raj, D. S., Pluznick, J., Parikh, C., Noel, S., & Rabb, H. (2023). Microbiome modulation after severe acute kidney injury accelerates functional recovery and decreases kidney fibrosis. *Kidney international*, 104(3), 470–491. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.03.024>
10. Shah, N., & Rabb, H. (2023). Intestinal Microbiota in Experimental Acute Kidney Injury. *Nephron*, 147(1), 25–30. <https://doi.org/10.1159/000526265>
11. Hsiao, Y. P., Chen, H. L., Tsai, J. N., Lin, M. Y., Liao, J. W., Wei, M. S., Ko, J. L., & Ou, C. C. (2021). Administration of *Lactobacillus reuteri* Combined with *Clostridium butyricum* Attenuates Cisplatin-Induced Renal Damage by Gut Microbiota Reconstitution, Increasing Butyric Acid Production, and Suppressing Renal Inflammation. *Nutrients*, 13(8), 2792. <https://doi.org/10.3390/nu13082792>
12. Chen, YY., Chen, DQ., Chen, L. *et al.* Microbiome–metabolome reveals the contribution of gut–kidney axis on kidney disease. *J Transl Med* 17, 5 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1756-4>
13. Zhang, J., Ankawi, G., Sun, J. *et al.* Gut–kidney crosstalk in septic acute kidney injury. *Crit Care* 22, 117 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2040-y>