

► Intestinal microbiota and the increase in morbidity and mortality in chronic kidney disease (CKD)

# LA MICROBIOTA

intestinal y el aumento de

# MORBIMORTALIDAD

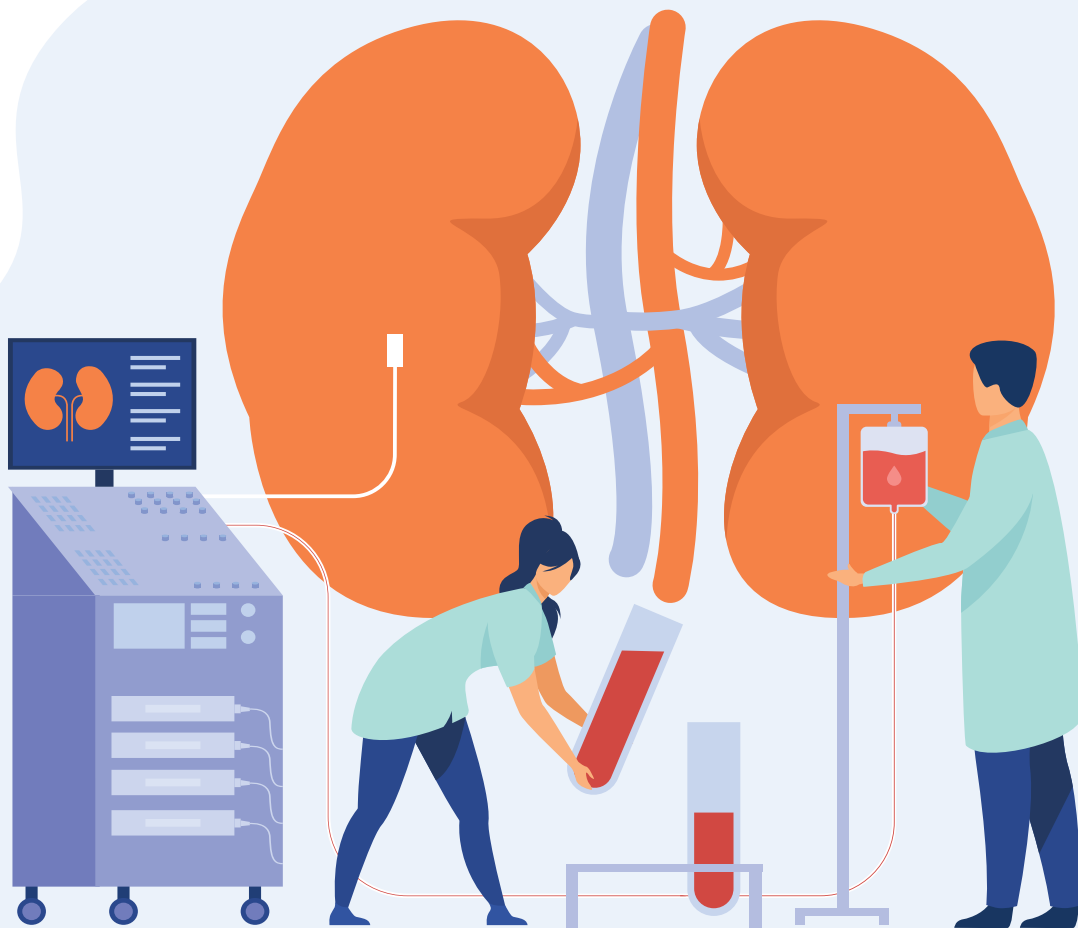
en la enfermedad renal crónica (ERC)

Por:  Araliz López-Pintor, Antonio González-Rodríguez y Erwin Josuan Pérez-Cortés



López-Pintor, A., González-Rodríguez, A. y Pérez-Cortés, E. J. (2022) La microbiota intestinal y el aumento de morbimortalidad en la enfermedad renal crónica (ERC). *Entorno UDLAP*, 18.

 **Recibido:** 19 de enero de 2021  **Aceptado:** 15 de junio de 2022



### RESUMEN

Las alteraciones de la microbiota intestinal (MI) en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) están asociadas con factores que elevan las toxinas urémicas, la inflamación y el estrés oxidativo, los cuales incrementan la morbimortalidad de la enfermedad.

Existen estudios que proponen distintas estrategias nutricionales que resultan determinantes en la composición de la microbiota y que podrían actuar de manera favorable para disminuir la disbiosis. El objetivo de este trabajo es conocer el papel de la MI y su afectación en el desarrollo de la ERC, así como la influencia de la dieta en cuanto a la modulación de la progresión de la enfermedad.

### PALABRAS CLAVE:

Enfermedad renal crónica (ERC) · Disbiosis · Microbiota intestinal · Microbioma · Probióticos

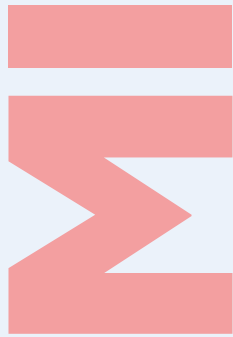
### ABSTRACT

Alterations in intestinal microbiota in patients with chronic kidney disease (CKD) are associated with factors that increase uremic toxins, inflammation, and oxidative stress, increasing the disease morbidity and mortality.

Some studies propose different nutritional strategies that are determinant in the microbiota composition and may act favorably to decrease dysbiosis. This work aims to know the role of intestinal microbiota and its affectation in the development of CKD, as well as the influence of diet in terms of modulating the progression of the disease.

### KEYWORDS:

Chronic Kidney Disease (CKD) · Dysbiosis · Gastrointestinal microbiota · Microbiome · Probiotics



Se le conoce también como el

«SEGUNDO  
GENOMA  
HUMANO»

## ◆ INTRODUCCIÓN

### La microbiota intestinal (MI) y su historia

Nuestro cuerpo contiene infinidad de microorganismos simbióticos localizados en diversas partes del organismo como son la nariz, la boca, los pulmones y el tracto gastrointestinal (GI). Tan solo el intestino contiene diez trillones de microorganismos que incluyen cerca de mil especies de bacterias (Yang *et al.*, 2019) y constituyen un peso aproximado de dos kilogramos (Briskey *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2018).

A la microbiota intestinal (MI) se le conoce también como el «segundo genoma humano» o metagenoma, ya que es capaz de codificar 3.3 millones de genes únicos que resultan 150 veces más que el genoma humano (Mahmoodpoor *et al.*, 2017). Los componentes de la microbiota influyen no solo en el desarrollo del organismo, sino que también realizan aportes nutricionales y metabólicos fundamentales para la salud humana (Durand *et al.*, 2018). Las alteraciones de esta relación simbiótica pueden provocar enfermedades como obesidad, diabetes, asma, enfermedades reumáticas y del tracto GI. El papel de la MI en el humano fue reconocido recientemente (Felizardo *et al.*, 2019). El tracto GI funge como el sitio principal de comunicación entre el huésped y el ambiente, lugar donde reside la microbiota. En los últimos quince años, se ha catalogado a la MI como un «súper órgano» u «órgano endocrino» debido a las funciones

únicas que ejerce (Briskey *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2018; Mahmoodpoor *et al.*, 2017).

El desarrollo de la microbiota se da al momento del nacimiento (Nallu *et al.*, 2017), y la presencia de las bacterias ha sido detectada dentro de la placenta en el meconio fetal, por tanto, diversos estudios sugieren que la inoculación inicial ocurre en el parto. Sin embargo, el proceso de colonización continúa por la adquisición de microbios maternos a través del parto y durante la alimentación por leche materna. En los años siguientes, factores como la dieta, el uso de antibióticos, el ejercicio y las enfermedades influyen en la permanencia de la MI (Felizardo *et al.*, 2019). La pronta colonización da como resultado que los microbios tengan una mejor adaptación en el ambiente intestinal que permanece desde los dos primeros años hasta que la persona llega a la edad adulta dando como resultado un ambiente de eubiosis. En el adulto maduro, la microbiota se mantiene estable, sin embargo, los tratamientos prolongados con antibióticos vuelven vulnerables a estas poblaciones microbianas (Nalewajska *et al.*, 2019).

Una MI saludable suele estar compuesta por *Bacteroidetes* y *Firmicutes* (Nallu *et al.*; Sabatino *et al.*, 2017), además de pequeñas cantidades de actinobacteria, proteobacteria y verrumicrobia (Xu *et al.*, 2017). Otros dominios pueden ser encontrados, como arqueas, eucariontes y algunos virus (Olivier *et al.*, 2018). Las diferencias

en la composición bacteriana dependen de la edad, sexo, raza, geografía, dieta y genética del huésped (Nallu *et al.*, 2017).

Distintos estudios han determinado que la *MI* desempeña un papel en el mantenimiento estructural, metabólico, en la síntesis de vitaminas, la biotransformación de la conjugación de ácidos biliares y la degradación de oxalatos dietéticos (Nallu *et al.*, 2017), así como en las funciones inmunológicas del huésped. Por otro lado, aquellos huéspedes que están libres de microbiota presentan diversas anormalidades que incluyen disminución en la masa intestinal, alteración en la expresión intestinal de mucinas y cilios, en la peristalsis y la superficie de la mucosa, así como alteración en la absorción de agua. Además, las condiciones en las que los microbios están presentes se caracterizan por una alteración en el sistema inmune en la que hay disminución de células linfoides de la lámina propia y niveles de inmunoglobulinas (Hung *et al.*, 2018), así como hipoplasia en las placas de Peyer (Felizardo *et al.*, 2019).

Por tanto, la microbiota tiene un papel fundamental en la dieta, ya que produce gran cantidad de metabolitos esenciales para la salud del huésped, tales como ácidos biliares, colina y vitaminas (Feng *et al.*, 2019). De hecho, las bacterias anaerobias localizadas en el ciego e intestino delgado son capaces de realizar una eficiente degradación de carbohidratos al generar ácidos grasos de cadena

## EN LOS ÚLTIMOS QUINCE AÑOS, SE HA CATALOGADO A LA MICROBIOTA INTESTINAL COMO UN «SÚPER ÓRGANO» U «ÓRGANO ENDOCRINO» DEBIDO A LAS FUNCIONES ÚNICAS QUE EJERCE.

corta, los cuales sirven como recurso energético para la comunidad microbiana y el huésped (Antza *et al.*, 2018).

A pesar del balance entre microbiota y huésped, los factores que rompen este equilibrio dependen de la robustez del ecosistema y las habilidades en cuanto a la resiliencia y resistencia (Antza *et al.*, 2018). Los cambios que alteran la microbiota a nivel taxonómico se deben a una condición conocida como disbiosis, la cual está asociada a enfermedades como asma, obesidad, diabetes (Yang *et al.*, 2019), autismo, enfermedad inflamatoria intestinal, alteraciones cardiovasculares y nefrológicas (Felizardo *et al.*; Mafra *et al.*, 2019), y, en especial, a la enfermedad renal crónica (ERC). El objetivo de este trabajo es conocer el papel de la *MI* y su disbiosis en el desarrollo de la ERC, así como la influencia de la dieta en modular la progresión de la enfermedad.



Tan solo el intestino contiene

**10**

**TRILLONES**  
de microorganismos

que incluyen cerca de

**MIL**

especies de bacterias  
y constituyen un  
peso aproximado de

**2 KG**

## Se identificaron



publicaciones, tres de ellas fueron excluidas por no mencionar a la enfermedad renal crónica.

Los cambios que alteran la microbiota a nivel taxonómico se deben a una condición conocida como disbiosis.

### ◆◆ MÉTODO

#### Estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo un estudio de revisión sistemática cualitativa. Fue utilizado el motor de búsqueda PubMed, así como libros *online* pertenecientes a la base de datos Medline. La búsqueda avanzada de los artículos recopilados se realizó el 25 de febrero de 2020 de acuerdo con el diccionario Mesh (*Medical Subject Headings*) con los siguientes términos: «Gastrointestinal Microbiome»[Mesh] AND «Renal Insufficiency, Chronic»[Mesh] AND «Dysbiosis»[Mesh]. El periodo de búsqueda abarcó del 1 de enero de 2016 al 25 de febrero de 2020.

Para evaluar los estudios arrojados por la búsqueda, así como para elaborar esta revisión sistemática, se usaron los siguientes criterios de inclusión: 1) análisis de artículos originales y de revisión publicados en PubMed, abarcando el intervalo de 2016 a la fecha, y 2) revisión de libros *online* en la base de datos Medline. Dentro de los criterios de exclusión se consideraron los siguientes: 1) aquellos artículos que no tuvieron acceso libre y 2) aquellos que no trataban de la enfermedad renal crónica. Se procedió a realizar la lectura de cada artículo que cumplió con los criterios de inclusión. Los artículos fueron

## Así que sólo



fueron analizadas de PubMed, por lo que los 26 artículos cumplieron con los criterios de inclusión.

analizados de manera independiente por tres revisores (AL, EP, AG).

### ◆ Análisis de la selección de datos

Para obtener información, se revisó el título, resumen, objetivos, temas y subtemas de cada artículo. Se identificó la epidemiología de la ERC, la disbiosis, el papel de la urea en la ERC, así como el tratamiento y la prevención de la disbiosis.

### ◆◆ RESULTADOS

#### Selección de los estudios

Se identificaron 29 publicaciones, tres de ellas fueron excluidas por no mencionar a la enfermedad renal crónica, así que solo 26 fueron analizadas, y todos los artículos cumplieron con los criterios de inclusión anteriormente mencionados.

#### Extracción y características de los estudios

La selección de las 26 publicaciones se basó en el análisis y en la información proporcionada sobre la ERC y la disbiosis.

#### Enfermedad renal crónica (ERC)

Cerca de 350 millones de personas en el mundo se encuentran afectadas por la ERC y de 500,000 a un millón fallecen anualmente. Estas cifras convierten a dicha enfermedad en un problema de salud pública (Feng *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2019). Debido a las características iniciales de la

ERC, la mayor parte de los casos suelen ser asintomáticos, por lo que pueden pasar meses sin ser diagnosticados. La ERC puede provocar alteraciones en la estructura y función renal dando como resultado un daño irreversible. La presencia de elevados niveles de proteinuria y albuminuria, anormalidades en el sedimento urinario y filtración glomerular por más de tres meses producen una alteración renal que incluso puede requerir alguna terapia como la hemodiálisis o, en algunos casos, el trasplante renal. La función de dichos tratamientos es normalizar en la circulación los niveles de los metabolitos que de manera progresiva han aumentado en la sangre (Ellis *et al.*, 2016).

#### ERC y urea

Los riñones son los principales responsables de la excreción de urea en el cuerpo. La función renal empeora en pacientes con ERC donde la cantidad de nitrógeno ureico en sangre (BUN) se acumula debido a la incapacidad para remover este producto de desecho metabólico. El incremento en la circulación de urea es seguido por la elevación en el intestino, donde la expresión bacteriana de la ureasa tiene la capacidad de metabolizar la urea en amonio y CO<sub>2</sub>, posteriormente, este amonio es metabolizado en hidróxido de amonio, el cual se cree que daña a

los eritrocitos, erosiona la barrera epitelial, provoca inflamación local y aumenta la liberación de citocinas. Es posible que estos bioproductos puedan afectar directamente la composición de la función global del microbioma (Chaves *et al.*, 2018).

#### ERC y disbiosis

Estudios recientes indican que la inflamación sistémica crónica en ERC está vinculada a la MI debido a que cuando la microbiota se vuelve disbiótica, se presenta un sobrecrecimiento de las bacterias patógenas y se secretan cantidades de productos bacterianos tales como lipopolisacáridos, peptidoglicanos y ADN bacteriano dentro de la circulación sistémica del huésped, lo que provoca la activación crónica inmune. De esta manera, las sustancias dañinas destruyen la permeabilidad intestinal y activan el sistema inmune promoviendo la generación de los factores inflamatorios tales como interleucina 6 (IL-6), interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (Olivier *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2019).

Además, el sistema inmune responde a los patógenos y a las bacterias comensales produciendo anticuerpos IgA, los cuales aumentan ante la presencia del ácido láctico bacteriano y oligosacáridos. Uno de los principales roles desempeñados por IgA es la promoción de la

# ERC

Cerca de

# 350

MILLONES

de personas en el mundo se encuentran afectadas por la ERC y de

# 500,000

a un millón fallecen anualmente.



exclusión inmune por atrapar los antígenos dietéticos y microorganismos mediante el moco; también disminuyen la expresión de la flagelina en la bacteria comensal (Sánchez-Tapia *et al.*, 2019).

La persistencia de la activación inmune es el factor de mayor riesgo para las complicaciones de la ERC. De esta manera, la microbiota está asociada a la inflamación crónica y elucida el papel de la fisiopatología en este mecanismo, por lo que es urgente mejorar las terapias de la ERC. La presencia de disbiosis favorece el crecimiento bacteriano y dichas bacterias poseen enzimas capaces de generar toxinas urémicas tales como indoxil sulfato (IS), p-cresol sulfato (p-CS), ácido indol-3-acético y N-óxido de trimetilamina (TMAO), los cuales se acumulan en pacientes con ERC (Mafrá *et al.*, 2019). El IS y p-CS son proteínas prototipo unidas a toxinas urémicas, las cuales no solo funcionan como biomarcadores alternativos de progresión renal, sino que además pertenecen a las proteínas más estudiadas por causar retención de solutos, los cuales están asociados con la mortalidad (Gryp *et al.*, 2017). En modelos animales se demostró que la alteración en la concentración de aminoácidos intestinales está relacionada con la progresión de la ERC y, a su vez, se encontró una fuerte asociación con la MI y el cambio en el metagenoma (Liu, 2018).

#### Prevención y tratamiento de la disbiosis

Los probióticos consisten en microorganismos vivos que, si se administran en dosis adecuadas, brindan salud al paciente. Se ha confirmado que la prescripción de probióticos puede ayudar a disminuir los niveles de toxinas urémicas y enlentecer la progresión de la ERC. El beneficio es mayor para aquellos pacientes que reciben hemodiálisis (Ramezani *et al.*, 2016). Algunos ejemplos como los *Lactobacillus casei Shirota* o *Bifidobacterium breve Yakult* resultaron con cantidades de p-CS disminuido (Gryp *et al.*, 2017).

Los probióticos se refieren a la dieta rica en fibra y fructo-oligosacáridos los cuales son alimentos para los microorganismos benéficos en la microbiota humana. Estas bacterias son conocidas como *Bifidobacterias spp.* y *Lactobacillus spp.* Los prebióticos promueven el crecimiento y la proliferación de probióticos, también trabajan de manera sinérgica para mantener la simbiosis con el humano. Algunas



## PROBIÓTICOS

CONSISTEN EN MICROORGANISMOS VIVOS QUE, SI SE ADMINISTRAN EN DOSIS ADECUADAS, BRINDAN SALUD AL PACIENTE

### LA PRESCRIPCIÓN DE PROBIÓTICOS



## DISMINUYE

LOS NIVELES DE TOXINAS URÉMICAS Y ENLENTECE LA PROGRESIÓN DE LA ERC

EL BENEFICIO ES MAYOR PARA AQUELLOS PACIENTES QUE RECIBEN HEMODIÁLISIS.

evidencias sugieren que los prebióticos están asociados con la respuesta del sistema inmune del huésped y el estado inflamatorio. Incluso se ha observado que la ingestión de una dieta alta en fibra disminuyó la mortalidad en pacientes con ERC (Li *et al.*; Yang *et al.*, 2018).

Finalmente, los simbióticos contienen una mezcla de prebióticos y probióticos. Hasta el momento, el uso de simbióticos ha logrado la reducción de manera notable tanto del  $\text{IS}$  como de  $\text{p-CS}$ , aunque solo se observó una disminución parcial en las toxinas urémicas, razón por la cual este rubro aún continúa en estudio (Diorio *et al.*, 2017).

Igualmente, para pacientes con ERC que no reciben diálisis, se recomienda la dieta baja en proteínas ( $\text{DBP}$ ) de 0.6-0.75 g/kg/día para disminuir los niveles de toxinas urémicas. Asimismo, otro estudio reveló que los pacientes tratados con una  $\text{DBP}$  durante seis meses presentaron una reducción en los niveles séricos de  $\text{p-CS}$ , lo que provocó cambios en la microbiota (Mafra *et al.*, 2019).

El papel de las vitaminas ha sido ampliamente conocido, y estas podrían modificar a la microbiota. Estudios recientes han mostrado que los suplementos que incluyen la metilcobalamina y cianocobalamina redujeron las cantidades de bacterias colónicas en pacientes que mostraron deficiencia de cobalamina. Por otro lado, se revisó que la vitamina A desempeña un rol importante en cuanto a la modulación de la  $\text{MI}$  (Mafra *et al.*, 2019). La vitamina D ejerce un papel en la relación de la microbiota y el sistema inmune, ya que participa en la formación y función en el epitelio de la barrera intestinal, de tal manera que los niveles de vitamina D llevan al incremento de la permeabilidad intestinal y, por consecuencia, a la disminución de la inflamación crónica, además, este suplemento podría ejercer influencia en la composición de la microbiota debido a que aumenta la capacidad de los macrófagos para eliminar a patógenos como la *Escherichia coli* (Mafra *et al.*, 2019).

La ingestión de prebióticos y probióticos podría incrementar la producción de ácidos grasos de cadena corta y, de esta manera, modular la  $\text{MI}$ , lo cual ayuda a disminuir la permeabilidad intestinal bloqueando la entrada de endotoxinas en la circulación sanguínea y suprimiendo la inflamación. Así, desempeñan un papel muy importante en la progresión de la ERC (Pereira-Balbino *et al.*, 2018). La disbiosis puede cau-



## TAMBIÉN SE HA DEMOSTRADO LA RELACIÓN DE LA DISBIOSIS CON EL AUMENTO DE LA UREA Y SUS CONSECUENCIAS, LAS CUALES PODRÍAN INFLUIR EN LA MORBIMORTALIDAD Y UNA DEFICIENTE CALIDAD DE VIDA.

sar endotoxemia e inflamación crónica, alterando de forma directa la barrera intestinal y reduciendo el número de bacterias que producen los ácidos grasos de cadena corta (Sabatino *et al.*, 2019).

### DISCUSIÓN

En esta revisión se analizan los hallazgos de la ERC y su asociación con los cambios disbióticos. Varios estudios experimentales realizados con ratones confirmaron que el aumento de urea intestinal en la ERC en fase avanzada provocó cambios bioquímicos y biofísicos, los cuales actuaron modificando la estructura y función del microbioma (Chaves *et al.*, 2018).

También se ha demostrado la relación de la disbiosis con el aumento de la urea y sus consecuencias, las cuales podrían influir en la morbimortalidad y una deficiente calidad de vida. Aún faltan mayores estudios que comprueben que la disbiosis puede ser tratada o prevenida, y si esta puede aumentar la supervivencia o mejorar la calidad de vida (Mafra *et al.*, 2019).

La dieta a base de probióticos y fibras evidenció un descenso en la inflamación y mortalidad en pacientes con ERC al disminuir la tasa de filtración glomerular, la resistencia a la insulina, la glicemia postprandial, los niveles de lípidos sanguíneos y la hipertensión. Además, los suplementos con L-arginina, vitamina D, polifenoles, zinc y hierro fortalecieron la barrera intestinal y enriquecieron de manera benéfica a la microbiota, mientras que los aceites provenientes del pescado y lípidos derivados de las plantas suprimieron a las especies patógenas (Kanbay *et al.*, 2018).

La MI puede proteger al riñón, ya sea de manera directa o indirecta, modulando factores de riesgo y regulando los aspectos de la progresión de la enfermedad. Esta modificación en el estilo de vida podría favorecer que la microbiota se vuelva más saludable. El inicio de dietas a base de frutas y vegetales en lugar de la DBP favorece el crecimiento de *Prevotella*, *Lactobacilli* y *Bifidobacteria*, al mismo tiempo, se logra la supresión de *Bacteroides*, enterobacterias y *Clostridium*. Incluso, el consumo de la amilasa, un complejo a base de fermentación, ha marcado la atenuación de la inflamación y el estrés oxidativo; un cambio en la MI podría retardar la progresión de la alteración renal, mejorar la disbiosis y aminorar las alteraciones metabólicas. Hay que reforzar las estrategias para reducir los niveles plasmáticos de IS en pacientes con ERC y que reciben hemodiálisis (Sánchez-Tapia *et al.*, 2019).

Cabe señalar que no todos los prebióticos brindan beneficios al humano de la misma manera. Es importante que los pacientes ya identificados con ERC tengan seguimiento de la cuantificación p-CS e IS, precursores de la fermentación de aminoácidos como la tirosina y el triptófano. Conviene recordar que, en pacientes sanos, el riñón excreta estas moléculas por la secreción tubular activa. Para aquellos que reciben hemodiálisis, el incremento de la concentración tanto de p-CS como de IS está correlacionado con un pronóstico desfavorable, ya que se ha notificado que la correlación proteica afecta de manera negativa la función endotelial, lo que trae como consecuencia distintas afectaciones en los mecanismos inflamatorios (Sabatino *et al.*, 2017).

### CONCLUSIÓN

La microbiota intestinal ha sido reconocida por contribuir de manera importante en la salud, que es fácilmente alterada no solo por los factores del huésped sino por el estilo de vida y los cambios ambientales. La microbio-

ta puede estimular el sistema inmune, causar inflamación, tener un impacto en el metabolismo dietético del huésped y generar metabolitos con efectos endocrinos y paracrinos tanto benéficos como tóxicos.

Considerando que los mecanismos que involucran a la disbiosis son complejos, multifactoriales e interdependientes, la sola intervención de la dieta no es la única medida efectiva, se requieren diversas medidas que actúen de forma sinérgica para restaurar la composición nutricional, por lo tanto, estas recomendaciones deberán tener un enfoque individual.



#### Araliz López-Pintor

Médica por la UMSNH, maestra en Docencia para la Educación Media Superior por la UNAM. Estudiante del Doctorado en Biomedicina Molecular de la UDLAP, donde estudia, bajo la dirección del doctor

Julio Reyes Leyva, la actividad de las desintegrinas contenidas en el veneno de la serpiente *Crotalus polystictus* y su efecto antimetastásico y antiangiogénico en el cáncer de mama triple negativo.

[araliz.lopezpr@udlap.mx](mailto:araliz.lopezpr@udlap.mx)



#### Antonio González-Rodríguez

Doctorado en Ciencias Biomédicas. Investigador titular B, Instituto de Investigaciones en Ecosistemas y Sustentabilidad, UNAM.

[agrodrig@cieco.unam.mx](mailto:agrodrig@cieco.unam.mx)



#### Erwin Josuan Pérez Cortés

**AUTOR DE CORRESPONDENCIA**

Doctor en Ciencias Fisiológicas. Editor y revisor del medio de comunicación de fisiología

*Fisiología DJ.* [erwin.jospc@gmail.com](mailto:erwin.jospc@gmail.com)

## REFERENCIAS

- Antza, C., Stabouli, S. y Kotsis, V. (2018). Gut microbiota in kidney disease and hypertension. *Pharmacological Research*, 130, 198-203.
- Briskey, D., Tucker, P., Johnson, D. W. y Coombes, J. S. (2017). The role of the gastrointestinal tract and microbiota on uremic toxins and chronic kidney disease development. *Clinical and Experimental Nephrology*, 21(1), 7-15.
- Chaves, L. D., McSkimming, D. I., Bryniarski, M. A., Honan, A. M., Abyad, S., Thomas, S. A., Wells, S., Buck M., Sun, Y., Genco, R. J., Quigg, R. J. y Yacoub, R. (2018). Chronic kidney disease, uremic milieu, and its effects on gut bacterial microbiota dysbiosis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 315(3), F487-F502.
- Di Iorio, B. R., Marzocco, S., Nardone, L., Sirico, M., De Simone, E., Di Natale, G. y Di Micco, L. (2017). Urea and impairment of the gut-kidney axis in chronic kidney disease. *G Ital Nefrol*, 34, 1-12.
- Durand, P. Y., Nicco, C., Serteyn, D., Attaf, D. y Edeas, M. (2018). Microbiota quality and mitochondrial activity link with occurrence of muscle cramps in hemodialysis patients using citrate dialysate: A pilot study. *Blood Purification*, 46(4), 301-308.
- Ellis, R. J., Small, D. M., Vesey, D. A., Johnson, D. W., Francis, R., Vitetta, L., Gobe C. G. y Morais, C. (2016). Indoxyl sulphate and kidney disease: Causes, consequences and interventions. *Nephrology*, 21(3), 170-177.
- Felizardo, R. J. F., Watanabe, I. K. M., Dardi, P., Rossoni, L. V. y Câmara, N. O. S. (2019). The interplay among gut microbiota, hypertension and kidney diseases: The role of short-chain fatty acids. *Pharmacological Research*, 141, 366-377.
- Feng, Y. L., Cao, G., Chen, D. Q., Vaziri, N. D., Chen, L., Zhang, J., Wang, M., Guo Y. y Zhao, Y. Y. (2019). Microbiome-metabolomics reveals gut microbiota associated with glycine-conjugated metabolites and polyamine metabolism in chronic kidney disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76(24), 4961-4978.
- Gryp, T., Vanholder, R., Vanechoutte, M. y Glorieux, G. (2017). p-Cresyl sulfate. *Toxins*, 9(2), 52.
- Hung, T. V. y Suzuki, T. (2018). Dietary fermentable fibers attenuate chronic kidney disease in mice by protecting the intestinal barrier. *The Journal of Nutrition*, 148(4), 552-561.
- Kanbay, M., Onal, E. M., Afsar, B., Dagel, T., Yerlikaya, A., Covic, A. y Vaziri, N. D. (2018). The crosstalk of gut microbiota and chronic kidney disease: role of inflammation, proteinuria, hypertension, and diabetes mellitus. *International Urology and Nephrology*, 50(8), 1453-1466.
- Li, D. Y. y Tang, W. W. (2018). Contributory role of gut microbiota and their metabolites toward cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Seminars in Nephrology* 38, (2), 193-205. WB Saunders
- Li, F., Wang, M., Wang, J., Li, R. y Zhang, Y. (2019). Alterations to the gut microbiota and their correlation with inflammatory factors in chronic kidney disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9, 206.
- Liu, Y., Li, J., Yu, J., Wang, Y., Lu, J., Shang, E. X., Zhu Z., Guo J. y Duan, J. (2018). Disorder of gut amino acids metabolism during CKD progression is related with gut microbiota dysbiosis and metagenome change. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 149, 425-435.
- Mafra, D., Borges, N., Alvarenga, L., Esgalhado, M., Cardozo, L., Lindholm, B. y Stenvinkel, P. (2019). Dietary components that may influence the disturbed gut microbiota in chronic kidney disease. *Nutrients*, 11(3), 496.
- Mahmoodpoor, F., Saadat, Y. R., Barzegari, A., Ardalani, M. y Vahed, S. Z. (2017). The impact of gut microbiota on kidney function and pathogenesis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 93, 412-419.
- Nalewajska, M., Przybyciński, J., Marchelek-Myśliwiec, M., Dziedziejko, V. y Ciechanowski, K. (2019). Gut microbiota in chronic kidney disease. *Advancements of Microbiology*, 58(3), 237-245.
- Nallu, A., Sharma, S., Ramezani, A., Muralidharan, J. y Raj, D. (2017). Gut microbiome in chronic kidney disease: challenges and opportunities. *Translational Research*, 179, 24-37.
- Olivier, V., Dunyach-Remy, C., Lavigne, J. P. y Moranne, O. (2018). Micro-inflammation and digestive bacterial translocation in chronic kidney disease. *Nephrologie & Therapeutique*, 14(3), 135-141.
- Pereira-Balbino, K., de-Paula-Jorge, M., Queiroz-Ribeiro, A. y Stampini-Duarte-Martino, H. (2018). Modulation of intestinal microbiota, control of nitrogen products and inflammation by pre/probiotics in chronic kidney disease: a systematic review. *Nutricion Hospitalaria*, 35(3), 722-730.
- Ramezani, A., Massy, Z. A., Meijers, B., Evenepoel, P., Vanholder, R. y Raj, D. S. (2016). Role of the gut microbiome in uremia: a potential therapeutic target. *American Journal of Kidney Diseases*, 67(3), 483-498.
- Sabatino, A., Regolisti, G., Cosola, C., Gesualdo, L. y Fiaccadori, E. (2017). Intestinal microbiota in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Current Diabetes Reports*, 17(3), 16.
- Sánchez-Tapia, M., Tovar, A. R. y Torres, N. (2019). Diet as Regulator of Gut Microbiota and its Role in Health and Disease. *Archives of Medical Research*, 50(5), 259-268.
- Xu, K. Y., Xia, G. H., Lu, J. Q., Chen, M. X., Zhen, X., Wang, S., You C., Nie J., Zhou H. y Yin, J. (2017). Impaired renal function and dysbiosis of gut microbiota contribute to increased trimethylamine-N-oxide in chronic kidney disease patients. *Scientific Reports*, 7(1), 1-12.
- Yang, C. Y. y Tarng, D. C. (2018). Diet, gut microbiome and indoxyl sulphate in chronic kidney disease patients. *Nephrology*, 23, 16-20.
- Yang, J., Lim, S. Y., Ko, Y. S., Lee, H. Y., Oh, S. W., Kim, M. G., Cho, W. Y. & Jo, S. K. (2019). Intestinal barrier disruption and dysregulated mucosal immunity contribute to kidney fibrosis in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 34(3), 419-428.