

CONGRESO IBEROAMERICANO DE NUTRICIÓN

¿Nutrición basada en la videncia o en la evidencia?



ACADEMIA
ESPAÑOLA DE
NUTRICIÓN
Y DIETÉTICA



www.renhyd.org



4 de JULIO de 2019

Conferencias Cortas
Temática Libre V

PONENCIA 2



Caracterización de la microbiota intestinal humana por qPCR en sujetos en terapia de remplazo renal (hemodiálisis y peritoneodiálisis): Impacto del consumo de prebióticos

Francisca Peña¹, Valentina Fernández¹, Eduardo Lorca¹, Martin Gotteland¹, M^a Fernanda Waymann¹, Waldo Díaz Vásquez^{1,*}

¹Laboratorio de Microbiología Molecular e Investigación en Alimentos, Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Ciencias para el Cuidado de la Salud, Universidad San Sebastián, Santiago, Chile.

*waldo.diaz@uss.cl

Diversas investigaciones han documentado una relación entre Enfermedad renal crónica (ERC) y cambios en la Microbiota Intestinal (MI), como condicionantes del estado inflamatorio y del daño, se propone:

1. Modificaciones en la estructura bacteriana: El cambio en la MI de sujetos con ERC ha mostrado una reducción en la concentración colónica del filo Bacteroidetes y aumento de Firmicutes, comparados con individuos sanos (1). Los mecanismos se han asociado a diversos factores, como el aumento de la urea como factor para mayor desarrollo de bacterias con actividad ureasa, que modifican el pH luminal conduciendo a cambios en la estructura y equilibrio de

bacterias, aumentando las Gram negativas. Otro mecanismo, es la disminución de la ingesta de fibra con menor acción bifidogénica, y menor motilidad intestinal que prolonga el tránsito colónico privándolo de carbohidratos, favoreciendo la expansión de bacterias proteolíticas, conduciendo a la producción de toxinas urémicas bacterianas.

2. Generación de toxinas urémicas a nivel colónico: el aumento en la retención de toxinas urémicas por una menor depuración renal y mayor producción de sustancias generadas por el metabolismo colónico de aminoácidos. Entre estas, destacan el p-cresil sulfato y el indoxil sulfato (2). El metabolismo de la tirosina y la fenilalanina por Bacteroides,

Lactobacillus, Enterobacter, Bifidobacterium spp. y especies de Clostridium producen p-cresol que es absorbido por los colonocitos y convertido en sulfato de p-cresol que pasa a la sangre activando el sistema renina angiotensina. El metabolismo del triptófano por *Escherichia coli*, libera sulfato de indoxilo, que puede promover la nefrotoxicidad activando el factor de transcripción NFκB y el PAI-1 (3). Ambas moléculas aumentadas en el plasma de los sujetos con ERC, han sido considerados como buen marcador de riesgo para enfermedad cardiovascular (4), así como también influirían en el aumento de radicales libres, de la fibrosis renal, daño en el endotelio renal y en la actividad de los osteoblastos, generando alteraciones óseas propias de la ERC (5). Otra toxina, que se ha visto aumentada en ERC, la cual es generada a partir de la fermentación de la colina y L-Carnitina por la bacteria Prevotella es el N-óxido de trimetilamina, esta se considera proaterogénica y participa contribuyendo al desarrollo de la enfermedad cardiovascular (5,6).

- Alteración en la integridad del epitelio y función de barrera del colon, aumentando las toxinas urémicas en el plasma en ERC modifica la estructura y función de barrera intestinal, esta disrupción también participaría en la translocación de bacterias Gram negativas, a la circulación sistémica, produciendo endotoxemia, que contribuiría a aumentar la inflamación sistémica y toxicidad urémica (1).

La falla cardiaca congestiva, la sobrecarga hídrica y edema son complicaciones comunes en ERC y pueden contribuir en la alteración de la función de la barrera epitelial intestinal producto de la presencia de edema de la pared entérica y la isquemia.

En este sentido, el exceso de diuréticos en pacientes con ERC y la ultrafiltración agresiva por hemodiálisis resulta en episodios de hipotensión que pueden generar isquemia intestinal, condiciones que contribuyen a aumentar daño en la estructura de la barrera intestinal (7). Se ha propuesto que la urea difunde de la sangre al lumen intestinal y es metabolizado por la ureasa de las bacterias intestinales a amonio para posteriormente ser hidrolizado en hidróxido de amonio el cual tiene efectos que erosionan la barrera epitelial y estimulan el flujo de leucocitos los cuales inducen a producción de citoquinas locales y llevan a retracción y endocitosis de proteínas de las uniones estrechas (8).

El objetivo del estudio es caracterizar y comparar la MI de pacientes en hemo- y peritoneodiálisis (TRR).

Se analizó la MI de 15 sujetos, promedio de edad 50,9±13,1 años de los cuales 5 en hemodiálisis, 5 en peritoneodiálisis y 5 controles sanos. Se determinó la MI mediante *GUT Low-Density Array* (GULDA) qPCR en muestras de deposiciones y se determinó los cambios en la proporción de los filos bacterianos: Eubacteria, Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia. Se determinó PCRus, glucosa, albumina, paratohormona, calcio, fósforo, potasio, creatinina y perfil lipídico. Actualmente estos sujetos siguen dieta con prebióticos y su microbiota será analizada.

Nuestros resultados mostraron que la PCRus que se encontró elevada en ambos grupos de TRR (HD/PD: 3,32±3,3 / 2,82 ±2,3mg/L) indicando un estado inflamatorio crónico. El análisis de la MI mostró niveles aumentados de Firmicutes Clostridia Cluster IV sólo en HD, ambas TRR mostraron aumentados bacteroides y bacteroidetes totales en peritoneodiálisis. Se observaron tendencias al aumento en el contenido de Enterobacteriaceae en peritoneodiálisis y disminución de *E. coli* en TRR.

Nuestros resultados sustentan que pacientes en TRR presentan un estado inflamatorio crónico y modificación de la MI, también observamos diferencia entre los distintos tratamientos de TRR. Finalmente se valida el uso de la metodología GULDA qPCR como una herramienta rutinaria de análisis de MI.

conflicto de intereses

Los autores expresan que no existen conflictos de interés al redactar el manuscrito.

referencias

- 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*. 21(6): 587-92.
- Boelaert J, Lynen F, Glorieux G, Eloit S, Van Landschoot M, Waterloos MA, et al. A novel UPLC-MS-MS method for simultaneous determination of seven uremic retention toxins with cardiovascular relevance in chronic kidney disease patients. *Anal Bioanal Chem*. 405(6): 1937-47.
- Adesso S, Popolo A, Bianco G, Sorrentino R, Pinto A, Autore G, et al. The uremic toxin indoxyl sulphate enhances macrophage response to LPS. *PLoS one*. 2013; 8(9): e76778.
- Adesso S, Popolo A, Bianco G, Sorrentino R, Pinto A, Autore G, et al. The uremic toxin indoxyl sulphate enhances macrophage response to LPS. *PLoS One*. 8(9): e76778.
- Niwa T. Indoxyl sulfate is a nephro-vascular toxin. *J Ren Nutr*. 2010; 20(5 Suppl): S2-6.
- Briskey D, Tucker P, Johnson DW, Coombes JS. The role of the gastrointestinal tract and microbiota on uremic toxins and chronic kidney disease development. *Clinical and experimental nephrology*. 2017; 21(1): 7-15.
- Fernandez-Prado R, Esteras R, Perez-Gomez MV, Gracia-Iguacel C, Gonzalez-Parra E, Sanz AB, et al. Nutrients Turned into Toxins: Microbiota Modulation of Nutrient Properties in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2017; 9(5).
- Vaziri ND, Yuan J, Rahimi A, Ni Z, Said H, Subramanian VS. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012; 27(7): 2686-93.