

## Microbiota intestinal y síndrome nefrótico idiopático

### Intestinal Microbiota and Idiopathic Nephrotic Syndrome

Sandalio Durán Álvarez<sup>1,2\*</sup> <https://orcid.org/0000.0001.7522-9182>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital Pediátrico Universitario “William Soler”. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [sduran@infomed.sld.cu](mailto:sduran@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** En los últimos años muchas investigaciones han demostrado la interrelación entre la microbiota intestinal y las enfermedades inmunomediadas, incluidas las glomerulopatías primarias.

**Objetivo:** Revisar las principales investigaciones que han demostrado la interrelación entre la disbiosis de la microbiota intestinal y las glomerulopatías primarias, en particular el síndrome nefrótico idiopático.

**Métodos:** Se consultó la bibliografía de los últimos 15 años, en español e inglés, en las bases de datos PubMed, SciELO, Cochrane y Lilacs. Se utilizaron los términos *microbiota intestinal*, *disbiosis*, *probióticos*, *enfermedad renal crónica* y *síndrome nefrótico idiopático*.

**Resultados:** Las fuentes consultadas demuestran que existe suficiente evidencia de que la disbiosis de la microbiota intestinal desempeña una función importante en el inicio y las recaídas del síndrome nefrótico idiopático.

**Conclusiones:** Los estudios sobre la disbiosis en la enfermedad renal crónica y el síndrome nefrótico idiopático indican la necesidad de seguir investigando, pues habrá que emplear nuevas medidas terapéuticas en un futuro cercano.

**Palabras clave:** microbiota intestinal; disbiosis intestinal; enfermedad renal crónica; síndrome nefrótico idiopático; trasplante de microbiota intestinal; probióticos.

## ABSTRACT

**Introduction:** In recent years, many researches have proved the interrelationship between the intestinal microbiota and immune-mediated diseases, including primary glomerulopathies.

**Objective:** To review the main investigations that have proved the interrelation between intestinal microbiota dysbiosis and primary glomerulopathies, particularly idiopathic nephrotic syndrome.

**Methods:** The bibliography of the last 15 years was consulted, in Spanish and English, in PubMed, SciELO, Cochrane and Lilacs databases. The terms intestinal microbiota, dysbiosis, probiotics, chronic kidney disease, and idiopathic nephrotic syndrome were used.

**Results:** The sources consulted proved that there is sufficient evidence that dysbiosis of the intestinal microbiota plays an important role in the onset and relapses of idiopathic nephrotic syndrome.

**Conclusions:** Studies on dysbiosis in chronic kidney disease and idiopathic nephrotic syndrome indicate the need for further research, as new therapeutic measures will have to be used in the near future.

**Keywords:** intestinal microbiota; intestinal dysbiosis; chronic kidney disease; idiopathic nephrotic syndrome; gut microbiota transplant; probiotics.

Recibido: 21/09/2023

Aceptado: 04/04/2024

## Introducción

En la última década se ha estudiado intensamente el papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de diferentes enfermedades. La interacción entre los microorganismos intestinales y los órganos extraintestinales podría ser uno de los mecanismos que intervienen en la aparición de varias enfermedades inmunomediadas, incluidas las glomerulopatías primarias.<sup>(1)</sup>

En el tracto gastrointestinal de la población sana hay muchas clases de microorganismos. A estos se les denomina microbiota intestinal y son una parte importante del cuerpo humano.<sup>(2)</sup>

Los microorganismos gastrointestinales conforman diversas comunidades de bacterias, hongos, virus, protozoarios y organismos unicelulares que habitan en el intestino de todos los mamíferos.

La superficie mucosa del tracto gastrointestinal humano tiene una extensión aproximada de 300 m<sup>2</sup>,<sup>(3)</sup> donde habita una comunidad microbiana que cuenta con más de cien trillones de microorganismos necesarios para mantener la salud.<sup>(2,3,4,5)</sup>

Se ha demostrado que estos microorganismos están involucrados en una serie de procesos fisiológicos críticos para el bienestar humano.<sup>(6)</sup>

Los cambios en la microbiota (disbiosis) pueden ocurrir debido a la edad, el sexo, la genética, el medio ambiente y las enfermedades. La microbiota intestinal está involucrada en el metabolismo de sustancias en el cuerpo humano, al regular la expresión de los genes, la regulación inmune y la nutrición.

Además, la microbiota intestinal y el cuerpo interactúan para promover o mantener la salud. Cuando se rompe este balance pueden aparecer algunas enfermedades gastro- y extraintestinales.<sup>(2)</sup>

La idea original del eje intestino-riñón y el concepto de eje colónico-enfermedad renal crónica (ERC) sugieren que la disbiosis de la microbiota intestinal agrava el daño renal porque exacerba la acumulación de toxinas e induce la inflamación sistémica, pero su mecanismo aún no ha sido esclarecido.<sup>(2)</sup>

El eje intestino-riñón está basado funcionalmente en vías metabólicas e inmunes intervinculadas unas con otras. La vía metabólica se focaliza, sobre todo, en los metabolitos producidos por la microbiota, los cuales median las funciones fisiológicas del huésped; mientras que la vía inmune depende de otros componentes como los monocitos, linfocitos y citocinas, que facilitan la comunicación entre el intestino y el riñón.<sup>(7)</sup>

La formación de la microbiota intestinal humana comienza inmediatamente después del nacimiento y durante los primeros años de vida. Se presume que esta se estabiliza y se vuelve similar a la del adulto a los tres años de edad.<sup>(1,2,6,8)</sup>

Sin embargo, hallazgos recientes indican que su desarrollo puede durar más en algunos niños<sup>(1)</sup> y que la edad de seis meses constituye un período crítico.<sup>(8)</sup>

En un estudio longitudinal<sup>(8)</sup> con 903 niños entre 3 y 46 meses de edad, se demostró que la microbiota intestinal experimentaba tres fases progresivas: una fase de desarrollo (3-14 meses), una transicional (15-30 meses) y una estable (31-46 meses).

En la fase de desarrollo predominó *Bifidobacterium spp.* y, en la de transición, solamente continuaron desarrollándose *Bacteroides* y *Proteobacteria*. En la fase estable dominaron los *Bacteroides* y *Firmicutes*, seguidos por el resto de los componentes de la microbiota intestinal del adulto sano.<sup>(2,6,8,9)</sup>

No obstante, esta distribución puede variar según la región geográfica, debido a la diversidad en la dieta y otros factores del estilo de vida.<sup>(1)</sup>

Recibir lactancia materna de forma exclusiva o parcial fue el factor más significativo en relación con el microbioma.<sup>(8)</sup> La lactancia materna estuvo asociada con altos niveles de *Bacteroides spp.* y el cese de esta produjo una maduración más rápida del microbioma.

La forma de nacer también fue significativa en el microbioma en fase de desarrollo, con más altos niveles de *Bacteroides* en los lactantes nacidos por parto transvaginal.<sup>(8)</sup>

La microbiota intestinal está considerada entre los aspectos más relevantes para el mantenimiento de la salud humana. Los microorganismos intestinales tienen varias funciones: la fermentación de los alimentos, la protección contra los patógenos, la estimulación de la respuesta inmune y la producción de vitaminas. Por tal motivo se le ha denominado “el órgano oculto o escondido”.<sup>(7)</sup>

Generalmente, la microbiota intestinal está compuesta por *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* y *Verrucobacteria*. Los dos primeros son los principales y constituyen el 90 % de los microorganismos intestinales. Los hongos más estudiados son *Candida*, *Sacharomyces*, *Malassezia* y *Cladosporium*.<sup>(7)</sup>

Aunque los términos microbiota y microbioma son utilizados indistintamente en muchas ocasiones, existen diferencias entre ambos. Microbiota describe los microorganismos vivos en un ambiente definido, como la microbiota oral y la microbiota intestinal. Microbioma, en cambio, se refiere a la colección de genomas de todos los microorganismos en el ambiente, lo cual incluye no solo a la comunidad de microorganismos, sino también a los elementos estructurales, los metabolitos y las condiciones ambientales.<sup>(7)</sup>

Evidencias crecientes indican un vínculo entre la microbiota intestinal y las enfermedades inmunomediadas, incluido el impacto de la disbiosis en las glomerulopatías primarias, la ERC y el síndrome nefrótico idiopático (SNI).<sup>(1,7,9,10)</sup>

El mecanismo sugerido está relacionado con la observación de que los cambios en la constitución del microbioma intestinal provocan un descenso en la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), los cuales pueden condicionar anomalías en las células T reguladoras.<sup>(1)</sup>

Lo que hasta ahora se conoce puede cambiar muchos criterios sobre las glomerulopatías primarias, entre ellas, el SNI. Esto podría conducir a tratamientos para modificar la disbiosis intestinal, tales como los probióticos y el trasplante de microbiota intestinal (TMI).

El concepto más aceptado de probiótico es el elaborado por la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos, la cual los describe como “microorganismos vivos que, administrados adecuadamente, confieren beneficios para la salud del huésped”.<sup>(11)</sup>

Algunas bacterias intestinales, no aisladas previamente, surgen como probióticos de próxima generación para la bioterapia activa en el tratamiento de la disbiosis grave asociada con enfermedades específicas.<sup>(11)</sup>

El trasplante de microbiota fecal (TMF) se basa en la infusión de materia fecal de un individuo sano a uno enfermo por una alteración específica relacionada con la disbiosis intestinal.<sup>(12,13)</sup>

El objetivo de este estudio fue revisar las principales investigaciones que han demostrado la interrelación entre la disbiosis de la microbiota intestinal y las glomerulopatías primarias, en particular, el SNI.

## Métodos

Se consultó la bibliografía de los últimos 15 años (2009-2023), en español e inglés, en las bases de datos PubMed, SciELO, Cochrane y Lilacs. Se utilizaron los descriptores *microbiota intestinal*, *disbiosis*, *probióticos*, *enfermedad renal crónica* y *síndrome nefrótico idiopático*. Se seleccionaron los trabajos más importantes que analizaban o estudiaban la disbiosis en pacientes con ERC y, sobre todo, con síndrome nefrótico idiopático, así como el uso de probióticos en niños con este último.

## Microbiota intestinal y enfermedad renal crónica

En una amplia y excelente revisión, *Castañeda*<sup>(14)</sup> señala que la microbiota intestinal y su disbiosis han sido relacionadas con distintas enfermedades sistémicas como la obesidad, la diabetes mellitus, la artritis reumatoidea, las enfermedades cardiovasculares, la esteatosis hepática y algunos tipos de cáncer, según investigaciones desarrolladas en modelos animales y humanos, en especial en el último decenio.

En la actualidad, se deben agregar la ERC y las glomerulopatías primarias.<sup>(1,2,4,5,7,9)</sup>

Se define como disbiosis la alteración de la microbiota intestinal y la pérdida de integridad de la barrera intestinal que provocan condiciones patológicas asociadas con el desarrollo de diferentes enfermedades.

Las enfermedades renales están acompañadas de disbiosis intestinal y alteraciones metabólicas que contribuyen a su patogénesis y progresión. Las alteraciones microbianas disparan la producción de metabolitos dañinos como las toxinas urémicas y disminuyen otros beneficiosos como los AGCC, los cuales constituyen el principal mecanismo de la disbiosis intestinal en las enfermedades, de acuerdo con estudios actuales.

Además, la activación de la respuesta inmune y la disfunción mitocondrial por la disbiosis intestinal también conducen al desarrollo de enfermedades renales.<sup>(5)</sup>

Los estudios actuales han demostrado que los pacientes con ERC, por lo general, presentan una disminución importante de la cantidad y la diversidad de la microbiota fecal. A nivel de dominio, la abundancia de *Actinobacteria* y *Firmicutes* está reducida en comparación con individuos sanos; mientras que la de *Verrucomicrobia*, *Fusobacteria* y *Proteobacteria* está aumentada.<sup>(5)</sup>

La disfunción mucosa de la barrera intestinal, además de la disbiosis, está implicada en la inflamación sistémica y la progresión de la fibrosis en la ERC.<sup>(15)</sup>

En la actualidad, el objetivo principal del médico es tratar de enlentecer la evolución de una ERC; en su estrategia se propone controlar la hipertensión arterial y disminuir la proteinuria.

Basada en los mecanismos moleculares, la modificación de la disbiosis intestinal por medio de probióticos representa un abordaje potencial para enlentecer la progresión de la ERC. El TMI y la manipulación genética de la microbiota intestinal son también elecciones promisorias.

Sin embargo, el uso clínico de probióticos en enfermedades renales no es apoyado por la evidencia actual, según algunos autores, quienes señalan la necesidad de seguir realizando estudios para explorar la interrelación causal de la disbiosis intestinal y las enfermedades renales, así como la eficiencia y la seguridad de las estrategias terapéuticas que tienen como objetivo el eje intestino-riñón.<sup>(5)</sup>

Las ERC relacionadas con la disbiosis de la microbiota intestinal se caracterizan por la expansión de las especies microbianas productoras de toxinas urémicas, las cuales son dañinas, y la contracción de aquellas que generan los beneficiosos AGCC, como el butirato.

Las toxinas urémicas producen estrés oxidativo y respuestas proinflamatorias; el butirato, en cambio, ejerce efectos antiinflamatorios y contribuye a la integridad del epitelio intestinal.<sup>(16)</sup>

El exceso de la producción de toxinas urémicas que ocurre por la disbiosis, incluyendo el indoxil sulfato y el p-cresil sulfato, puede agravar la evolución de la ERC.<sup>(17)</sup>

Los pacientes con ERC con restricción dietética de proteínas muestran un incremento intestinal de *Escherichia coli*, *Shigella* y *Klebsiella*.<sup>(5)</sup>

La glomeruloesclerosis, la fibrosis tubulointersticial y los desequilibrios de la microbiota intestinal son habituales en la ERC. Los AGCC –acetato, propionato y butirato, y especialmente este último– se reportan como atenuantes de la lesión renal. La depleción de la microbiota intestinal utilizando antibióticos reduce marcadamente sus niveles séricos.<sup>(5,18)</sup>

Los AGCC son generados por la microbiota intestinal a partir de los carbohidratos no digeridos. Los estudios realizados comparando pacientes con ERC y controles sanos demuestran que los niveles de butirato son, aproximadamente, tres veces más bajos en los pacientes con ERC que en controles normales; además, demuestran una correlación inversa entre el nivel de butirato y la función renal.<sup>(18)</sup>

Un modelo de rata trasplantada con microbiota intestinal de pacientes con ERC en etapa 5 mostró una aceleración progresiva de la enfermedad. Este estudio demostró que el suplemento de butirato podía enlentecer el progreso de la ERC. La detección de AGCC en las heces podría ser una herramienta potencial para predecir la progresión de la ERC.<sup>(18)</sup>

Es obvio que las enfermedades renales están acompañadas por la disbiosis intestinal, la cual constituye un factor promotor involucrado en la progresión de la enfermedad. Sin embargo, puesto que las manifestaciones se presentan en órganos

distantes, entender cómo impacta la disbiosis intestinal en la progresión de las enfermedades renales es una demanda urgente, según ciertos autores.<sup>(19)</sup>

Algunos estudios también reportan alteraciones de la microbiota intestinal en adultos con urolitiasis.<sup>(20)</sup>

En 2021 apareció un estudio<sup>(21)</sup> sobre la administración del probiótico *Lactobacillus casei Zhang* en ratones con enfermedad renal aguda (ERA) y ERC, y en pacientes con ERC en estadio 3-5.

*Lactobacillus casei Zhang* es un probiótico aislado en China, en muestras de leche fermentada ácida, en 2009. Se ha demostrado que presenta algunas propiedades beneficiosas al colonizar el tracto gastrointestinal y que es capaz de modular la respuesta inmune y la composición de la microbiota intestinal, lo cual puede mejorar, específicamente, los efectos antiinflamatorios y antioxidantes en los adultos sanos y en la población anciana.<sup>(21)</sup>

Los autores del estudio llegaron a la siguiente conclusión: “este probiótico mejora la función renal en modelos de ratones con ERA y ERC, disminuye la disbiosis tanto en la ERA como en la ERC, reduce la inflamación y el daño renal por medio de los AGCC y la nicotinamida y enlentece el declinar de la función renal en pacientes en estadio 3-5 de ERC”.<sup>(21)</sup>

La interrelación entre la microbiota y la respuesta inmune del huésped es complicada y su interacción no solo ocurre en el intestino, sino en cualquier otro lugar del cuerpo humano. Los metabolitos derivados de la microbiota regulan diferencialmente la respuesta inmune y la patogénesis de varias enfermedades inflamatorias inmunomediadas,<sup>(21,22,23)</sup> incluidas las glomerulopatías primarias.

La pérdida gradual de la función renal y los cambios estructurales irreversibles son las características observadas en los pacientes con ERC. Las diferencias en los ecosistemas microbianos se estudian con persistencia debido a su involucración en la progresión de la ERC.

Recientemente, también se ha estudiado la microbiota oral por su papel en la mediación de la desregulación inflamatoria sistémica. Se ha reportado que las condiciones que afectan a la microbiota oral, como la periodontitis, repercuten indirectamente en la ERC y aumentan la inflamación sistémica.

Algunos estudios basados en biomarcadores humanos han señalado que el alto nivel de inmunoglobulina G (IgG), debido a la elevada presencia de patógenos periodontales, está conectado con el detrimento de la función renal,<sup>(7)</sup> pero se necesitan más investigaciones sobre este aspecto.

## Microbiota intestinal y síndrome nefrótico idiopático

El SNI es una enfermedad de patogénesis incierta; sin embargo, se atribuye a una disfunción o desregulación de las células T, a la presencia de un factor de permeabilidad circulante y, según estudios recientes, posiblemente también a la disfunción de las células B.<sup>(1,24)</sup>

En la literatura sobre la inmunopatogénesis del SNI, se señala que la disfunción celular inmune también está involucrada en la patogénesis de esta enfermedad. Las células T y B pueden desempeñar papeles patogénicos en el SNI como las dos caras de una moneda, pero el de las células B parece ser más importante que el de las primeras.<sup>(24)</sup>

Se ha sugerido que el impacto de la disbiosis de la microbiota intestinal en el inicio y las recaídas del SNI podría estar relacionado con la observación de los cambios en la composición de la microbiota intestinal, los cuales provocan un descenso en la producción de AGCC y pueden causar anomalías en las células T reguladoras.<sup>(25)</sup>

Las células T reguladoras son una clase de linfocitos T que funcionan para suprimir la respuesta inmune excesiva, la cual puede, a su vez, causar enfermedades autoinmunes, inflamatorias y alérgicas.<sup>(26)</sup>

Se han reportado pacientes que exhiben un declinar funcional de las células T reguladoras, un imbalance entre estas y las células T-helper tipo 17 (Th17) involucradas en la inflamación y una reducción en la proporción de las células T reguladoras.

El correcto balance entre los mecanismos proinflamatorios (células Th17) y antiinflamatorios (células T reguladoras) es esencial para mantener la homeostasis inmune. Hay estudios que sugieren que los metabolitos bacterianos median la comunicación entre la microbiota comensal y el sistema inmune, y afectan el balance de los mecanismos pro- y antiinflamatorios.<sup>(27)</sup>

Las anomalías de las células T reguladoras están involucradas en la patogénesis del SNI. Su reducción cuantitativa o cualitativa tiene un profundo impacto en el desarrollo de la enfermedad.

Se ha planteado la hipótesis de que el descenso de las células T reguladoras puede estar asociado con la disbiosis al disminuir los microorganismos productores de butirato. Se ha demostrado que los pacientes pediátricos con SNI tienen un bajo nivel de butirato en las heces y de bacterias productoras de este.<sup>(25)</sup>

Se realizó un pequeño estudio con 12 pacientes con SNI (8 experimentaron recaídas) y 11 niños sanos como control. Al estudiar la microbiota, el porcentaje de bacterias productoras de butirato en las heces fue significativamente más bajo en el grupo recaedor que en los niños sanos (6,36 % vs. 18,36 %). La cantidad de ácido butírico en las heces también era significativamente más baja en el grupo recaedor (0,48 mg/g) que en los niños sanos (0,99 mg/g).<sup>(25)</sup>

El análisis de la microbiota intestinal en los tres grupos (sanos, no recaedores y recaedores frecuentes) reveló un patrón diferente en el grupo recaedor frecuente. Esto sugiere que la disbiosis caracterizada por la baja concentración de bacterias productoras de butirato en las heces puede ser responsable de las recaídas en los niños con SNI.<sup>(25)</sup>

Esta hipótesis sobre la disbiosis intestinal y su impacto en el inicio y las recaídas del SNI es apoyada por un grupo de investigadores de Kansai Medical University, Osaka, Japón, quienes observaron una disminuida proporción de bacterias productoras de ácido butírico y más bajos niveles de ácido butírico en las heces de los pacientes con SNI en recaída concomitantemente con descenso circulante de las células T reguladoras.<sup>(28,29,30)</sup>

Estos autores investigaron si existía una asociación entre las células T reguladoras durante la presentación inicial en niños con SNI y el desarrollo posterior de recaídas frecuentes. Se obtuvo una muestra de sangre al inicio y durante la remisión de 25 pacientes (edad promedio: cuatro años) con SNI. Ocho no desarrollaron recaídas (no recaedores), mientras que 17 mostraron recaídas frecuentes. Las células T reguladoras fueron medidas mediante citometría de flujo y el incremento fue comparado entre grupos.<sup>(30)</sup>

Se obtuvieron muestras fecales en 20 pacientes con SNI y en 20 niños sanos de la misma edad. Se comparó la composición de la microbiota intestinal. La tasa de incremento en las células T reguladoras, desde el inicio hasta la remisión, fue significativamente más baja en el grupo recaedor frecuente que en el grupo no recaedor.<sup>(30)</sup>

Además, el estudio de la microbiota intestinal demostró que la proporción de bacterias productoras de ácido butírico fue significativamente más baja en el grupo recaedor frecuente (7,08 %) que en los niños sanos (17,45 %).<sup>(30)</sup>

En los niños con SNI, el pequeño incremento de las células T reguladoras en respuesta al tratamiento con esteroides estuvo asociado con el riesgo posterior de recaídas frecuentes. Además, el grupo recaedor frecuente tuvo mayor grado de disbiosis inicial.<sup>(30)</sup>

Los investigadores señalaron como un aspecto de impacto que “el incremento de células Tregs en respuesta al tratamiento con esteroides fue pequeño cuando la disbiosis estaba presente en pacientes con SNI, particularmente cuando las bacterias productoras de butirato estaban considerablemente reducidas”.<sup>(30)</sup>

Los autores presumen que mejorar la disbiosis mediante la administración de probióticos puede favorecer la tasa de incremento de las células T reguladoras, lo cual pudiera prevenir las recaídas frecuentes.<sup>(30)</sup>

Algunos investigadores de universidades de Jiangsu, China, realizaron un estudio<sup>(2)</sup> para observar los cambios intestinales de *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* y *Escherichia coli*, así como el imbalance Th17/células T reguladoras y los cambios en los indicadores de inflamación en niños con SNI. El objetivo del estudio era explorar la posible correlación entre la disbiosis de la microbiota intestinal y el SNI en los niños.

Se enroló a 29 niños (18 varones y 11 niñas) con diagnóstico de SNI que comenzaban la enfermedad y no habían recibido tratamiento antes. Todos tenían la enfermedad activa antes del tratamiento y respondieron a este. Se excluyó a los pacientes corticorresistentes, con síndromes nefróticos secundarios, glomerulonefritis, enfermedades autoinmunes y otras enfermedades sistémicas. Se seleccionó como grupo control a otros 15 niños (diez varones y cinco niñas) de edad similar.<sup>(2)</sup>

Comparados con el grupo control, los conteos de *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* y *Escherichia coli* antes del tratamiento estaban disminuidos y aumentaron después de este, aunque no alcanzaron el nivel normal. La relación *Bifidobacteria/Escherichia coli*, la cual estaba disminuida antes del tratamiento, después se incrementó. También aumentó la proporción de células Th17. La proporción de células T reguladoras decreció antes del tratamiento en los niños nefróticos. Después del tratamiento la proporción de células Th17 disminuyó y la de células T reguladoras se incrementó.<sup>(2)</sup>

El nivel de interleucina-17 (IL-17) en los niños con SNI mostró una tendencia similar a la de las células Th17 y exhibió una correlación positiva con la proporción de estas. El nivel sérico de interleucina-10 (IL-10) en estos niños evidenció una tendencia parecida a la de las células T reguladoras y una correlación positiva con su proporción.<sup>(2)</sup>

La proporción de células Th17/células T reguladoras, incrementada antes del tratamiento en los niños nefróticos, se recuperó hasta el nivel normal después de este. Los resultados demostraron que los niños con SNI presentaban disbiosis de la microbiota intestinal y que esta mejoraba después del tratamiento. Se observó un

índice de Th17/células T reguladoras y cambios en los indicadores inflamatorios: interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral-*alfa* (TNF- $\alpha$ ).<sup>(2)</sup>

Las células Th17 y las T reguladoras compiten con otras en funciones y diferenciación. Las Th17 secretan IL-17 y otras citocinas inflamatorias involucradas en las reacciones inflamatorias e, incluso, causan enfermedades sistémicas autoinmunes. Las células T reguladoras secretan IL-10 y otras citocinas antiinflamatorias para inhibir la autoinmunidad y producir tolerancia inmune. El balance entre ellas desempeña un papel importante en la homeostasis inmune.<sup>(2)</sup>

Los resultados del estudio demostraron que la relación de las células Th17/T reguladoras disminuía antes del tratamiento y se incrementaba después de este en los niños con SNI, quienes se recuperaban después de los esteroides. Esto sugiere que las células Th17 fueron sobreactivadas en los niños con SNI y que la proporción Th17/T reguladoras estaba imbalanceda.<sup>(2)</sup> Este resultado se constata en otros estudios.<sup>(28,29,30,31)</sup>

Unos investigadores de Osaka<sup>(26)</sup> plantearon la hipótesis de que la administración de bacterias productoras de butirato podía reducir las recaídas y la necesidad de inmunosupresores en los niños con SNI.

Por tal motivo, realizaron un estudio en 20 niños con SNI en remisión, asignados a dos grupos; uno recibió tratamiento oral diario con un preparado de 3 g de *Clostridium butyricum* y el otro no recibió tratamiento probiótico alguno. Este preparado está disponible en Japón, se utiliza para el tratamiento de la flatulencia y se ha reportado su efectividad como antidiarreico en niños después del tratamiento con antibióticos.<sup>(26)</sup>

Se comparó el número de recaídas y la necesidad de inmunosupresores en los dos grupos. En el grupo con tratamiento probiótico se analizó la microbiota intestinal y se midieron las células T reguladoras. El grupo tratado con probiótico experimentó menos recaídas por año en comparación con el otro. En este grupo la necesidad de tratamiento inmunosupresor fue significativamente menor que en el no tratado con probiótico. El análisis del grupo tratado con probiótico antes y después del tratamiento reveló un incremento significativo de las bacterias productoras de butirato durante la remisión del SNI.<sup>(26)</sup>

Por lo tanto, la administración oral de bacterias productoras de butirato durante la remisión de la enfermedad puede reducir la frecuencia de las recaídas y la necesidad de la administración de inmunosupresores.<sup>(30)</sup>

La microbiota intestinal en fase de desarrollo presenta niveles más altos de *Bacteroides* en los lactantes nacidos por parto transvaginal que en los nacidos por

cesárea. La microbiota intestinal de un recién nacido se forma por la ingestión oral o el contacto percutáneo de las bacterias vaginales e intestinales de la madre, y las bacterias ambientales inmediatamente después del nacimiento. Esta sufre cambios significativos entre el período neonatal y la infancia, y no se hace similar a la del adulto hasta, aproximadamente, los tres años de edad.<sup>(8,21)</sup>

Hallazgos recientes sugieren que la disbiosis durante este período puede aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas, alérgicas, autismo, enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad y diabetes.<sup>(25)</sup>

Teniendo en cuenta los factores mencionados, algunos investigadores de Osaka<sup>(25)</sup> plantearon la hipótesis de que el niño con SNI puede haber nacido por cesárea y tener disbiosis. Realizaron un análisis retrospectivo de las historias clínicas de pacientes con SNI tratados en su departamento y encontraron que los pacientes recaedores frecuentes tenían una tasa significativamente mayor de partos por cesárea que aquellos sin recaídas o recaedores infrecuentes.

Los resultados sugieren que la disbiosis está involucrada en el desarrollo del SNI, pero deben realizarse más estudios para explorar esta hipótesis.<sup>(25)</sup>

Algunos investigadores polacos<sup>(31)</sup> estudiaron el efecto de los inmunosupresores sobre la microbiota intestinal en pacientes con SNI estable tratados con diferentes protocolos de terapia inmunosupresora: 18 con ciclosporina A (CsA), 9 de ellos con glucocorticoides asociados; 17 con glucocorticoides, 9 con ciclofosfamida y glucocorticoides; y 20 niños sanos como control. Se encontraron cambios significativamente desfavorables en la microbiota intestinal.

Los tratados con CsA tenían el más alto grado de disbiosis y, además, la más alta proporción de *Candida* sin administración de antibióticos. Los tratados con glucocorticoides mostraron un descenso significativo del número de colonias; mientras que el pequeño grupo tratado con ciclofosfamida presentó disminución del número de *Bifidobacterium*.<sup>(31)</sup>

Los efectos adversos de los antibióticos e inmunosupresores han sido observados en modelos de experimentación animal. El incremento de levaduras en ratones tratados con ciclofosfamida y que presentan neutropenia postula que los disturbios graves en la microbiota intestinal por la administración de ciclofosfamida pueden estar relacionados con la neutropenia.<sup>(32)</sup>

Este trabajo no especifica el motivo de la administración de inmunosupresores (corticorresistencia o recaídas frecuentes), pero se han reportado pacientes con síndrome nefrótico corticosensible que presentan una proporción más alta de células T reguladoras que los corticorresistentes.<sup>(28)</sup>

Los probióticos se han utilizado con otros objetivos. Unos investigadores brasileños emplearon el probiótico *Lactobacillus plantarum* como agente inmunomodulador e hipolipémico en niños y adolescentes con síndrome nefrótico compensado o parcialmente compensado. De los 12 niños del estudio, los seis que lo recibieron mostraron efectos inmunomoduladores e hipolipémicos. Aunque los resultados fueron modestos, el probiótico demostró ser útil.<sup>(33)</sup>

El número de los estudios enfocados en las modificaciones terapéuticas de la microbiota intestinal en pacientes pediátricos con glomerulopatías primarias es relativamente limitado,<sup>(1)</sup> pero permite valorar la importancia de la disbiosis y su modificación en el manejo del SNI.

## Conclusiones

A partir de este breve análisis de estudios con pequeña casuística, parece evidente que habrá que realizar investigaciones más amplias sobre la disbiosis intestinal y su relación con el inicio y las recaídas del SNI, así como utilizar nuevos procedimientos terapéuticos como los probióticos y el posible TMI en estos niños. Existen estudios con algunos probióticos en ERC y SNI. El TMI se ha utilizado con éxito en otras enfermedades.

Los probióticos tradicionales o de próxima generación pueden ser un arma terapéutica para el tratamiento de algunas glomerulopatías primarias, incluido el SNI, sobre todo en los recaedores frecuentes, en un futuro no lejano. La cuestión a resolver es la selección de una cepa probiótica específica, la dosis óptima y el tiempo de tratamiento.

No se ha encontrado la utilización de TMI en niños o adolescentes con enfermedades renales. Su empleo en edad pediátrica se ha realizado, fundamentalmente, en enfermedades gastrointestinales. Sin embargo, se trata de un proceder sencillo, de bajo costo y con muy pocas complicaciones que habrá que tener en cuenta.

¿Se logrará disponer de un probiótico seguro para el tratamiento de la disbiosis en el SNI con tratamiento inmunosupresor? Es un gran reto, pero puede ser muy útil.

Muchas evidencias vinculan la microbiota intestinal con las enfermedades renales y el inicio y las recaídas en el SNI, pero los estudios en edad pediátrica son muy pocos. La mayoría se ha realizado en Asia (Japón y China). ¿Pueden influir los

factores genéticos y dietéticos en estos cambios? Esto es algo que hay que tener en cuenta.

La disbiosis de la microbiota intestinal tiene una relación con el inicio y las recaídas del SNI, pero se debe continuar investigando sobre el tema y buscar nuevas alternativas terapéuticas para su tratamiento.

## Referencias bibliográficas

1. Kawalec A, Kiliś-Pstrusińska K. Gut Microbiota Alterations and Primary Glomerulonephritis in Children: A Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(1). DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24010574>
2. Tingting Q, Xin Y, Lulu X, Lifeng W, Xihui H, Xiaozhong L. Correlation between gut microbiota dysbiosis and primary nephrotic syndrome in children. *Acta Med Mediterránea.* 2020;36:971-6. DOI: [https://doi.org/10.19193/0393-6384\\_2020\\_2\\_153](https://doi.org/10.19193/0393-6384_2020_2_153)
3. Mena VR, Fernández BP. Relación entre microbiota intestinal, epigenética y exposoma en la salud materno infantil. *Rev Cubana Pediatr.* 2019 [acceso 15/06/2023];91(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?scriptt=sci\\_arttext&pid=S034-75312019000200014&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?scriptt=sci_arttext&pid=S034-75312019000200014&lng=es)
4. Kim MG, Yang J, Jo SK. Intestinal microbiota and kidney diseases. *Kidney Res Clin.* 2021;40(3):335-43. DOI: <https://doi.org/10.23876/j.krcp.21.053>
5. Cao C, Zhu H, Yao Y, Zong R. Gut dysbiosis and kidney diseases. *Front Med.* 2022;9. DOI: <https://doi.org/3389/fmed.2022.829349>
6. Xiong J, Hu H, Xu C, Yin J, Liu M, Zhang L, *et al.* Development of gut microbiota along with its metabolites of preschool children. *BMC Pediatr.* 2022;22. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-021-03099-9>
7. Hou K, Wu ZH, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, *et al.* Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
8. Steward CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, Hutchinson DS, Smith DP, Wong MC, *et al.* Temporal development of the gut microbiota in early childhood from the TEDDY study. *Nature.* 2018;562:583-8. DOI: <https://doi.org/10.1058/s41586-018-0617-x>

9. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and disease: a review. *Antoine Van Leeuwenhoek*. 2020;113(12):2019-40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10482-020-01474-7>
10. Monteiro RC, Berthelot L. Role of gut-kidney axis in renal diseases an IgA nephropathy. *Current Opin Gastroenterol*. 2021;37(6):565-71. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000789>
11. Castañeda C. Nueva bioterapéutica: Probióticos de próxima generación. *Rev Cubana Pediatr*. 2021 [acceso 15/06/2023];93(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?scriptt=sci\\_arttext&pid=S0034-7531202100013](http://scielo.sld.cu/scielo.php?scriptt=sci_arttext&pid=S0034-7531202100013)
12. Castañeda C. Trasplante de microbiota fecal. *Rev Cubana Pediatr*. 2019 [acceso 15/06/2023];91(3). Disponible en: <https://revpediatria.sld.cu/index.php/article/view/829/413>
13. Rodríguez E, García A, Ferre C, Aguilera L, López A. Trasplante de microbiota fecal: Indicaciones, metodología y perspectivas. *Rev Argent Coloproctol*. 2015 [acceso 12/08/2023];26(4):225-34. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-973157>
14. Castañeda Guillot C. Microbiota intestinal y sus nuevos retos. *AVFT*. 2022;41(8). DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7443084>
15. Yang J, Lim SY, Ko YS, Lee HY, Oh SW, Kim MG, *et al*. Intestinal barrier disruption and dysregulated mucosal immunity contribute to kidney fibrosis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 [acceso 15/07/2023];34(3):419-28. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy172>
16. Ikee R, Sasaki N, Yasuda T, Fukazawa S. Chronic kidney disease, gut dysbiosis and constipation: A burdensome triplet. *Microorganisms*. 2020;8(12). DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8121862>
17. Wang X, Yan S, Li S, Zhao L, Hao YL, Qin JJ, *et al*. Aberrant gut microbiota alters host metabolome and impacts renal failure in humans and rodents. *Gut*. 2020;69(12):2131-42. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319766>
18. Wang S, Lv D, Jiang SH, Jiang J, Liang M, Hou F, *et al*. Quantitative reduction of short-chain fatty acids, especially butyrate, contributes to the progression of chronic renal disease. *Clin Sci*. 2019;133(17):1857-70. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20190171>

19. Lobel L, Cao YG, Fenn K, Glickman JN, Garrett WS. Diet posttranslationally modifies the mouse gut microbial proteome to modulate renal function. *Science*. 2020;369(6510):1518-24. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abb3763>
20. Stanford J, Charlton K, Stefoska-Needham A, Ibrahim R, Lambert K. The gut microbiota profile of adult with kidney disease and kidney stones: a systematic review of the literature. *BMC Nephrol*. 2020;21(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01805-w>
21. Zhu H, Cao C, Wu Z, Zhang H, Sun Z, Wang M, *et al*. The probiotic *L. casei* Zhang slows the progression of acute and chronic kidney disease. *Cell Metabol*. 2021;33(10):1926-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cemet.2021.06.014>
22. Yan W, Cong Y. Gut microbiota-derived metabolites in the regulation of host immune responses and immune-related inflammatory diseases. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(4):866-77. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00661-4>
23. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interrelation between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res*. 2020;30:492-506. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0332-7>
24. Chen J, Qiao XH, Mao JH. Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome in children: two sides of the coin. *World J Pediatr*. 2021;17:115-22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12519/020-00400-1>
25. Tsuji S, Kaneko K. The long and winding road to the etiology of idiopathic nephrotic syndrome in children: Focusing on the abnormalities of the gut microbiota. *Pediatr Int*. 2021;63(9):1011-9. DOI: <https://doi.org/1111/ped.14679>
26. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, *et al*. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 2013;505(7480):446-50. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature12721>
27. Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeken J, deRoos P, *et al*. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*. 2013;504(7480):451-5. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature12726>
28. Tsuji S, Akagawa S, Akagawa Y, Yamaguchi T, Kino J, Yamanouchi S, *et al*. Idiopathic nephrotic syndrome in children: Role of regulatory T cells and gut microbiota. *Pediatr Res*. 2021;89(5):1185-91. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-1022-3>

29. Tsuji S, Suruda C, Hashiyada Y, Kimata T, Yamanouchi S, Kitao T, *et al.* Dysbiosis in children with relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Am J Nephrol.* 2018;47(3):164-70. DOI: <https://doi.org/10.1159/000487557>
30. Yamaguchi T, Tsuji S, Akagawa S, Akagawa Y, Kino J, Yamanouchi S, *et al.* Clinical significance of probiotics for children with idiopathic nephrotic syndrome. *Nutrients.* 2021;13(2). DOI: <https://doi.org/nu13020365>
31. Wang L, Li Q, Wang L, Li C, Yang H, Wang X, *et al.* The role of Th17/IL-17 in the pathogenesis of primary nephrotic syndrome in children. *Kidney Blood Press Res.* 2013;37(4-5):322-45. DOI: <https://doi.org/10.1159/000350161>
32. Szlachciński R, Szlachcińska A, Szlachciński L, Borycz-Stevens I, Almeer F, Tkaczyk M. Intestinal microbiota in nephrotic children treated with immunosuppressive agents. *Pediatr Pol.* 2020;95(1):6-13. DOI: <https://doi.org/10.5114/polp.2020.94910>
33. Fortes PM, Teles RV, Azevêdo LHS, Queiroz VCJ, Costa PSSD. Inflammatory cytokines and lipid profile in children and adolescents with nephrotic syndrome receiving L. Plantarum: a randomized controlled feasibility trial. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(11):1487-92. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.11.1487>

### **Conflicto de intereses**

El autor declara que no existe conflicto de intereses.