

Eje intestino–riñón: avances recientes y aplicaciones clínicas en nefrología pediátrica y del adulto

Gut–kidney axis: recent advances and clinical applications in pediatric and adult nephrology

Vicente Manuel MARTÍNEZ CÁRDENAS¹, Vivian R. MENA MIRANDA²

¹ Especialista de 1er Grado en Pediatría y Neuropediatría. Children's Medical Center, Lake City, Florida, USA.

² Especialista en Pediatría y Profesora Titular. Hospital Pediátrico Universitario "Centro Habana", Cuba.

Recibido: 25/agosto/2025. Aceptado: 26/noviembre/2025.

RESUMEN

Introducción: El eje intestino–riñón constituye un sistema de interacción bidireccional entre microbiota intestinal y función renal que influye en la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC), la inflamación sistémica y las complicaciones cardiovasculares. Este trabajo corresponde a una **revisión sistemática cualitativa**.

Objetivo: Evaluar los hallazgos publicados entre 2020–2025 sobre los mecanismos fisiopatológicos, metabolitos clave y estrategias terapéuticas vinculadas al eje intestino–riñón, con énfasis en población pediátrica.

Material y método: Se realizó una revisión sistemática cualitativa siguiendo la guía PRISMA 2020. Se llevó a cabo una búsqueda estructurada en PubMed, Scopus y Web of Science (**enero 2020–junio 2025**) utilizando ecuaciones basadas en los términos "gut–kidney axis", "uremic toxins", "short-chain fatty acids", "dysbiosis" y "children". **Se definió la pregunta de investigación mediante el esquema PICOS**, incluyendo: **Población:** adultos y niños con ERC en cualquier estadio; **Intervenciones:** patrones dietéticos, probióticos/simbióticos, adsorbentes intestinales y moduladores del microbioma; **Comparadores:** ausencia de intervención o tratamiento habitual; **Outcomes:** niveles de toxinas urémicas, marcadores inflamatorios, progresión de ERC

y parámetros de crecimiento pediátrico; **Diseño:** ensayos clínicos, estudios observacionales, modelos animales con aplicabilidad clínica y revisiones sistemáticas. **Criterios de inclusión/exclusión:** se incluyeron estudios en inglés o español con evaluación explícita del eje intestino–riñón; **se excluyeron artículos sin datos clínicos relevantes, estudios sin definición operacional del eje, trabajos con metodología insuficiente o modelos animales sin aplicabilidad clínica.**

Resultados: Se identificaron 582 estudios, de los cuales 455 fueron evaluados tras eliminar duplicados; finalmente, 58 cumplieron criterios de elegibilidad. La evidencia mostró que la disbiosis intestinal incrementa toxinas urémicas (indoxil sulfato, p-cresil sulfato y TMAO), asociadas a inflamación, fibrosis y deterioro renal. Los ácidos grasos de cadena corta ejercen efectos inmunomoduladores protectores. En población pediátrica, niveles elevados de indoxil sulfato se relacionan con menor velocidad de crecimiento y mayor riesgo cardiovascular. Las intervenciones con dietas ricas en fibra, probióticos/simbióticos y adsorbentes intestinales como AST-120 mostraron beneficios parciales en la reducción de toxinas y la modulación de la inflamación.

Conclusiones: El eje intestino–riñón representa un determinante crítico de la progresión de la ERC y de sus complicaciones metabólicas y cardiovasculares. Los metabolitos derivados de la microbiota constituyen biomarcadores clínicos y dianas terapéuticas emergentes. Se requieren ensayos clínicos de alta calidad, especialmente en pediatría, para establecer recomendaciones definitivas.

Correspondencia:
Vicente Manuel Martínez Cárdenas
vicente7757@yahoo.com

PALABRAS CLAVE

Eje intestino-riñón; Microbiota intestinal; Enfermedad renal crónica; Pediatría; Ácidos grasos de cadena corta.

ABSTRACT

Introduction: The gut-kidney axis comprises the bidirectional interaction between intestinal microbiota and renal function, influencing inflammation, uremic toxin production, and chronic kidney disease (CKD) progression. This study is a **systematic qualitative review** evaluating recent evidence (2020–2025) in adult and pediatric nephrology.

Objective: To synthesize current evidence on the metabolites, mechanisms, and clinical implications of the gut-kidney axis and to evaluate therapeutic interventions (fiber-rich diets, probiotics/synbiotics, and intestinal adsorbents).

Materials and Methods: A systematic qualitative review was conducted following PRISMA 2020 guidelines. Searches were performed in PubMed, Scopus, and Web of Science from January 1, 2020, to June 30, 2025. The search equations combined MeSH/DeCS terms using Boolean operators ("gut-kidney axis" AND "uremic toxins" AND "short-chain fatty acids" AND "chronic kidney disease" AND "children"). Inclusion criteria: human studies (adults or children with CKD), interventional studies (fiber diets, probiotics, synbiotics, AST-120), observational studies, systematic reviews, and animal models with translational relevance. **Exclusion criteria:** non-peer-reviewed articles, non-English/Spanish publications, studies without measurable renal outcomes, and models without clinical applicability. Screening was performed by two independent reviewers, resolving discrepancies by consensus. A total of 582 records were identified; 455 remained after removing duplicates; 153 full texts were evaluated; and 58 studies met criteria for qualitative synthesis. No meta-analysis was possible due to heterogeneity in designs, populations, and outcome measures.

Results: Intestinal dysbiosis was consistently associated with increased levels of indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate, and TMAO, correlating with systemic inflammation and faster CKD progression. Short-chain fatty acids showed anti-inflammatory and barrier-protective effects across clinical and experimental studies. In pediatrics, elevated indoxyl sulfate was linked to impaired growth and cardiovascular remodeling. Fiber-rich diets, probiotics/synbiotics, and AST-120 demonstrated partial reductions in uremic toxins, though evidence remains variable.

Conclusions: The gut-kidney axis plays a central role in CKD progression and associated complications. Microbiota-derived metabolites represent promising biomarkers and therapeutic targets. Evidence supports the use of dietary fiber, microbiota-directed therapies, and intestinal adsorbents as

potential adjunct interventions. Pediatric-specific clinical trials are needed to establish safety and efficacy in children.

KEYWORDS

Gut-kidney axis; intestinal microbiota; chronic kidney disease; pediatrics; short-chain fatty acids; uremic toxins; dysbiosis; TMAO; probiotics; dietary fiber; AST-120; systemic inflammation; microbial metabolism.

ABREVIATURAS

AST-120: Adsorbente intestinal a base de carbón activado esférico.

CKD: *Chronic Kidney Disease* (Enfermedad renal crónica).

ERC: Enfermedad renal crónica.

GPR41/43: Receptores acoplados a proteína G 41 y 43.

IgA: Inmunoglobulina A.

IS: Indoxil sulfato.

KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*.

OAT1: Transportador de aniones orgánicos tipo 1 (*Organic Anion Transporter 1*).

pCS: p-cresil sulfato.

PICOS: Población, Intervención, Comparador, Outcomes, Diseño de estudio.

PPAR-γ: Receptor activado por proliferador de peroxisomas gamma.

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*.

SCFAs: Ácidos grasos de cadena corta (*Short-Chain Fatty Acids*).

TMAO: Trimetilamina N-óxido.

Software

Rayyan®: Plataforma para cribado sistemático de literatura.

Técnicas y plataformas OMICAS

Metabolómica: Estudio de perfiles de metabolitos a gran escala.

Microbiota-metabolito: Interacción microbioma-metabolitos.

INTRODUCCIÓN

El concepto de **eje intestino-riñón** describe la interacción bidireccional entre la microbiota intestinal y la función renal, que influye de manera crítica en la homeostasis, el metabolismo de líquidos y electrolitos, y la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC). La disbiosis intestinal y la

acumulación de metabolitos derivados del intestino han emergido como determinantes de inflamación sistémica, fibrosis y complicaciones cardiovasculares en pacientes con ERC, incluidos los pediátricos^{1,2}. En los últimos años, estudios multi-ómicos y clínicos han aportado evidencia robusta sobre el rol de metabolitos específicos —indoxil sulfato, p-cresil sulfato y trimetilamina N-óxido (TMAO)— y sobre la acción protectora de los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs)³⁻⁵. Su relevancia clínica radica en que estos metabolitos contribuyen directamente a la progresión renal, la inflamación sistémica y el riesgo cardiovascular en adultos y niños⁶⁻¹⁰.

Estudios publicados entre 2023 y 2025 han fortalecido el concepto del eje intestino-riñón, demostrando asociaciones robustas entre indoxil sulfato, p-cresil sulfato y TMAO con rigidez vascular, biomarcadores cardíacos y progresión acelerada de la ERC, con evidencia creciente también en población pediátrica⁹⁻¹¹.

Los **mecanismos de interacción** incluyen la producción intestinal de metabolitos como los **ácidos grasos de cadena corta (SCFAs: butirato, propionato, acetato)**, derivados del triptófano como el **indoxil sulfato (IS)** y el **p-cresil sulfato (pCS)**, además de productos de fermentación proteica que ejercen efectos directos sobre la función renal^{3,4,12}.

Cuando el riñón pierde capacidad de excreción, estas toxinas urémicas se acumulan, perpetuando un círculo vicioso que deteriora la microbiota intestinal y la integridad de la barrera intestinal. Esta disrupción favorece la **inflamación sistémica crónica de bajo grado y el estrés oxidativo**, acelerando el daño renal^{2,13}. Asimismo, los productos microbianos pueden modular receptores intestinales y renales, influyendo en la absorción y el manejo de electrolitos como sodio, potasio y fósforo¹⁴.

A pesar del creciente volumen de literatura, persisten brechas significativas relacionadas con la estandarización de biomarcadores microbianos, la heterogeneidad de las intervenciones y la escasez de estudios pediátricos. Estas limitaciones justifican la necesidad de una síntesis sistemática y actualizada¹⁵⁻¹⁸.

Este trabajo corresponde a una *revisión sistemática cualitativa*, elaborada siguiendo las recomendaciones PRISMA 2020 y centrada en evidencia publicada entre 2020 y 2025. El objetivo de esta revisión sistemática cualitativa es sintetizar los mecanismos fisiopatológicos, metabolitos clave, implicaciones clínicas e intervenciones terapéuticas del eje intestino-riñón, incorporando evidencia reciente (2020–2025) y destacando los hallazgos aplicables a la población pediátrica.

La pregunta de investigación se estructuró siguiendo el enfoque PICOS, considerando: pacientes pediátricos y adultos con enfermedad renal crónica; intervenciones basadas en modulación microbiana (dieta rica en fibra, probióticos, simbióticos, adsorbentes intestinales); comparadores como manejo estándar o placebo; desenlaces centrados en niveles de

toxinas urémicas, inflamación sistémica, progresión de ERC y crecimiento infantil; e inclusión de estudios observacionales, ensayos clínicos, revisiones y modelos animales con aplicabilidad clínica.

Las **implicaciones clínicas** de este eje son múltiples. En la **enfermedad renal crónica (ERC)**, la disbiosis intestinal se asocia con una progresión más rápida y con un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares^{4,12}. En **población pediátrica**, los pacientes críticos o con nefropatías presentan alteraciones del eje intestino-riñón que aumentan la susceptibilidad a infecciones, desnutrición y desequilibrios hidroelectrolíticos^{19,20}. En los pacientes sometidos a **diálisis**, se evidencian alteraciones profundas de la microbiota que incrementan la producción de toxinas urémicas²¹. Finalmente, en el **trasplante renal**, la composición microbiana intestinal puede influir en la respuesta inmunológica, el riesgo de rechazo y la toxicidad de los fármacos inmunosupresores²².

Estudios recientes han caracterizado con mayor detalle la relevancia pediátrica del eje intestino-riñón mediante análisis metabolómicos y estudios longitudinales. Estos trabajos muestran que las toxinas urémicas derivadas de la microbiota —incluyendo indoxil sulfato, p-cresil sulfato y TMAO— se relacionan con alteraciones en el crecimiento lineal, mayor riesgo de remodelado cardíaco y disfunción inmunológica en etapas críticas del desarrollo^{19,20,23-25}.

Frente a ello, se han planteado diversas **estrategias terapéuticas**. El empleo de **probióticos y prebióticos**²⁶, busca restaurar el equilibrio microbiano y disminuir la generación de toxinas urémicas²⁷. La **modulación dietética**, con dietas ricas en fibra y restricción proteica adecuada, ha mostrado utilidad en la reducción de la carga de metabolitos derivados del intestino¹⁵. Los **adsorbentes intestinales** como AST-120 representan otra alternativa para limitar la absorción de toxinas urémicas¹⁷. Finalmente, en el contexto **pediátrico** se insiste en la necesidad de **intervenciones personalizadas**, considerando la etapa del desarrollo, el estado nutricional y las comorbilidades de cada paciente¹¹.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una **revisión sistemática cualitativa** siguiendo las recomendaciones de **PRISMA 2020**²⁸ y registrada internamente como parte del proceso editorial. La pregunta de investigación se estructuró mediante el enfoque **PICOS**, considerando: **Población** (adultos y niños con enfermedad renal crónica); **Intervenciones** (modulación microbiana: dieta rica en fibra, probióticos, simbióticos, adsorbentes intestinales); **Comparadores** (manejo estándar o placebo, cuando aplicaba); **Outcomes** (niveles de toxinas urémicas, inflamación sistémica, progresión de ERC, crecimiento infantil); y **Diseños de estudio** (ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y modelos preclínicos con aplicabilidad clínica).

Estrategia de búsqueda

Se efectuó una búsqueda sistemática en **PubMed**, **Scopus** y **Web of Science** desde **1 de enero de 2020 hasta 30 de junio de 2025**.

Se utilizaron ecuaciones de búsqueda reproducibles con operadores booleanos:

- PubMed: ("gut-kidney axis" OR "intestinal microbiota") AND ("chronic kidney disease" OR CKD) AND ("uremic toxins" OR "indoxyl sulfate" OR "p-cresyl sulfate" OR TMAO) AND (children OR pediatric)
- Scopus/Web of Science: combinación equivalente adaptada a cada motor, aplicando filtros para humanos, edades pediátricas y adultos, y disponibilidad de texto completo.

Se aplicaron los siguientes **límites**: estudios en humanos; estudios en animales solo si aportaban mecanismos con relevancia clínica; idiomas inglés y español; artículos originales, revisiones y guías clínicas.

Criterios de inclusión

1. Estudios que evaluaran cualquier componente del eje intestino-riñón.
2. Estudios que midieran al menos uno de los siguientes: toxinas urémicas, SCFAs, inflamación sistémica, progresión de ERC, remodelado cardiovascular o crecimiento pediátrico.
3. Ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistemáticas/narrativas y modelos animales con aplicabilidad clínica definida.

Criterios de exclusión

1. Estudios sin datos clínicos relevantes (no cuantificaban metabolitos, inflamación o función renal).
2. Estudios en animales sin posibilidad de extrapolación clínica.
3. Artículos sin definición explícita del eje intestino-riñón.
4. Estudios con pobre calidad metodológica o sin evaluar outcomes pertinentes.
5. Idiomas distintos a español o inglés.
6. Editoriales, cartas, protocolos no implementados y resúmenes de congresos.

Proceso de cribado

El cribado se realizó en dos fases:

- **Cribado de títulos y resúmenes** por dos revisores independientes (Cohen $\kappa=0.82$).

- **Evaluación a texto completo**, resolviendo discrepancias por consenso. Se utilizó **Rayyan®** como software asistente.

Selección final de estudios

- Artículos identificados inicialmente: **582**
- Duplicados eliminados: **127 → 455**
- Excluidos por título/resumen: **302 → 153**
- Evaluados a texto completo: **153**
- Excluidos por criterios metodológicos o falta de datos: **95**
- **Estudios incluidos en el análisis cualitativo final: 58**
 - 21 revisiones sistemáticas y narrativas
 - 14 ensayos clínicos
 - 13 estudios observacionales
 - 10 estudios preclínicos con aplicabilidad clínica

RESULTADOS

La búsqueda inicial identificó 582 artículos, de los cuales se eliminaron 127 duplicados, resultando en 455 estudios sometidos a cribado inicial. Tras la evaluación de títulos y resúmenes, 302 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión, quedando 153 artículos para evaluación a texto completo. De estos, 95 fueron excluidos por falta de datos clínicos relevantes, ausencia de vínculo explícito con el eje intestino-riñón o insuficiente calidad metodológica, por lo que 58 estudios fueron finalmente incluidos en el análisis cualitativo^{18-26,29,30}. (Ver tabla 1).

La distribución de los estudios incluidos fue la siguiente:

- 21 revisiones sistemáticas y narrativas, que aportaron una síntesis amplia de los mecanismos microbianos y su relación con la progresión de la enfermedad renal^{18-21,23-26,29,30}.
- 14 ensayos clínicos, centrados principalmente en intervenciones con probióticos, simbióticos, modulación dietética y adsorbentes intestinales como AST-120^{16,31-33}.
- 13 estudios observacionales, que demostraron asociaciones consistentes entre disbiosis intestinal, incremento de toxinas urémicas (IS, pCS, TMAO) y peores desenlaces renales y cardiovasculares^{18-22,29,35-37,39}.
- 10 estudios preclínicos con aplicabilidad clínica, que profundizaron en mecanismos fisiopatológicos relacionados con los SCFAs, el transporte tubular y la respuesta inflamatoria renal^{4,8,9,32,34,35,49}.

En conjunto, los estudios incluidos mostraron patrones consistentes^{18-26,29,30,50-60}. (Ver figura 2).

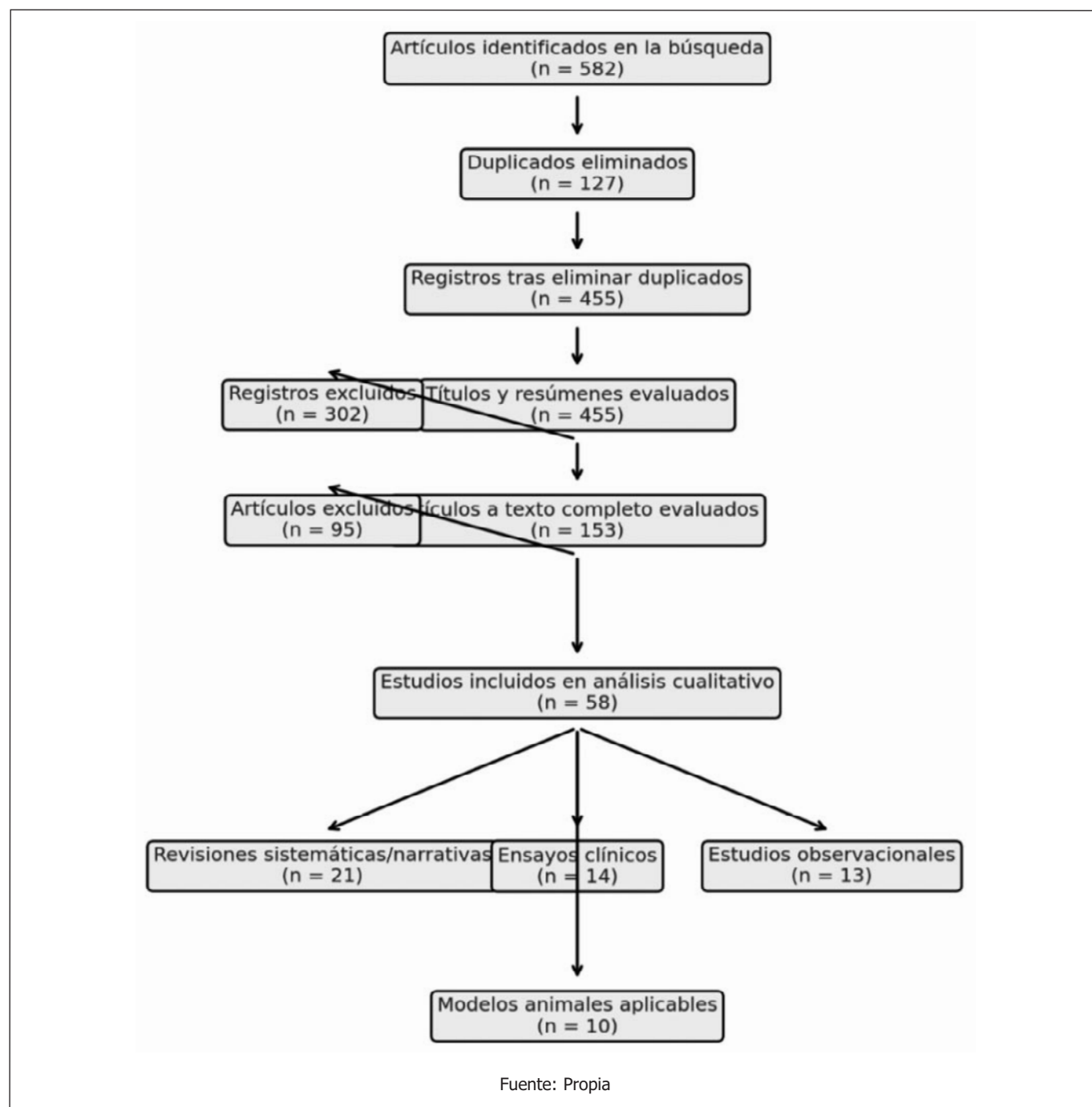


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de estudios incluidos en la revisión sistemática (2020–2025)

1. La disbiosis intestinal en pacientes con ERC se asocia con un aumento significativo de toxinas urémicas (indoxil sulfato, p-cresil sulfato y TMAO), correlacionado con inflamación sistémica, fibrosis y progresión renal acelerada^{2,5-7,18-22,29,30,39,59}.
2. Los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs: acetato, propionato y butirato) ejercen efectos pro-

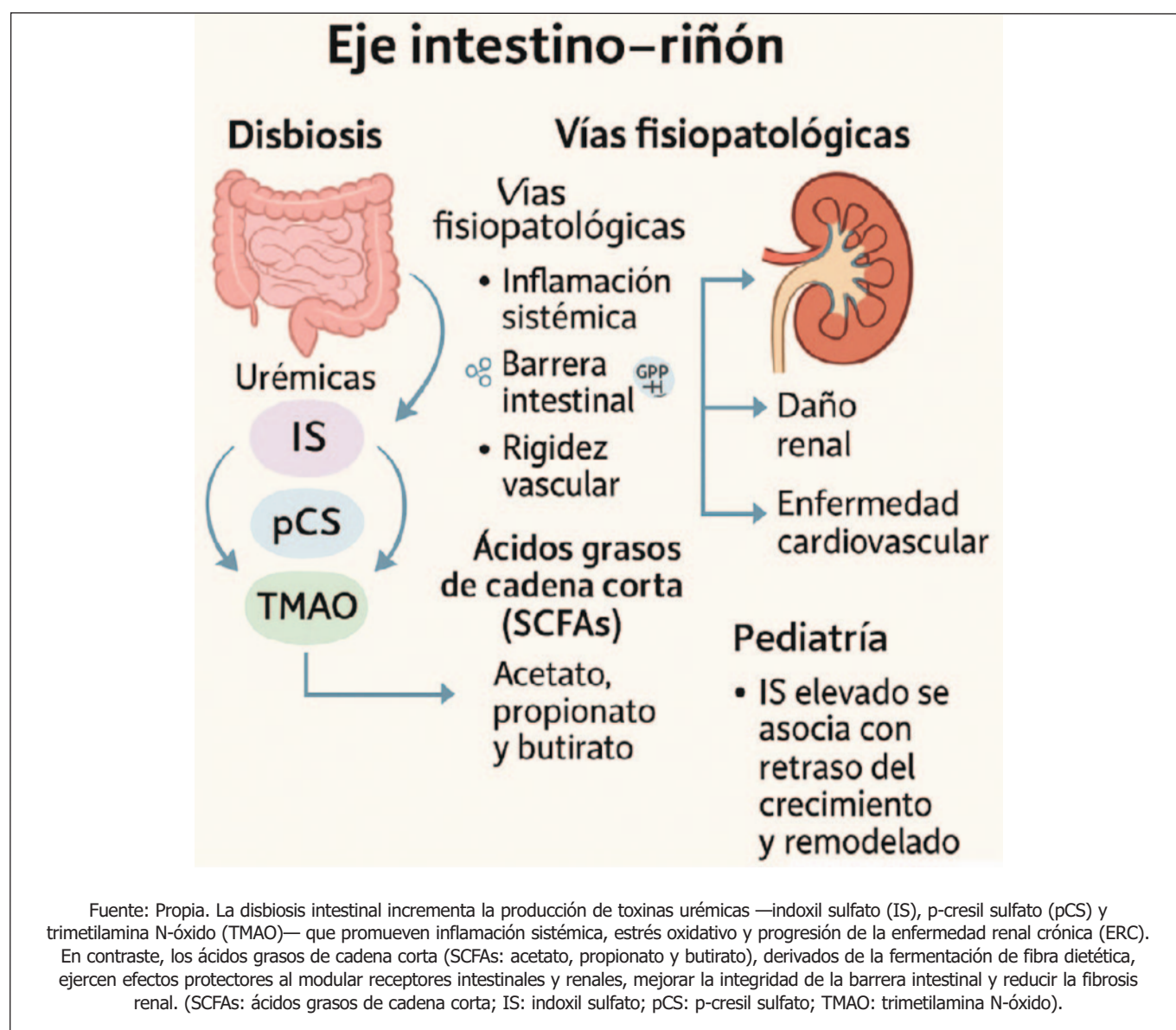
tectores a través de la modulación de receptores intestinales y renales (GPR41/43), disminución del estrés oxidativo y refuerzo de la barrera intestinal^{4,8,9,25,31,49}.

3. En población pediátrica, niveles elevados de indoxil sulfato se relacionan con menor velocidad de crecimiento, remodelado cardíaco adverso y

Tabla 1. Distribución de los estudios incluidos en la revisión sobre el eje intestino–riñón y hallazgos principales

Tipo de estudio	Número de artículos	Hallazgos principales
Revisiones sistemáticas y narrativas	21	Síntesis del papel de la microbiota intestinal y metabolitos en la enfermedad renal.
Ensayos clínicos	14	Intervenciones con probióticos, simbióticos, dietas ricas en fibra y adsorbentes intestinales (AST-120).
Estudios observacionales	13	Asociación entre disbiosis, niveles elevados de IS, pCS y TMAO con progresión de ERC y riesgo cardiovascular.
Modelos animales aplicables	10	Mecanismos fisiopatológicos de los SCFAs en inflamación, transporte tubular y fibrosis renal.

Fuente: Propia.

**Figura 2.** Eje intestino–riñón: mecanismos fisiopatológicos y repercusión clínica en ERC

vulnerabilidad inmunológica, según estudios meta-bolómicos recientes^{11,12,27,28,40,41}.

- 4. **En pacientes en diálisis, la microbiota muestra reducción de bacterias productoras de SCFAs y predominio de especies proteolíticas**, lo que incrementa la generación de toxinas urémicas^{13,36,37,50}.
- 5. **En el trasplante renal, la composición intestinal influye en la respuesta inmunológica, el riesgo de rechazo y la farmacocinética de fármacos inmunosupresores**, afectando directamente el pronóstico^{14,42}.
- 6. **Las intervenciones terapéuticas como dietas ricas en fibra, probióticos/simbióticos y adsorbentes intestinales (AST-120) han mostrado reducciones parciales de toxinas urémicas y mejoras en inflamación y parámetros gastrointestinales**, aunque la evidencia sigue siendo heterogénea y dependiente del diseño del estudio^{15-17,28,31-33,53,5,57}. (Ver tabla 2).

DISCUSIÓN

El eje intestino-riñón ha evolucionado en los últimos años desde un concepto emergente hasta consolidarse como un determinante central en la fisiopatología y evolución clínica de la enfermedad renal crónica (ERC). La evidencia reciente confirma que la disbiosis intestinal promueve una sobreproducción de indoxil sulfato (IS), p-cresil sulfato (pCS) y trimetilamina N-óxido (TMAO), metabolitos que participan activamente en inflamación sistémica, rigidez vascular y progresión acelerada del daño renal^{2,5-7,18-22,61}. Esta relación es consistente tanto en adultos como en población pediátrica, donde los niveles de estos metabolitos se correlacionan con desenlaces adversos.

Los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) representan el contrapunto protector dentro de este eje. Su capacidad para

modular receptores GPR41/43, activar la vía PPAR-γ y preservar la integridad de la barrera intestinal ha sido reforzada por estudios recientes, destacando el potencial del butirato para incrementar la secreción tubular de toxinas urémicas mediante la activación del transportador OAT1^{4,8,9,50}.

En población pediátrica, la evidencia es cada vez más sólida. Los niveles elevados de IS se asocian con disminución de la velocidad de crecimiento, inflamación persistente y remodelado cardíaco adverso, hallazgos confirmados mediante estudios metabolómicos longitudinales realizados entre 2023 y 2025^{11,12,27-29,41}. Dado que la infancia comprende etapas críticas de maduración inmune y desarrollo lineal, la interacción entre toxinas urémicas y microbiota adquiere una relevancia fisiopatológica superior^{42,43}.

En los pacientes sometidos a diálisis, se ha descrito una profunda alteración del microbioma intestinal, caracterizada por predominio bacteriano proteolítico, reducción de productores de SCFAs y mayor carga de toxinas urémicas, factores asociados a inflamación crónica de bajo grado^{13,36-38,51}. En el contexto del trasplante renal, la composición microbiana intestinal influye en la respuesta inmunológica, el riesgo de rechazo y la farmacocinética de inmunosupresores, convirtiendo al microbioma en un modulador emergente del éxito del injerto^{14,31,43}.

Respecto a las intervenciones terapéuticas, la modulación dietética se perfila como la estrategia más consistente. Las guías KDIGO 2024 recomiendan patrones dietéticos basados en plantas, ricos en fibra fermentable y ajustados al riesgo de hiperpotasemia, para favorecer un microbioma saludable y disminuir la producción de toxinas derivadas del intestino^{15,28,37,43}. Los probióticos y simbióticos han mostrado efectos modestos pero prometedores en la reducción de IS y pCS, aunque la heterogeneidad metodológica limita la generalización de los resultados^{16,32-34}. Los adsorbentes intestinales

Tabla 2. Tabla de metabolitos clave del eje intestino-riñón y sus efectos clínicos principales

Metabolito	Origen microbiano/intestino	Efectos principales en el riñón y sistema cardiovascular	Evidencia clínica y experimental (2020–2025)
Indoxil sulfato (IS)	Metabolismo bacteriano del triptófano	Proinflamatorio, profibrótico, nefrotóxico; asociado a progresión de ERC y retraso del crecimiento en pediatría	[2,6,11]
p-Cresil sulfato (pCS)	Fermentación bacteriana de tirosina y fenilalanina	Proinflamatorio, promotor de estrés oxidativo; incremento de riesgo cardiovascular	[2,6]
Trimetilamina N-óxido (TMAO)	Conversión bacteriana de colina y carnitina	Asociado a peor función renal, rigidez vascular y mayor mortalidad cardiovascular	[5,7]
Ácidos grasos de cadena corta (SCFAs: acetato, propionato, butirato)	Fermentación de fibra dietética	Efectos protectores: modulación inmune, reducción de inflamación y fibrosis; refuerzo de la barrera intestinal	[4,8,9]

Fuente: Propia.

como AST-120 **logran disminuir IS, pero persisten resultados contradictorios en desenlaces duros; por ello**, su utilidad parece restringida a subgrupos específicos^{17,29,31,57}.

Entre las terapias emergentes, los SCFAs exógenos, la edición del microbioma y la modulación de transportadores tubulares como OAT1 representan líneas de investigación con alto potencial traslacional, especialmente en niños, donde los mecanismos de daño y las tasas de progresión difieren de los adultos^{23,25-27,57-60}.

En conjunto, la evidencia contemporánea posiciona al eje intestino-riñón como un componente esencial en la fisiopatología, el pronóstico y las estrategias terapéuticas de la ERC, subrayando su especial impacto en la población pediátrica. Los metabolitos derivados de la microbiota no solo actúan como biomarcadores pronósticos, sino como posibles dianas terapéuticas, abriendo nuevas oportunidades para intervenciones personalizadas basadas en el microbioma.^{21,22,25-27,30,31,56,60,61} El avance futuro dependerá de ensayos clínicos bien diseñados que permitan trasladar estos hallazgos a recomendaciones clínicas robustas, particularmente en pediatría.

CONCLUSIONES

El eje intestino-riñón se ha consolidado como un determinante clave en la progresión de la enfermedad renal crónica y en la aparición de complicaciones cardiovasculares y metabólicas. Los metabolitos derivados de la microbiota intestinal —indoxil sulfato, p-cresil sulfato y trimetilamina N-óxido— han demostrado consistentemente su utilidad como biomarcadores de riesgo, al estar asociados con inflamación sistémica, fibrosis y deterioro acelerado de la función renal.

Mientras tanto, los ácidos grasos de cadena corta emergen como moduladores protectores con efectos inmunorreguladores, antioxidantes y antifibróticos, reforzando su potencial terapéutico.

En pediatría, la evidencia reciente destaca que las toxinas urémicas derivadas de la microbiota se correlacionan con alteraciones del crecimiento, remodelado cardiovascular y disfunción inmunológica durante etapas críticas del desarrollo, lo que subraya la necesidad de estrategias específicas para esta población.

La modulación dietética, el uso de probióticos/simbióticos y los adsorbentes intestinales representan intervenciones prometedoras; sin embargo, su aplicación clínica aún requiere validación en estudios controlados de mayor calidad, especialmente en niños.

Perspectivas futuras

La investigación en el eje intestino-riñón debe avanzar en tres direcciones principales:

1. Ensayos clínicos pediátricos bien diseñados, actualmente escasos, indispensables para determinar la efica-

cia y seguridad de las intervenciones dirigidas a modular la microbiota en niños con ERC.

2. Implementación de enfoques de medicina de precisión, integrando microbioma, metabolómica y perfiles nutricionales para desarrollar estrategias terapéuticas individualizadas.
3. Aplicación de intervenciones nutricionales y de salud pública desde etapas tempranas, aprovechando el potencial de la dieta como modulador del microbioma para mejorar el pronóstico a largo plazo.

Limitaciones

Este trabajo presenta algunas limitaciones que deben considerarse:

- Diseño de revisión sistemática cualitativa, lo que limita la comparación directa entre estudios debido a la heterogeneidad metodológica.
- Escasez de evidencia pediátrica sólida, ya que gran parte de los datos derivan de investigaciones en adultos, dificultando la extrapolación a la población infantil.
- Imposibilidad de realizar un metaanálisis cuantitativo, debido a la diversidad de diseños, tamaños muestrales y desenlaces reportados.
- Presencia de factores confusores no controlados, como tipo de dieta, antibióticos, inmunosupresores y comorbilidades, que no siempre fueron adecuadamente considerados en los estudios incluidos.

REFERENCIAS

1. Evenepoel P, Poesen R, Meijers B. The gut-kidney axis. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(11):2005-2014. doi:10.1007/s00467-016-3527-x.
2. Glorieux G. Role of the microbiome in gut-heart-kidney cross talk. *Circ Res.* 2023;133(3):341-368. doi:10.1161/CIRCRESAHA.123.321763.
3. Krukowski H, Valkenburg S, Madella AM, Garssen J, van Bergenhenegouwen J, Overbeek SA, Huys GRB, Raes J, Glorieux G. Gut microbiome studies in CKD: opportunities, pitfalls and therapeutic potential. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(2):87-101. doi:10.1038/s41581-022-00647-z.
4. Koshida T, Gohda T, Sugimoto T, Asahara T, Asao R, Ohsawa I, Gotoh H, Murakoshi M, Suzuki Y, Yamashiro Y. Gut microbiome and microbiome-derived metabolites in patients with end-stage kidney disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(14):11456. doi:10.3390/ijms241411456.
5. Ribeiro M, Kemp JA, Cardozo L, Vargas D, Ribeiro-Alves M, Stenvinkel P, Mafra D. Trimethylamine N-Oxide (TMAO) Plasma Levels in Patients with Different Stages of Chronic Kidney Disease. *Toxins.* 2025;17(1):15. doi:10.3390/toxins17010015.

6. Di Paola R, Antonini F, Bruno G, et al. Possible effects of uremic toxins p-cresyl sulfate and indoxyl sulfate on immune dysfunction in chronic kidney disease patients. *Genes (Basel)*. 2023;14(6):1257. doi:10.3390/genes14061257.
7. Andrikopoulos P, Aron-Wisnewsky J, Chakaroun R, et al. Evidence of a causal and modifiable relationship between kidney function and circulating trimethylamine N-oxide. *Nat Commun*. 2023;14:5843. doi:10.1038/s41467-023-39824-4.
8. Tortelote GG. Therapeutic strategies for hypertension: exploring the role of microbiota-derived short-chain fatty acids in kidney physiology and development. *Pediatr Nephrol*. 2025;40(1):???-???. doi:10.1007/s00467-025-06883-2.
9. He M, et al. Gut microbial metabolites SCFAs and chronic kidney disease. *J Transl Med*. 2024;23(1):425. doi:10.1186/s12967-024-04974-6.
10. Gleeson PJ, Benech N, Chemouny JM, et al. The gut microbiota posttranslationally modifies IgA1 in autoimmune glomerulonephritis. *Sci Transl Med*. 2024;16:eadi6149. doi:10.1126/scitranslmed.adi6149.
11. Snauwaert E, De Buyser S, Van Biesen W, et al. Indoxyl-sulfate contributes to impaired height velocity in (pre)school children with chronic kidney disease. *Kidney Int Rep*. 2024;9(5):1674-1683. doi:10.1016/j.ekir.2024.03.021.
12. Vanholder R, Glorieux G, Argilés A, Burtsey S, Cohen G, Duranton F, Koppe L, Massy ZA, Ortiz A, Masereeuw R, Stamatialis D, Jankowski J. Metabolomics to identify unclassified uremic toxins: a comprehensive literature review. *Kidney Med*. 2024;7(3):100955. doi:10.1016/j.xkme.2024.100955.
13. Lin TY, Wu PH, Lin YT, et al. Gut dysbiosis and mortality in hemodialysis patients. *npj Biofilms Microbiomes*. 2021;7:20. doi:10.1038/s41522-021-00191-x.
14. Chen Z, et al. Kidney transplantation and gut microbiota. *Clin Kidney J*. 2024;17(8):773-782. doi:10.1093/ckj/sfae214.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4 S):S117-S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018.
16. Liu C, Yang L, Wei W, Fu P. Efficacy of probiotics/synbiotics supplementation in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr*. 2024;11:1434613. doi:10.3389/fnut.2024.1434613.
17. Lee C-L, Liu W-J, Tsai S-F. Effects of AST-120 on mortality in patients with chronic kidney disease modeled by artificial intelligence or traditional statistical analysis. *Sci Rep*. 2024;14:738. doi:10.1038/s41598-024-51498-6.
18. Feng Z, Wang T, Dong S, Jiang H, Zhang J, Raza HK, Lei G. Association between gut dysbiosis and chronic kidney disease: a narrative review of the literature. *J Int Med Res*. 2021;49(10):3000605211053276. doi:10.1177/03000605211053276.
19. Zhao J, Ning X, Liu B, Dong R, Bai M, Sun S. Specific alterations in gut microbiota in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review. *Ren Fail*. 2021;43(1):102-112. doi:10.1080/0886022X.2020.1864404.
20. Rysz J, Franczyk B, Ławiński J, Olszewski R, Ciałkowska-Rysz A, Gluba-Brzózka A. The impact of CKD on uremic toxins and gut microbiota. *Toxins*. 2021;13(4):252. doi:10.3390/toxins13040252.
21. Stavropoulou E, Kantartzi K, Tsigalou C, Konstantinidis T, Romanidou G, Voidarou C, Bezirtzoglou E. Focus on the gut-kidney axis in health and disease. *Front Med*. 2021;8:620102. doi:10.3389/fmed.2020.620102.
22. Cao X, Zhao G, Lv W, et al. Gut dysbiosis and kidney diseases: bidirectional relationship. *Front Med*. 2022;9:829349. doi:10.3389/fmed.2022.829349.
23. Bhargava S, Thakur P, Mehra NK, Sharma M, Rajput M, Rath M, Dogra P. The human microbiome in CKD: double-edged sword. *Front Med*. 2021;8:790783. doi:10.3389/fmed.2021.790783.
24. Khiabani SA, Pourramezan Z, Bidhendi Yarandi R, et al. CKD and gut microbiota: narrative review. *Heliyon*. 2023;9(7):e06199. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e06199.
25. Voroneanu L, Burlacu A, Brinza C, Covic A, Balan GG, Nistor I, Popa C, Hogas S, Covic A. Gut microbiota in chronic kidney disease: from composition to modulation towards better outcomes—a systematic review. *J Clin Med*. 2023;12(5):1948. doi:10.3390/jcm12051948.
26. Mocanu A, Costea AC, Sascau RA, Malaescu OG, Stafie CS, Olaru S, et al. Kidney-gut axis in CKD. *Nutrients*. 2023;15(16):3609. doi:10.3390/nu15163609.
27. Wang Q, Han Y, Pang L, Zhou Z, Dai L. Gut microbiome remodeling in chronic kidney disease: implications of kidney replacement therapies and therapeutic interventions. *Front Med*. 2025;12:1620247. doi:10.3389/fmed.2025.1620247.
28. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.
29. Lambert K, Rinninella E, Biruete A, Sumida K, Stanford J, Raoul P, Mele MC, Wang AY-M, Mafra D. Targeting the gut microbiota in kidney disease: The future in renal nutrition and metabolism. *J Ren Nutr*. 2023;33(6 S):S30-S39. doi:10.1053/j.jrn.2022.12.004.
30. Dalpathadu HR, Salim AM, Wade A, Greenway SC. A systematic review of uremic toxin concentrations and cardiovascular risk markers in pediatric chronic kidney disease. *Toxins*. 2024;16(8):345. doi:10.3390/toxins16080345.
31. Frąk W, Dąbek B, Balcerczyk-Lis M, Motor J, Radzioch E, Młynarska E, Rysz J, Franczyk B. Role of uremic toxins, oxidative stress, and renal fibrosis in chronic kidney disease. *Antioxidants*. 2024;13(6):687. doi:10.3390/antiox13060687.32.
32. Mafra D, Borges NA, Lindholm B, Shiels PG, Stenvinkel P. Gut microbiota interventions to retain kidney function. *Toxins*. 2023;15(8):499. doi:10.3390/toxins15080499.
33. Tao S, Tao S, Cheng Y, Liu J, Ma L, Fu P. Effects of probiotic supplements on the progression of chronic kidney disease: a meta-analysis. *Nephrology*. 2019;24(11):1122-1130. doi:10.1111/nep.13549.
34. Ebrahim Z, Proost S, Tito RY, Raes J, Glorieux G, Moosa MR, Blaauw R. The effect of β -glucan prebiotic on kidney function,

- uremic toxins and gut microbiome in stage 3–5 chronic kidney disease predialysis participants: a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2022;14(4):805. doi:10.3390/nu14040805.
35. Gryp T, Huys GRB, Joossens M, Van Biesen W, Glorieux G, Vaneechoutte M. Isolation and Quantification of Uremic Toxin Precursor-Generating Gut Bacteria in Chronic Kidney Disease Patients. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):1986. doi:10.3390/ijms21061986.
 36. Gao B, Jose A, Alonzo-Palma N, Malik T, Shankaranarayanan D, Regunathan-Shenk R, Raj DS. Butyrate producing microbiota are reduced in chronic kidney diseases. *Sci Rep*. 2021;11:23530. doi:10.1038/s41598-021-02865-0.
 37. Stanford J, et al. Plant-based diet, uremic toxins, microbiota in hemodialysis. *J Ren Nutr*. 2021;31(2):177–188. doi:10.1053/j.jrn.2020.03.007
 38. Ma C, Jiang W, Ren L, Guo H, Zhao L, Zhang Y, et al. Gut microbiota and the causal effect on chronic kidney disease: a Mendelian randomization study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1142140. doi:10.3389/fcimb.2023.1142140.
 39. Behrens F, Duarte-Faina M, Möller DET, Rusu LD, Miyauchi-Takahara Y, Toledo K, et al. Gut-immune axis and cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2024;17(1):sfad303. doi:10.1093/ckj/sfad303.
 40. Holle J, Girardin C, Yang H, Aschmann Y, Kuipers J, Albrecht S, et al. Inflammation in pediatric chronic kidney disease is associated with gut dysbiosis and altered microbial metabolites. *J Am Soc Nephrol*. 2022;33(12):2259–2275. doi:10.1681/ASN.2022030378.
 41. Tain Y-L, Hsu C-N. Role of the gut microbiota in children with kidney disease. *Children*. 2023;10(2):269. doi:10.3390/children10020269.
 42. Yilmaz G, Saygılı S, Ağbaş A, Karabağ Yılmaz E, Varış A, Canpolat N, et al. Pediatric kidney transplant recipients are at an increased risk for dysbiosis. *Front Microbiol*. 2025;16:1499813. doi:10.3389/fmicb.2025.1499813.
 43. Obolo Nwaga I, Djahami K, Nguedia Assob J, Tatsinkou Fokoua G, Njinkeng Chinmoun J, Kana Sop M, et al. Gut microbiota in polycystic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2025;26:94. doi:10.1186/s12882-025-03942-6.
 44. Chen T-H, Hsu C-N, Lo M-H, Hung P-H, Tain Y-L. Microbiota-metabolite profile in chronic kidney disease. *Microbiol Spectr*. 2023;11(2):e02805-22. doi:10.1128/spectrum.02805-22.
 45. Udomkarnjananun S, Chuaypen N, Metta K, Dissayabuttra T, Sodasai P, Kittiskulnam P, et al. Dietary composition modulates gut microbiota and related biomarkers in patients with chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2025;15:36274. doi:10.1038/s41598-025-20266-5.
 46. Hobby GP, Karaduta O, Dusio GF, Singh M, Zybailov BL, Arthur JM. Chronic kidney disease and the gut microbiome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019;316(6):F1211–F1217. doi:10.1152/ajprenal.00298.2018.
 47. Vaziri ND, Wong J, Pahl M, Piceno YM, Yuan J, DeSantis TZ, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int*. 2013;83:308–317. doi:10.1038/ki.2012.345.
 48. Tang Z, Yu S, Pan Y. The gut microbiome tango in the progression of chronic kidney disease and potential therapeutic strategies. *J Transl Med*. 2023;21:689. doi:10.1186/s12967-023-04455-2.
 49. Li LZ, Tao SB, Ma L, Fu P. Roles of short-chain fatty acids in kidney diseases. *Chin Med J*. 2019;132(10):1228–1232. doi:10.1097/CM9.0000000000000228.
 50. Stadlbauer V, Mookerjee RP, Hodges S, Wright GA, Davies NA, Jalan R, et al. Microbiome differences in hemodialysis vs peritoneal dialysis. *Sci Rep*. 2017;7:15601. doi:10.1038/s41598-017-15926-4.
 51. Chung SY, Barnes JL, Astroth KS. Gastrointestinal microbiota in patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Adv Nutr*. 2019;10(5):888–901. doi:10.1093/advances/nmz028.
 52. Kurina I, Popenko A, Klimenko N, Koshechkin S, Chuprikova L, Filipenko M, Tyakht A, Alexeev D. Development of qPCR platform with probes for quantifying prevalent and biomedically relevant human gut microbial taxa. *Mol Cell Probes*. 2020;52:101570. doi:10.1016/j.mcp.2020.101570.
 53. Ebrahim Z, Wentzel-Viljoen E, Venter CS, Vermeulen N, Becker PJ, Blaauw R. Effect of simplified dietary advice on nutritional status and uremic toxins in chronic kidney disease participants. *S Afr J Clin Nutr*. 2022;35(4):168–176. doi:10.1080/16070658.2021.2018788.
 54. Tavasoli S, Alebouyeh M, Naji M, Shakiba Majd G, Shabani Nashtaei M, Broumandnia N, Basiri A. Association of intestinal oxalate-degrading bacteria with recurrent calcium kidney stone formation and hyperoxaluria: a case-control study. *BJU Int*. 2020;125(1):133–143. doi:10.1111/bju.14840.
 55. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl*. 2022;12(1):7–11. doi:10.1016/j.kisu.2021.11.003
 56. Zheng G, Cao J, Wang XN, He W, Wang B. The gut microbiome, chronic kidney disease, and sarcopenia. *Cell Commun Signal*. 2024;22:558. doi:10.1186/s12964-024-01922-1.
 57. Cosola C, Rocchetti MT, Sabatino A, Fiaccadori E, Di Iorio BR, Gesualdo L. Microbiota issue in CKD: how promising are gut-targeted approaches? *J Nephrol*. 2019;32(1):27–37. doi:10.1007/s40620-018-0516-0.
 58. Lau WL, Kalantar-Zadeh K, Vaziri ND. The gut as a source of inflammation in chronic kidney disease. *Nephron*. 2015;130(2):92–98. doi:10.1159/000381990.
 59. Glorieux G, Gryp T, Perna A. Gut-derived metabolites and their role in immune dysfunction in chronic kidney disease. *Toxins (Basel)*. 2020;12(4):245. doi:10.3390/toxins12040245.
 60. Lohia S, Thakur A, Dubey A, Kumar S, Kumar P, Singh R, et al. Microbiome in chronic kidney disease: an omics perspective. *Toxins*. 2022;14:176. doi:10.3390/toxins14030176.
 61. Iyengar A, Ramadass B, Venkatesh S, Mak RH. Gut microbiota-targeted therapies in pediatric chronic kidney disease: gaps and opportunities. *Pediatr Nephrol*. 2025; doi:10.1007/s00467-025-06789-z.