

Microbiota intestinal en la salud humana

Gut microbiota in human health

Edry Bacardi Sarmiento^{1*} <http://orcid.org/0000-0001-5226-3687>

¹Universidad de Ciencias Médicas “Carlos J. Finlay”. Camagüey, Cuba.

*Autor para la correspondencia: edrybacardi@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La microbiota describe a un grupo de microorganismos en una región o período de tiempo que incluye: bacterias, arqueas, protistas, hongos y virus.

Objetivos: Explicar la función de la microbiota intestinal en la salud humana.

Métodos: Se realizó una búsqueda en diferentes de bases de datos como NHI, Ebsco y PubMed en idioma español e inglés, se revisó un total de 17 artículos de los cuales el mayor % es de menos de 5 años.

Resultados: Las microbiota intestinal en su mayoría se compone de Gram negativa, con una pared celular rica en lipopolisacáridos (LPS) que potencia a la inmunidad innata por interacción de receptor *Toll-like* (TLR) ligando, desencadena la producción de citoquinas proinflamatorias, entre otros.

Conclusiones: La microbiota intestinal funciona como un señalizador antiinflamatorio y regulador de la permeabilidad epitelial intestinal.

Palabras clave: microbiota intestinal; permeabilidad intestinal; disbiosis; enterotoxemia.

ABSTRACT

Introduction: Microbiota describes a group of microorganisms in a region or period of time that includes bacteria, archaea, protists, fungi, and viruses.

Objectives: To explain the role of the intestinal microbiota in human health.

Methods: A search was carried out in different databases such as NHI, Ebsco and PubMed in Spanish and English, a total of 17 articles were reviewed, most of them are less than 5 years.

Results: Intestinal microbiota is mostly composed of Gram negative, with a cell wall rich in lipopolysaccharides (LPS) that enhances innate immunity by Toll-like receptor (TLR) ligand interaction, triggers the production of proinflammatory cytokines, among others.

Conclusions: Intestinal microbiota functions as an anti-inflammatory signaling agent and regulator of intestinal epithelial permeability.

Keywords: intestinal microbiota; intestinal permeability; dysbiosis; enterotoxemia.

Recibido: 30/06/2021

Aceptado: 31/07/2021

Introducción

El término “microbiota” describe a un grupo de microorganismos en una región o período de tiempo⁽¹⁾. En el caso de la microbiota intestinal es la colonización del tracto intestinal por bacterias simbióticas no patógenas. Esta colonización está definida por las condiciones de las diferentes zonas del organismo que deben colonizar (la microbiota del estómago es muy diferente a la del intestino delgado y esta a su vez a la del grueso). La masa estimada (1-2 kg) en organismo adulto es comparable al peso del cerebro de un humano. La microbiota intestinal está compuesta por: bacterias, protistas, hongos y virus, que mantienen un balance positivo para ambas partes y que es controlado por el tejido linfoide asociado a mucosa intestinal (GALT en placas de *Peyer*).^(1,2)

La primera vez que apareció el término en relación a las bacterias fue patentada por *Alexander Goetz* en 1945. Posteriormente, el término microbioma fue usado para referirse al genoma de los microorganismos en un ecosistema particular, por el Premio Nobel *Joshua Lederberg* (1925-2008).⁽³⁾

El US Instituto Nacional de Salud (NIH) financió la primera investigación al cierre del 2007 con la meta de caracterizar el microbioma humano normal (genoma de la microbiota humana completa) y su papel en la salud humana en 5 años. Se tomaron 242 voluntarios de dos localidades geográficas distintas en los Estados Unidos: Colegio de Medicina de *Baylor* y Universidad de Medicina de Washington. Se procesaron más de 11,000 muestras, que incluyen 3 muestras por voluntarios de: boca, nariz, piel (detrás de cada oreja y en la flexura de los codos), intestino grueso (heces fecales); y vagina. Se analizó la estabilidad de estos *in vivo* mediante el análisis de un subgrupo de 131 personas, tomadas sus muestras 219 días después del primer grupo. Finalmente en el 2012, se reportó que se habían definido los *taxa* microbianos y genes en cada uno de los hábitats corporales.⁽²⁾

Se realizaron además varios estudios de caracterización del microbioma en 2012, un amplio estudio chino con 368 muestras de heces fecales de individuos chinos con diabetes tipo 2 (T2D) y controles no diabéticos. Este estudio aportó información de pacientes con patología de base que se incluyeron en el catálogo ya iniciado por la investigación de NIH. Entre el 2008 y el 2013. El proyecto ELDERMET realizó un estudio con alrededor de 500 ancianos irlandeses de más de 65 años, que aportó información valiosa sobre la variación del microbioma en diferentes etapas de la vida y los efectos del envejecimiento sobre esta.^(3,4)

Varios son los artículos publicados en los últimos años, y cada año va en ascenso, por lo que es necesario sintetizar de forma breve y comprensible las actualizaciones sobre el tema que se sigue según el paso de los descubrimientos actuales. En esta re-visión se explica el efecto de la microbiota intestinal sobre la salud humana, y cómo un desbalance en la distribución en el organismo humano puede desencadenar enfermedades.

Métodos

Se realizó una búsqueda, en diferentes de bases de datos como Hinary, NHI, Ebsco y PubMed en idioma español e inglés; se revisaron un total de 17 artículos originales, de

revisión y estudios epidemiológicos. Se utilizaron métodos teóricos, lógico histórico y el de análisis y síntesis para las conclusiones.

Microbiota intestinal en la salud humana

La microbiota intestinal está en estrecho vínculo con el tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal (GALT), el cual tiene la misión de discernir entre gérmenes simbióticos y patógenos capaces de provocar enfermedades. Entre las bacterias que se incluyen en la microbiota están las enterobacterias, Gram negativas con una pared celular rica en lipopolisacáridos (LPS) altamente inmunógena que activa a la inmunidad innata mucosal derivada de la unión de estos a los receptores *Toll-like* (TLR), principalmente TLR-4/CD14, que desencadena la producción de citoquinas proinflamatorias, que incluyen familia de las interleucinas moduladoras de la migración leucocitaria. Este estado proinflamatorio normalmente está presente, para potenciar la inmunidad mucosal, según el balance Gram positivas/Gram negativas. Cuando la población bacteriana cambia a mayor cantidad de Gram negativas que positivas se produce el llamado como disbiosis intestinal, muchas veces desencadenante de un síndrome metabólico.

La obesidad, la resistencia a la insulina y la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) están estrechamente asociadas con un bajo grado de inflamación caracterizada por un desorden en la producción de citoquinas y la activación de una red de señalización inflamatoria inducido por un cambio en la población microbiana del intestino que promueve lo que se denomina endotoxemia metabólica (aumento de los desechos y toxinas microbianas e inducción de un estado inflamatorio). Además, se ha comprobado experimentalmente que los ratones *knockout* (incapacidad de la célula para sintetizar una proteína X) para CD14 resisten la mayoría de los LPS y una dieta alta en grasas, ya que CD14 es clave en la inmunidad innata, lo que confirma que el fenómeno tiene base inflamatoria. Los mecanismo propuestos para este fenómeno están alrededor de la unión de LPS a los complejos de CD14 y TLR4 en la superficies de las células inmunes que desencadena una reacción en cascada tras los efectos inductores de LPS, lípidos, ácidos grasos, y quimoquinas que activan a la quinasa N-terminal c-Jun (JNK) y a la quinasa IκB (IKK)-β vía intracelular que estimulan la resistencia insulínica y otras respuestas metabólicas negativas.^(5,6)

Otro efecto de los LPS es la regulación de la síntesis de endocannabinoides (eCB) en macrófagos asociado a la aparición de obesidad. El sistema de los eCB está compuesto de lípidos bioactivos endógenos que actúan a través del receptor de cannabinoide 1 (CB1); el bloqueo del receptor de Cannabinoide 1 (CB1) en ratones obesos mejora la función de la barrera intestinal.⁽⁵⁾

El incremento de la endotoxemia es relacionado con el incremento de la permeabilidad intestinal. Una dieta rica en grasas reduce la expresión de genes para proteínas de unión intercelular en el epitelio como la zonula occludens (ZO)-1 y la ocludina en el epitelio intestinal. La permeabilidad intestinal en humanos con DM2 detectada por método isotópico de prueba de recuperación urinaria de Cr-EDTA está aumentada comparada con los controles. Otra entidad asociada a disbiosis intestinal es la enfermedad del hígado graso no alcohólico, un espectro de desórdenes hepáticos que incluyen la esteatosis, esteato-hepatitis

no alcohólica, fibrosis y cirrosis hepática, la cual es, en ocasiones asociada con la obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus.^(6,7)

Evidencias acumuladas han sugerido que la microbiota intestinal puede ser asociada con la progresión de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. El cambio de la composición de la microbiota intestinal puede aumentar el número de ligandos TLR en el hígado. En el intestino de los mamíferos, principalmente en el colon, el producto de la degradación por fermentación de compuestos de la alimentación más relevante son los ácidos grasos de cadena corta (SCFA del inglés: *small chain fatty acids*), principalmente acetato (dos carbonos), propionato (tres carbonos) y butirato (cuatro carbonos). De estos el acetato es el de mayor abundancia en el colon (~60 %), seguido por el propionato (~25 %) y, en menor grado, por el butirato (~15 %). Más del 95 % de los SCFAs son absorbidos por el colon, para ser la fuente preferencial de los enterocitos.⁽⁷⁾

Las bacterias productoras de SCFA son *Lachnospira*, *Akkermansia*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, entre otras. Hasta la fecha, 4 diferentes tipos de receptores que responden a los SCFA, conocidos como los receptores de ácidos grasos libres (FFAR del inglés: *free fatty acids receptors*), han sido identificado. Estos son los GPR43/FFAR2, GPR41/FFAR3, GPR109A, y Olfr78, los cuales pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR). La disminución en la síntesis de SCFA provoca una alteración de la permeabilidad intestinal y trastornos inflamatorios; por ejemplo, la barrera epitelial intestinal limita el paso de bacterias simbiotas al torrente sanguíneo y así a otros órganos y convertirse en patogénicas. El acetato producido por las bacterias intestinales reduce la permeabilidad mucosal. Un aumento de la permeabilidad intestinal es causante de enfermedades inflamatorias intestinales como enfermedad celíaca, cáncer colorrectal, alergias, asma bronquial, insuficiencia renal crónica, así como Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) autoinmune. Por otra parte, la producción de un SCFA de 4C: butirato afecta los niveles de serotonina en modelos animales.^(8,9)

Las células inductoras de tejido linfoide secreta una gran cantidad de IL-22 que mantiene la mucosa intestinal íntegra y cuida el balance huésped – microbiota. Además IL-22 está relacionada en el reclutamiento de células B y otros linfocitos al centro germinal de los ganglios linfáticos para la eliminación del patógeno. La IL-22 es un regulador natural de la síntesis y secreción de insulina en las células *beta*, que las protege del estrés y prevé la hipersecreción insulínica, suprime la inflamación de los islotes de *Langerhans* en la obesidad.

Los ratones obesos tratados con prebióticos (sustancias que estimulan el crecimiento de la microbiota) selectivamente incrementan al género *bifidobacterium* y mostraron una disminución en las concentraciones de LPS y citoquinas inflamatorias en sangre. Los SCFAs también estimulan la liberación de hormonas intestinales como GLP-1 y GLP-2 (del inglés: *glucagon-like-peptide-1 and 2*) las cuales son responsables de la modulación de la función de barrera y la reducción de la entrada de productos inflamatorios desencadenantes de inflamación en bajo grado relacionado a la obesidad y enfermedades cardiovasculares. El SCFA acetato, ha sido también demostrado que regula la producción de leptina, una hormona del tejido adiposo que regula la homeostasis energética.^(10,11,12)

El aumento de *Bifidobacterium spp* modula la inflamación en ratones obesos por incremento de la producción de GLP-1, reduce la permeabilidad intestinal. Hay evidencia que el incremento en *Bifidobacterium spp* inducida por algunos prebióticos es asociada a un incremento de la secreción de GLP-1 y péptido YY por el intestino; estas dos moléculas disminuyen la resistencia a la insulina e incrementan la función de las células *beta* pancreáticas.⁽¹²⁾

Ratones diabéticos no obesos de 12 semanas de edad exhibieron un incremento en la permeabilidad intestinal cuando fueron infectados con la bacteria patógena *Citrobacter rodentium*, se mostró un incremento en la activación y proliferación de células T CD8⁺ diabéticas, las cuales aceleran la aparición de la insulinitis. El aumento en la permeabilidad intestinal es asociada con el diagnóstico clínico de DM1. Los Niños que desarrollan DM1 tienen una menor diversidad de la microbiota con menor presencia del *filum Firmicutes* y con una disminución del ácido butírico fecal, en comparación con niños sin DM1 que presentaron un aumento de Bacteroidetes. Se reporta también que los SCFAs de la madre atraviesan la placenta y protegen contra enfermedades inflamatorias de la descendencia mediante impronta epigenética, por modulación del gen Foxp3 importante para la tolerancia y autoinmunidad, es un factor de transcripción necesario para el desarrollo de células T reg y la función de estas.

SCFAs son inhibidores de las desacetilasas de histonas (HDACs) y ligandos para los receptores acoplados a la proteína G (GPCRs) y por tanto actúan como señalizadores que influyen en la expansión y función de linajes celulares hematopoyéticas y no hematopoyéticas.⁽⁸⁾

La microbiota ha sido recientemente reconocida como un factor ambiental clave en la conducción de las enfermedades metabólicas. En realidad, la microbiota intestinal es como un órgano endocrino separado, el cual es involucrado, mediante un intercambio molecular con el huésped, en el mantenimiento de la homeostasis energética del huésped y la estimulación de inmunidad del huésped.⁽⁹⁾

Muchos estudios han revelado la conexión de bacterias intestinales - metabolismo mediante varios mecanismos:

- La microbiota puede tener un papel en el desarrollo del epitelio por aumento de la densidad de los capilares del intestino delgado y su influencia en la motilidad.
- Polisacáridos que no son digeridos en el intestino proximal de humanos y roedores, son transformados a forma digerible como azúcares o SCFAs por la microbiota en el intestino distal. Este sustrato de energía es usado por los colonocitos.
- La microbiota reprime la expresión del factor adiposo inducido por ayuno, que inhibe a la Lipoprotein-lipasa en el tejido adiposo.
- La microbiota suprime la liberación de proteína quinasa activada por AMP (AMPK), la cual es primariamente expresada en el músculo esquelético, cerebro e hígado en respuesta a estrés metabólico (hipoxia, deprivación de glucosa, ejercicio). La inhibición por AMPK causa una represión de la β -oxidación, cetogénesis, entrada de glucosa, y secreción de insulina y estimulación de la lipogénesis y síntesis de colesterol y triglicéridos.

- SCFAs son ligandos para GPCRs como GPR41, GPR43 y GPR109A, las cuales son expresadas en las células entero-endocrinas.
- *Parseus* y colegas propusieron que la microbiota contribuye a la obesidad inducida por dieta rica en grasa mediante la regulación del receptor farnesoide X (FXR), responsable de la recepción de ácidos biliares para la regulación de la síntesis de estos y acumulación de triglicéridos hepáticos.
- La colina es un esencial nutriente para la síntesis de fosfatidilcolina, el cual es un componente de la célula y membrana mitocondrial.⁽⁹⁾
- *Lynch* y otros.⁽¹²⁾ realizó un estudio sobre la asociación en humanos y roedores que mostró la relación entre la disbiosis y la enfermedad, incluye la aterosclerosis, desórdenes metabólicos, Asma bronquial y el espectro autismo. El comité de investigación filogenética por reconstrucción de estados no observados de Estados Unidos (PICRUST, en inglés *Phylogenetic Investigation of Communities by Reconstruction of Unobserved States*), emplea un algoritmo que usa la secuencia del ARNr 16S para predecir la capacidad funcional conservada de bacterias.⁽¹⁰⁾

Otro ejemplo de alteración de la microbiota en la obesidad ha sido visto en pacientes que se han realizado un Bypass gástrico. Luego de la cirugía, el paciente experimenta cambios metabólicos que no se pueden explicar por la restricción calórica y pérdida de peso solamente, pues hay un cambio dramático en la población bacteriana que es el responsable de estos cambios.⁽¹¹⁾

Se observó el aumento de firmicutes en el intestino delgado de ratas diabéticas fa/fa comparadas con no diabéticas fa/+. Las alteraciones de la microbiota en ratas fa/fa puede ser modificada por bypass gástrico.⁽¹²⁾

Jin Li y otros.⁽¹³⁾ realizó un estudio sobre el papel de la bacteria *Akkermansia muciniphila*, una bacteria degradante de mucina con efectos beneficiosos sobre el metabolismo, en la patogénesis de la aterosclerosis en ratones apolipoproteína E- deficientes (*Apoe*^{-/-}). *A. muciniphila* previene la inflamación inducida por la dieta occidental en lesiones ateroscleróticas tanto circulatorias como locales, evidenciado por la reducida infiltración de macrófagos y la expresión de citoquinas proinflamatorias y quimoquinas. Estos cambios fueron acompañados por una marcada atenuación de la endotoxemia metabólica. La reducción mediada por *A. muciniphila* de los niveles circulantes de endotoxinas podría ser atribuido a la inducción de expresión de proteínas de unión del epitelio o *junction* (Zonulina-1, proteína familia de la haptoglobina y ocludina), disminuye la permeabilidad intestinal. Por otro lado, la fosfatasa alcalina intestinal (IAP) es conocida también por controlar la inflamación inducida por endotoxinas bacterianas por desfosforilación y detoxificación de LPS. La expresión de IAP no es solo modulada por componentes de la dieta, incluye a las grasas, sino también controlada por la microbiota local.^(14,15,16,17)

Se concluye que la microbiota intestinal la componen bacterias, arqueas, protistas y hongos que dinamizan con la fisiología intestinal que coopera con este y gana sustratos metabólicos para sobrevivir como fibras vegetales no hidrolizables que originan por fermentación ácidos grasos de cadena corta que sirve como fuente energética para los colonocitos y como señalizador antiinflamatorio y regulador de la permeabilidad epitelial intestinal.

Referencias bibliográficas

1. Ho J, Nicolucci A C, Virtanen H, Schick A, Meddings J, Reimer R A, *et al.* Effect of prebiotic on microbiota, intestinal permeability, and glycemic control in children with Type 1 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019 [acceso: 21/03/2021];104(10):4427-40.
Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/104/10/4427/5513497>
2. Castañeda Guillot C. Microbiota intestinal y salud infantil. *Rev. Cuban Pediatr*. 2018 [acceso: 21/03/2021];90(1)94-110. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312018000100010&lng=es.
3. Blumberg B. Josué Lederberg (1925-2008). Descubrimientos decisivos en genética bacteriana. *Nature*. 2008;452(422). DOI: <https://doi.org/10.1038/452422a>
4. Muñoz Garach A, Díaz Perdigonés C, Tinahones FJ. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr*. 2016 [acceso: 21/03/2021];63(10):560-8. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2173509316301209>
5. Imajo K, Yoneda M, Ogawa Y, Wada K, Nakajima A. Microbiota and nonalcoholic steatohepatitis. In *Seminars in immunopathology*. Springer Berlin Heidelberg. 2014 [acceso: 21/03/2021];36(1):115-32. Disponible en:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00281-013-0404-6>
6. Luche E, Cousin B, Garidou L, Serino M, Waget A, Barreau C, *et al.* Metabolic endotoxemia directly increases the proliferation of adipocyte precursors at the onset of metabolic diseases through a CD14-dependent mechanism. *Molecular metabolism*. 2013 [acceso: 21/03/2021];2(3): 281-91. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212877813000598>
7. Boursier J, Mueller O, Barret M. The Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Gut Dysbiosis and Shift in the Metabolic Function of the Gut Microbiota. *Hepatology*. 2016;63(3). DOI: [10.1002/hep.28356](https://doi.org/10.1002/hep.28356).
8. Dietary metabolites and the gut microbiota: an alternative approach to control inflammatory and autoimmune diseases. *Clinical & Translational Immunology*. 2016;5:e82. DOI: [10.1038/cti.2016.29](https://doi.org/10.1038/cti.2016.29).
9. H Verhaar BJ, Prodan A, Nieuwdorp M, Muller M. Gut Microbiota in Hypertension and Atherosclerosis: A Review. *Nutrients*. 2020;12:2982. DOI: [10.3390/nu12102982](https://doi.org/10.3390/nu12102982)
10. Muñoz Garach A, Díaz Perdigonés C, Tinahones FJ. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr*. 2016 [acceso: 21/03/2021];63(10):560-8. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2173509316301209>
11. Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. Boulangé *et al.* *Genome Medicine*. 2016;8:42. DOI [10.1186/s13073-016-0303-2](https://doi.org/10.1186/s13073-016-0303-2).
12. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med*. 2016;375:2369-79. DOI: [10.1056/NEJMra1600266](https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266).

13. Lin J, Lin S, Vanhoutte PM. Akkermansia Muciniphila Protects Against Atherosclerosis by Preventing Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in Apoe^{-/-} Mice. *Circulation*. 2016; 133:2434-46. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019645](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019645)
14. Arora T, Seyfried F, Docherty NG. Diabetes-associated microbiota in fa/fa rats is modified by Roux-en-Y gastric bypass. *The ISME Journal*. 2017 [acceso: 21/03/2021];11:2035-46. Disponible en: https://www.nature.com/articles/ismej201770?scpsug=crawled_1763098_e766e9b0-3d32-11e7-ee92-f01fafd7b417
15. Baothman OA, Zamzami MA, Taher I. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. *Baothman Lipids in Health and Disease*. 2016 [acceso: 21/03/2021];15:108. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12944-016-0278-4>
16. Groves HT, Higham SL, Moffatt MF, Cox MJ, Tregoning JS. 2020. Respiratory viral infection alters the gut Microbiota by inducing inappetence. *MBio*, 11(1). DOI:[10.1128/mBio.03236-19](https://doi.org/10.1128/mBio.03236-19)
17. Van Best N, Rolle Kampczyk U, Schaap FG. Bile acids drive the newborn's gut microbiota maturation. *Nature Communications*. 2020;11:3692. DOI: doi.org/10.1038/s41467-020-17183-8

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.