



# Microbiota intestinal: “el órgano olvidado”

Gut microbiota: “the forgotten organ”

José Alfonso Merino Rivera,\* Santiago Taracena Pacheco,\*  
Enrique Juan Díaz Greene,† Federico Leopoldo Rodríguez Weber§

**Citar como:** Merino RJA, Taracena PS, Díaz GEJ, Rodríguez WFL. Microbiota intestinal: “el órgano olvidado”. Acta Med. 2021; 19 (1): 92-100. <https://dx.doi.org/10.35366/98577>

## Resumen

En los últimos 10 años, se han publicado diversos artículos relacionados con la microbiota humana, especialmente la intestinal. Este ecosistema de microorganismos, en su conjunto resguarda un genoma más amplio que el del ser humano, lo cual le confiere capacidad de regular procesos que convergen en la fisiología de diversas vías inmunológicas y en la fisiopatología de enfermedades intestinales y extraintestinales. Aplicar estos nuevos conceptos en la evaluación clínica, paraclínica y terapéutica de un paciente hoy en día representa un reto, ya que los factores implicados en la formación de la microbiota, en los cambios que presenta a lo largo de la vida y los factores que influyen en alterar y mantener su composición, diversidad y metabolismo, son muy variables. Algunos fuera de nuestro control como el tipo de nacimiento, pero otros como la dieta, consumo de fibra y probióticos, interfieren de manera importante con modificaciones a la microbiota y posteriormente a la salud en general del huésped. La siguiente revisión consiste en una síntesis de los aspectos funcionales más relevantes de la microbiota intestinal, esto con el objetivo de difundir el tema y motivar a nuevas investigaciones enfocadas a aplicaciones clínico-terapéuticas.

**Palabras clave:** Microbiota, microbioma humano, probióticos, intestino.

## Abstract

In the last 10 years, a lot of articles have been published related to the human microbiota, especially in the gut. This ecosystem of microorganisms, as a whole, has a genome broader than human, that gives microbiota the ability to regulate processes that converge in the physiology of immunological pathways and in the pathophysiology of intestinal and extra-intestinal diseases. Applying these new concepts in the clinical, para-clinical and therapeutic evaluation of a patient, today represents a challenge, because factors involved in the formation of the microbiota, in the changes it presents throughout life and the factors that influence in modify and maintain its composition, diversity and metabolism, are highly variable. Some are beyond our control, such as the type of birth, but others not, such as diet, fiber consumption and probiotics, they interfere significantly with modifications to microbiota and subsequently to the general health of the guest. The following review consists in a synthesis of the most relevant functional aspects of the intestinal microbiota, this with the aim to spread the topic and to motivate in new research focused on clinical-therapeutic applications.

**Keywords:** Microbiota, human microbiome, probiotics, gut.

## ANTECEDENTES

La microbiota intestinal humana es un ecosistema muy dinámico y de alta complejidad, compuesta por cerca de 100 trillones de células microbianas con aproximadamente 9.9 millones de genes en su totalidad.<sup>1,2</sup> En

los últimos años, se ha estudiado ampliamente y se ha visto su intervención activa en forma importante con diversos procesos fisiológicos del huésped,<sup>2</sup> al alterar su composición, diversidad y metabolismo se influye en el desarrollo y curso de diversas patologías intestinales y extraintestinales.

\* Médico Residente de Medicina Interna.

† Profesor titular del curso de Residencia de Medicina Interna.

§ Profesor adjunto del Curso de Residencia de Medicina Interna.



La formación de la microbiota es un proceso muy dinámico, el cual inicia desde la vida intrauterina, se ha demostrado la presencia de diversas bacterias de predominio intracelular en la placenta, las cuales se caracterizan por compartir taxonomía con las bacterias que formarán parte de la biota de la piel, vagina, cavidad oral y tracto gastrointestinal.<sup>3</sup> En el líquido amniótico y en el meconio se ha encontrado material genético bacteriano relacionado con especies que componen el ecosistema de la microbiota.<sup>4</sup>

Su composición, diversidad y metabolismo va cambiando a lo largo de las distintas etapas de la vida. El tipo de nacimiento y la atención neonatal proporcionada influye de manera importante en la composición de enterobacterias y bifidobacterias. Se ha visto que los niños que nacen por cesárea presentan una menor cantidad de bacterias y no colonización temprana por bifidobacterias, bacteroides y *Escherichia coli*, comparado con los que nacen vía vaginal. Inadecuadas condiciones de higiene favorecen colonización temprana por enterobacterias y exposición temprana a antibióticos –principalmente en unidades de cuidados intensivos neonatales– la cual altera la cantidad y la diversidad de especies adquiridas al momento del nacimiento.<sup>5</sup>

La colonización dominante por bifidobacterias es otro de los múltiples beneficios descritos a la lactancia materna exclusiva durante los primeros meses de vida, ya que la presencia preponderante de esta especie bacteriana facilita el uso de glucanos, polisacáridos y oligosacáridos de la leche materna favoreciendo su digestión y adaptando el tracto gastrointestinal para la futura digestión de comida sólida, esto sucede gracias a señales bioquímicas producidas por las bacterias al llevar a cabo metabolismo de moléculas de la leche sin valor nutricional.<sup>6</sup>

Después, la diversidad de la microbiota se expande de manera acelerada los primeros cinco años de vida, en menor medida durante la adultez, y sufre una regresión importante después de los 60 años, donde la composición es representada en un 95% por Firmicutes y bacteroides, muy similar a la encontrada en los primeros meses de vida.<sup>6</sup>

### Interacción intestino-microbiota

Las bacterias de la microbiota intestinal colonizan la capa externa mucosa del tracto gastrointestinal, ya que en ésta se encuentran glicanos que son una fuente de nutrientes necesaria para llevar a cabo el metabolismo bacteriano. A su vez, la capa interna de la mucosa limita el hábitat de la microbiota mediante la producción de proteínas antimicrobianas y la protege de ser eliminada por la peristalsis. Ambos mecanismos mantienen un delicado balance, el cual al ser alterado por mecanismos intrínsecos o extrínsecos, permite que las bacterias estimulen al sistema inmunológico,

co, desencadenando respuesta inflamatoria que contribuye a patologías representadas clínicamente, como las enfermedades inflamatorias intestinales y el desarrollo de cáncer, entre otras.<sup>7</sup> Un ejemplo de ello es lo reportado por Van Der Sluis: en ratones sin expresión de mucina-2 la capa mucosa es más delgada y las bacterias viven más cerca del epitelio, lo cual favorece inflamación espontánea y riesgo de cáncer, histológicamente se tradujo en colitis ulcerativa con proliferación celular incrementada y clínicamente en sangrado de tubo digestivo.<sup>8</sup>

Otro mecanismo de regulación inmunológica que evita la translocación bacteriana es la estimulación a las células dendríticas de parte de las especies *Bacteroides*, para secretar inmunoglobulina A2 con alta resistencia a la degradación por proteasas bacterianas, dicha función también inmunomodula el tejido linfoide asociado con intestino (GALT) y la formación de las placas de Peyer.<sup>9</sup>

La integridad microvascular y epitelial del tracto gastrointestinal es mediada por la microbiota, la cual estimula la producción de factores angiogénicos como la angiogénina-3, receptores para factor de crecimiento epitelial (EGFR) y de proteína pequeña rica en prolina tipo 2A (sprr2A), la cual es necesaria para mantener los desmosomas en las microvellosidades epiteliales, esto último mediado principalmente por *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Bacteroides thetaiotaomicron*.<sup>9</sup> Lo anterior ha sido demostrado experimentalmente en ratones libres de gérmenes, los cuales presentan alteraciones peristálticas, microvellosidades delgadas y una menor superficie útil de absorción.<sup>9</sup>

El 70% del aporte energético de los enterocitos proviene de los ácidos grasos de cadena corta (SCFA),<sup>5</sup> butirato, propionato y acetato principalmente.<sup>10</sup> Parte de los ácidos grasos de cadena corta es producida al metabolizar carbohidratos no digeribles y fibras solubles que no contribuyen a la formación de la materia fecal.<sup>11</sup> Más de 260 hidrolasas producidas por organismos colónicos como *Bacteroides*, *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* y enterobacteria son las responsables de generar estas sustancias.<sup>9</sup> Los SCFA tienen efectos reguladores inmunológicos que repercuten a nivel local y sistémico,<sup>5,11</sup> por ejemplo el butirato evita la acumulación de metabolitos tóxicos bacterianos como el D-lactato.<sup>9</sup> La vía metabólica del butirato y del resto de los SCFA está asociada con mecanismos que desencadenan o condicionan riesgo para presentar obesidad, diabetes, alergias, asma, enfermedades autoinmunes, cáncer y patologías neurológicas como el autismo, Alzheimer, Parkinson, Huntington y esclerosis múltiple.<sup>11,12</sup> La aplicación clínico-terapéutica se comentará más adelante, radica en la capacidad de la dieta, estilo de vida y fármacos en realizar modificaciones en composición, diversidad y metabolismo de la microbiota, los límites y alcances terapéuticos de ello continúan siendo un objeto de investigación sin límite.<sup>13</sup>

La abundancia y diversidad de microorganismos otorga a la microbiota amplias capacidades funcionales, algunas de ellas son: la producción de oxalato por *Oxalobacter formigenes*, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* para regular la formación de litos a nivel renoureteral; la conversión de aminoácidos en la luz intestinal hacia enzimas y péptidos antimicrobianos, como por ejemplo, L-histidina a histamina y glutamato a ácido gamma-amino-butírico (GABA);<sup>9</sup> la síntesis de vitamina K, vitamina B, folatos y ácido linoleico conjugado (CLA) por *Anaerovorax*, *Bifido-bacterium*, *Faecalibacterium* y *Lachnospiraceae*;<sup>4</sup> la conversión de ácidos biliares primarios en secundarios; entre otras, mencionar a detalle cada aspecto es materia de una segunda publicación.

### Algunas implicaciones extraintestinales

Restaurar la composición y diversidad de la microbiota intestinal alterada ha demostrado ser un tratamiento que lleva a la homeostasis a diversos procesos metabólicos, lo cual se empezó a estudiar al ver la resolución de una sobreinfección por *Clostridium difficile* en el 90% de pacientes después de ser sometidos a un trasplante de microbiota fecal.<sup>14</sup>

El desarrollo de ateroesclerosis es favorecido con la presencia de N-óxido de trimetilamina (TMAO), el cual es producto del metabolismo bacteriano al ser sometido a una dieta alta en colesterol. El TMAO elevado se encuentra asociado con enfermedad cardiovascular, lo cual fue demostrado en ratones ApoE-/ estériles y sometidos a distintas dietas. Con lo cual se concluye que la microbiota influye en el desarrollo de ateroesclerosis y niveles de colesterol plasmático de manera dependiente de la dieta.<sup>15</sup>

En oncología se describe que cerca del 20% de las neoplasias humanas están relacionadas con microorganismos, a nivel gastrointestinal se relaciona *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium spp*, *Bacteroides fragilis*, entre otros, por otra parte, se relaciona *Salmonella enterica typhi* con el cáncer vesical.<sup>16</sup> Esto porque la microbiota tiene la capacidad de alterar el ciclo celular y la función inmunológica a nivel local y sistémico. Además de esto, se ha visto que las enzimas y productos del metabolismo bacteriano interfieren en la farmacocinética de los agentes quimioterapéuticos, cambiando el perfil de toxicidad y efectividad en el paciente.<sup>17</sup> En 2015, un estudio en ratones demostró que la suplementación de *Bifidobacterium* al recibir tratamiento con anticuerpos contra el ligando tipo 1 de la proteína de muerte celular (anti-PD-L1) mejora la eficacia del tratamiento al eliminar casi completamente el tumor en comparación con el grupo sin *Bifidobacterium*.<sup>18</sup>

Otro estudio demostró respuestas similares con *B. thetaiotaomicron* y *B. fragilis* en tratamiento con anticuerpos en contra del antígeno 4 citotóxico asociado con linfocitos

T (anti-CTLA-4),<sup>19</sup> y con *L. casei* ATCC 334 al favorecer la apoptosis de células neoplásicas en cáncer de colon.<sup>20</sup>

En cuanto a obesidad, se ha demostrado que al transferir microbiota intestinal de ratas con obesidad a ratas estériles o colonizadas no obesas, ambos grupos desarrollan obesidad. Diversos mecanismos se han asociado, como se comentaba previamente la permeabilidad intestinal es regulada por la microbiota, en caso de estar incrementada se favorece la endotoxemia de lipopolisacáridos (LPS) bacterianos, los cuales a niveles circulantes elevados se relacionan con resistencia a la insulina y aumento de riesgo cardiovascular. Estudios en ratas han demostrado que una dieta rica en grasas incrementa de manera proporcional la endotoxemia por LPS.<sup>21</sup> Otro mecanismo relacionado son los péptidos producidos por *E. coli* –varían dependiendo de la fase de crecimiento en la que se encuentra la bacteria– los cuales generan señales para liberación de hormonas que estimulan la saciedad y regulan el metabolismo de carbohidratos tales como el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el péptido YY (PYY).<sup>22</sup> Además de lo anterior, mecanismos inflamatorios, que se comentarán más adelante, también contribuyen.

### Eje microbiota-intestino-cerebro

En neurología, se ha descrito una serie de interacciones denominadas eje microbiota-intestino-cerebro. Anterior a los estudios publicados en los últimos años, en el año 2000 en Walkerton, Canadá, más de 4,000 personas accidentalmente bebieron agua contaminada con *Escherichia coli* y *Campylobacter jejuni*, fueron valorados hasta ocho años posteriores al evento y se encontró que parte importante de esta población desarrolló síndrome de intestino irritable (SII), ansiedad y depresión, estos últimos se describen como independientes del inicio y del curso del SII. Desde lo sucedido se planteó una interacción entre microbiota y el cerebro.<sup>23</sup>

El eje microbiota-intestino-cerebro se comunica de manera bidireccional por diversas formas. Las vías neuroanatómicas entre el sistema nervioso entérico, autónomo, nervio vago y la médula espinal, regulan el tono vagal y la excitabilidad del tracto gastrointestinal, influyendo en la regulación funcional y en los reflejos locales. Por otra parte, productos del metabolismo bacteriano tienen la capacidad de estimular neuronas aferentes vagales y del sistema nervioso entérico, causando una respuesta regulatoria ante la permeabilidad intestinal, evitando que se favorezcan eventos de endotoxemia bacteriana y de respuesta inflamatoria a la microbiota.<sup>24</sup>

Además de interacciones por vías neuroanatómicas, estudios en ratas han demostrado que modificar la composición en microbiota cambia la síntesis de serotonina

en el tálamo, factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF) y del receptor para ácido N-metil-D-aspartato subtipo 2A (NMDA) a nivel de corteza e hipocampo, y de hormona liberadora de corticotropina en hipotálamo. A su vez, cambios en las interacciones sociales y exposición repetida a estrés desencadenó disminución en la cantidad de *Bacteroides* en el ciego e incremento en el número de *Clostridium*.<sup>24</sup>

Alteraciones en la microbiota que repercutan a nivel neurológico cobran mayor relevancia en etapas tempranas y avanzadas de la vida. Experimentos realizados en ratas estériles desde el nacimiento han demostrado alteraciones morfológicas en amígdala e hipocampo, las cuales también se pueden causar con la administración prolongada y continua de antibióticos de amplio espectro desde el nacimiento.<sup>25</sup> Lo cual se relaciona con trastornos del neurodesarrollo, tales como los del espectro autista. Un estudio con 18 humanos diagnosticados con autismo demostró que los síntomas autistas mejoraron después de ser sometidos a un trasplante de microbiota fecal en el cual se incrementó la diversidad bacteriana de *Bifidobacteria* y *Prevotella*.<sup>26</sup>

En etapas avanzadas de la vida se agregan factores distintos a los mencionados que contribuyen a alteraciones microbiológicas, adquiere importancia la enfermedad periodontal, exposición a *Helicobacter pylori*, disminución de la diversidad bacteriana propia de la edad, alteraciones en la permeabilidad intestinal y cambios en el sistema inmunológico. Todos los factores adicionales convergen en disbiosis con alteración en la producción de neurotransmisores a nivel intestinal, permeabilidad intestinal incrementada que promueve la inflamación local, sistémica, la cual afecta la barrera hematoencefálica promoviendo más neuroinflamación y neurodegeneración. Lo cual lleva a depósito de beta amiloide, agregación de alfa sinucleína, relacionado con la enfermedad de Alzheimer y Parkinson respectivamente.<sup>25</sup>

En el caso de ratas con esclerosis lateral amiotrófica, se demostraron anormalidades en microbiota, mayor permeabilidad intestinal asociada a defectos en las uniones intercelulares, dichos hallazgos presentaron reversión posterior a la administración de butirato al 2%, además de incrementar la supervivencia en estos modelos animales.<sup>27</sup> Considerando los mecanismos fisiopatológicos descritos, Yang D y colaboradores describen una probable relación de la microbiota con el acceso al cerebro y la replicación temprana intestinal de las proteínas implicadas en la enfermedad por priones.<sup>28</sup>

### Interacción inmunológica

La detección del organismo de una inmensa cantidad de antígenos, producto de la enorme diversidad de genes contenidos en la microbiota intestinal –más que los expre-

sados por el ser humano–, tiene una importante función en la immunotolerancia de la microbiota con el organismo, evita la translocación bacteriana, la sobreinfección y la inflamación local. Adicional a ello, esta exposición constante y tan variada le provee al sistema inmunológico la oportunidad de conocer una enorme cantidad de antígenos, ampliar la funcionalidad de la memoria inmunológica y fortalecer respuestas innatas y adaptativas. Esta gran variedad de anticuerpos que se generan con la interacción microbiota-organismo pueden presentar reacción cruzada con microorganismos inclusive de tipo parasitario o viral en cualquier sitio.<sup>29</sup> Una investigación relevante fue en 2014, por Ashley M. Trama y colaboradores, quienes encontraron reacción cruzada de algunos anticuerpos con la proteína gp41 del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1).<sup>30</sup>

Parte del sensado microbiológico intestinal es llevado a cabo por linfocitos T reguladores (Treg), lo cual es un proceso esencial para el desarrollo inmunológico y la expresión de FoxP3+ en los Treg,<sup>9</sup> dicha interacción genera incremento en la síntesis de IgA y evita el sobrecrecimiento de ciertas bacterias filamentosas.<sup>4</sup> La estimulación de las células plasmáticas incrementa la producción y el cambio de clase de IgA, lo cual favorece la maduración de las placas de Peyer. Estas interacciones cobran relevancia desde el nacimiento, se ha visto que el tipo de colonización temprana que presenta un bebé durante el parto vía vaginal favorece una regulación a la baja de los receptores cinasa asociados con interleucina-1 (IRAK-1), lo cual se traduce en una función inmunoprotectora para el individuo.<sup>9</sup> Este tipo de modulación no ocurre únicamente de manera local, estudios han detectado la presencia de metabolitos bacterianos en tejidos periféricos, los cuales acceden a la circulación por mecanismos desconocidos –quizá por transporte activo– quienes regulan la inmunidad por una infinidad de interacciones y contribuyen con la hematopoyesis de granulocitos.<sup>29</sup>

En niños con inmunodeficiencias, se ha visto que la tolerancia inmunológica se encuentra alterada, al grado en que microorganismos comensales pueden ser los causantes de infección activa.<sup>29</sup> En el caso de asmáticos, se ha visto que el incremento de interleucina-4, de linfocitos T CD4+ y la disminución de células CD25+ FOXP3+ se reproduce al trasplantar la microbiota de esta persona a otro niño sano.<sup>4</sup> Al igual que la respuesta a vacunas de virus vivos vía oral está condicionada a la presencia de microbiota en el tracto gastrointestinal.<sup>29</sup>

Se ha visto que estas dis regulaciones inmunológicas, productos de cambios en la microbiota, contribuyen en la fisiopatología del desarrollo de enfermedades inflamatorias intestinales. Estudios han demostrado reducción en la población de *Firmicutes* como *Faecalibacterium prausnitzii*

en enfermedad de Crohn, y disminución en *A. muciniphila* asociado a aumento de *Megamonas sp.* y *Ruminococcus sp.* en pacientes con colitis ulcerativa.<sup>6</sup> Los Firmicutes y las *A. muciniphila* repercuten en la producción de ácidos grasos de cadena corta como el butirato y propionato, su importancia radica en el 70% del aporte energético de los enterocitos y en propiedades antiinflamatorias.<sup>5,6</sup> Sin embargo, es controversial si la disbiosis presentada es la causa o es consecuencia del trastorno inflamatorio.<sup>6</sup>

Cambios en la permeabilidad intestinal predisponen a endotoxemia por lipopolisacáridos (LPS) bacterianos, los cuales inducen un grado leve de inflamación sistémica en lo que se unen a proteínas de unión a lipopolisacáridos (LBP), quienes aumentan el sitio de acceso y acción de los LPS, otorgando capacidad de unirse a lipoproteínas y perpetuando respuesta inflamatoria en placas de ateroma.<sup>21</sup> Otras enfermedades relacionadas son la enfermedad celíaca y la espondilitis anquilosante, en las cuales se presentan altos niveles de PV-1, una proteína que, de encontrarse presente en sangre, traduce permeabilidad intestinal incrementada.<sup>7</sup>

### Métodos para estudiar la microbiota

Se han empleado diversos métodos para estudiar la estructura, diversidad y funcionamiento de la microbiota intestinal. En este caso, métodos tradicionales como el cultivo pierden importancia, ya que únicamente el 5-20% de las especies bacterianas son cultivables por métodos estándar, lo cual ha llevado a los investigadores a darle prioridad a las técnicas moleculares.<sup>31</sup>

Para llevar a cabo parte de estas técnicas se requiere contar con fragmentos de DNA (oligonucleótidos) específicos de cada familia y especie, y emplearlos en pruebas como hibridación fluorescente *in situ* (FISH), chips de microarreglos o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa. Todas ellas presentan una buena sensibilidad para detectar microorganismos poco abundantes, así como tener la capacidad de cuantificar bacterias. La limitante es la diversidad de oligonucleótidos disponibles para llevar a cabo estas pruebas, se queda corta a comparación de la enorme diversidad de especies bacterianas implicadas.<sup>31</sup>

Diversos estudios han empleado la secuenciación de metagenómica, es decir, llevar a cabo una secuenciación de todos los genes presentes en una muestra, la cual puede ser materia fecal, y mediante programas bioinformáticos elaborar un análisis genómico que realice un mapeo en composición de la microbiota intestinal. Por este método, el sesgo radicaba en que pueden ser detectados genes de microorganismos sin vida que transitan de manera temporal y no forman parte de la microbiota, como en el caso de una infección aguda; además de que también se podrían detectar genes de microorganismos ya fagocitados.<sup>31</sup> Sin

embargo, ahora se cuenta con secuenciación de nueva generación (NGS) con diversas técnicas como 454 Pyrosequencing, Shot gun Sequencing, Illumina Sequencing, Pacific Bio Sequencing, Ion Torrent Sequencing, SOLiD Sequencing, entre otras, las cuales demostraron una precisión del 98-99% para la detección de distintas especies bacterianas.<sup>9</sup>

En cuanto al aspecto funcional, la mayor limitación es que no todos los genes deban estar expresándose activamente, discriminarlo de este tipo de pruebas aún es objeto experimental.<sup>31</sup>

La secuenciación de metagenoma por 16S rRNA es el método más ampliamente utilizado para conocer la composición bacteriana, llegando a cubrir casi todas las especies implicadas. Este método ocupa genes altamente conservados en conjunto con regiones hipervariables, lo cual permite clasificar especies, géneros y familias con tener un fragmento de DNA de las mismas.<sup>31</sup>

Para estudiar el metabolismo, se llevan a cabo mediciones de productos bacterianos como el butirato, se elabora un perfil metabólico denominado metabolómica, el cual traduce la funcionalidad de la microbiota, el análisis aún es complejo y costoso,<sup>31</sup> pero se especula que las mejoras biotecnológicas en esta área harán que sea más accesible para el uso cotidiano; se llevan a cabo investigaciones para mezclar métodos de secuenciación, biomarcadores metabólicos y bioinformática para auxiliar al diagnóstico de diversos tipos de cáncer y de su respuesta al tratamiento, mediante el análisis de la microbiota, lo cual da a la microbiota un futuro potencial diagnóstico.<sup>32</sup>

En cuanto a la muestra para estudio, diversos experimentos han empleado saliva o materia fecal debido a la facilidad para su obtención y a que no se requiere de métodos invasivos. Estudios recientes han demostrado que la microbiota de la cavidad oral se encuentra alterada en enfermedades inflamatorias intestinales, infecciones virales por hepatitis B o inclusive en patologías extra-gastrointestinales como aterosclerosis. Por lo cual, no se descarta la posibilidad de encontrar una relación microbiota oral-intestinal mediante la cual se reflejen los cambios del ecosistema intestinal en la cavidad oral, abriendo la posibilidad a otra muestra y otros métodos de estudio con potencial diagnóstico.<sup>7</sup>

### Dieta y microbiota

La microbiota es capaz de adaptarse a corto y largo plazo en su composición, diversidad y metabolismo, dependiendo de los hábitos dietéticos, la primer influencia de la dieta es la lactancia materna, la cual tiene beneficios indiscutibles en el desarrollo de la inmunidad innata y maduración del tejido linfoide asociado a intestino (GALT). En bebés alimentados con leche materna se ha visto abundancia en la población de *Bifidobacterium* y *Lactobacilli dominate*,

quienes tienen capacidad de extraer compuestos bioactivos de los oligosacáridos no digeribles de la leche materna (HMO), a su vez la fermentación de estos HMO promueve la generación de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) como el butirato, el cual tiene un papel metabólico importante mencionado anteriormente.<sup>9</sup>

Un estudio relevante fue realizado al comparar la microbiota en niños europeos, baja en fibra y rica en proteína animal, con niños de Burkina Faso quienes consumen predominantemente carbohidratos y fibra. En europeos predominaron las *Proteobacteria* y *Firmicutes*, y en africanos los *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Xylanibacter* y *Prevotella*, estas dos últimas tienen la capacidad de extraer energía de carbohidratos no digeribles de la dieta, y son poblaciones bacterianas características de las comunidades rurales con malnutrición y bajo nivel socioeconómico.<sup>6,33</sup> Estas diferencias en la microbiota, inducidas por hábitos dietéticos de larga evolución, confieren a la microbiota un metagenoma diverso capaz de tener funciones específicas que contribuyen con mantener la homeostasis del huésped.

El papel de la dieta es relevante inclusive en la vida adulta, quienes llevan dietas restrictivas o ricas en vegetales presentan un incremento en la población fermentadora de polisacáridos, asociados con un beneficio a la salud; en cambio en una dieta rica en carnes rojas se vieron incrementadas las bacterias con capacidad de metabolizar ácidos biliares.<sup>4</sup> Se relacionan con incremento en productos proinflamatorios y con desarrollo de intolerancia a la glucosa el consumo de endulzantes artificiales, emulsificantes y aditivos alimentarios no digeribles. La dieta baja en monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polioles fermentables (FODMAP) se relaciona con un decremento en bacterias involucradas en el consumo de gas. El consumo de quesos incrementa la *Bifidobacteria*, que incrementa la protección ante otros patógenos y produce más SCFA. Los polifenoles del té, café y algunos vegetales se relacionan con reducción del riesgo de síndrome metabólico, ya que incrementan la cantidad de bacterias productoras de butirato y disminuyen la producción de productores de lipopolisacáridos relacionados con el incremento de riesgo cardiovascular. A diferencia de lo anterior, en el caso de una dieta vegana se han observado diferencias poco significativas en la composición de la microbiota comparado con una alimentación omnívora.<sup>13</sup> Estos cambios en la microbiota repercuten en riesgo o protección ante una patología en específico, lo cual le confiere a la dieta un papel muy importante con potencial terapéutico accesible.<sup>4</sup>

Un factor de amplia importancia es el contenido y el tipo de fibra de la dieta, ya que son sustancias ante las cuales la microbiota tiene una capacidad enzimática para metabolizar, con lo cual se producen SCFA, a cualquier

sustancia con estas características se les denomina prebióticos.<sup>13</sup> La fibra se define como un conjunto de polímeros de carbohidratos resistentes a la degradación por enzimas del intestino delgado, es decir, no son digeribles. Por su función se clasifican en: fibras insolubles, las cuales son poco fermentadas por bacterias, contribuyen a la formación y tránsito de la materia fecal, con lo cual se reduce el tiempo de exposición del colon a los sustratos no fermentables de la dieta, un ejemplo de ellas son la celulosa, hemicelulosa y el *psyllium*; y en fibras solubles, las cuales son fermentadas por las bacterias generando SCFA y no participan en formación ni tránsito de la materia fecal, un ejemplo de ellas es el beta-glucano y la pectina, encontradas en los granos enteros y en la manzana.<sup>34</sup> Por su tipo, se clasifican en: polisacáridos no almidones (NSPs), almidones resistentes (RS) y oligosacáridos resistentes (ROs).<sup>11</sup>

Como se explicó anteriormente, patrones de consumo de fibra a largo plazo modifican la microbiota intestinal de manera permanente, esto se vio en un estudio con ratas colonizadas con microbiota humana a las cuales se les restringió la fibra en la alimentación, después de esto se vio reducida la diversidad bacteriana en varias generaciones, lo cual no fue revertido al reiniciar la fibra en la alimentación. Por otra parte, cambios transitorios pero drásticos en el consumo de fibra o macronutrientes ejercen efectos en 24 horas en la composición microbiana; sin embargo, este tipo de cambios, por ser de carácter transitorio, sí presentan capacidad de reversibilidad, este tipo de intervenciones tiene un potencial terapéutico muy importante.<sup>11</sup>

Por ejemplo, en pacientes con Alzheimer se ha visto que el llevar una dieta mediterránea incrementa los *Bacteroidetes*, *Prevotellaceae* y *Prevotella*, y disminuye los *Firmicutes* y *Lachnospiraceae*, lo cual se tradujo clínicamente en mejoría cognitiva.<sup>12</sup>

### Probióticos

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a los probióticos como microorganismos vivos que al administrarse en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del huésped. El uso de probióticos vía oral ha sido una de las propuestas estudiadas para tratar la disbiosis que clínicamente se manifiesta como diversas patologías. En los últimos 10 años, se han realizado diversos ensayos clínicos, los cuales han demostrado que la eficacia es dependiente de la especie, cepa y dosis empleada, así como en la patología involucrada.<sup>35</sup> La evidencia más sólida en los beneficios es la intolerancia a la lactosa, hipercolesterolemia, diarrea del viajero, gastroenteritis aguda por rotavirus y diarrea inducida por radioterapia. En diarrea asociada con antibióticos, diarrea por *Clostridium difficile*, infecciones respiratorias y dermatitis atópica hay algunos

estudios controversiales; sin embargo, en gran parte de ellos se demuestra un beneficio.<sup>36</sup> Los más comúnmente usados son Gram positivos anaerobios facultativos como: *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y levaduras como *Saccharomyces boulardii*.<sup>37</sup>

No todas las especies de probióticos son parte de la microbiota intestinal humana, ni pertenecen al mismo reino o filo, su mecanismo de acción es variable, por ejemplo, *Lactobacillus reuteri* activa canales de potasio dependientes de calcio en neuronas del plexo mientérico, *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduce los potenciales de acción de las neuronas mientéricas, *L. rhamnosus* JB-1 induce expresión de mRNA de GABA en ciertas regiones cerebrales, lo cual se traduce clínicamente en menores síntomas ansioso-depresivos, al final todos los mecanismos mencionados traducen una regulación en el eje microbiota-intestino-cerebro.<sup>38</sup>

De inicio se pensaba que los probióticos por vía oral no tenían la capacidad de formar parte de la microbiota y que de inmediato eran expulsados con las evacuaciones; sin embargo, ya se ha demostrado que éstos llegan a la mucosa intestinal anclándose a ésta y llevando a cabo diversas acciones específicas de cada especie; por otro lado, el propio anclaje a la mucosa previene la adhesión de microorganismos patógenos. Adicional a ello, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* tienen un mecanismo adicional de protección mediante el descenso del pH de la mucosa, lo cual se logra con la producción de ácido láctico, acético y propiónico propio de estas bacterias.<sup>37</sup>

Se han empleado probióticos para la prevención y tratamiento de la diarrea del viajero y se ha demostrado reducción de riesgo de diarrea RR = 0.66 (IC 95% 0.55-0.77; p = 0.02) y de la duración de la diarrea (IC 95% 18.51-42.96 horas; p < 0.00001), con el uso de *L. rhamnosus* GG (LGG).<sup>37</sup>

En la diarrea asociada con antibióticos, se ha estudiado la eficacia de *Lactobacillus rhamnosus*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus acidophilus*, *B. animalis lactis*, *L. delbrueckii bulgaricus*, *S. thermophilus*, entre otros. Los de mayor eficacia reportada son el *L. rhamnosus* y *S. boulardii*, quienes demostraron reducir el riesgo de diarrea asociada con antibióticos en un 51%.<sup>35</sup> En el caso particular de la diarrea por *Clostridium difficile*, el único probiótico que demostró eficacia es el *S. boulardii*, recomendándose su uso siempre en combinación con metronidazol y/o vancomicina vía oral, ya que no sustituye a la terapéutica estándar.<sup>37</sup>

En diarrea aguda en niños, se ha demostrado que la duración de la diarrea es menor en 18 a 24 horas, con el uso de probióticos más hidratación, comparado únicamente con hidratación vía oral (p < 0.001); sin embargo, no se demostró efecto en cuanto a reducir el número de evacuaciones por día.<sup>36,37</sup>

En enfermedad de Crohn se demostró que el empleo de *L. rhamnosus* NCIMB 30174, *L. plantarum* NCIMB 30173, *L. acidophilus* NCIMB 30175 y *E. faecium* NCIMB 30176 es benéfico en el postoperatorio inmediato, lo cual ayuda a reducir la actividad inflamatoria. Por otra parte, en oncología se describe que la ingesta de probióticos más prebióticos –cualquier sustancia no digerible por el huésped, pero metabolizada por la microbiota, modificando su composición o metabolismo, beneficiando al huésped– que contienen *Lactobacillus paracasei*, *Leuconostoc mesenteroides*, *L. plantarum*, *P. pentosaceus*, *B. longum*, *L. acidophilus* y *E. faecalis*, inducen cambios los cuales incrementan la eficacia de la quimioterapia.<sup>35</sup>

En síndrome de intestino irritable se describe mejora de los síntomas relacionados con dolor o malestar abdominal en un 38-52% menos comparado con el 11-18% de mejoría posterior a administrar placebo (p < 0.001).<sup>37</sup>

En niños con dermatitis atómica se concluye que la suplementación con LGG mejora los síntomas después de dos meses de tratamiento (p = 0.002).<sup>37</sup>

En cuanto a los distintos probióticos, existen recomendaciones sólidas ante *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) y *Saccharomyces boulardii*. Algunas características de ellos son:

- El *Lactobacillus rhamnosus* GG tiene una muy buena capacidad de adherencia a la mucosa intestinal mediante sus fimbrias, forma un biofilm que protege a la mucosa, la cual preserva el citoesqueleto, disminuye la apoptosis de los enterocitos, además de promover una mejor respuesta inmunológica tipo I, una desventaja del LGG es su sensibilidad a las penicilinas, estudios han demostrado que se puede aislar en muestras fecales del 57% de los pacientes posterior a un curso de penicilina.<sup>36</sup>
- El *Saccharomyces boulardii*, por ser una levadura, tiene cualidades especiales para sobrevivir a los cambios de pH, temperatura, enzimas, sales biliares y ácidos orgánicos del tracto gastrointestinal, parte de las proteínas que secreta se adhieren a bacterias patógenas, con lo cual se les reduce la capacidad de adhesión a mucosa y por consiguiente su patogenicidad invasiva. La adhesión del *S. boulardii* a la mucosa intestinal induce liberación de inmunoglobulinas y citocinas, las cuales modulan la inmunidad innata intestinal, además de lo anterior, una ventaja de este probiótico es su resistencia intrínseca a todos los antibióticos, lo cual favorece su uso concomitante con estos fármacos para prevención o tratamiento de la diarrea asociada con los mismos; a su vez esto hace que se mantengan sus efectos por 14 días posteriores a la última toma de probiótico.<sup>36</sup>

En cuanto al perfil de seguridad de los probióticos, los efectos secundarios reportados en los estudios tienen una prevalencia similar en los grupos experimentales que en los grupos control, lo cual no sugiere una fuerte asociación de estos efectos al uso de probióticos, los más reportados fueron: rash, náusea, flatulencia, meteorismo, dolor abdominal, vómito, constipación e hiporexia.<sup>36</sup>

## CONCLUSIONES

A pesar de que la relación microbiota-ser humano sigue siendo motivo de diversas investigaciones en diferentes ámbitos, hoy en día se tiene evidencia de que la microbiota intestinal representa un rol esencial en la fisiología y fisiopatología de diversas enfermedades como la aterosclerosis, obesidad, diabetes, enfermedades inflamatorias intestinales, autoinmunes, cáncer, trastornos del estado de ánimo, neurológicos, entre otros. Debido a esta amplia capacidad, se propone considerarlo como un órgano, el cual regula y madura procesos inflamatorios e inmunológicos que son factor de riesgo y causa de una enfermedad.

Las técnicas moleculares y genéticas para estudiar la microbiota aún no son accesibles como auxiliares diagnósticos y tienen una serie de limitaciones técnicas; sin embargo, al integrar todos los conceptos descritos en la práctica clínica, cobra relevancia el conocer los factores que alteran la composición, diversidad y metabolismo de la microbiota, parte de ellos son modificables y atribuibles a los hábitos dietéticos adoptados a corto y largo plazo, con los cuales se puede asesorar al paciente. Por otra parte, la popularidad de los probióticos ha incrementado en los últimos años; sin embargo, su efectividad a largo plazo y en cada patología es dependiente de especies, cepas y dosis específicas, las cuales cuentan con la evidencia suficiente para su recomendación y seguridad.

Estas intervenciones son de interés para el clínico, ya que conservar la microbiota intestinal impacta en la sintomatología y complicaciones de las enfermedades descritas anteriormente. El asesorar a una dieta rica en vegetales, fibra, granos integrales, baja en grasas y en sustitutos de azúcar, e inclusive la preinscripción de probióticos son una intervención al alcance de todo médico, presentan un perfil de seguridad favorable y otorgan un beneficio al paciente.

## REFERENCIAS

- Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*. 2012; 148 (6): 1258-1270.
- Heintz-Buschart A, Wilmes P. Human gut microbiome: function matters. *Trends Microbiol*. 2018; 26 (7): 563-574.
- Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014; 6 (237): 237ra65.
- Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med*. 2016; 375 (24): 2369-2379.
- Gómez-Duque M, Aceró F. Composición y funciones de la flora bacteriana intestinal. *Rept Med Cir*. 2011; 20 (2): 74-82.
- Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol*. 2012; 2: 104.
- Rescigno M. The microbiota revolution: excitement and caution. *Eur J Immunol*. 2017; 47 (9): 1406-1413.
- Van der Sluis M, De Koning BA, De Bruijn AC, Velcich A, Meijerink JP, Van Goudoever JB et al. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology*. 2006; 131 (1): 117-129.
- Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (29): 8787-8803.
- Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016; 7 (3): 189-200.
- Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease. *Cell Host Microbe*. 2018; 23 (6): 705-715.
- Hubert C, Kong G, Renoir T, Hannan AJ. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis*. 2020; 134: 104621.
- Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*. 2018; 361: k2179.
- Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108 (4): 500-508.
- Lindskog Jonsson A, Caesar R, Akrami R, Reinhardt C, Fak Hallenius F, Borén J et al. Impact of gut microbiota and diet on the development of atherosclerosis in Apoe/- Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018; 38 (10): 2318-2326.
- Vallianou NG, Tzortzatou-Stathopoulou F. Microbiota and cancer: an update. *J Chemother*. 2019; 31 (2): 59-63.
- Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science*. 2015; 348 (6230): 80-86.
- Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*. 2015; 350 (6264): 1084-1089.
- Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*. 2015; 350 (6264): 1079-1084.
- Konishi H, Fujiya M, Tanaka H, Ueno N, Moriuchi K, Sasajima J et al. Probiotic-derived ferrichrome inhibits colon cancer progression via JNK-mediated apoptosis. *Nat Commun*. 2016; 7: 12365.
- Cox AJ, West NP, Cripps AW. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3 (3): 207-215.
- Breton J, Tennoune N, Lucas N, Francois M, Legrand R, Jacquemot J et al. Gut commensal *E. coli* proteins activate host satiety pathways following nutrient-induced bacterial growth. *Cell Metab*. 2016; 23 (2): 324-334.
- Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark WF, Moayyedi P, Collins SM; Walkerton Health Study Investigators. Eight year prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome following waterborne bacterial dysentery. *Gut*. 2010; 59 (5): 605-611.
- Wang HX, Wang YP. Gut microbiota-brain axis. *Chin Med J (Engl)*. 2016; 129 (19): 2373-2380.
- Quigley EMM. Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017; 17 (12): 94.
- Kang DW, Adams JB, Coleman DM, Pollard EL, Maldonado J, McDonough-Means S et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer

- Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 5821.
27. Zhang YG, Wu S, Yi J, Xia Y, Jin D, Zhou J et al. Target intestinal microbiota to alleviate disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Ther.* 2017; 39 (2): 322-336.
28. Yang D, Zhao D, Shah SZA, Wu W, Lai M, Zhang X et al. Implications of gut microbiota dysbiosis and metabolic changes in prion disease. *Neurobiol Dis.* 2020; 135: 104704.
29. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity.* 2017; 46 (4): 562-576.
30. Trama AM, Moody MA, Alam SM, Jaeger FH, Lockwood B, Parks R et al. HIV-1 envelope gp41 antibodies can originate from terminal ileum B cells that share cross-reactivity with commensal bacteria. *Cell Host Microbe.* 2014; 16 (2): 215-226.
31. Costa M, Weese JS. Methods and basic concepts for microbiota assessment. *Vet J.* 2019; 249: 10-15.
32. Zitvogel L, Ma Y, Raoult D, Kroemer G, Gajewski TF. The microbiome in cancer immunotherapy: diagnostic tools and therapeutic strategies. *Science.* 2018; 359 (6382): 1366-1370.
33. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poulet JB, Massart S et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107 (33): 14691-14696.
34. Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2017; 8 (2): 172-184.
35. Kim SK, Guevarra RB, Kim YT, Kwon J, Kim H, Cho JH et al. Role of probiotics in human gut microbiome-associated diseases. *J Microbiol Biotechnol.* 2019; 29 (9): 1335-1340.
36. Mantegazza C, Molinari P, D'Auria E, Sonnino M, Morelli L, Zuccotti GV. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children: A review and new evidence on *Lactobacillus rhamnosus* GG during and after antibiotic treatment. *Pharmacol Res.* 2018; 128: 63-72.
37. Islam SU. Clinical uses of probiotics. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (5): e2658.
38. Kim N, Yun M, Oh YJ, Choi HJ. Mind-altering with the gut: Modulation of the gut-brain axis with probiotics. *J Microbiol.* 2018; 56 (3): 172-182.