



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



## MICROBIOS, NUTRICIÓN

# Microbiota intestinal en salud y enfermedad

## *The intestinal microbiota in health and disease*

M.E. Icaza-Chávez

Médico Particular del Hospital Star Médica de Mérida, Mérida, Yucatán, México

El término microbiota se refiere a la comunidad de microorganismos vivos residentes en el intestino. La microbiota del intestino humano es una de las comunidades más densamente pobladas<sup>1</sup>. La disbiosis es la alteración de la microbiota que puede conducir a la enfermedad. Por medio de la metagenómica se ha logrado analizar el material genético de las bacterias directamente de una muestra del medio en estudio; esto ha permitido identificar a las bacterias que no se detectan con los cultivos.

Alrededor del 50% de la masa fecal está constituida por bacterias. Esta población se compone de trillones de microorganismos pertenecientes, en esencia, a cuatro *fila*: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria*, con un predominio de las dos primeras (90%)<sup>2</sup>.

La alimentación, la velocidad del tránsito intestinal e incluso la vía de nacimiento (parto o cesárea) y el tipo de alimentación (seno materno o fórmula) han demostrado producir diferencias en la microbiota intestinal<sup>3</sup>. Una vez establecida la microbiota en un individuo, cambia poco en el tiempo<sup>4</sup>. La manipulación neonatal del microbioma puede tener efectos deletéreos que podrían persistir hasta la etapa adulta. La maduración del sistema inmunitario y endocrino está influida por la colonización bacteriana<sup>5-7</sup>.

Los estudios del grupo de Clarke et al. han demostrado alteraciones en la neurotransmisión serotoninérgica del sistema nervioso central secundarias a la disbiosis de la microbiota intestinal. No se sabe si la disbiosis en la etapa neonatal es reversible con terapias dirigidas a la microbiota

más tarde en la vida. En el Semana Gastrointestinal de la Unión Europea del 2011, Clarke et al.<sup>8</sup> presentaron los resultados de la cuantificación de las concentraciones de 5-hidroxitriptamina (5HT) y su metabolito el ácido 5-hidroxiindoleacético en el hipocampo y el tallo cerebral en ratones libres de gérmenes (LG), en ratones con colonización convencional y en ratones que eran LG pero recolonizados. Los autores encontraron elevaciones significativas en la concentración de 5HT en el hipocampo ( $p < 0.05$ ) en los ratones LG en comparación con los ratones convencionales. La recolonización de los ratones LG no fue suficiente para revertir las alteraciones del SNC. Los autores concluyen que la neurotransmisión puede alterarse profundamente por la ausencia de la microbiota normal y que estos cambios son resistentes a las intervenciones posteriores.

Las características de la dieta junto con los factores genéticos influyen en el predominio de unos microorganismos sobre otros<sup>9</sup>. Purna et al. presentaron en la sesión de carteles de la DDW<sup>10</sup> un análisis del efecto de la dieta en el tránsito intestinal para determinar si el cambio en la velocidad del tránsito intestinal es mediada por la comunidad microbiana. Estos investigadores "humanizaron" por medio de trasplante de heces fecales a ratones LG. Los ratones LG y los humanizados se alimentaron con una dieta alta en fibra por cuatro semanas y se midió el tránsito intestinal por medio de rojo carmín. Un subgrupo de ratones humanizados fue tratado con polietilenglicol o loperamida. Encontraron que el tránsito intestinal se acortó significativamente

Autor para correspondencia: Calle 26 No. 199 entre 15 y 7, Fraccionamiento Altabrisa, Mérida, Yucatán, México. Teléfono: 99 9943 5282. Correo electrónico: marucaza@gmail.com (M.E. Icaza-Chávez).

con una dieta alta en fibra en comparación con una dieta normal, tanto en ratones LG como en ratones humanizados ( $p < 0.05$ ), lo que sugiere que la fibra acorta el tiempo de tránsito intestinal de forma independiente respecto de la microbiota, pero en los ratones con dieta alta en fibra aumentaron *Bacteroidaceae* y disminuyeron *Peptococcaceae*. La administración de PEG produjo cambios significativos en la microbiota, igual a lo logrado con la dieta alta en fibra; estos cambios volvieron al patrón original a los 14 días de suspendido el laxante. Los ratones que tomaron loperamida también tuvieron cambios significativos en la microbiota. Los autores concluyen que los cambios en la velocidad del tránsito intestinal juegan un papel significativo en las alteraciones de la microbiota mediadas por la dieta.

Un descubrimiento reciente es la presencia en la microbiota intestinal de miembros del dominio *Archaea*, considerado actualmente como distinto del dominio *Bacteria*. Un ejemplo de arqueas es el *Methanobrevibacter smithii*, productor de metano, referido recientemente en el síndrome de intestino irritable con estreñimiento<sup>11</sup>. Por medio de PCR cuantitativa se ha demostrado que *Methanobrevibacter smithii* es la arquea productora de metano predominante. En la DDW 2012, Kim et al.<sup>12</sup> exploraron la colonización del duodeno por *M. Smithii* por medio de PCR en seres humanos sometidos a endoscopia del tubo digestivo superior. A 116 sujetos se les aspiró líquido a través del endoscopio, inmediatamente después de entrar al duodeno. Demostraron que 17.2% de los pacientes tenía *M. Smithii* y cuando se detectaba, esta bacteria correspondía al 19.3% de las bacterias totales.

La microbiota intestinal se considera un "órgano metabólico"<sup>13</sup> y explica en parte el aprovechamiento de los alimentos ingeridos. La microbiota intestinal transforma la fibra dietética en azúcares simples y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), sobre todo acetato, propionato y butirato<sup>14</sup>. Los dos primeros se absorben a la circulación portal y el tercero lo emplean los colonocitos como fuente de energía. Por otra parte, el estrés oxidativo desempeña una función importante en la patogénesis de la enfermedad de Crohn. Las especies reactivas de oxígeno inducen la activación del factor nuclear kB que activa a los mediadores inflamatorios. Russo et al.<sup>15</sup> demostraron que el butirato controla la activación de la maquinaria redox en respuesta a los lipopolisacáridos. Esto puede derivar en un nuevo tratamiento para la enfermedad de Crohn y el desarrollo de una dieta productora de butirato.

La "pouchitis" es la inflamación del reservorio ileal después de una proctocolectomía con anastomosis ileoanal y ocurre en 60% de los pacientes sometidos a la cirugía. Kovacs et al.<sup>16</sup> estudiaron a 87 pacientes, 30 con reservorios normales, 25 con pouchitis crónica y 27 con pouchitis aguda. Se recolectaron heces de los distintos grupos. Los reservorios normales tenían sobre todo *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. El nivel de inflamación del reservorio se asoció significativamente con la presencia de proteobacterias: 25.1% en la pouchitis crónica, 12% en la pouchitis aguda recurrente y 10% en los reservorios normales. Los pacientes tratados con inmunomoduladores y terapias biológicas tenían composiciones bacterianas similares a las de los pacientes con reservorios normales y el tratamiento crónico con antibióticos se vinculó con disbiosis grave y enfermedad activa. De

manera interesante, la detección de disbiosis fue capaz de predecir la ocurrencia de la pouchitis.

Se ha descrito una microbiota humana de "tipo obeso", asociada a la obesidad y al síndrome metabólico, con un incremento de la razón *Firmicutes/Bacteroidetes*<sup>17</sup>. La introducción de dietas altas en grasa en animales de experimentación ha mostrado un "microbioma con mayor capacidad de cosechar energía" y que lleva al hospedador a la obesidad<sup>18</sup>. Los cambios en la microbiota intestinal, el aumento de la permeabilidad intestinal y la endotoxemia posiblemente juegan un papel en el desarrollo de un estado inflamatorio crónico de bajo grado en el hospedador que contribuye al desarrollo de la obesidad y de enfermedades metabólicas crónicas como el hígado graso no alcohólico (HGNA)<sup>19,20</sup> que se ha convertido en un riesgo público de la salud mundial. La microbiota intestinal es una fuente de etanol endógeno y otros compuestos orgánicos volátiles que se han referido en la obesidad y el HGNA. Ahmed et al.<sup>21</sup> estudiaron a 30 personas obesas con HGNA y 30 controles y concluyeron que tenían un incremento de los compuestos orgánicos volátiles como el éster, debidos a cambios funcionales en el metabolismo bacteriano colónico.

La cirugía de derivación gástrica en Y de Roux (DGYR) es de los tratamientos más efectivos para la obesidad. Estudios en humanos y ratones han demostrado que la cirugía altera la composición microbiana. Liou et al.<sup>22</sup> demostraron que la microbiota de los ratones con obesidad inducida por dieta que se sometieron a una DGYR mostró cambios importantes, pero que no fueron iguales a los cambios producidos por la pérdida de peso inducida por restricción de calorías en ratones con operación falsa (OF) mantenidas con la misma dieta. Se lograron cambios parecidos en la microbiota de los ratones obesos sometidos a DGYR que en ratones delgados sometidos a la misma operación. Cuando se colonizaron ratones LG con el contenido cecal de ratones donadores sometidos a DGYR u OF, los ratones LG inoculados con materia fecal de ratones con OF tuvieron 35% más tejido adiposo visceral que los ratones LG no inoculados, mientras que los que recibieron contenido cecal de los ratones con DGYR tuvieron 2% menos contenido adiposo visceral que los ratones LG no inoculados. Esto sugiere que los cambios en la composición microbiana después de la cirugía de DGYR contribuyen a los profundos cambios del peso en estos ratones.

En conclusión, los descubrimientos recientes en el campo de la microbiota intestinal y su relación con el hospedador abren nuevos caminos en la comprensión de ciertas enfermedades inflamatorias y metabólicas. Quedan más preguntas que respuestas, entre ellas: ¿es posible producir cambios definitivos en la microbiota ya establecida de un adulto de tal manera que se logren combatir ciertas enfermedades?

## Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este trabajo.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Ruiz-Alvarez V, Puig-Peña Y, Rodríguez-Acosta M. Microbiota intestinal, sistema inmune y obesidad. *Rev Cubana Invest Biomed.* 2012;29.
- Draganov PV. Recent advances and remaining gaps in our knowledge of associations between gut microbiota and human health. *World J Gastroenterol.* 2009;15:81-5.
- Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics.* 2006;118:511-21.
- Costello EK, Lauber CL, Hamady M, et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science.* 2009;326:1694-1697.
- Noverr MC, Huffnagle GB. Does the microbiota regulate immune responses outside the gut? *Trends Microbiol.* 2004;12:562-568.
- Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nature Immunology.* 2011;12:5-9.
- Hansen CH, Nielsen DS, Kverka M, et al. Patterns of early gut colonization shape future immune responses of the host. *PLoS One* 2012;7:e34043 Epub 2012 Mar 27.
- Clarke G, Grenham S, Fitzgerald P, et al. Sesión oral presentada en: UEGW 2011; octubre 22-26; Estocolmo, Suecia 2011. Mo OP050C.
- Duncan SH, Lopley GE, Holtrop G, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes.* 2008;32:1720-4.
- Purna C, Kashyap C, Higginbottom S, et al. Diet-induced change in gastrointestinal transit significantly alters distal gut microbial communities. Sesión de carteles presentada en: DDW 2012; abril 19-22; San Diego, CA. SuP8255.
- Kim G, Deepinder F, Morales W, et al. *Methanobrevibacter smithii* is the predominant methanogen in patients with constipation-predominant IBS and methane on breath. *Dig Dis Sci.* 2012; mayo 10 [Epub ahead of print]. PMID 22573345.
- Kim G, Giamarellos-Bourboulis EJ, Pylaris E, et al. *Methanobrevibacter Smithii* is found in human duodenum and is associated with altered luminal cytokines. Sesión oral presentada en: DDW 2012; abril 19-22; San Diego, CA. SaL4300.
- Frazier TH, DiBaise JK, McClain CJ. Gut microbiota, intestinal permeability, obesity-induced inflammation and liver injury. *JPEN J Parenter Enteral Nutri.* 2011;35(5 Suppl):14S-20S.
- Harris K, Kassis A, Major G, et al. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? *J Obes.* 2011;2012:1-14.
- Russo I, Luciani A, De Cicco P, et al. Butyrate attenuates lipopolysaccharide-induced inflammation in intestinal epithelial cells and Crohn's mucosa through modulation of antioxidant defense machinery. Sesión oral presentada en: UEGW 2011; octubre 22-26; Estocolmo, Suecia 2011. Mo OP137.
- Kovacs A, Meirovithz E, Ofer A, et al. Pouch inflammation is associated with Crohn's disease-like dysbiosis and may be predicted by microbiota analysis and follow up. Sesión oral presentada en: DDW 2012; abril 19-22; San Diego, CA. L3065.
- Raouf D. Obesity pandemics and the modification of digestive bacterial flora. *Eur J Clin Microbial Infect Dis.* 2008;27:631-4.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444:1027-31.
- Fontana L, Eagton C, Trujillo ME, et al. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes.* 2007;56:1010-3.
- Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292:E740-E747.
- Ahmed I, Smith S, Raman M, et al. Colonic microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. Sesión oral presentada en: UEGW 2011; octubre 22-26; Estocolmo, Suecia 2011. OP244.
- Liou AP, Luevano JM, Turnbaugh PJ, et al. Weight-independent changes in gut microbial ecology regulate adiposity following Roux-en-Y gastric bypass surgery in mice. Sesión oral presentada en: DDW 2012; abril 19-22; San Diego, CA. L4587.