
Disbiosis intestinal: alteración de la relación mutualista entre microbiota y sistema inmune

Intestinal dysbiosis: alteration of the mutualistic relationship between microbiota and immune system

*Wendy Arce-Hernández**

Resumen:

La disbiosis intestinal es producto del desequilibrio intestinal causada por factores ambientales como la dieta, toxinas, drogas y patógenos. Uno de los principales factores causantes de es la presencia de microorganismos enteropatógenos. Se realiza una revisión de los principales factores relacionados con esta enfermedad y de las enfermedades crónicas asociadas. Por último, se menciona el uso de algunas terapias utilizadas en el tratamiento de esta enfermedad y algunas contradicciones.

Palabras clave: DISBIOSIS INTESTINAL – MICROBIOTA – FLORA INTESTINAL – DESEQUILIBRIO – TRACTO GASTROINTESTINAL.

* Licenciada en Medicina y Cirugía. Universidad de Iberoamérica (UNIBE). Médico Asistente General en CCSS. Tel: 88950719. Correo electrónico wendy2286@hotmail.com

Abstract:

Intestinal dysbiosis is the product of intestinal imbalance caused by environmental factors such as diet, toxins, drugs and pathogens. One of the main causative factors is the presence of enteropathogenic microorganisms. A review is made of the main factors related to this disease and associated chronic diseases. Finally, the use of some therapies used in the treatment of this disease and some contradictions is mentioned.

Key words: INTESTINAL DYSBIOSIS – MICROBIOTA -
INTESTINAL FLORA – IMBALANCE - GASTROINTESTINAL
TRACT.

Recibido: 7 de Julio de 2020

Aceptado: 3 de octubre de 2020

Se denomina disbiosis intestinal al desequilibrio en la flora intestinal. Esta enfermedad está relacionada con trastornos como enfermedad inflamatoria, síndrome del intestino irritable, enfermedad celiática, y otros trastornos extraintestinales como alergias, asma, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares y obesidad (Carding *et al.*, 2015).

Los mecanismos que conducen al desarrollo de la disbiosis están relacionados alteraciones en la relación mutualista que existe entre la microbiota intestinal, sus productos metabólicos y la respuesta del sistema inmune (Carding *et al.*, 2015).

El tracto gastrointestinal es una de las interfaces más grande que existen entre el exterior y el interior del cuerpo humano. El tubo que conecta de la boca al ano tiene una longitud aproximada de nueve metros, constituyéndose como la segunda superficie más grande del cuerpo humano. Durante la vida de un individuo alrededor de sesenta toneladas de comida pasan a través del tracto gastrointestinal. Entre las funciones del tracto gastrointestinal están la de digerir y absorber los nutrientes, sin embargo, la comida también es fuente de exposición a antígenos dietarios, microorganismos y sus productos (Myers, 2004).

El intestino humano está cubierto de microorganismos, se dice que alrededor de un trillón de microorganismos bacterianos y virales no patogénicos conforman la microbiota intestinal, esta trabaja en conjunto con las defensas del hospedero y el sistema inmune para proteger al intestino de la colonización e invasión de microorganismo patógenos. Además, asiste al hospedero realizando funciones metabólicas esenciales, proporcionando nutrientes esenciales y vitaminas, ayudando a la extracción de energía, nutrientes y aminoácidos de los alimentos (Carding *et al.*, 2015)

La microbiota intestinal juega un papel importante en numerosas funciones vitales contribuyendo de manera directa con la salud del cuerpo. Hasta el momento se desconoce el impacto que tiene en la salud y su relación directa con la aparición de enfermedades. La disbiosis intestinal puede ser generada como consecuencia de varios factores ambientales como lo son la dieta, toxinas, drogas y patógenos. Uno de los principales factores causantes de disbiosis es la presencia de microorganismos enteropatógenos, estos son capaces de mediar inflamación sistémica alterando la composición de la microbiota, alterando su función como barrera protectora y como mecanismo control para en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, como diabetes tipo 1 y la destrucción de células pancreáticas Beta productoras de insulina mediada por células T, en modelos animales. Conocer cuál es la composición adecuada de los diferentes microorganismos dentro de una microbiota intestinal “sana” es un misterio, se han realizado estudios metagenómicos de la microbiota para evaluar la composición de microorganismos y se ha visto que la composición varía entre un individuo y otro (Zoetendal *et al.*, 1998). Estas diferencias pueden ser el resultado de la diversidad genética entre hospederos, siendo el mismo hospedero el que provoque un sesgo positivo por la colonización y prevalencia de ciertos microorganismos (Zoetendal *et al.*, 1998).

El factor clave para mantener el equilibrio intestinal, radica en establecer una relación saludable con la microbiota intestinal en etapas tempranas de la vida, que le permita mantener, la homeóstasis intestinal durante la vida del hospedero (Collins *et al.*, 2014). Algunos factores estudiados que poseen relación con la disbiosis intestinal son los siguientes:

La dieta

La composición de la dieta del individuo está directamente relacionada con el desarrollo diferencial de los microorganismos, esta afecta de forma directa las actividades metabólicas de la microbiota intestinal. Dietas ricas en compuestos de azufre, incluidos sulfatos y sulfitos promueven el crecimiento de microorganismos potencialmente patógenos, aunado a esto la producción de sulfuro de hidrogeno causa distensión gaseosa, dañando la mucosa e inhibiendo la oxidación del ácido butírico (Christl *et al.*, 1992). Por otra parte, dietas altas en proteínas pueden causar un aumento en la producción de metabolitos dañinos para el desarrollo bacteriano, en estas dietas una pequeña porción de proteína puede escapar de la digestión y alcanzar el colon, acá la microflora fermenta la proteína no digerida, produciendo ácidos grasos de cadena corta, ácidos grasos ramificados y metabolitos potencialmente dañinos como amonio, aminas, fenoles, sulfuro e índoles (Smith & Macfarlane, 1997).

Dietas altas en azúcares refinados y carbohidratos, también modifican la microbiota intestinal. Los azúcares simples incrementan la actividad fermentativa bacteriana y la concentración de ácidos biliares secundarios en el colon. Los azúcares refinados producen la liberación de productos finales de fermentación como ácidos grasos de cadena corta, e hidrogeno gaseoso. La producción de ácidos biliares favorece el crecimiento de microorganismos que pueden procesarlo creando una ventaja para este grupo de microorganismos, lo que resulta en desequilibrio (Myers, 2004).

Uso de antibióticos

El uso de antibióticos es una de las causas más comunes de alteraciones a la microbiota indígena, no solamente por uso médico, sino también por su utilización en la producción agrícola y en granjas (Francino, 2016). La composición de microorganismos puede cambiar rápidamente por exposición a los antibióticos, estos pueden llevar a seleccionar poblaciones dependiendo de su *spectrum* de actividad, la dosis y el tiempo de administración (Sullivan *et al.*, 2001).

Los antimicrobianos pueden causar severos impactos en la microflora del huésped, tanto así, que puede causar un crecimiento descontrolado de hongos y bacterias como *Clostridium difficile*, los cuales causan diarrea asociada a antibióticos (Myers, 2004). Además, el uso de antimicrobianos aumenta la susceptibilidad de hospedero a ser colonizado por microorganismos patógenos resistentes, esto debido a su capacidad de resistir al antimicrobiano y un menor impedimento mecánico para invadir, ya que después de un tratamiento con antimicrobianos la microflora que cubre las mucosas es lavada y disminuye de manera exponencial dando paso a los microorganismos patógenos de colonizar más fácilmente (Sullivan *et al*, 2001). Los antibióticos de amplio espectro pueden afectar la abundancia de la microbiota intestinal en un 30%, causando una disminución significativa en la riqueza taxonómica. Una vez que el tratamiento con el antimicrobiano finaliza, la microbiota necesita recuperarse, para volver a su composición original, sin embargo, ese estado inicial difícilmente es logrado, ya que no existe una recuperación total de la diversidad de la microbiota, (Francino, 2016). El proceso de recuperación de la microbiota puede extenderse por meses e incluso años. Por otra parte, la microbiota termina siendo un reservorio de genes de resistencia que pueden mantenerse por años, incluso después de que tratamiento culminara. Estos genes de resistencia pueden ser transferidos de la microbiota a microorganismos potencialmente patógenos generando una fuente de resistencia y una dificultad a la hora de tratar posibles infecciones con agentes patógenos (Francino, 2016).

El estrés

El estrés induce cambios en la microbiota intestinal, provocando la caída de población *Lactobacilus* y *Bifidobacteria* y el aumento de potenciales patógenos. Una investigación llevada a cabo en mono Rhesus en 1999 evidenció que el estrés psicológico puede alterar el equilibrio de la microbiota (Bailey & Coe, 1999). Por otro lado, Lizko observó que la exposición a estrés psicológico resulta en una reducción de la producción de mucina y una disminución en la presencia de mucopolisacáridos ácidos, los cuales son importantes en la inhibición de la adherencia de

microorganismos patógenos a la mucosa, contribuyendo a la colonización de patógenos (Lizko, 1987). Diferentes estudios han evidenciado que el estrés psicosocial provoca una disminución en la producción y secreción de inmunoglobulina A, importante en la defensa contra patógenos (Soderholm & Perdue, 2001).

Holdeman y compañía estudió el efecto de la ira y el miedo sobre la microbiota fecal humana, y vio que bajo estas dos condiciones la proporción de *Bacteroides fragilis* subsp. *Thetaiotaomicron* aumentaba de un 20 a 30 por ciento, como respuesta a la epinefrina, que estimula la movilidad intestinal y el flujo de bilis (Holdeman *et al.*, 1976). Neurotransmisores como la catecolamina, norepinefrina, dopamina, entre otras, tienen la capacidad de influenciar el crecimiento de posibles microorganismos patógenos (Myers, 2004).

También, la presencia de disbiosis intestinal está relacionada con la presencia de algunas enfermedades crónicas, entre las que se encuentran:

Los trastornos del tracto gastrointestinal

Enfermedad inflamatoria del intestino: la enfermedad de Crohn's y la colitis ulcerativa son las formas más prevalentes de enfermedades intestinales inflamatorias, caracterizadas por la cronicidad y recurrencia en la inflamación, que afecta la mucosa intestinal. Aunque se desconoce la causa de la enfermedad existe evidencia que la disbiosis intestinal juega un papel importante en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria del intestino., se ha visto que pacientes con esta enfermedad, la población de microorganismos decrece en diversidad y estabilidad. Los filos que se ven más afectados son los *Firmicutes* con una disminución de sus representantes, por otro lado, los *Bacteroidetes* y los *Enterobacteriaceae* aumentan sus poblaciones (Carding *et al.*, 2015).

Otros desórdenes del tracto gastrointestinal: La disbiosis intestinal también está ligada a los desórdenes del tracto gastrointestinal, como los son síndrome del intestino irritable, enfermedad celíaca y cáncer colonorectal., sin embargo, no se han logrado obtener patrones consistentes de cambios en la microbiota en la población y ligarlos con estas enfermedades (Carding *et al.*, 2015).

Enfermedades sistémicas

Desórdenes metabólicos: Cambios en la composición de la microbiota intestinal han sido descritos en individuos obesos, en comparación con individuos delgados, entre los cambios observados están la reducción de la diversidad, reducción de los niveles de *Bacteroidetes* y aumento de los *Firmicutes*. No obstante, la disbiosis intestinal no se utiliza como un factor para predecir o diagnosticar enfermedades metabólicas como obesidad o diabetes tipo II (Krogius-Kurikka *et al.*, 2009).

Dietas ricas en grasas y el consumo excesivo de comida, altera el metabolismo y el sistema inmune, este cambio en la microbiota intestinal es inducido por la dieta, y se puede deber a varios factores fisiológicos del hospedero, entre los que se encuentran la diversidad funcional y filogenética de la microbiota de hospedero, específicamente en genes relacionados con la absorción de nutrientes, mismos que están relacionados con la obesidad (Krogius-Kurikka *et al.*, 2009; Carding *et al.*, 2015). Pero estos cambios en la microbiota pueden ser reversibles, ya sea por transferencia de microbiota de un donante delgado y sano, cuyo resultado es un aumento en la sensibilidad a la insulina y una mejora general de los síntomas de la enfermedad metabólica. Otro cambio para revertir el desequilibrio en la microbiota es la modificación de la dieta, una dieta sana ayuda a revertir la proporción de los grupos predominantes, tratando de llegar a un equilibrio en la microbiota intestinal (Carding *et al.*, 2015).

Enfermedades del sistema nervioso central (SNC)

La disbiosis intestinal se ha observado en enfermedades extraintestinales en particular aquellas que tienen un impacto en eje intestino-cerebro, afectando el comportamiento del SNC y las funciones cognitivas. Estudios se han centrado en la posibilidad de que la microbiota intestinal puede influir en la función cognitiva y el comportamiento mediante reprogramación del hipotálamo, eje pituitario-suprarrenal, vía que es activada en respuesta a la infección o estrés fisiológico. Se conoce que el desarrollo de la microbiota intestinal tiempos tempranos de la vida del hospedero, está relacionado con el desarrollo y funciones el sistema nervioso central (Carding *et al.*, 2015).

Las infecciones entéricas pueden causar ansiedad, depresión y disfunción cognitiva en ratones. Las bacterias comensales pueden causar alteraciones en el cerebro a través de GABA, quien puede influenciar receptores tanto del sistema inmune dentro del sistema nervioso entérico como del SNC, GABA es el principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso, relacionado con la regulación de los procesos fisiológicos y psicológicos. Alteraciones en la expresión del receptor GABA están relacionados con la ansiedad y la depresión (Bravo *et al.*, 2011). La depresión crónica en humanos está relacionada con un aumento en la respuesta inmune (IgM e IgA) contra el lipopolisacárido bacteriano producido por enterobacterias Gram-negativas que habitan el intestino como *Hafnia alvei*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas putida*, *Citrobacter koseri*, y *Klebsiella pneumonia* (Maes *et al.*, 2012). Los probióticos tienen efectos positivos en el control de humor en humanos, se ha visto que la combinación de *L. helveticus* and *B. longum* reduce la ansiedad y tienen efectos psicológicos beneficiosos con la disminución los niveles de cortisol en suero (Carding *et al.*, 2015).

Terapias para tratar la disbiosis intestinal

Uso de antibióticos

Los antibióticos pueden ayudar a eliminar el agente patógeno causante de la disbiosis intestinal, sin embargo, también puede generar perjuicios, creando un desequilibrio mayor de la microbiota sana, esto debido a que reduce la diversidad y cantidad de microbiota en el intestino. Además, el uso de antibióticos puede resultar en una fuente para la generación de genes de resistencia que pueden ser adquiridos por microorganismos potencialmente patógenos creando inconvenientes más serios, y tratamientos más largos y costosos (Walker & Lawley, 2013).

Probióticos

Una vez que se lleva a cabo un tratamiento con antimicrobianos y que el mismo resultara satisfactorio, se puede aplicar como terapia complementaria la utilización de probióticos, es un

tratamiento ampliamente utilizado para restablecer el balance de la microbiota. Este consiste en ingerir microorganismos beneficiosos, que van a poblar el intestino para restablecer el equilibrio. Sin embargo, estos microorganismos beneficiosos deben ser administrados en dosis adecuadas, generalmente estos tratamientos consisten en una mezcla de bacterias productoras de ácido láctico como lactobacilos o bifidobacterias, e incluso levaduras como *Saccharomyces*. El propósito principal es generar una barrera protectora de la superficie del intestino que evite la colonización por microorganismos potencialmente patógenos y estimular la respuesta inmune (Walker & Lawley, 2013).

Prebióticos

Los prebióticos son ingredientes alimentarios no digeribles que afectan beneficiosamente al huésped estimulando selectivamente el crecimiento y actividad de un número limitado de especies bacterias presentes en el colon. El propósito principal del uso de los prebióticos es potenciar el crecimiento y desarrollo de microorganismos beneficiosos por medio del uso de diferentes componentes. Algunos de los más utilizados son inulinas, así como fruto, galacto y xilololosacáridos, los cuales están dirigidos a potenciar el desarrollo de las bifidobacterias (Walker & Lawley, 2013).

Otras intervenciones dietarias

El mantener una dieta sana y equilibrada está relacionado con un mejor equilibrio de la microbiota intestinal. El consumo de fibra dietética está relacionado con un colon más saludable. Individuos que consumen grandes cantidades de fibra dietética tienen una menor incidencia de enfermedades como cáncer colono rectal y enfermedad inflamatoria del intestino (Walker & Lawley, 2013).

Transplante fecal

El trasplante fecal o bacterioterapia fecal es una terapia que permite el remplazo o reposición de la microbiota intestinal por medio de un trasplante de microbiota de un individuo donante

sano al paciente. Se ha reportado una tasa de éxito de un 90% en el tratamiento de una infección refractaria por *C. difficile*. También se ha utilizado en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad inflamatoria del intestino (Bakken *et al.*, 2011).

La microbiota intestinal es altamente compleja, y todavía no se conoce bien como los diferentes cambios en composición y diversidad afecta al huésped, y como pueden traducirse en consecuencias o causas de otras enfermedades. La búsqueda de tratamientos basados en restablecer equilibrio en la microbiota intestinal, se postula como posible terapia para tratar las disbiosis, sin embargo, a pesar de los años de estudio, la microbiota aún es un universo poco descubierto y difícil de entender.

Referencias

- Bailey, M. T., & Coe, C. L. (1999). Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys. *Developmental psychobiology*, 35(2), 146-155.
- Bakken, J. S., Borody, T., Brandt, L. J., Brill, J. V., Demarco, D. C., Franzos, M. A., Kelly, C., Khoruts, A., Louie, T., Martinelli, L.P., Moore, T. A., Russell, G., & Surawicz, C. (2011). Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 9(12), 1044-1049.
- Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., Bienenstock, J., & Cryan, J. F. (2011). Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(38), 16050-16055.
- Carding, S., Verbeke, K., Vipond, D. T., Corfe, B. M., & Owen, L. J. (2015). Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microbial ecology in health and disease*, 26(1), 26191.
- Christl, S. U., Gibson, G. R., & Cummings, J. H. (1992). Role of dietary sulphate in the regulation of methanogenesis in the human large intestine. *Gut*, 33(9), 1234-1238.
- Collins, J., Borojevic, R., Verdu, E. F., Huizinga, J. D., & Ratcliffe, E. M. (2014). Intestinal microbiota influence the early postnatal development of the enteric nervous system. *Neurogastroenterology & Motility*, 26(1), 98-107.
- Francino, M. P. (2016). Antibiotics and the human gut microbiome: dysbioses and accumulation of resistances. *Frontiers in microbiology*, 6, 1543.
- Holdeman, L. V., Good, I. J., & Moore, W. E. (1976). Human fecal flora: variation in bacterial composition within individuals and a possible effect of emotional stress. *Applied and environmental microbiology*, 31(3), 359-375.

- Krogius-Kurikka, L., Lyra, A., Malinen, E., Aarnikunnas, J., Tuimala, J., Paulin, L., Mäkivuokko, H., Kajander, K. & Palva, A. (2009). Microbial community analysis reveals high level phylogenetic alterations in the overall gastrointestinal microbiota of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome sufferers. *BMC gastroenterology*, 9(1), 95.
- Lizko, N. N. (1987). Stress and intestinal microflora. *Molecular Nutrition & Food Research*, 31(5-6), 443-447.
- Maes, M., Kubera, M., Leunis, J. C., & Berk, M. (2012). Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *Journal of affective disorders*, 141(1), 55-62.
- Myers, S. P. (2004). The causes of intestinal dysbiosis: a review. *Altern Med Rev*, 9(2), 180-197.
- Smith, E. A., & Macfarlane, G. T. (1997). Dissimilatory amino acid metabolism in human colonic bacteria. *Anaerobe*, 3(5), 327-337.
- Soderholm, J. D., & Perdue, M. H. (2001). II. Stress and intestinal barrier function. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 280(1), G7-G13.
- Sullivan, Å., Edlund, C., & Nord, C. E. (2001). Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *The Lancet infectious diseases*, 1(2), 101-114.
- Walker, A. W., & Lawley, T. D. (2013). Therapeutic modulation of intestinal dysbiosis. *Pharmacological research*, 69(1), 75-86.
- Zoetendal, E. G., Akkermans, A. D., & De Vos, W. M. (1998). Temperature gradient gel electrophoresis analysis of 16S rRNA from human fecal samples reveals stable and host-specific communities of active bacteria. *Applied and environmental microbiology*, 64(10), 3854-3859.