

Microbiota intestinal: sus repercusiones clínicas en el cuerpo humano

Gut microbiota: its clinical implications in the human body

Dr. Norberto D. Giglio^a, Dr. Fernando Burgos^b y Dr. Brian M. Cavagnari^c

RESUMEN

La comunidad de microbios que vive en el tracto gastrointestinal de una persona, denominada microbiota intestinal, cumple una importante función en la salud: estimula el sistema inmunitario, protege de la invasión por patógenos y obtiene energía de los nutrientes. Los cambios en la configuración de la microbiota alteran la homeostasis huésped-comunidad microbiana y repercuten en la salud.

En el presente trabajo se comenta cómo se adquiere la microbiota, cuál es su dinámica desde el nacimiento hasta la vejez, cómo es la relación bidireccional que la microbiota establece con los seres humanos, y su repercusión en la salud, la enfermedad y la biodisponibilidad de los medicamentos.

Palabras clave: microbiota, microbiota intestinal, microbioma.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2013.523>

INTRODUCCIÓN

El concepto de actividad simbiótica entre los microorganismos y el ser humano se conoce desde hace bastante tiempo. Por lo tanto, resulta biológicamente posible que la microbiota intestinal (MI) (*véase el Glosario*) y el cuerpo humano se encuentren en una interacción permanente, y de mucha mayor complejidad de la que se conoce. Esto podría, a su vez, contribuir de manera significativa al equilibrio salud-enfermedad de los seres humanos.¹ De hecho, el microbioma (*véase el Glosario*) desempeña un papel importante en la salud humana: ayuda a digerir los alimentos y a liberar sus nutrientes, protege de la invasión de patógenos peligrosos y estimula el sistema inmunitario, entre otras funciones.²⁻⁴

Sobre la base de estas hipótesis, los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos iniciaron, en 2007, el Proyecto Microbioma Humano con el objetivo de saber si los cambios en el

microbioma podrían correlacionarse con modificaciones en la salud humana.⁵

A la fecha, y a partir de nuevas investigaciones moleculares, se ha podido identificar un número considerable de microorganismos. Ahora se sabe que en el cuerpo humano habitan varios miles de millones de microbios –la mayoría de los cuales viven en el tubo digestivo– cuyo recuento celular supera ampliamente el número de células humanas. En términos cuantificables, se sabe que hay en el cuerpo entre 5 y 8 millones de genes microbianos y aproximadamente 20 000 genes humanos.⁶ Quizá lo más relevante de esta coevolución genética humano-MI es la posibilidad de expandir nuestras capacidades más allá de lo que está codificado en nuestro genoma.⁶ De hecho, el microbioma del intestino humano contribuye con el 36% de las moléculas pequeñas que se encuentran en la sangre.^{7,8} Como ejemplo, podemos mencionar los ácidos grasos de cadena corta, que proveen energía a las células epiteliales colónicas y participan en la síntesis de colesterol; los ácidos biliares, que colaboran en la absorción de lípidos y vitaminas liposolubles, y los metabolitos de la colina, que modulan la homeostasis de la glucosa y el metabolismo lipídico.

El objetivo del presente artículo es presentar cómo se adquiere la MI, cuál es su dinámica desde el nacimiento hasta la vejez, y comentar la relación bidireccional entre la MI y el ser humano, repercutiendo en el estado de salud-enfermedad y en la biodisponibilidad de los medicamentos.

a. Servicio de Promoción y Protección de la Salud. Área Epidemiología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

b. Departamento Materno-Infantil. Hospital Universitario Austral.

c. Departamento de Pediatría. Hospital Alemán.

Correspondencia:

Dr. Brian Cavagnari:
bcavagna@gmail.com

Conflicto de intereses:

El presente manuscrito se realizó con un soporte irrestricto otorgado por Sanofi Argentina, consistente en búsqueda y provisión bibliográfica, sin haber percibido los autores honorario alguno. El Dr. Cavagnari se desempeña como Asesor Médico en dicha compañía.

Recibido: 13-5-2013

Acceptado: 17-9-2013

Adquisición de la microbiota y sus modificaciones en las diferentes etapas de la vida

En líneas generales, la vía de nacimiento determina una tendencia en las primeras exposiciones a los microorganismos en los recién nacidos.^{9,10} Por ejemplo, el primer acceso de los microbios maternos, en los bebés nacidos por vía vaginal, está marcado por la rotura de membranas. Esta condición favorece la colonización con *Lactobacillus*, *Prevotella* y *Atopobium*.⁹ Por el contrario, los bebés nacidos por cesárea no reciben contribuciones de la microbiota vaginal y se exponen, en cambio, a la microbiota de la piel,¹¹ lo que se refleja en una MI más semejante a la de la piel materna, con menor tasa de aislamiento de *Bifidobacterium*, una prevalencia mucho más baja de *Bacteroides*¹² y predominio de *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium*.^{9,11,13}

Una vez establecido este primer contacto de relevancia clínica entre la MI materna y el bebé, la MI se va modificando dinámicamente por una serie de interacciones entre el huésped y el ambiente, que involucran la dieta, el uso de antibióticos, las enfermedades y el estilo de vida.¹⁴

La leche materna no es estéril, sino que proporciona una fuente importante de bacterias ácido-lácticas con capacidad probiótica, que serán comensales del intestino del recién nacido, convirtiéndose así en uno de los principales factores determinantes de la composición de la MI. Entre las bacterias comúnmente aisladas se encuentran *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Enterococcus* y *Lactobacillus*.¹⁵

Los niños amamantados presentan una MI más saludable que los alimentados con fórmula, debido a la presencia de bacterias ácido-lácticas, así como de factores bifidogénicos, en la leche materna, que favorecen el mayor crecimiento de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.¹⁵

En los primeros meses, hasta la introducción de los alimentos sólidos, aumenta la diversidad y los aerobios son suplantados por anaerobios facultativos y luego por anaerobios estrictos.^{16,17} Finalmente, con la introducción de los alimentos sólidos y, en algunos casos, con el destete, los ecosistemas microbianos convergen hacia un perfil característico del tracto gastrointestinal adulto, con abundancia de *Bacteroides*.^{16,18-20}

A lo largo de la vida, la composición de la MI puede modificarse de manera reversible o no; hay evidencias de que varía en función de la dieta, el estrés ambiental, la fiebre, la terapia antibiótica^{18,19} y las enfermedades intestinales,

entre los fenómenos más comunes. La lactancia materna exclusiva puede ser relevante en el restablecimiento de la composición de la MI postratamiento antibiótico.²¹

En síntesis, los recién nacidos de término, los nacidos por vía vaginal y los alimentados con lactancia materna exclusiva parecen tener una MI más beneficiosa (mayor número de *Bifidobacterium* y menor número de *C. difficile* y *E. coli*).²²

En el envejecimiento, tanto la inmunosenescencia como el envejecimiento de la mucosa intestinal y el cambio del patrón alimentario afectan la composición de la MI, apreciándose una disminución de *Bacteroidetes* y un aumento de *Firmicutes*,^{23,24} así como una disminución importante de *Bifidobacterium* en las personas mayores de 60 años.²⁵

Repercusiones fisiológicas asociadas a la microbiota

Existen evidencias de que la MI humana desempeña un importante papel en algunos de los procesos fisiológicos del cuerpo humano. Algunas líneas de investigación avalan la hipótesis de que el microbioma modula la actividad de algunos fenotipos en relación con el metabolismo,²⁶ la respuesta inmunitaria y la biodisponibilidad de diferentes fármacos, condiciones que influirán tanto en la susceptibilidad del huésped para contraer enfermedades como en la respuesta variable a la terapéutica.¹⁴ Por ejemplo, los diferentes microorganismos que colonizan el intestino son capaces de generar respuestas en el sistema inmunitario que tendrían implicaciones protectoras sobre los fenómenos alérgicos.²⁷

También es importante destacar que una adquisición o desarrollo posnatal inadecuado o interrumpido de la MI se ha asociado con la posterior predisposición a sufrir patologías como enterocolitis necrosante, diarrea asociada a antibióticos, desnutrición, enfermedad inflamatoria intestinal y asma.¹⁰

Recientemente, se ha postulado que la baja exposición a las bacterias que tienen muchos de los niños en la vida moderna debido a una excesiva higiene podría favorecer la aparición de enfermedades autoinmunitarias. Esto se sustenta en estudios realizados *in vitro*, en los que la baja exposición a los antígenos microbianos disminuyó la expresión de citocinas inmunomoduladoras.²⁸

Otros trabajos realizados en animales vincularon la MI a la aparición de obesidad, diabetes o enfermedad inflamatoria intestinal, condición que deberá avalarse con mayor solidez en ensayos clínicos en seres humanos.²⁹

Microbiota y fármacos

Los fármacos y la MI presentan una interacción recíproca. Así como los antibióticos son capaces de afectar la estructura de las comunidades microbianas endógenas al interferir en la síntesis de ácidos nucleicos bacterianos o modificar la permeabilidad de la pared microbiana, las bacterias, a través de sus sistemas enzimáticos, pueden actuar sobre algunos fármacos y modificar su actividad.³⁰

¿Cómo puede la microbiota afectar a un fármaco?

La MI tiene la capacidad de alterar algunos productos químicos. Estas biotransformaciones pueden realizarse de forma directa o indirecta.

La biotransformación directa involucra una gran variedad de enzimas, secretadas por la MI, que pueden modificar al fármaco haciendo que éste presente mayor o menor actividad. Como ejemplo de efectos opuestos podemos mencionar la activación de la sulfasalazina³¹ y la inactivación de la digoxina,³² aunque se describieron más de 30 fármacos sustratos de estas enzimas bacterianas.³¹

Por su parte, en la biotransformación indirecta, la MI puede secretar metabolitos que actúan como sustrato de enzimas del huésped y modifican la capacidad de estas últimas de biotransformar los medicamentos.³³

En cualquiera de los casos, una disminución de la capacidad del huésped para metabolizar las drogas, podría afectar la acción farmacológica deseada, disminuyendo o prolongando la permanencia del fármaco en circulación, con una eventual ineficacia o con aumento de su toxicidad.

¿Cómo puede un fármaco afectar la microbiota?

Varios productos químicos pueden alterar la MI de forma directa (mediante el cambio de su composición) o indirecta (mediante el cambio de los parámetros ambientales).³³

Así, las catecolaminas pueden alterar el crecimiento y la movilidad de la MI –se halló una relación entre el estrés y la predisposición del huésped a las infecciones³⁴– y los polifenoles y el etanol pueden modular selectivamente el crecimiento de algunas bacterias comensales.³⁵

Otro caso interesante es el de los inhibidores de la secreción ácida gástrica, cuyo uso también se relacionó con infecciones intestinales a expensas de la modificación de la MI.^{36,37}

En este contexto, los fármacos más estudiados e identificados con la alteración de la MI son los antibióticos.

El efecto de la ciprofloxacina sobre la MI es marcado y rápido (3 a 4 días de iniciado el tratamiento) e involucra la pérdida de un tercio de los taxones y un cambio en la composición y el equilibrio de la comunidad. Si bien con el cese del tratamiento la comunidad comienza a regresar a su estado inicial, a largo plazo (6 meses) todavía presenta un estado alterado, con taxones que no se recuperan.^{38,39}

En el caso de claritromicina más metronidazol (terapia de uso común contra *H. pylori*), a la semana de tratamiento se observa una drástica disminución de la diversidad bacteriana. A pesar de que al suspender los antibióticos la MI tiende hacia una composición pretratamiento, queda alterada, en algunos casos, hasta 4 años después.⁴⁰

Con respecto a la clindamicina, también se observó que 2 años después de eliminada la presión de selección todavía persistían los efectos a largo plazo sobre la MI.^{41,42}

De estos estudios podemos concluir que si bien generalmente los antibióticos tienen efectos a corto plazo sobre la MI, el impacto de algunos de ellos perdura por períodos prolongados. Además, las cepas resistentes a los antibióticos pueden persistir a largo plazo en el huésped, aun en ausencia de presión selectiva.⁴¹

La MI alterada puede ser altamente vulnerable a la invasión o el crecimiento de patógenos durante su recuperación, porque los nutrientes se encuentran en gran abundancia y las poblaciones residentes disminuyen. Una recuperación que requiera más tiempo –por un tratamiento antibiótico prolongado o repetido– podría llevar a un mayor crecimiento de cepas patógenas, como *Clostridium difficile*.^{39,43} De hecho, las comunidades fecales en los pacientes con *C. difficile* se caracterizan por una diversidad de flora endógena notablemente disminuida.⁴⁴ Cabe señalar que, en los pacientes que sufren infecciones reiteradas con este microorganismo, una alternativa terapéutica es realizar un trasplante de MI.

Si bien casi todos los antimicrobianos se han asociado con *C. difficile*, la clindamicina, las cefalosporinas de tercera generación, las penicilinas y las fluoroquinolonas se consideran las de mayor riesgo.⁴⁵

Esta interacción recíproca entre la MI y los fármacos es tan relevante que algunos autores plantean la posibilidad de considerar la metagenómica (véase el Glosario)¹ a la hora de desarrollar un fármaco⁴⁶ y de decidir una conducta terapéutica.³³ Por el momento, resulta plausible la posibilidad de alterar la abundancia

de bacterias patógenas (disminuyendo su efecto perjudicial en el huésped) de manera específica y sin causar una perturbación adicional a la comunidad, por medio de la administración de probióticos (véase el Glosario).³³

CONCLUSIONES

Los estudios funcionales muestran que las perturbaciones en la MI causadas por la dieta y la medicación (en particular los antibióticos) pueden ser perjudiciales para la salud. Además, hay evidencias de que algunas de estas modificaciones podrían conducir a enfermedades, por lo que entender la base de estos cambios resulta fundamental para el desarrollo e implementación de terapias dirigidas a la manipulación de la microbiota.⁴⁷ Esto involucra tanto manejos terapéuticos (fármacos dirigidos contra genes microbianos) como nutricionales (modificaciones en la composición de la MI a través de la dieta o intervenciones con prebióticos y probióticos).⁴⁸ Algunas de estas estrategias se encuentran en fases avanzadas de desarrollo y hay una amplia justificación teórica para pensar que existen aún más intervenciones terapéuticas sobre la MI que podrían resultar beneficiosas, tanto en la prevención como en el tratamiento de enfermedades. Las futuras investigaciones permitirán ampliar el conocimiento sobre este importante campo. ■

GLOSARIO DE TÉRMINOS (Modificado de Gordon JJ)¹

- **Microbiota intestinal.** Comunidad de microbios que vive en el tracto gastrointestinal de una persona. El término abarca *Bacteria*, *Archaea*, *Eukarya* y virus.
- **Microbioma intestinal.** Colección total de genomas y genes presentes en la microbiota intestinal.
- **Metagenómica.** Estudio de las estructuras y funciones de las comunidades microbianas. Algunos autores limitan el término a los análisis del DNA y el RNA, mientras que otros incluyen también las proteínas y los metabolitos.
- **Disbiosis.** Cambio en la configuración estructural o funcional de la microbiota que produce una alteración en la homeostasis entre un huésped y la comunidad microbiana que este aloja.
- **Probiótico.** Microorganismo vivo que, al ser ingerido, proporciona un beneficio para el huésped, ya sea directamente a través

de interacciones con las células de éste o indirectamente a través de efectos sobre los miembros de la microbiota.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gordon JJ. Honor thy gut symbionts redux. *Science* 2012;336(6086):1251-3.
2. Couzin-Frankel J. Bacteria and asthma: untangling the links. *Science* 2010;330(6008):1168-9.
3. Pennisi E. Microbiology. Girth and the gut (bacteria). *Science* 2011;332(6025):32-3.
4. Costello EK, Stagaman K, Dethlefsen L, Bohannan BJ, et al. The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome. *Science* 2012;336(6086):1255-62.
5. Division of Program Coordination, planning and strategic initiatives - U.S. Department of Health & Human Services. Human Microbiome Project. [Acceso: 19 febrero de 2013]. Disponible en: <http://commonfund.nih.gov/Hmp/>.
6. Balter M. Taking stock of the human microbiome and disease. *Science* 2012;336(6086):1246-7.
7. Hood L. Tackling the microbiome. *Science* 2012;336(6086):1209.
8. Mueller K, Ash C, Pennisi E, Smith O. The gut microbiota. Introduction. *Science* 2012; 336(6086):1245.
9. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(Suppl 1):4680-7.
10. Murgas Torrazza R, Neu J. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. *J Perinatol* 2011;31(1):S29-34.
11. Domínguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(26):11971-5.
12. Bennet R, Nord CE. Development of the faecal anaerobic microflora after caesarean section and treatment with antibiotics in newborn infants. *Infection* 1987;15(5):332-6.
13. Mändar R, Mikelsaar M. Transmission of mother's microflora to the newborn at birth. *Biol Neonate* 1996; 69(1):30-5.
14. Nicholson JK, Wilson ID. Opinion: understanding 'global' systems biology: metabolomics and the continuum of metabolism. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2(8):668-76.
15. Olivares M, Lara-Villoslada F, Sierra S, Boza J, et al. Efectos beneficiosos de los probióticos de la leche materna. *Acta Pediatr Esp* 2008;66(4):183-8.
16. Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 1999;69(5):1035S-45S.
17. Mitsou EK, Kirtzalidou E, Oikonomou I, Liosis G, et al. Fecal microflora of Greek healthy neonates. *Anaerobe* 2008;14(2):94-101.
18. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(1):4578-85.
19. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, et al. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007;5(7):e177.
20. Favier CF, Vaughan EE, De Vos WM, Akkermans AD. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates. *Appl Environ Microbiol* 2002;68(1):219-26.
21. Savino F, Roana J, Mandras N, Tarasco V, et al. Faecal microbiota in breast-fed infants after antibiotic therapy. *Acta Paediatr* 2011;100(1):75-8.
22. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, et al. Factors

- influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006;118(2):511-21.
23. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science* 2012;336(6086):1262-7.
 24. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimarães V, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol* 2009;9:123.
 25. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012;148(6):1258-70.
 26. Angelakis E, Bastelica D, Ben Amara A, El Filali A, et al. An evaluation of the effects of *Lactobacillus* in gluviei on body weight, the intestinal microbiome and metabolism in mice. *Microb Pathog* 2012;52(1):61-8.
 27. Vickery B, Chin S, Wesley Burk A. Pathophysiology of food allergy. *Pediatr Clin North Am* 2011;58(2):363-76.
 28. Rook GA, Brunet LR. Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut* 2005;54(3):317-20.
 29. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012;489(7415):242-9.
 30. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology* 2010;156(11):3216-23.
 31. Sousa T, Paterson R, Moore V, Carlsson A, et al. The gastrointestinal microbiota as a site for the biotransformation of drugs. *Int J Pharm* 2008;363(1-2):1-25.
 32. Saha JR, Butler VP Jr, Neu HC, Lindenbaum J. Digoxin-inactivating bacteria: identification in human gut flora. *Science* 1983;220(4594):325-7.
 33. Haiser HJ, Turnbaugh PJ. Is it time for a metagenomic basis of therapeutics? *Science* 2012;336(6086):1253-5.
 34. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol* 2011;62(6):591-9.
 35. Queipo-Ortuño MI, Boto-Ordóñez M, Murri M, Gomez-Zumaquero JM, Clemente-Postigo M, et al. Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *Am J Clin Nutr* 2012;95(6):1323-34.
 36. Canani RB, Terrin G. Gastric acid inhibitors and the risk of intestinal infections. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26(1):31-5.
 37. Terrin G, Canani RB, Passariello A, Caoci S, et al. Inhibitors of gastric acid secretion drugs increase neonatal morbidity and mortality. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(4):85-7.
 38. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(1):4554-61.
 39. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol* 2008;6(11):e280.
 40. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, et al. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One* 2010;5(3):e9836.
 41. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 2007;1(1):56-66.
 42. Young VB, Schmidt TM. Antibiotic-associated diarrhea accompanied by large-scale alterations in the composition of the fecal microbiota. *J Clin Microbiol* 2004;42(3):1203-6.
 43. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* - more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008;359(18):1932-40.
 44. Chang JY, Antonopoulos DA, Kalra A, Tonelli A, et al. Decreased diversity of the fecal Microbiome in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Infect Dis* 2008;197(3):435-8.
 45. Owens RC Jr, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, et al. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46(1):S19-31.
 46. Clayton TA, Baker D, Lindon JC, Everett JR, et al. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(34):14728-33.
 47. Blumberg R, Powrie F. Microbiota, disease, and back to health: a metastable journey. *Sci Transl Med* 2012;4(137):137rv7.
 48. Holmes E, Kinross J, Gibson GR, Burcelin R, et al. Therapeutic modulation of microbiota-host metabolic interactions. *Sci Transl Med* 2012;4(137):137rv6.