Cirugía y Cirujanos. 2016; 84(Supl 1): 31-35

CIRUGÍA y CIRUJANOS

Órgano de difusión científica de la Academia Mexicana de Cirugía

Fundada en 1933

www.amc.org.mx www.elservier.es/circir

INFORMACIÓN GENERAL

El microbioma humano. Su papel en la salud y en algunas enfermedades

Raúl Ariza-Andraca* y Marisol García-Ronquillo

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

PALABRAS CLAVE
Microbioma;
Obesidad;
Diabetes;
Prebióticos;
Probióticos;
Nutrición

Resumen

El microbioma humano representa a los microorganismos con sus elementos genéticos y las interacciones que establecen con el medio ambiente en el que se encuentran. La microbiota es un elemento importante para el correcto funcionamiento de algunos órganos, pero recientemente se ha demostrado que está participando en la patogenia de algunas enfermedades. En el presente escrito se revisa el concepto de microbioma y se realiza un breve análisis de su relación con algunas enfermedades como: obesidad, diabetes y algunos trastornos del aparato digestivo. El mejor conocimiento de esta condición va a permitir comprender mejor la fisiología y la fisiopatología del microbioma, así como de las enfermedades y trastornos que se encuentran vinculados con la microflora que habita en el ser humano.

Todos los derechos reservados © 2016 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

KEYWORDS
Microbiome;
Obesity;
Diabetes;
Prebiotics;
Probiotics;
Nutrition

The human microbiome in health and diseases

Abstract

The human microbiome is formed by the microorganisms along with their genetic elements and their interactions with environment. The microbiota is essential for the normal function of some organs. Recently the microbiome has been implicated in the pathogenic mechanisms of certain diseases such as obesity, diabetes and digestive functional disorders. The study of this complex elements will allow a better understanding of microbiome as well as that of the related diseases.

All Rights Reserved © 2016 Academia Mexicana de Cirugía A.C. This is an open access item distributed under the Creative Commons CC License BY-NC-ND 4.0.

*Autor para correspondencia: Unidad de Posgrado, 2.º Nivel, Edificio G.222, Ciudad Universitaria, C.P. 04510, Ciudad de México, México.
Correo electrónico: craulariza@yahoo.com.mx (R. Ariza-Andraca).

0009-7411 Todos los derechos reservados © 2016 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

"Todos los niveles de la diversidad biológica están íntimamente relacionados entre sí. Esta relación es producto del proceso de evolución orgánica. Es posible construir árboles de la vida similares a los genealógicos que expresan las relaciones entre unos y otros grupos de especies".

José Sarukhán

"All levels of biological diversity are closely related. This relationship is the product of organic evolution process. You can build trees of life similar to those expressing genealogical relationships between each other groups of species".

José Sarukhán

Antecedentes

El hombre como especie ha evolucionado en una asociación estrecha y constante con una flora microbiana compleja. Experimentalmente se ha demostrado que los animales que se encuentran en altas escalas biológicas requieren de la influencia de ciertos microorganismos para el correcto funcionamiento de algunos órganos, y casi podría asegurarse que ciertas necesidades fisiológicas del hombre han sido en parte determinadas o influidas por las microbiotas que han prevalecido durante su adaptación y evolución.

Joshua Lederberg, Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1958, fue quien inició el concepto de microbioma al demostrar que las bacterias comensales mantienen un intenso intercambio genético entre ellas y entre las células del hospedero; posteriormente se propuso el término de *microbioma* para aludir a la totalidad de los microorganismos, sus elementos genéticos (genomas) y las interacciones que establecen con el medio ambiente en el que se encuentran *(epigenética)*[1]; esta relación es tan intensa que el propio Lederberg llegó a proponer que el material genético de los microbios tendría que considerarse como parte del genoma humano. En los últimos años, el microbioma humano ha sido motivo de una intensa investigación, ya que no solo está participando en el funcionamiento de algunos órganos, sino que hay evidencias que sugieren su participación en algunas enfermedades. En el presente escrito se pretende efectuar un breve análisis del microbioma humano, así como mencionar su papel en la patogenia en ciertos padecimientos.

Está demostrado que el cuerpo humano es un complejo ecosistema con trillones de bacterias que habitan la piel, los genitales, la boca, la vía área y, sobre todo, el tracto digestivo. Se ha estimado que el total del material genético del microbioma es 100 veces superior al del genoma humano[2], de manera que paradójicamente el contenido genético de los microorganismos que habitan en el ser humano es significativamente mayor al de los humanos que los albergan.

La flora microbiana "autóctona" del tracto gastrointestinal

Las bacterias que están presentes en el tracto digestivo del recién nacido proceden de la madre. En los primeros días de vida, la población de *Lactobacillus* es muy numerosa, sobre todo en los niños alimentados con leche materna; también en épocas muy tempranas se coloniza el tracto gastrointestinal con *Clostridium perfringes* y *Escherichia coli,* estas últimas ascienden a valores muy altos y después bajan más o menos rápidamente, lo cual indica que el ser humano dispone de mecanismos para eliminar, o cuando menos dominar, a microorganismos de varias especies de las que se hicieron simbióticas durante el desarrollo evolutivo[3]. Se ha observado que la microbiota intestinal se estabiliza por lo general a los 4 años de edad y permanece relativamente estable hasta la séptima década de la vida[4].

La flora microbiana intestinal se ha estudiado profusamente en los últimos 50 años y, aunque todo indica que hay especies que no han sido identificadas, la microbiota intestinal se ha clasificado en 2 divisiones, Firmicutes (grampositivos) y Bacteroidetes *(*gramnegativos); las citadas divisiones representan el 90% de la flora intestinal[5]. Los géneros predominantes se anotan en la tabla 1. Recientemente, y por estudios de metagenómica (estudios efectuados en los microorganismos en su entorno natural sin necesidad de aislarlos), se ha corroborado la comunicación que tienen las bacterias comensales e identificado en cada especie de bacteria comensal el gen 16 S ribosomal, que ha sido de gran utilidad para su clasificación e identificación. En el año 2010, el grupo europeo encargado de estudiar el microbioma humano informó que los genes de la microbiota intestinal suman 3.3 millones de genes procedentes de más de 1000 especies de bacterias, lo que representa aproximadamente 150 veces más de los genes humanos[6].

La microbiota intestinal tiene múltiples funciones; algunas plenamente conocidas como la síntesis de las vitaminas K y B_{12}, o la digestión de los carbohidratos complejos que se encuentran en plantas y frutas, contribuyen en la inmunidad innata y adaptativa, en la señalización y en la comunicación celular y, más recientemente, se han involucrado con algunas vías metabólicas (tabla 2). Además, hay claras evidencias de que están participando en la patogenia de varias enfermedades como trastornos funcionales del aparato digestivo, intolerancias alimenticias, alergia a alimentos, enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad, diabetes y aterosclerosis (tabla 3).

Tabla 1 Principales divisiones o phyla de la microbiota del tracto digestivo humano

Phylum	Género más representativo
Firmicutes	*Ruminococcus*
Enterococcus	
Clostridium	
Peptostreptococcus	
Lactobacillus	
Bacteroidetes	*Bacteroides*
Proteobacterias	*Desulfovibrio*
Escherichia	
Helicobacter	
Actinobacteria	*Bifidobacterium*
Actinomyces	
Verrucomicrobia	*Verrucomicrobium*

Modificada de Mönckeberg y Corsini[21].

Tabla 2 Principales funciones de la microflora intestinal

Acción	Ejemplo
Fermentación de sustancias no digeribles	Fibras
Facilita digestión	Lactosa
Favorece absorción	Ca, Fe, Mg
Sintetiza	Vitamina K y B_{12}, ácido fólico, biotina
Mantiene la permeabilidad intestinal	
Efecto de barrera y evita la traslocación bacteriana	
Modula la producción de gas	
Regula la proliferación y diferenciación de células epiteliales	
Participa en el sistema inmune innato y adaptativo	

Tabla 3 Enfermedades relacionadas con alteraciones en la microbiota intestinal y/o que se han tratado con prebióticos, probióticos y antibióticos

- Diarrea del viajero
- Diarrea por antibióticos
- Diarrea por rotavirus
- Enterocolitis necrosante
- Colitis seudomembranosa
- Intolerancia a la lactosa
- Dermatitis atópica
- Alergia a alimentos
- Colon irritable
- Prevención de traslocación bacteriana
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Diabetes
- Obesidad

Microbiota intestinal, metabolismo, obesidad y diabetes

El sobrepeso y, sobre todo, la obesidad, no siempre se pueden explicar por factores hereditarios y hábitos dietéticos. En experimentos efectuados en ratones de laboratorio se encontró que los animales libres de gérmenes (gnobióticos) generaban una menor cantidad de grasa, a pesar de someterse a ingestas calóricas elevadas, pero al colonizar su aparato digestivo con microbiota "habitual", los ratones aumentaban significativamente de peso e incluso podían desarrollar resistencia a la insulina y obesidad[7]. Posteriormente, estos mismos autores también demostraron que al trasplantar microbiota intestinal procedente de ratones genéticamente obesos (ob/ob) a ratones delgados, estos también presentaban un incremento en su peso[8], por lo que se propuso el término de "microbiota obesogénica"; esta microflora incrementa la producción hepática de glucosa y favorece el depósito de triglicéridos en el hígado. Existen por los menos 3 mecanismos que podrían explicarlo:

1. Supresión de la expresión del factor de adiposidad inducido por el ayuno (Fiaf, por sus siglas en inglés), también conocido como proteína semejante a la angiopoyetina tipo 4 (Angptl4). El Fiaf es un inhibidor circulante de la lipasa lipoproteica y al impedirse el bloqueo de esta última se propicia una mayor incorporación de los ácidos grasos a la célula y de triglicéridos al tejido adiposo.
2. Alteración en la función de la proteincinasa activada (AMPK), la cual funciona como un "calibrador de energía"[9].
3. Producción de energía a través de la fermentación de los carbohidratos complejos por las bacterias que los transforman en monosacáridos y en ácidos grasos de cadena corta[10].

En estudios realizados en humanos se ha encontrado que existe una mayor población de Firmicutes y menos de Bacteroidetes en las heces de los sujetos obesos, y cuando estos individuos se someten a dietas de bajo contenido energético se incrementa la población de Bacteroidetes y disminuye la de Firmicutes[11]; sin embargo, este hallazgo no ha sido corroborado por otros autores como Duncan et al.[12] quienes no encontraron diferencias entre las heces de los obesos y las de los delgados.

Hay múltiples evidencias de que tanto la diabetes como la obesidad se asocian a un estado de inflamación crónica de bajo grado, cuyo origen no está del todo definido, pero en buena parte obedece a las citocinas producidas en el tejido adiposo. En modelos animales y en experimentos in vitro se ha encontrado un incremento de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), el cual puede generar resistencia a la insulina[11]. Cani et al.[13] lograron demostrar que el lipopolisacárido que se encuentra en la pared de las bacterias intestinales es capaz de liberar citocinas proinflamatorias. El lipopolisacárido podría pasar a la circulación portal y sistémica por alteración de la permeabilidad de la barrera intestinal y producir un estado de "endotoxemia metabólica" (fig. 1).

Cani et al.[13] también demostraron que una dieta alta en grasas disminuye el número de bifidobacterias e incrementa los valores plasmáticos de lipopolisacárido; además, encontraron que, por lo menos en animales de experimentación, la flora intestinal se puede modular con tratamiento de antibióticos o con dieta con oligofructosa, con lo que además se mejora la tolerancia a la glucosa, se disminuye de peso y se inhibe la inflamación[11,13]. Los autores sugieren que los cambios en la microbiota intestinal podrían estar generando el estado de endotoxemia metabólica que se presenta en respuesta a una dieta alta en grasas.

Otra vía que podría relacionar la microbiota a inflamación crónica es la menor disponibilidad de butirato, ya que, aparte de su bien conocida función como fuente de energía para las células colónicas epiteliales, el butirato también tiene propiedades antiinflamatorias. Se ha encontrado que una ingesta de carbohidratos fermentables puede influir en

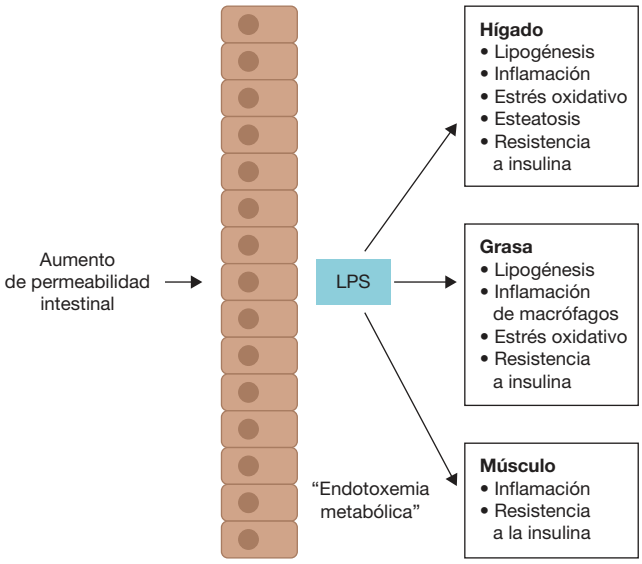

Figura 1 Permeabilidad intestinal al lipopolisacárido (LPS) y endotoxemia metabólica. Tomada de Gravitz[18].

la producción de butirato, particularmente con dietas que contienen alta cantidad de carbohidratos no digeribles, los cuales estimulan la producción de bacterias que producen butirato y de esta manera se elevan sus valores. En publicaciones no recientes se ha demostrado que el incremento de butirato mejora la sensibilidad de insulina[14] (fig. 2).

Helicobacter pylori y aumento de peso

La ghrelina es un péptido producido por las células de la mucosa gástrica y en menor proporción por células pancreáticas, duodenales, del intestino delgado y del ciego; una de sus acciones principales es el control del apetito a través de vías neuronales aferentes y eferentes intestino-hipotalámicas; esta hormona gastrointestinal estimula el apetito y sus valores se encuentran elevados antes de la ingesta de los alimentos y disminuyen en el estado posprandial[15]. En un estudio en donde se compararon sujetos o pacientes con y

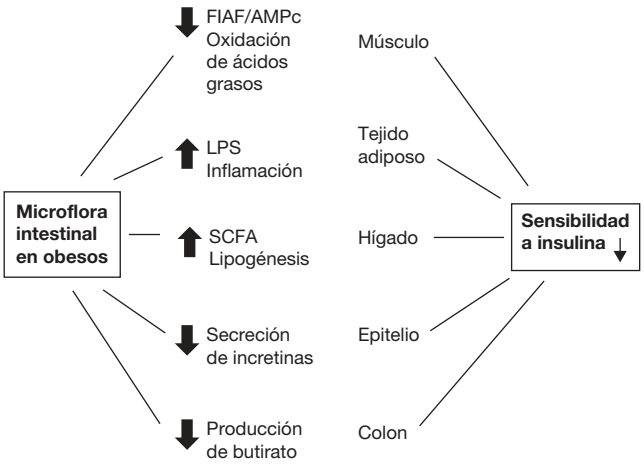

Figura 2 Mecanismos de resistencia a la insulina por la microbiota intestinal. Tomada de Vrieze et al.[11].

sin presencia de *Helicobacter pylori* se encontró que los que tenían la bacteria en el estómago presentaban disminución de la ghrelina posprandial, lo que se perdía cuando se erradicaba *H. pylori*, de manera que no se disminuía la estimulación del apetito. Por lo menos en un estudio se ha informado que existe ganancia ponderal después del tratamiento de erradicación de *H. pylori*, por lo que se ha propuesto que la bacteria está participando en la regulación de ghrelina.[6]

Microbiota intestinal e incretinas

Las hormonas intestinales están producidas por células enteroendocrinas que se encuentran distribuidas a través del tracto digestivo, desde el estómago hasta el colon distal. Las incretinas son hormonas intestinales que potencian la secreción de insulina después de ingerir alimento. Las 2 principales incretinas son: el péptido inhibidor gástrico (GIP) y el péptido semejante al glucagón tipo 1 (GLP-1). El GIP es secretado por las células K y se libera en el duodeno y yeyuno proximal en respuesta a la ingestión oral de carbohidratos y lípidos. El GLP-1 es producido por las células L, localizadas en el íleon y en el colon. La secreción de ambas hormonas en la diabetes tipo 2 es deficiente y retardada; estos cambios también se han observado en los sujetos obesos. Se ha encontrado en experimentos en ratas que la ingestión de probióticos conduce a un incremento del GIP[11]; los prebióticos como oligofructosa también favorecen la liberación de GLP-1. En ratas con diabetes inducida, la administración de prebióticos y probióticos mejora el control de la glucemia[16,17].

Por otro lado, en ratones genéticamente obesos, con la administración de antibióticos que alteran la microflora intestinal se provoca reducción de peso y mejoría de la glucemia y de la tolerancia a la glucosa.

Enfoques terapéuticos

A pesar de que existen ensayos clínicos controlados, la restauración o recomposición de la microbiota intestinal aún no tiene un lugar consolidado en la terapéutica médica. Se ha recomendado el empleo de prebióticos, probióticos, antibióticos e incluso tratamientos sorprendentes como la introducción de materia fecal con microbiota normal en el colon de los enfermos. Vrieze et al.[11] realizaron un estudio en 18 varones con diagnóstico reciente de síndrome metabólico, 9 de ellos recibieron "trasplante de materia fecal" de individuos delgados y con microbiota normal; después de 6 semanas del implante fecal mejoró la sensibilidad a la insulina; sin embargo, al año la sensibilidad a la insulina nuevamente disminuyó, si bien en el estudio no se precisa con claridad otras intervenciones terapéuticas que pudieron haber influido en la sensibilidad a la insulina[18].

También se han utilizado, como parte del apoyo nutricional, alimentos simbióticos (mezcla de probióticos y prebióticos) en pacientes con trauma en estado crítico, y se ha encontrado que el apoyo nutricional con simbióticos se asocia con menor permeabilidad intestinal y menos infecciones[19].

La infusión de heces en el duodeno y el trasplante fecal se han empleado en los casos de infección recurrente por *Clos-*

tridium difficile. Recientemente se publicó un estudio de pacientes con colitis recurrente por *C. difficile*, que fueron distribuidos al azar para recibir alguno de los siguientes tratamientos: vancomicina, vancomicina y lavado intestinal y vancomicina oral por 4 días y, posteriormente, infusión de heces de individuos sanos libres de parásitos y gérmenes patógenos a través de una sonda duodenal. De los 16 pacientes que se trataron con la infusión fecal, el 81% tuvo resolución del cuadro con la desaparición de *C. difficile*, presentando una diferencia significativa con los otros grupos; los enfermos tratados volvieron a tener una diversidad de la flora fecal semejante a la de los donadores, con incremento de bacteroidetes y disminución de proteobacterias[20].

Existen pocos estudios clínicos en humanos, sobre todo ensayos clínicos controlados, en donde se modifique la flora intestinal para tratar enfermedades relacionadas con la nutrición. Los problemas médicos más estudiados y con mejores resultados han sido la diarrea por antibióticos y los trastornos funcionales del colon, que se han tratado con probióticos y prebióticos.

A pesar de que el microbioma ha despertado un creciente entusiasmo entre la comunidad científica y existe una gran cantidad de estudios publicados, la mayoría de las investigaciones se ha efectuado en animales de experimentación. No existe duda de que la microbiota está participando en la patogenia de algunas enfermedades metabólicas y del aparato digestivo; sin embargo, su papel en la salud y enfermedad de los seres humanos está aún por definirse. Muy seguramente en los años que vienen tendremos la respuesta.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lederberg J. Infectious history. Science. 2000;288(5464):287-93.
2. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism. Nature. 2007;449(7164):811-8.
3. Dubos R. El hombre en adaptación. Fondo de Cultura Económica: México DF; 1975. p. 303-6.
4. Zoedental EG, Vaughan EE, De Vos WM. A microbial world within us. Mol Microbiol. 2006;59(6):1639-50.
5. Shanahan F. The gut microbiota-a clinical perspective on lessons learned. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;9(10):609-14.
6. Ackerman J. The ultimate social network. Sci Am. 2012;306(6): 36-43.
7. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regules fat storage. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101(44):15718-23.
8. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2006;444(7122):1027-31.
9. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. Proc Natl Sci USA. 2007;104(3):979-84.
10. Ley RE, Turbaugh PJ, Klein SJ, Gordon JI. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. Nature. 2006; 444(7122):1022-3.
11. Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG, De Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. Diabetologia. 2010;53(4):606-13.
12. Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. Int J Obes. 2008;32(11):1720-4.
13. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice trough a mechanism associated with endotoxemia. Diabetologia. 2007;50(11): 2374-83.
14. Manns JG, Boda JM. Insulin release by acetate, propionate, butyrate, and glucose in lambs adult sheep. Am J Physiol. 1967; 212(4):747-55.
15. Ladenheim EE. Gastrointestinal regulatory peptides and central nervous system mechanisms of weight control. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2012;19(1):13-8.
16. Cani PD, Knauf C, Iglesias MA, Drucker DJ, Delzenne NM, Burcelin R. Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagon-like peptide 1 receptor. Diabetes. 2006;55(5):1484-90.
17. Vilsbøll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2004;47(3):357-66.
18. Gravitz L. The critters within. Nature. 2012;485(7398):S12-3.
19. Spindler-Vesel A, Bengmark S, Vovk I, Cerovic O, Kompan L. Synbiotics, prebiotics, glutamine, or peptide in early enteral nutrition: A randomized study in trauma patients. J Parenter Enteral Nutr. 2007;31(2):119-26.
20. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, De Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. N Engl J Med. 2013;368(5):407-15.
21. Mönckeberg F, Corsini G. Microbiota intestinal, metabolismo y balance calórico. Rev Chil Nut. 2011;38(4):477-81.