

Revisión de tema

Relación entre la colonización de la microbiota intestinal y el desarrollo de patologías inflamatorias intestinales. Revisión narrativa de la literatura.

Relationship between the colonization of the intestinal microbiota and the development of intestinal inflammatory pathologies. Narrative literature review.

Kiomi Sakamoto-Trujillo^{1,a}, Juan-Sebastián Arias-Gómez^{2,a}, Freddy Moreno-Gómez^{2,a}

1. Estudiante de Medicina, Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.
 2. Odontólogo, Magíster en Ciencias Biomédicas, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
- a. Facultad de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Freddy Moreno-Gómez
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-3267-9356>
Facultad de Ciencias de la Salud
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
E-mail: fmorenog@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 14 de diciembre de 2020.

ACEPTADO: 10 de julio de 2022.

RESUMEN

Las enfermedades inflamatorias intestinales, definidas como una inflamación intestinal crónica en donde interviene el sistema inmunológico, se constituyen en dos trastornos principales, la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn. En la primera, se encuentra afectado el colon y se caracteriza por la inflamación de la túnica mucosa; mientras que en la segunda, se puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal (desde la cavidad oral hasta el ano) y se caracteriza por una inflamación transmural. En ambas se conoce la existencia de una activación anómala del sistema inmunológico asociado a la túnica mucosa frente a bacterias comensales del tracto entérico –debido a un proceso infeccioso frente a un desencadenante ambiental en individuos con susceptibilidad genética–, a las cuales se les ha atribuido una creciente incidencia de morbilidad a nivel mundial. Aunque se desconoce en su totalidad el mecanismo etiopatogénico, la alteración de la microbiota intestinal ha sido considerada un nuevo factor involucrado en la patogenia de la enfermedad. Por tanto, el objetivo de esta revisión narrativa de la literatura consistió en identificar la relación entre la colonización de la microbiota intestinal y el desarrollo de patologías inflamatorias intestinales, de acuerdo a la literatura publicada entre 2003 y 2020.

Palabras clave: Enfermedades inflamatorias del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, microbiota intestinal.

ABSTRACT

Inflammatory bowel diseases, defined as chronic intestinal inflammation and where the immune system intervenes, constitute two main disorders: ulcerative colitis and Crohn's disease. In the first, the colon is affected and is characterized by inflammation of the mucous tunic; while in the second, any part of the gastrointestinal tract (from the oral cavity to the anus) can be affected and is characterized by transmural inflammation. In both, the existence of an abnormal activation of the immune system associated with the mucosa against commensal bacteria of the enteric tract is known –due to an infectious process against an environmental trigger in individuals with genetic susceptibility–, to which it has been attributed a growing incidence of morbidity worldwide. Although the etiopathogenic mechanism is completely unknown, the alteration of the intestinal microbiota has been considered a new factor involved in the pathogenesis of the disease. Therefore, the objective of this narrative review of the literature was to identify the relationship between the colonization of the intestinal microbiota and the development of intestinal inflammatory pathologies, according to the literature published between 2003 and 2020.

Key words: Inflammatory bowel diseases, Crohn disease, colitis ulcerative, gastrointestinal microbiome.

Sakamoto-Trujillo K, Arias-Gómez JS, Moreno-Gómez F. Relación entre la colonización de la flora bacteriana intestinal y el desarrollo de patologías inflamatorias intestinales. Revisión narrativa de la literatura. *Salutem Scientia Spiritus* 2022; 8(4):56-63.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una entidad patológica de carácter multifactorial que clínicamente comprende la colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), las cuales se caracterizan por ser trastornos inflamatorios crónicos que comprometen el tracto gastrointestinal y que producen síntomas entéricos.¹ La CU es una entidad recurrente y remitente que consiste en una inflamación limitada a la mucosa del colon, pero que puede extenderse de forma variable en sentido proximal hasta el ciego. El cuadro clínico cursa con una sintomatología clásica, la cual corresponde a diarrea, rectorragia y dolor abdominal, en donde la severidad se relaciona con el grado de extensión, sin embargo, a pesar de que son síntomas que se presentan en la mayoría de los casos, no se consolidan como criterio diagnóstico, por lo que resulta necesario la realización de exploraciones complementarias, recurriendo entonces a estudios endoscópicos, radiológicos e histológicos que sean apropiados para esta condición. Por su parte, la EC, agrupada dentro del término de las EII, se caracteriza por una inflamación granulomatosa transmural que puede conllevar al desarrollo de fibrosis y estenosis, además de presentar un patrón obstructivo que se puede manifestar clínicamente, lo que difiere con el curso sintomático de la CU. Este proceso inflamatorio puede afectar cualquier segmento del tracto gastrointestinal, siendo más frecuente la afectación del ileon y el colon proximal, presentándose síntomas como la diarrea y/o el dolor abdominal.¹

Estas dos patologías gastrointestinales presentan diferencias sustanciales en su presentación clínica, pero tienen en común el que su mecanismo etiopatogénico siga siendo objeto de estudio, ya que no se ha logrado establecer un consenso sobre la relación entre la microbiota intestinal y los factores medioambientales y genéticos propios del individuo, los cuales generan una alteración de la respuesta inmunológica intestinal. El renovado interés sobre estas condiciones se le ha atribuido a una creciente incidencia de morbilidad y un aumento en la frecuencia mundial, ya que afecta aproximadamente a cinco millones de personas en el mundo, en donde la mayor parte se concentra en Europa (tres millones de personas afectadas) y en Estados Unidos (1.4 millones de personas afectadas).² En Colombia, se calcula una incidencia estimada en 87 casos por cada 100.000 habitantes, reportando un aumento en la última década, el cual ha sido asociado a procesos de globalización.³ Producto de este “vacío en el conocimiento etiopatogénico”, en los últimos diez años han surgido varios estudios clínicos que han centrado su interés en la posible relación entre la colonización de la microbiota intestinal y el desarrollo de patologías inflamatorias intestinales.

La microbiota intestinal contribuye con diferentes aspectos de la salud humana, tal y como es el caso de la interrelación con el sistema inmunológico, considerándose clave para la homeostasis inmunológica, rasgos de comportamiento neurológico y funcio-

nes metabólicas.⁵ En su papel metabólico, la microbiota cumple funciones fisiológicas tales como síntesis de ciertas vitaminas, fermentación de polisacáridos complejos no digeridos como fibras dietéticas, producción de ácidos grasos de cadena corta (principalmente acetato, propionato y butirato) que regulan la inmunidad protectora,⁶ reduciendo la inflamación tisular, y producción de derivados de triptófano que se asocia con una barrera epitelial disminuida.⁶⁻⁸

En este sentido, la coexistencia de la microbiota intestinal y el huésped revela el papel crucial en la salud de este último, toda vez que el mantenimiento del equilibrio es muy importante para el intestino y la fisiología sistémica general.⁸ Cualquier cambio en el estado estacionario de la composición estructural de la microbiota intestinal que pueda alterar el equilibrio microbiano se denomina disbiosis y está asociado con una variedad de patologías intestinales e inflamación intestinal.⁹ La disbiosis como causa etiopatológica de las enfermedades inflamatorias intestinales se ha asociado a la diferencia significativa entre la microbiota intestinal de individuos sanos y pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, en términos de la carga y de la composición.¹⁰ Este patrón de disbiosis, en relación con la EII, se ha caracterizado como una disminución de la diversidad de bacterias comensales, particularmente del género Firmicutes (especialmente el grupo Clostridium y Bacteroides), además de un aumento relativo de especies bacterianas pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae*.¹¹ Es preciso mencionar que si bien las bacterias son los principales componentes afectados de la microbiota intestinal, también se ha reportado una disminución de la diversidad fúngica en especies como *Saccharomyces cerevisiae* y un aumento en especies como *Candida albicans*, *Candida tropicalis* y *Clavispora lusitaniae*.¹²

Como posibles causas potenciales de la respuesta inmunológica, en relación con la disbiosis de la microbiota intestinal, se han realizado múltiples estudios para determinar los metabolitos producidos por esta microbiota funcional y sus posibles efectos en el proceso inflamatorio de la mucosa intestinal.¹² Uno de estos estudios, el proyecto microbioma humano integrado,¹³ ha identificado el aumento de metabolitos como el ácido nicotínico, la taurina y las acilcarnitinas, que resultan ser los más abundantes en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y cuya influencia en la activación del inflammasoma termina con la supresión de microorganismos patógenos a través de mecanismos inflamatorios. Todos estos metabolitos, sugeridos como posibles causas, se han convertido en objetivos terapéuticos.¹⁴ En otro estudio reciente, se aisló una cepa de *Enterococcus faecium* la cual, al tener un gen de adhesión a las heces de pacientes con colitis ulcerativa, promueve la colitis y la expresión de citoquinas proinflamatorias en la mucosa del colon.¹⁵ Si bien ha sido difícil determinar si los cambios en la microbiota de los pacientes son causa, efecto o ambos, del proceso inflamatorio;¹⁶ el conocimiento desarrollado ha permitido configurar un nuevo dominio de la investigación, en

el que la modulación de la microbiota intestinal ha sido blanco de enfoques terapéuticos dirigidos a la microbiota a través de diferentes agentes probióticos que, definidos como microorganismos vivos, son administrados para conferir un beneficio para la salud;¹⁷ de diferentes agentes prebióticos a manera de sustratos que los probióticos utilizan de forma selectiva; y de diferentes agentes postbióticos que incluyen una molécula bioactiva producida por un probiótico para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal.¹⁸ De igual forma se ha trabajado en el trasplante de microbiota fecal de una persona a otra, de tal manera que con la microbiota fecal de un donante sano se busca alterar la microbiota de un receptor enfermo para modular la inflamación y la respuesta inmunológica.¹⁹

Es por ello que, y ha partir de estos aspectos etipatogénicos establecidos, el objetivo de esta revisión narrativa de la literatura consistió en identificar la relación entre la colonización de la microbiota intestinal y el desarrollo de patologías inflamatorias intestinales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura publicada entre 2003 y 2020 mediante la búsqueda de artículos científicos contenidos en las bases bibliográficas MEDLINE, Embase, SciELO y Scopus, a través de las palabras clave “*Inflammatory bowel diseases*”, “*Crohn disease*”, “*colitis ulcerative*” y “*gastrointestinal microbiome*”, combinadas entre si con el conector boleano “and”. Para la selección de los estudios se incluyeron, luego de leer títulos y resúmenes, publicaciones tipo revisiones sistemáticas de la literatura, revisiones de tema y estudios observacionales.

En MEDLINE (a través de PubMed) se encontraron 243.649 publicaciones. Al aplicar el filtro de tiempo se seleccionaron 164.285 publicaciones, de las cuales fueron incluidos nueve artículos que cumplieron con los criterios de inclusión. En Embase se encontraron 22.478 publicaciones de las cuales no se seleccionó ningún artículo al no cumplir los criterios de inclusión. En SciELO se obtuvieron 2057 publicaciones de las cuales fueron incluidos los dos artículos que cumplieron los criterios de inclusión. Por último, en Scopus (a través de ScienceDirect) se obtuvieron 368.626 publicaciones. Al aplicar el filtro por año de publicación se obtuvieron 277.738, de las cuales solo cuatro artículos cumplieron con los criterios de inclusión (Figura 1).

RESULTADOS

La microbiota intestinal juega un papel muy importante en la salud humana. Dentro de sus funciones está la defensa contra patógenos, la maduración del sistema inmunológico, la homeostasis a nivel del tracto digestivo y diferentes procesos metabólicos. En este último aspecto, las bacterias cumplen funciones fundamentales en la síntesis de vitaminas y de ácidos grasos que regulan la respuesta

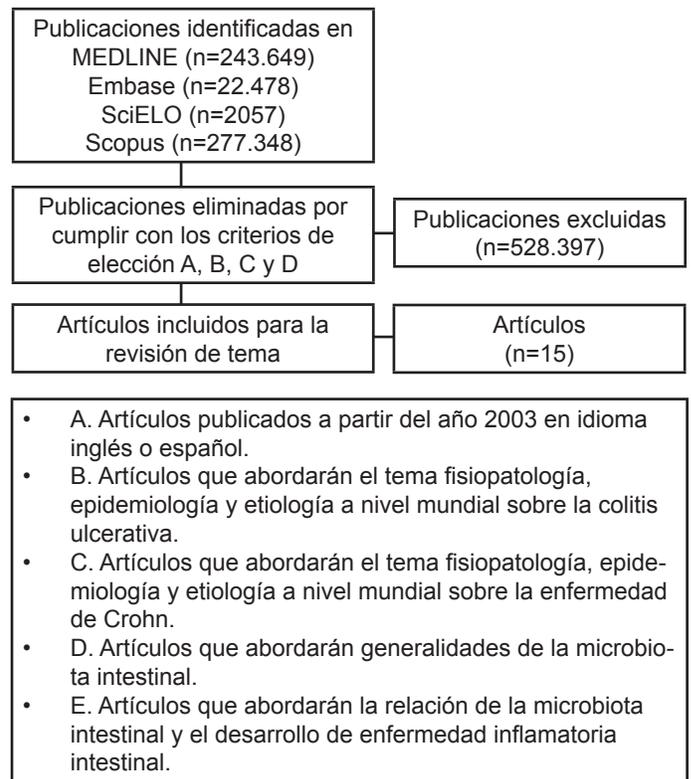


Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda de información en las bases bibliográficas MEDLINE, Embase, SciELO y Scopus.

inmunológica y la inflamación tisular, de tal forma que, al existir una disbiosis, la disminución de estos metabolitos se encuentra asociada a una barrera epitelial disminuida y a un aumento en la concentración de patobiontes, los cuales, se ha demostrado estar implicados en el desarrollo de patologías inflamatorias intestinales. Es por ello que esta disbiosis, como causa etiopatológica de dichas enfermedades, se relaciona con la diferencia significativa entre la microbiota intestinal de individuos sanos y de pacientes con inflamación intestinal crónica, en términos de la carga y de la composición de la microbiota intestinal. Este patrón de desequilibrio, en relación con la EII, se ha caracterizado por una disminución de la diversidad de bacterias comensales como Firmicutes, Clostridium y Bacteroides, además de un aumento relativo de especies bacterianas pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae*. De la misma forma que se ha reportado una disminución de la diversidad fúngica de *Saccharomyces cerevisiae* y un aumento de *Candida albicans*.

Los estudios incluidos en esta revisión de la literatura (Tabla 1) han demostrado que el punto clave de la enfermedad inflamatoria

intestinal son aquellos sitios del intestino con una mayor cantidad de bacterias. Adicionalmente, han identificado una fuerte relación entre ciertos metabolitos (como la taurina y la histamina) con el desarrollo de una disbiosis a nivel intestinal, ya que se ven alteradas las vías de señalización y la producción de interleuquinas que favorecen la cronicidad del proceso inflamatorio.

DISCUSIÓN

Microbiota intestinal

Es bien conocido que los microorganismos coexisten con el ser humano a partir de la colonización de diferentes superficies del huésped como la piel, la cavidad oral y los tractos respiratorio, urogenital y gastrointestinal. A estos microorganismos se les conoce como microbiota o microflora, y es en el tracto gastrointestinal su mayor lugar de concentración, encontrándose entre 10 a 100 trillones de células microbianas aproximadamente, las cuales contribuyen a diferentes funciones metabólicas, fisiológicas e inmunológicas, de tal forma que repercuten en la salud y en la enfermedad del ser humano que habitan.²⁰

Se estima que el conjunto de genes de la microbiota intestinal es de unos tres millones, 150 veces más grande que el del genoma humano. Esta gran y diversa comunidad microbiana tiene un repertorio metabólico igualmente extenso que complementa la actividad enzimática de los mamíferos en el hígado y la mucosa intestinal.²¹ La microbiota intestinal hace una contribución importante al metabolismo humano al sintetizar enzimas que no están codificadas por el genoma humano, de gran utilidad, por ejemplo, para la descomposición de polisacáridos y polifenoles y síntesis de vitaminas, además de la absorción de algunos iones.^{21,22} Esta colonización intestinal inicia desde el nacimiento del ser humano, en donde el ambiente estéril intrauterino del intestino del recién nacido es colonizado por una comunidad microbiana incipiente que se va desarrollando y evoluciona hacia una comunidad más compleja durante los primeros dos años de vida extrauterina.²³ Este proceso de colonización depende de diferentes factores, tales como el nacimiento, la prematuridad, la microbiota materna, el tipo de alimentación y la higiene ambiental.

El primer contacto que recibe el recién nacido ocurre durante el parto a través del paso por el canal vaginal y luego por el contacto con el medio ambiente. Así, los primeros microorganismos colonizadores comprenden anaerobios facultativos que, posteriormente con la ingesta de leche materna o la incorporación de otros tipos de alimentos a la dieta, se irán incrementando con la adición de *Escherichia coli*, *Lactobacillus spp*, *Bacteroides* y otras bacterias grampositivas.²³ La evidencia ha demostrado que los neonatos nacidos por parto presentan un microbioma más diverso que los neonatos nacidos por cesárea, logrando albergar una mayor proporción de genes resistentes a los antibióticos, lo que

soportaría la importancia del desarrollo del microbioma infantil. Hacia los dos años de edad, es posible encontrar una microbiota consolidada como la del adulto, la cual se ve influida por diferentes factores como la dieta, el genotipo del huésped, la medicación o tratamientos antibióticos y el estrés, lo que finalmente configura la composición de la microbiota intestinal, haciéndola dinámica durante toda la vida.²⁴

Papel fisiológico de la microbiota intestinal

Muchas funciones importantes se le han atribuido a la microbiota intestinal, entre ellas la defensa en contra de patógenos, la maduración del sistema inmune, el mantenimiento de la homeostasis intestinal y la nutrición propia del huésped.²⁵ Hasta hace poco, el colon sólo se consideraba un lugar de transición de componentes alimenticios no digeridos. Basándose en su potencial bioquímico, se ha sugerido que la microbiota intestinal se constituye en un “órgano metabólico” por sí mismo, dado su potencial metabólico comparable al del hígado. Estas funciones incluyen la utilización de carbohidratos no digeribles y de glicoconjugados derivados del huésped, la desconjugación y la deshidroxilación de ácidos biliares, la reducción del colesterol, la biosíntesis de vitaminas (grupos K y B) e isoprenoides, y el metabolismo de aminoácidos y xenobióticos. Estas funciones dan como resultado la recuperación de energía y sustratos absorbibles para el huésped, además de suministro de energía y nutrientes para el crecimiento y la proliferación bacteriana.²⁵

Debido a que el huésped carece de capacidad enzimática para degradar carbohidratos complejos, como polisacáridos o carbohidratos no digeribles (almidón resistente, polisacáridos sin almidón, fibras de origen vegetal y oligosacáridos no digeribles), glucanos derivados del huésped (mucinas, glicoesfingolípidos) y algunas proteínas de la dieta; estos alimentos escapan a la absorción en el intestino delgado, por lo que pasan al colon en donde son fermentados por microorganismos. Sin embargo, lo más relevante en relación con la salud humana, se evidencia en el importante efecto modulador de diferentes procesos fisiológicos que resultan indispensables para la homeostasis, no solo intestinal sino también a nivel sistémico, interviniendo en procesos más complejos.²⁶

De igual forma, se ha podido evidenciar que diferentes tipos de metabolitos microbianos influyen en procesos fisiológicos del huésped, mediante la unión a membranas celulares o a receptores nucleares, tal y como es el caso de ácidos grasos de cadena corta, siendo los más abundantes el acetato, el propionato y el butirato. Dentro del cuerpo humano, el acetato es producido por diversas bacterias, de tal forma que este compuesto es transportado a los tejidos epiteliales en donde cumple un papel fundamental en el metabolismo del colesterol y la lipogénesis, de la misma forma que cumple con un papel fundamental en la regulación del apetito a nivel del sistema nervioso central.²⁶

Colonización de la flora bacteriana intestinal y desarrollo de patologías inflamatorias intestinales

Tabla 1. Artículos incluidos en esta revisión de la literatura

Artículo	Autor	Año	Relación
Caracterización de la enfermedad inflamatoria intestinal en Colombia: Resultados de un registro nacional	Baños J <i>et al</i>	2020	No se menciona la relación de la enfermedad inflamatoria intestinal con la colonización de la microbiota.
Enfermedad de Crohn	Bastida G <i>et al</i>	2020	Se menciona la relación de la enfermedad inflamatoria intestinal con la colonización de microbiota
Crohn's disease	Ballester MP <i>et al</i>	2018	Se menciona la relación de la enfermedad inflamatoria intestinal con la colonización de microbiota
Consenso colombiano de enfermedad inflamatoria intestinal	Aguirre D <i>et al</i>	2012	Se menciona la relación de la enfermedad inflamatoria intestinal con la colonización de microbiota
The microbiome in inflammatory bowel diseases: From pathogenesis to therapy.	Liu S <i>et al</i>	2020	Se menciona la relación de la enfermedad inflamatoria intestinal con la colonización de microbiota
The postpartum maternal and newborn prematures	Mutic AD <i>et al</i>	2017	No se menciona la relación de la enfermedad inflamatoria intestinal con la colonización de la microbiota.
The intestinal microbiome in early life: Health and disease.	Arrieta MC <i>et al</i>	2014	Se menciona la relación de la enfermedad inflamatoria intestinal con la colonización de microbiota
The human gut microbiome in health and disease. Integrative medicine	Bull M y Plummer NT	2014	Se menciona la relación de la enfermedad inflamatoria intestinal con la colonización de microbiota
Gut flora in health and disease	Guarner F y Malagelada JR	2003	Se menciona la relación de la enfermedad inflamatoria intestinal con la colonización de microbiota
Human gut microbiome: Hopes, threats and promises.	Cani P	2020	Se menciona la relación de la enfermedad inflamatoria intestinal con la colonización de microbiota
The gut microbiota	Glassen KL y Abraham BP	2020	Se menciona la relación de la enfermedad inflamatoria intestinal con la colonización de microbiota
Una firma microbiana de la enfermedad de Crohn	Pascal V <i>et al</i>	2017	Se menciona la relación de la enfermedad inflamatoria intestinal con la colonización de microbiota
Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease.	Lavel A y Sokol H	2020	Se menciona la relación de la enfermedad inflamatoria intestinal con la colonización de microbiota
Ruminococcus gnavus, a member of the human gut microbiome associated with Crohn's disease, produces an inflammatory polysaccharide.	Henke MT <i>et al</i>	2019	Se menciona la relación de la enfermedad inflamatoria intestinal con la colonización de microbiota
Microbiota-modulated metabolites shape the intestinal microenvironment by regulating NLRP6 inflammasome signaling	Levy M <i>et al</i>	2015	Se menciona la relación de la enfermedad inflamatoria intestinal con la colonización de microbiota

En el caso del propionato, con una respuesta directa en la homeostasis del huésped, el mismo es producido principalmente por especies de Bacteroides como Negativicutes y también por algunas especies de Clostridium. El propionato también puede unirse a GPR-43 expresado en linfocitos para mantener una respuesta inmune adecuada, ya que esta estimulación permite un aumento en la producción de factores antimicrobianos y en la reducción de la proliferación de células cancerosas. Por el contrario, la disminución de propionato contribuye a la menor abundancia de células T específicas (células T asociadas a la mucosa) en la lámina propia del intestino. En conjunto, tales cambios en el entorno microbiano y en los metabolitos inducen una fuga de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) como el lipopolisacárido (LPS) que, al aumentar en sangre, desencadena una inflamación de bajo grado.²⁷

Finalmente el butirato, es producido por especies de Firmicutes, incluidas algunas *Lachnospiraceae* y *Faecalibacterium prausnitzii*. Este metabolito es reconocido por receptores acoplados a proteínas G como GPR-41 y GPR-43, expresados en células enteroendocrinas L, lo cual conlleva a la secreción de péptidos intestinales como el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y el péptido YY (PYY). Este efecto contribuye a reducir la ingesta de alimentos y a mejorar el metabolismo de la glucosa. De igual forma, resulta fundamental como fuente de energía para los colonocitos humanos, además de tener actividad anticancerígena potencial a través de su capacidad de inducir apoptosis de células de cáncer de colon y de su capacidad para regular la expresión génica inhibiendo las histonas desacetilasas.²⁷

En este sentido, los mecanismos de acción de algunos ácidos grasos de cadena corta han resultado ser muy diferentes de lo que se pensaba. Un ejemplo de ello es el butirato. Durante décadas se consideró que el butirato era una fuente de energía esencial para la proliferación de las células del colon, contribuyendo de manera exclusiva con el mantenimiento de la función de barrera intestinal del epitelio. Sin embargo, en un estudio²⁸ se pudo concluir que el butirato también puede influir fuertemente en el entorno microbiano al favorecer la comunicación con las células huésped mediante la activación del receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- γ), lo que conduce a la oxidación beta y al consumo de oxígeno, un fenómeno que contribuye a mantener la condición anaeróbica en la luz intestinal. Este mecanismo favorece al huésped contra la expansión de bacterias potencialmente patógenas, ya que cantidades extremadamente bajas de oxígeno resultan en una condición necesaria para prevenir la expansión de patógenos anaerobios facultativos como *Salmonella* o *E. coli*. La falta de activación de PPAR- γ conduce a un mayor oxígeno disponible para la microbiota en la proximidad de la mucosa lo que aumenta la proliferación de *Enterobacteriaceae*.²⁸

La disbiosis: Enfermedad inflamatoria intestinal

El concepto de disbiosis se puede plantear en términos generales como el aumento en los patobiontes, pérdida de comensales o disminución de su diversidad, lo que se encuentra asociado con el desarrollo de enfermedad. La colonización del intestino por parte de bacterias tiene un efecto profundo sobre la homeostasis metabólica e inmunológica intestinal, particularmente en el período neonatal. La interrupción del proceso de colonización inicial puede resultar en disbiosis en un momento en que las funciones metabólicas e inmunológicas intestinales recién se están desarrollando.²⁹

La composición de la microbiota intestinal en individuos sanos es estable a nivel filogenético, siendo Bacteroidetes y Firmicutes los dos filos dominantes. Su prevalencia indica que la microbiota intestinal es un sistema altamente adaptado que ha coevolucionado con el huésped. Dada la amplia contribución de la microbiota intestinal a la salud humana, la disbiosis está destinada a afectar no solo al intestino sino también a otros sistemas, incluidas las enfermedades cardiovasculares (por regulación de los niveles de colesterol sérico asociada a los ácidos biliares, y por inflamación crónica) y la diabetes (absorción de carbohidratos y control glucémico). Las enfermedades inflamatorias incluyen enfermedades atópicas, como la EII (por estimulación inmunitaria inapropiada) y a enfermedades neoplásicas (por activación carcinógena e hiperproliferación relacionada con inflamación crónica). Una de las más estudiadas y en las que se esclarece más la relación entre la afectación de la salud humana y el desbalance del microbioma intestinal, es la EII la que ha sido en los últimos años objetivo terapéutico en investigación.¹¹

La EII es una enfermedad crónica inmunomediada que afecta al tracto gastrointestinal. Se cree que la enfermedad se desarrolla como resultado de interacciones entre factores ambientales, microbianos e inmunomediadores en un huésped genéticamente susceptible. En sujetos humanos, varias observaciones apoyan el papel del microbioma en pacientes con EII.²⁹ Por ejemplo, la actividad de la enfermedad es más evidente en áreas donde las poblaciones bacterianas son más altas (el colon) y en donde hay una estasis relativa de materia fecal (el íleon terminal y el recto). La evidencia más directa del papel de las bacterias comensales proviene de la observación de la actividad de la EII en aquellas partes del intestino que albergan el mayor número y diversidad de bacterias.²⁹

En estudios de metagenómica de la microbiota intestinal de pacientes con esta patología,³⁰ se ha evidenciado que, en comparación con los sujetos sanos, las muestras de microbiota evidencian una disminución en la diversidad general y una abundancia reducida de taxones antiinflamatorios, cambios que son específicos para diversas bacterias, hongos y virus. Sin embargo, ha sido difícil determinar si los cambios en la microbiota en pacientes con EII son causales o más bien resultado de la inflamación, del tratamiento

o de ambos. En un estudio realizado en el año 2017,³¹ se determinó que la EC, está asociada con una composición microbiana intestinal más alterada e inestable que la CU. En pacientes con EC hay una pérdida de los organismos beneficiosos productores de butirato como las especies de *Faecalibacterium*, *Christensenellaceae*, *Methanobrevibacter* y *Oscillospira*. Sin embargo, también ha sido posible encontrar una correlación con el aumento de comensales que integran normalmente la microbiota intestinal, como es el caso de *Rominococcus gnavis*,³² un microorganismo grampositivo anaerobio, cuya influencia se ha podido comprobar tras la producción de moléculas de glucomanano que, de manera directa, inducen una respuesta inflamatoria mediada por células de la respuesta inmune innata, ya que esta molécula es reconocida por receptores tipo Toll 4 (TLR4).³³

Por otro lado, se ha demostrado que los metabolitos, biológicamente activos y funcionalmente importantes, se reducen en pacientes con EII. Los ácidos grasos de cadena corta, incluidos el acetato, el propionato y el butirato, se reducen conforme disminuyen las bacterias que los producen. En este caso, la disbiosis típica que se observa en la EII, también se asocia con una pérdida de especies bacterianas que producen butirato, como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Roseburia hominis*, lo cual es consistente con la tendencia general hacia una reducción en los niveles de ácidos grasos de cadena corta fecales reportada en estudios metabólicos de EII humana.³³

Finalmente, se resalta que la función de la microbiota intestinal, como un mediador inflamatorio para EII, incluye los metabolitos taurina, histamina y espermina que, asociados a la microbiota, dan forma a la interfase entre el huésped y el microbioma al modular la señalización del inflamasoma NLRP6, la secreción epitelial de IL-18 y los perfiles de péptidos antimicrobianos (AMP). La distorsión de este panorama equilibrado de AMP, ante la deficiencia del inflamasoma, promueve el desarrollo de la disbiosis, lo que conlleva a una activación marcada de la caspasa-1 colónica, la secreción de IL-18 y la producción epitelial de Ang4, componentes claves para promover una respuesta inflamatoria intestinal.³⁴ Todos estos hallazgos abren un camino hacia una terapéutica dirigida hacia la restauración de la microbiota intestinal, tal y como es el caso del trasplante de microbiota fecal, una terapia altamente eficaz para la infección recurrente por *Clostridium difficile* que ha ganado un interés sustancial como un tratamiento novedoso para la EII en tanto se logra la restauración de la homeostasis microbiana intestinal en pacientes con disbiosis.³⁴

CONCLUSIONES

A las EII, patologías de incidencia creciente en la actualidad, se les ha atribuido cambios en la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal, la cual, a pesar de comprobarse su participación en el proceso de la enfermedad a través de algunas vías por

las cuales se desencadena la respuesta inflamatoria, aún no logra dejar en claro si su relación es de tipo causal o si es un efecto como tal del proceso patológico. Sin embargo, ante el amplio interés de investigación en la actualidad, ha sido posible determinar la mejoría de la enfermedad al considerar a dicha microbiota como objetivo terapéutico, lo que ha demostrado una mayor efectividad en el tratamiento de las EII. Por otro lado, es pertinente destacar el papel de la microbiota intestinal en la etiopatogénesis de la CU y la EC, dado que diferencias en la composición microbiana intestinal en individuos sanos en contraposición con aquellos individuos enfermos, dan cuenta del proceso inflamatorio y la respuesta inmunológica aumentadas. De los artículos revisados en esta revisión, se puede concluir que hay una relación directa entre cambios en la microbiota intestinal y el desarrollo patológico de las enfermedades inflamatorias intestinales, no obstante, es necesario seguir investigando para determinar de manera más exacta el mecanismo etiopatogénico de la microbiota intestinal sobre la salud humana.

REFERENCIAS

1. Baños J, Puentes R, López MA, Saffón G, Reyes V, Parra MT, Galiano M, Barraza J, Molano E, Álvarez R, Corrales LE, Vargas F, Álvarez L, Limas R, Prieto P, Yance F, Díaz J. Caracterización de la enfermedad inflamatoria intestinal en Colombia: resultados de un registro nacional. *Revista de Gastroenterología de México*. 2020; 85(2): 1-10. DOI: 10.1016/j.rgmx.2020.05.005
2. Bastida G, Garrido A, Valero E, del Pozo P. Enfermedad de Crohn. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2020; 13 (11): 603-602. DOI: 10.1016/j.med.2020.06.011
3. Ballester MP, Boscá- Watts MM, Mínguez M. Crohn's Disease. *Medicina Clínica Práctica*. 2018; 151 (1): 26-33. DOI: 10.1016 / j.medcli.2017.10.036
4. Aguirre D, Archila PE, Carrera J, Castaño R, Escobar CM, García DR, Consenso Colombiano de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Rev Col Gastroenterol*. 2012 ; 27(1): 1-44.
5. Chia-Hui L. Microbiota dysbiosis and barrier dysfunction in inflammatory bowel disease and colorectal cancers: exploring a common ground hypothesis. *Journal of Biomedical Science*. 2018; 25(78). 1-14. DOI:10.1186/s12929-018-0483-8
6. Ilhan N. Gut microbiota and metabolism. *International Journal of medical biochemistry*. 2018;1(3):115-28. DOI: 10.14744/ijmb.2018.92400
7. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, Tuohy K. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European Journal of Nutrition*. 2018; 57 (2). DOI: 10.1007/s00394-017-1445-8
8. Visconti A, Le Roy CI, Rosa, Rossi N, Martin TC, Mohny RP, Li W, Rinaldis ED, Bell JT, Venter C, Nelson KE, Spector TD, Falchi M. Interplay between the human gut microbiome and host metabolism. *Nature communications*. 2019; 10 (4505). DOI: 10.1038/s41467-019-12476-z

9. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microbiota Ecology in Health and Disease*. 2015; 25. DOI: 10.3402 / mehd.v26.26191
10. Brüssow H. Problems with the concept of gut microbiota dysbiosis. *Microbial Biotechnology*. 2019; 13 (2). 423–434. DOI:10.1111/1751-7915.13479
11. Padrón CA. Human gut microbiota and diet. *Food Sciences*. 2019; 12(1). 31-42. DOI: 10.18779/cyt.v12i1.176
12. Liu S, Wenjing Z, Lan P, Xiangyu M. The microbiome in inflammatory bowel diseases: from pathogenesis to therapy. *Protein Cell*. 2020. DOI:10.1007/s13238-020-00745-3
13. Proctor LM, Huot H, Fettwels J, Lloyd J. The Integrative Human Microbiome Project. *Perspective*. 2019; 569 (7758):641-648. DOI: 10.1038/s41586-019-1238-8
14. Lavel A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nature reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2020; 17, 223–237. DOI:10.1038/s41575-019-0258-z
15. Seishima J, Iida N, Kitamura K, Yutani M, Wang Z, Seki A, Yamashita T, Sakai Y, Honda M, Yamashita T, Kagaya T, Shirota Y, Fujinaga Y, Mizukoshi E, Kaneko S. Gut-derived *Enterococcus faecium* from ulcerative colitis patients promotes colitis in a genetically susceptible mouse host. *Genome Biology*. 2019; 20 (252). DOI: 10.1186/s13059-019-1879-9
16. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical Journal Gastroenterology*. 2018; 11(1):1-10. DOI: 10.1007/s12328-017-0813-5.
17. Qiao YQ, Wen C, Hua Ran Z. Therapeutic modulation of gut microbiota in inflammatory bowel disease: More questions to be answered. *Digestive Diseases and Sciences*. 2016;17(12):800-810. DOI: 10.1111/1751-2980.12422.
18. Knox NC, Forbes JD, Van Domselaar GV, Bernstein CN. The Gut Microbiome as a Target for IBD Treatment: Are We There Yet?. *Curr Treat Options Gastroenterology*. 2019;17(1):115-126. DOI: 10.1007/s11938-019-00221-w.
19. Syal G, Kashami A, Shih DQ. Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease: A Primer for Internists. *The American Journal of Medicine*. 2018. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.03.010
20. Arrieta MC, Stiemsma L, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The Intestinal Microbiome in early life: Health and Disease. *Frontiers in Immunology*. 2014; 5(427): 1-18. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00427
21. Bull M, Plummer NT. Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*. 2014; 13 (6): 7-22.
22. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *The Lancet*. 2003; 360. 512-519. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0
23. Mutic AD, Jordan S, Edwards SM, Ferratini EP, Thul TA, Yan I. The postpartum Maternal and Newborn Microbiomes. *MCN A J Matern Child Nurs*. 2017 ; 42(6): 326–331. DOI:10.1097/NMC.0000000000000374
24. Cani P. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Recent advances in basic science*. 2020; 67(9): 1716-1725. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-31672
25. Kovatcheva-Datchary P, Tremaroli V, Backhed F. The Gut Microbiota. *The Prokaryotes*, 2013. 3-24. DOI: 10.1007/978-3-642-30144-5_87.
26. Glassen KL, Abraham BP. The microbiome and inflammatory bowel disease. *The journal of allergy and clinical immunology*. 2020; 145 (1): 16-27. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.11.003
27. Lavel A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nature reviews gastroenterology and hepatology*. 2020. 17 : 223-237. DOI: 10.1038/s41575-019-0258-z
28. Annese Vito, Rogai F, Settesoldi A, Bagnoli S. PPAR γ in Inflammatory Bowel Disease. *PPAR Research*. 2012. DOI: 10.1155/2012/620839
29. Chavéz ME. Gut microbiota in health and disease. *Revista gastroenterología de México*. 2013; 78(4) : 240-248. DOI: 10.1016/j.rgmx.2013.04.004
30. Peterson DA, Frank DN, Pace NR, Gordon JI. Metagenomic Approaches for Defining the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *Cell Host Microbe*. 2010; 3(6): 417–427. DOI:10.1016/j.chom.2008.05.001
31. Pascal V, Pozuelo M, Borrueal N, Casellas F, Campos. Una firma microbiana de la enfermedad de Crohn. 2017; 66 : 813-822
32. Henke MT, Kenny DJ, Cassilly, Vlamkis H, Xavier RJ, Clardy J. *Ruminococcus gnavus*, a member of the human gut microbiome associated with Crohn's disease, produces an inflammatory polysaccharide. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2019; 116 (26): 12672–12677.
33. Brantley A, Yassour M, Sauk J, Garner A, Juan X, Arthur T, Lagoudas GK, Vatanen T, Fornelos N, Wilson R, Bertha M, Cohen M, Garber J, Khalili H, Gevers D, Ananthakrishnan AN, Kugathasan S, Lander ES, Blainey P, Vlamakis H, Xavier RJ, Huttenhower C. A novel *Ruminococcus gnavus* clade enriched in inflammatory bowel disease patients. *Genome medicine*. 2017; 9(103). DOI: 10.1186/s13073-017-0490-5
34. Levy M, Thaiss CA, Zeevi D, Armit I, Segal E, Elinav E. Microbiota-Modulated Metabolites Shape the Intestinal Microenvironment by Regulating NLRP6 Inflammasome Signaling. *CELL*. 2015; 163 (6): 1428-1443. DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.048