

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO
COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN**



**MONOGRAFÍA MÉDICA
DISBIOSIS INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON ENFERMEDADES
CRÓNICAS**

ESTUDIANTE:

Raúl Estuardo Chan López

Carné: 201548802

Teléfono: 59471389

Correo: 201548802@cusam.edu.gt

ASESOR:

Dr. Juan Carlos Bámac Arrivillaga

Médico Internista y Nefrólogo

Colegiado 14, 412

REVISOR

Dr. José Manuel Consuegra López

Médico Internista

Colegiado 21,125

COORDINADOR COTRAG

PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez

Colegiado No. 2,343

Experto en Investigación y Educación

“Id y enseñad a todos”

San Marcos Mayo de 2,024

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**AUTORIDADES UNIVERSITARIAS
MIEMBRO DEL CONSEJO DIRECTIVO**

DIRECTOR:	MsC. Juan Carlos López Navarro
SUBSECRETARIO CONSEJO DIRECTIVO:	Licda. Astrid Fabiola Fuentes Mazariegos
REPRESENTANTE DE DOCENTES:	Ing. Agr. Roy Walter Villacinda Maldonado.
REPRESENTANTE ESTUDIANTIL:	Lic. Oscar Alberto Ramírez Monzón.
REPRESENTANTE ESTUDIANTIL:	Br. Luis David Corzo Rodríguez.

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA CENTRO UNIVERSITARIO
DE SAN MARCOS CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

MIEMBROS DE LA COORDINACIÓN ACADÉMICA.

PhD.Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez	Coordinador Académico
Ing. Agr. Carlos Antulio Barrios Morales	Coordinador Carrera de Técnico en Producción Agrícola e Ingeniero Agrónomo con Orientación en Agricultura Sostenible.
Lic. Antonio Ethiel Ochoa López	Coordinador Carrera de Pedagogía y Ciencias de la Educación.
Licda. Aminta Esmeralda Guillén Ruíz	Coordinadora Carrera de Trabajo Social, Técnico y Licenciatura.
Ing. Víctor Manuel Fuentes López	Coordinador Carrera de Administración De Empresas, Técnico y Licenciatura.
Lic. Mauro Estuardo Rodríguez Hernández	Coordinadora Carrera de Abogado y Notario y Licenciatura en Ciencias Jurídicas y Sociales.
Dr. Byron Geovany García Orozco	Coordinadora Carrera de Médico y Cirujano.
Lic. Nelson de Jesús Bautista López	Coordinador Pedagogía Extensión San Marcos.
Licda. Julia Maritza Gándara González	Coordinadora Extensión Malacatán.
Licda. Mirna Lisbet de León Rodríguez	Coordinadora Extensión Tejutla.
Lic. Marvin Evelio Navarro Bautista	Coordinador Extensión Tacaná.

PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez	Coordinador Instituto de Investigación CUSAM
Lic. Mario René Requena	Coordinador de Área de Extensión.
Ing. Oscar Ernesto Chávez Ángel	Coordinador Carrera de Ingeniería Civil
Lic. Carlos Edelmar Velázquez González	Coordinador Carrera de Contaduría Pública y Auditoría.
Ing. Miguel Amílcar López López	Coordinador Extensión Ixchiguan.
Lic. Danilo Alberto Fuentes Bravo	Coordinador Carrera de Profesorado en Educación Primaria Bilingüe Intercultural.
Lic. Yovani Alberto Cux Chan	Coordinador Carreras Sociología, Ciencias Políticas y Relaciones Internacionales.

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

COORDINACIÓN DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO

COORDINADOR DE LA CARRERA	Dr. Byron Geovany García Orozco
COORDINACIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS	Ing. Genner Alexander Orozco González
COORDINACIÓN DE CIENCIAS SOCIALES	Licda. María Elisa Escobar Maldonado
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN	PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez
COORDINACIÓN DE CIENCIAS CLÍNICAS	Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

MIEMBROS DE LA COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN

PRESIDENTE	PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez
SECRETARIA	Licda. María Elisa Escobar Maldonado
SECRETARIO	Ing. Genner Alexander Orozco González
	Dr. Manglio Alejandro Ruano Ruíz
	Dra. María Elena Solórzano De León
	Dra. María Rebeca Bautista Orozco
	Dra. Damaris Hilda Juárez Rodríguez
	Dra. María de los Ángeles Navarro Almengor
	Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez
	Dra. Jenny Vanessa Orozco Minchez
	Ing. Roy Walter Villacinda Maldonado
	Dra. Yenifer Lucrecia Vélasquez Orozco
	Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco
	Ing. Agr. Roy Walter Villacinda Maldonado
	Dra. Migdalia Azucena Gramajo Pérez
	Dr. José Manuel Consuegra López
	Dra. Lourdes Karina Orozco Godínez
	Dr. Allan Cristian Cifuentes López
	Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutiérrez

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

TRIBUNAL EXAMINADOR

DIRECTOR:	MsC. Juan Carlos López Navarro
COORDINADOR ACADÉMICO:	PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez
COORDINADOR MÉDICO Y CIRUJANO.	Dr. Byron Geovany García Orozco
ASESOR:	Dr. Juan Carlos Bámac Arrivillaga.
REVISOR:	Dr. José Manuel Consuegra López



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario de San Marcos


San Marcos, 15 de Marzo de 2,024

MSc. Ing. Juan José Aguilar Sánchez
Coordinador, e
Integrantes de la Comisión de Trabajos de Graduación
Carrera: Medico y Cirujano
Centro Universitario de San Marcos

De manera atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Oportunidad que aprovecho para informarles que en calidad de asesor de la presente monografía denominada **“Disbiosis intestinal y su relación con enfermedades crónicas”** donde he revisado en forma minuciosa y detallada, de acuerdo a los reglamentos propuestos por la comisión COTRAG, de la carrera de Medicina CUSAM , del estudiante: **Raúl Estuardo Chan López** Carnet: **201548802** por lo que no tengo ningún inconveniente en su aprobación, siendo a mi criterio emitir **DICTAMEN FAVORABLE** a efecto que el presente trabajo continúe el trámite correspondiente para su aprobación final..

Al agradecer su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.


Dr. Juan Carlos Bámac Arrivillaga
Médico Internista y Nefrólogo
Col. 14, 412

DR. JUAN CARLOS BAMAC A
Medicina Interna y Nefrología
COLEGIADO 14,412



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala

San Marcos 1 de Abril de 2,024

MSc. Ing. Juan José Aguilar Sánchez Coordinador, e
Integrantes de la Comisión de Trabajos de Graduación Carrera: Medico y
Cirujano
Centro Universitario de San Marcos

De manera atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Oportunidad que aprovecho para informarles que en calidad de revisor de la presente monografía denominada **“Disbiosis intestinal y su relación con enfermedades crónicas”** donde he revisado en forma minuciosa y detallada, de acuerdo a los reglamentos propuestos por la comisión COTRAG, de la carrera de Medicina CUSAM , del estudiante: **Raúl Estuardo Chan López** Carnet: **201548802** por lo que no tengo ningún inconveniente en su aprobación, siendo a mi criterio emitir **DICTAMEN FAVORABLE** a efecto que el presente trabajo continúe el trámite correspondiente para su aprobación final.

Al agradecer su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.

Dr José Manuel Consuegra López
Médico Internista
Colegiado 21,125

Dr. José Manuel Consuegra L.
Médico y Cirujano
Col.21,125



LA INFRASCrita SECRETARIA DEL COMITÉ DE TRABAJO DE GRADUACIÓN, DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO, DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS, DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, CERTIFICA: LOS PUNTOS: PRIMERO, SEGUNDO, TERCERO, CUARTO, QUINTO, SEXTO Y SÉPTIMO DEL ACTA No. 0023-2024, LOS QUE LITERALMENTE DICEN:

ACTA No. 023-2024

En la ciudad de San Marcos, siendo las quince horas, del día viernes doce de abril del año dos mil veinticuatro, reunidos en el salón Las Pérgolas del Restaurante Cotzic ubicado en el Municipio de San Marcos, para llevar a cabo la actividad académica de Presentación de Seminario 2 convocada por la Comisión de Trabajos de Graduación -COTRAG- de la Carrera de Médico y Cirujano, del Centro Universitario de San Marcos, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, integrados de la siguiente manera: Ing. Agr. Juan José Aguilar Sánchez, PRESIDENTE e integrante de la terna de evaluación y quien suscribe Ing. Genner Alexander Orozco Gonzalez SECRETARIO, que de ahora en adelante se le denominará COTRAG; además, integrantes de la terna evaluadora: Dra. María Elena Solorzano y Dr. Manglio Alejandro Ruano; el estudiante **RAÚL ESTUARDO CHAN LÓPEZ**, quien se identifica con el número de carnet dos mil quince cuarenta y ocho mil ochocientos dos (**201548802**), para motivos de la presente se le denominará SUSTENTANTE; Dr. Juan Carlos Bámac Arrivillaga y Dr. José Manuel Consuegra López, que actúan como ASESOR y REVISOR del Trabajo de Graduación, respectivamente. Con el objeto de dejar constancia de lo siguiente: PRIMERO: Establecido el quórum y la presencia de las partes involucradas en el proceso de la presentación del Seminario II del Estudiante **RAÚL ESTUARDO CHAN LÓPEZ**, previo a autorizar el Informe Final del Trabajo de Graduación denominado: "**DISBIOSIS INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON ENFERMEDADES CRÓNICAS**". SEGUNDO: APERTURA: El presidente de la COTRAG procedió a dar la bienvenida a los presentes y a explicar los motivos de la reunión y los lineamientos generales del Seminario 2 al SUSTENTANTE y entrega a los miembros de la terna evaluadora la guía de calificación. TERCERO: El SUSTENTANTE presenta la hoja de vida de su ASESOR y REVISOR, así mismo, presentó el título del Trabajo de Graduación: "**DISBIOSIS INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON ENFERMEDADES CRÓNICAS**"; presenta el vídeo de aproximación al problema, árbol de problemas, objetivo general y específicos, marco teórico referencial, realiza la explicación teórica de los 8 capítulos que contiene la monografía con su respectivo título; por último, presenta y compara los objetivos con las conclusiones como también establece recomendaciones, al finalizar su presentación. CUARTO: Luego de escuchar al SUSTENTANTE, El PRESIDENTE de la COTRAG, sugiere a los integrantes de la terna evaluadora someter a interrogatorio al SUSTENTANTE, para asegurar la calidad científica y técnica del trabajo de graduación. En ese momento la Dra. María Elena Solorzano, felicita al SUSTENTANTE por su presentación, el Dr. Manglio Ruano felicita y realiza algunas observaciones en las conclusiones. El ASESOR felicita al SUSTENTANTE por la apropiación del tema y considera que se deben de hacer algunas ampliaciones. El REVISOR felicita al SUSTENTANTE por su presentación y apropiación del tema y menciona que apoyará para hacer las correcciones pertinentes. El PRESIDENTE, manifiesta que deben de hacerse correcciones al informe final que tiene las anotaciones en cada uno de los ejemplares y que fueron mencionados en el interrogatorio. QUINTO: El PRESIDENTE de la COTRAG, solicita al SUSTENTANTE que abandone la sala, mientras la terna evaluadora califica y delibera sobre los resultados del Seminario 2. En ese momento, los miembros de la TERNA DE EVALUACIÓN empiezan a revisar y a anotar algunos cambios, por lo que anotaron en los informes de cada miembro tenía previamente, dichas observaciones y recomendaciones que serán entregadas al SUSTENTANTE, para que proceda a hacer lo cambios. SEXTO: Se informa al SUSTENTANTE,

al ASESOR y REVISOR del Trabajo de Graduación que la calificación asignada es de NOVENTA Y TRES PUNTOS (93) por lo tanto, se da por APROBADO el SEMINARIO 2. Sin embargo, se les comunica a las partes que previo a la autorización del Informe Final del Trabajo de Graduación, deberá hacer los cambios los cuales deben ser discutidos, revisados, presentados y autorizados por la ASESOR y REVISOR del Trabajo de Graduación, comunicárselo inmediatamente a la COTRAG para que se pueda entregar al SUSTENTANTE la certificación de aprobación de Informe Final. El SUSTENTANTE, el ASESOR y REVISOR hacen las anotaciones correspondientes y agradecen por los aportes realizados al estudio por parte de la TERNA EVALUADORA y felicitan al SUSTENTANTE por el resultado obtenido. SÉPTIMO: En base al artículo 56 del Normativo para la Elaboración de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, el PRESIDENTE de la COTRAG le indica al estudiante que fue **APROBADO** el SEMINARIO 2 de **RAÚL ESTUARDO CHAN LÓPEZ**, titulado **“DISBIOSIS INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON ENFERMEDADES CRÓNICAS”**. Por lo cual, se le **AUTORIZA** realizar la impresión de su informe final para continuar con los trámites correspondientes para su graduación. Concluyó la reunión en el mismo lugar y fecha, una hora después de su inicio, previa lectura que se hizo a lo escrito y enterados de su contenido y efectos legales, aceptamos, ratificamos y firmamos. **DAMOS FE.**

(FS) ilegibles Raúl Estuardo Chan López, Dr. Juan Carlos Bámac Arrivillaga, Dr. José Manuel Consuegra López, Dra. María Elena Solórzano de León, Dr. Manglio Alejandro Ruano Ruiz, Ing. Juan José Aguilar Sánchez e Ing. Genner Alexander Orozco González.

A SOLICITUD DEL INTERESADO SE EXTIENDE, FIRMA Y SELLA LA PRESENTE CERTIFICACIÓN DE ACTA, EN UNA HOJA DE PAPEL MEMBRETADO DEL CENTRO UNIVERSITARIO, EN LA CIUDAD DE SAN MARCOS, A VEINTIÚN DÍAS DEL MES DE MAYO DEL AÑO DOS MIL VEINTICUATRO.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Licda. María Elisa Escobar Maldonado
Secretaria Comisión de Trabajos de Graduación



CC. archivo



USAC

TRICENTENARIA

Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario de San Marcos | CUSAM

COORDINACIÓN ACADÉMICA

Transc.COACUSAM-281-2024
31 de mayo 2024

ESTUDIANTE: RAÚL ESTUARDO CHAN LÓPEZ
CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO.
CUSAM, Edificio.

Atentamente transcribo a usted el Punto **QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS, inciso a) subinciso a.41) del Acta No. 009-2024**, de sesión ordinaria celebrada por la Coordinación Académica, el 22 de mayo de 2024, que dice:

“QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS: a) ORDENES DE IMPRESIÓN. CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO. a.41) La Coordinación Académica conoció Providencia No. CMCUSAM-30-2024, de fecha 20 de mayo de 2024, suscrita por el Dr. Byron Geovany García Orozco, Coordinador Médico y Cirujano, a la que adjunta solicitud del estudiante: RAÚL ESTUARDO CHAN LÓPEZ, Carné No. 201548802, en el sentido se le **AUTORICE IMPRESIÓN DE LA MONOGRAFÍA MÉDICA DISBIOSIS INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON ENFERMEDADES CRÓNICAS**, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO. La Coordinación Académica en base a la opinión favorable del Asesor, Comisión de Revisión y Coordinador de Carrera, **ACORDÓ: AUTORIZAR IMPRESIÓN DE LA MONOGRAFÍA MÉDICA DISBIOSIS INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON ENFERMEDADES CRÓNICAS**, al estudiante: RAÚL ESTUARDO CHAN LÓPEZ, Carné No. 201548802, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO.”

Atentamente,

ID Y ENSEÑAD A TODOS

PhD. Robert Enrique Orozco Sánchez
Coordinador Académico



c.c. Archivo
REOS/ejle

DEDICATORIA

A DIOS: Fuente de fortaleza y guía en cada paso de este camino académico, que este logro sea un testimonio de tu poder transformador en la vida del que se humilla ante ti, reconociendo que sin ti nada soy.

A MI MADRE: Mujer maravillosa, que siempre creyó en mí, a quien debo hoy ser un hombre de bien, mi gratitud hacia ti es infinita, y en cada paso que doy, tu amor y apoyo son mi guía y mi inspiración.

A MI HERMANA: A quien debo gratitud infinita, sus consejos han sido fortaleza en los momentos más desafiantes, este logro no solo representa un logro personal sino también familiar.

A MIS AMIGOS: Quienes han compartido risas, desvelos y triunfos a lo largo de esta travesía. Su amistad ha enriquecido mi vida más allá de las aulas.

A MI ASESOR Y REVISOR: Agradezco su sabiduría, orientación y dedicación, elementos fundamentales en el proceso de alcanzar la excelencia académica. En cada corrección y orientación, he encontrado valiosa enseñanza y guía para mejorar mis habilidades académicas. Por todo ello, les expreso mi más profundo reconocimiento y gratitud.

A MI CASA DE ESTUDIOS: La Universidad San Carlos de Guatemala y la Facultad de Ciencias Médicas del Centro Universitario de San Marcos, y a cada catedrático: expreso mi reconocimiento por ser arquitectos de mi formación profesional

ÍNDICE GENERAL

CONTENIDO	No. Pag
1. TÍTULO.....	xiii
2. RESUMEN:.....	xiv
2. ABSTRACT:.....	xv
3. INTRODUCCIÓN.....	1
4. NOMBRE DEL PROBLEMA INVESTIGABLE	2
5. ÁRBOL DE PROBLEMAS	3
6. OBJETIVOS	4
6.1. Objetivo general:.....	4
6.2. Objetivos específicos:	4
7. CUERPO DE LA MONOGRAFÍA	5
7.1. CAPÍTULO I: Anatomía y fisiología intestinal.....	5
7.1.1. Intestino delgado	6
7.1.2. Intestino grueso.....	7
7.1.3. Barrera intestinal	9
7.1.4. Eje intestino-cerebro-microbiota	12
7.1.5. Sistema nervioso entérico.	14
7.2. CAPÍTULO II: Generalidades de la microbiota.....	15
7.2.1. Composición de la microbiota intestinal.	16
7.2.2. Funciones de la microbiota intestinal.....	17
7.2.3. Microbiota Intestinal y sistema Inmune:.....	19
7.2.4. Desarrollo de la microbiota intestinal.....	20
7.2.5. Cambios en la composición a lo largo de la vida.....	21
7.2.6. Principales metabolitos de la microbiota intestinal.	22
7.2.7. Microbioma.....	23
7.3. CAPÍTULO III: Epidemiología.....	24
7.3.1. Prevalencia de enfermedades crónicas.....	25
7.3.2. Factores de riesgo asociados a disbiosis intestinal.	27
7.3.2.1. Edad	27
7.3.2.2. Sexo.....	28
7.3.2.3. Dieta	29
7.3.2.4. Cambios demográficos	29

7.5.5.1.	Diabetes Tipo I	61
7.5.5.2.	Diabetes Tipo II	61
7.5.6.	Disbiosis y síndromes de malabsorción.	63
7.5.6.1.	Enfermedad Celíaca	64
7.5.6.2.	Enfermedad de Whipple	65
7.5.7.	Disbiosis y enfermedad inflamatoria intestinal.....	65
7.5.8.	Disbiosis y cáncer de colón	66
7.6.	CAPITULO VI: Diagnóstico	67
7.6.1.	Estudio de la microbiota en muestra fecal.....	67
7.6.2.	Métodos diagnósticos moleculares.....	69
7.6.3.	Índice de disbiosis	70
7.6.4.	Test de aliento	70
7.7.	CAPITULO VII: Tratamiento de la disbiosis intestinal	72
7.7.1.	Intervenciones en la dieta.....	73
7.7.2.	Actividad física.....	75
7.7.3.	Prebióticos:.....	76
7.7.4.	Probióticos.....	77
7.5.4.	Postbióticos	78
7.5.5.	Trasplante de microbiota fecal.....	79
7.5.6.	Intervenciones ambientales.....	80
7.10.	CAPITULO VIII: Perspectivas futuras.	81
8.	CONCLUSIONES.....	84
10.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	85
11.	BIBLIOGRAFÍAS	86

índice de figuras

Figura 1. Árbol de problemas.....	3
Figura 2. Representación esquemática de la barrera intestinal.....	10
Figura 3: Composición de la microbiota intestinal.....	15
Figura 4: Proyección de muertes por enfermedad crónica	21

índice de tablas

Tabla No 1. Barreras Fisiológicas e Inmunológicas del tracto gastrointestinal.....	12
Tabla No 2 Cronograma de actividades.....	83

1. TÍTULO DE LA MONOGRAFÍA

Disbiosis intestinal y su relación con enfermedades crónicas.

2. RESUMEN:

La disbiosis intestinal, es un desequilibrio en la composición y función de la microbiota del tracto gastrointestinal, ha emergido como un tema de gran relevancia en la investigación médica. La disbiosis intestinal no es un fenómeno aislado actualmente millones de personas en el mundo sufren disbiosis. Por lo que la comprensión de su prevalencia se ha convertido en un aspecto crucial para abordar su impacto en la salud pública ya que se ha observado un aumento significativo en la incidencia de la disbiosis, relacionado en parte con cambios en los estilos de vida, dietas modernas y el uso indiscriminado de antibióticos y otros fármacos.

La estrecha relación entre la disbiosis intestinal y diversas enfermedades crónicas ha sido objeto de una investigación profunda. Desde enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico hasta afecciones hepáticas como el hígado graso. Asimismo, su conexión con la obesidad, la diabetes, las nefropatías y los síndromes de malabsorción ha abierto una ventana al entendimiento de las bases microbióticas de estas enfermedades.

El diagnóstico preciso de la disbiosis intestinal es un desafío que la comunidad médica ha abordado con diversas herramientas y métodos. Uno de los enfoques más destacados es el estudio detallado de la microbiota, utilizando técnicas avanzadas de secuenciación genómica para identificar alteraciones en la diversidad y composición bacteriana. Además, marcadores de inflamación y pruebas específicas, como el test de aliento entre otros ofrecen información valiosa sobre la presencia de desequilibrios microbianos y sus posibles implicaciones en la salud.

El tratamiento de la disbiosis intestinal no es un enfoque único. Más bien, se requiere una estrategia personalizada que aborde la raíz del desequilibrio microbiótico. Intervenciones dietéticas, que buscan restablecer la armonía en la microbiota mediante cambios en la alimentación, han demostrado ser efectivas en algunos casos. La inclusión de probióticos, prebióticos y simbióticos ha ganado popularidad como estrategia para mejorar la composición bacteriana y las funciones del intestino. El horizonte futuro de la investigación en disbiosis intestinal se presenta lleno de desafíos y oportunidades. La modificación del microbioma, mediante enfoques novedosos como la ingeniería genética de bacterias, se perfila como una estrategia futura.

Palabras clave: microbiota intestinal, disbiosis, enfermedades crónicas, diagnóstico, tratamiento, perspectivas futuras.

2 ABSTRACT:

Intestinal dysbiosis, an imbalance in the composition and function of the microbiota of the gastrointestinal tract, has emerged as a topic of great relevance in medical research. Intestinal dysbiosis is not an isolated phenomenon. Currently, millions of people in the world suffer from dysbiosis. Therefore, understanding its prevalence has become a crucial aspect to address its impact on public health since a significant increase in the incidence of dysbiosis has been observed, related in part to changes in lifestyles, diets, . moderns and the indiscriminate use of antibiotics and other drugs.

The close relationship between intestinal dysbiosis and various chronic diseases has been the subject of in-depth research. From autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus to liver conditions such as fatty liver. Likewise, its connection with obesity, diabetes, nephropathies and malabsorption syndromes has opened a window to understanding the microbiotic bases of these diseases.

Accurate diagnosis of intestinal dysbiosis is a challenge that the medical community has addressed with various tools and methods. One of the most prominent approaches is the detailed study of the microbiota, using advanced genomic sequencing techniques to identify alterations in bacterial diversity and composition. In addition, markers of inflammation and specific tests, such as the breath test among others, offer valuable information about the presence of microbial imbalances and their possible implications on health.

Treating gut dysbiosis is not a one-size-fits-all approach. Rather, a personalized strategy is required that addresses the root of the microbiotic imbalance. Dietary interventions, which seek to restore harmony in the microbiota through changes in diet, have proven to be effective in some cases. The inclusion of probiotics, prebiotics and synbiotics has gained popularity as a strategy to improve the bacterial composition and functions of the intestine. The future horizon of research in intestinal dysbiosis is full of challenges and opportunities. Modification of the microbiome, through novel approaches such as genetic engineering of bacteria, is emerging as a future strategy.

Keywords: Intestinal microbiota, dysbiosis, chronic diseases, diagnosis, treatment, future perspectives

3. INTRODUCCIÓN

En el tracto gastrointestinal humano viven billones de microorganismos, que empiezan a colonizar el intestino, incluso desde el periodo fetal, hasta alcanzar durante los primeros años de vida una microbiota de más de 100 billones de microorganismos. Todas estas colonias conviven en un estado de equilibrio dinámico y producen metabolitos que son capaces de regular funciones fisiológicas del huésped.

Diversos factores entre ellos la obesidad, la dieta desequilibrada, el uso de antibióticos y otros fármacos producen un daño progresivo en la morfología y función del intestino y la microbiota se vuelve menos diversa y más dinámica. Estas variaciones en la microbiota intestinal pueden deteriorarse hasta un estado de “disbiosis” la cual se define como una reducción en la diversidad microbiana y una combinación de la pérdida de bacterias beneficiosas y un aumento de bacterias simbióticas que se vuelven patógenas bajo ciertas condiciones.

Esta disbiosis intestinal es un factor clave que media la aparición de disfunción endotelial, pérdida de la barrera intestinal, trastornos del metabolismo, aumento de citocinas, estrés oxidativo, mal absorción de nutrientes y aumento de toxinas todos estos factores se han ligado a la progresión de las enfermedades crónicas como enfermedad renal crónica, diabetes, hipertensión arterial, enfermedades autoinmunes entre otras.

Estudios epidemiológicos han estimado que entre el 10% y el 20% de las personas pueden experimentar algún grado de desequilibrio en su microbiota intestinal, muchos de ellos han sido erróneamente diagnosticados con enfermedades como “colon irritable” o “colitis”, y reciben tratamientos que incluso contribuyen a la disbiosis, el presente estudio se justifica en que en Guatemala existe un alarmante subdiagnostico de disbiosis, inclusive dentro de la comunidad médica muchos desconocen la patología y sus consecuencias, lo cual ha llevado a la subestimación de su impacto en la salud y en la enfermedad.

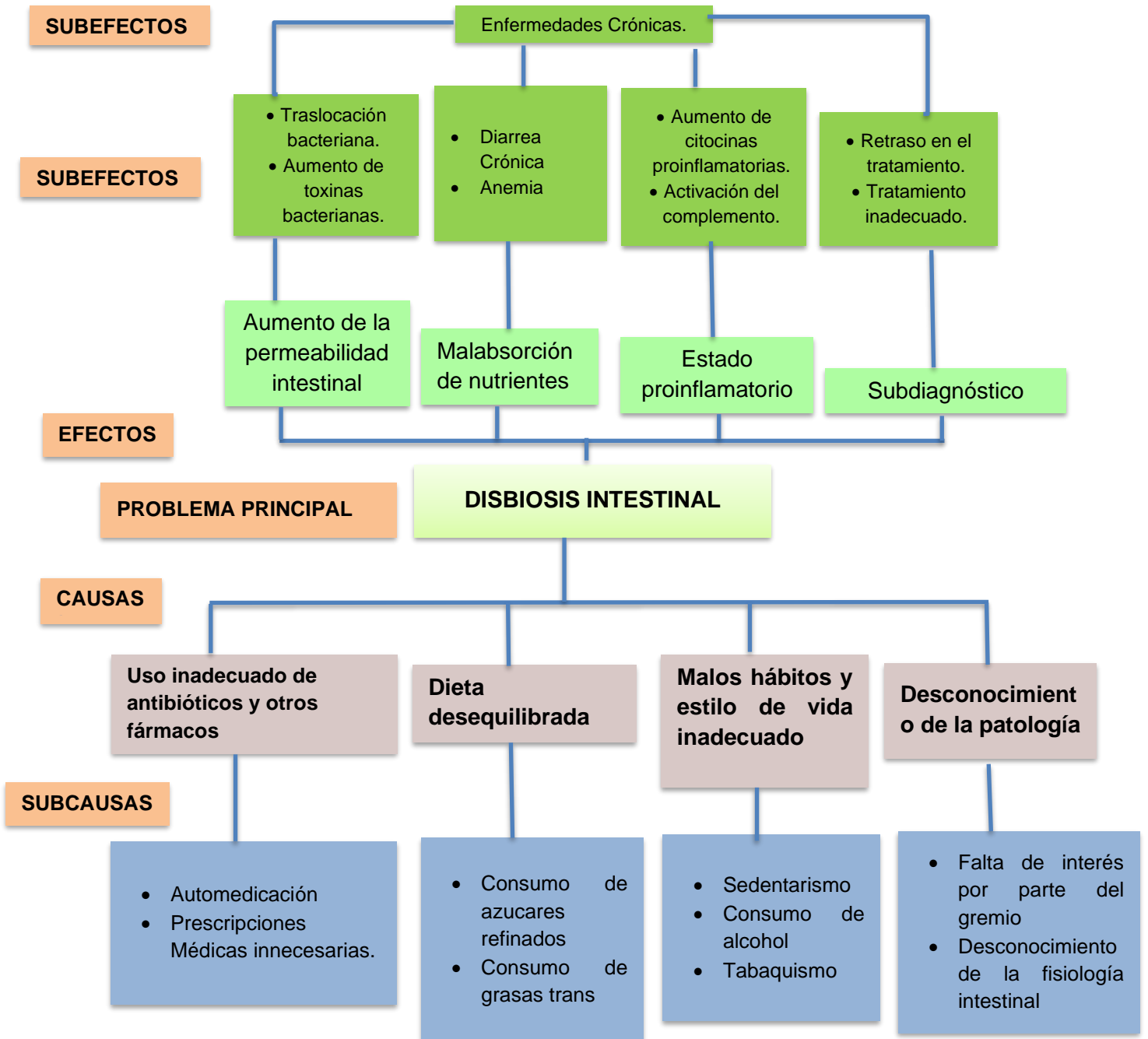
La presente monografía, pretende analizar a detalle la evidencia actual a través de la revisión bibliográfica y la compilación de información sobre la relación de la disbiosis intestinal en la progresión de algunas enfermedades crónicas, y conocer la importancia fundamental de la microbiota intestinal en la salud humana, y comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos subyacentes que pueden estar implicados en la progresión de enfermedades crónicas.

4. NOMBRE DEL PROBLEMA INVESTIGABLE

DISBIOSIS INTESTINAL

5. ÁRBOL DE PROBLEMAS

Figura No 1: Árbol de problemas monografía médica.



Fuente: Elaboración del autor 2023

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo general:

- 6.1.1.** Analizar la relación de la disbiosis intestinal con las enfermedades crónicas.

6.2. Objetivos específicos:

- 6.2.1.** Describir la importancia fundamental de la microbiota intestinal.
- 6.2.2.** Identificar los mecanismos fisiopatológicos que relacionan la disbiosis intestinal con enfermedades crónicas.
- 6.2.3.** Comprender los factores de riesgo para disbiosis intestinal.
- 6.2.4.** Determinar los métodos diagnósticos actuales para disbiosis intestinal.
- 6.2.5.** Conocer las nuevas terapias dirigidas al tratamiento de la disbiosis intestinal.
- 6.2.6.** Desarrollar una herramienta sencilla tipo trifoliar que ayude a la difusión de la enfermedad.

7. CUERPO DE LA MONOGRAFÍA

7.1. CAPÍTULO I: Anatomía y fisiología intestinal

El intestino delgado es una parte vital del sistema digestivo, compuesto por tres segmentos principales: el duodeno, el yeyuno y el íleon. Con una longitud de aproximadamente 6 a 7 metros, su mucosa altamente especializada, con pliegues circulares y vellosidades intestinales, maximiza la absorción de nutrientes. Aquí, las células epiteliales están equipadas con enzimas digestivas y transportadores que facilitan la absorción eficiente de carbohidratos, proteínas, lípidos, vitaminas y minerales. Además, los movimientos peristálticos del intestino delgado ayudan a mezclar los alimentos con los jugos digestivos y a impulsar el quimo hacia adelante para su procesamiento y absorción.

El intestino grueso, también conocido como colon, es el sitio final de la digestión y absorción de nutrientes. Aunque más corto que el intestino delgado, con aproximadamente 1.5 metros de longitud, el colon desempeña un papel crucial en la absorción de agua y electrolitos. Compuesto por varias regiones, incluido el ciego, el colon ascendente, transversal, descendente, sigmoide y recto, el colon alberga bacterias beneficiosas que descomponen la fibra dietética y producen vitaminas del complejo B y la vitamina K. Además, el colon es responsable de la formación y almacenamiento de las heces antes de su eliminación durante la defecación. Los movimientos peristálticos y los reflejos de defecación aseguran la evacuación adecuada de los desechos del cuerpo humano.

El intestino delgado y grueso son componentes esenciales del sistema digestivo humano, cada uno con funciones específicas pero complementarias. El intestino delgado, con su extensa longitud y estructuras especializadas como las vellosidades intestinales, es principalmente responsable de la absorción de nutrientes. Su mucosa está diseñada para maximizar la superficie de absorción y está equipada con enzimas y transportadores que facilitan este proceso.

Por otro lado, el intestino grueso, aunque más corto que el intestino delgado, desempeña un papel crucial en la absorción de agua y electrolitos, así como en la formación y eliminación de heces. Las bacterias intestinales presentes en el colon descomponen la fibra dietética, produciendo ácidos grasos de cadena corta y vitaminas esenciales. Además, el colon actúa como un reservorio para las heces antes de la defecación, con movimientos peristálticos coordinados que permiten una eliminación eficiente de los desechos del cuerpo. En conjunto, el intestino delgado y grueso trabajan en armonía para completar el proceso digestivo, desde la descomposición de los alimentos hasta la absorción de nutrientes y la eliminación de

desechos. Su función integrada es fundamental para mantener la salud y el bienestar general del cuerpo humano.

7.1.1. Intestino delgado

El intestino delgado tiene una extensión que oscila entre los 6 y 7 metros y se extiende desde el píloro hasta la válvula ileocecal. El segmento más próximo al estómago es el duodeno. El intestino delgado se divide normalmente en duodeno, yeyuno e íleon.¹ El duodeno es la sección más corta, midiendo en promedio de 20 cm a 25 cm de longitud. Su extremo proximal está conectado al antro del estómago, separado por el píloro, y el extremo distal se fusiona con el comienzo del yeyuno.² El duodeno rodea al páncreas, en forma de "C" y recibe quimo del estómago, enzimas pancreáticas y bilis del hígado. El yeyuno mide aproximadamente 2,5 metros de largo, contiene plicas circulares (colgajos musculares) y vellosidades para absorber los productos de la digestión.³

El íleon es la porción final del intestino delgado, mide alrededor de 3 metros y termina en el ciego.² Absorbe todos los nutrientes finales, siendo los principales productos de absorción la vitamina B12 y los ácidos biliares. Cuando está vacío y en reposo, el ancho del intestino delgado es aproximadamente del ancho de un dedo índice. Este pequeño ancho le da el nombre de intestino delgado, no su longitud. El suministro de sangre arterial para el intestino delgado proviene primero del tronco celíaco y de la arteria mesentérica superior (AMS). La multitud de ramas arteriales que se separan de la AMS se conocen como arcadas arteriales y dan lugar a los vasos rectos que llevan la sangre al yeyuno y al íleon.⁴

Su función principal es la digestión de los alimentos y la absorción de los nutrientes esenciales, así como en la eliminación de los residuos no aprovechables derivados de la alimentación. Además de procesar los alimentos y absorber los nutrientes esenciales, el intestino delgado desempeña un papel vital en el sistema inmunológico. Actúa como una barrera protectora frente a la diversa flora intestinal, asegurando que no ingresen al cuerpo bacterias perjudiciales o sus metabolitos tóxicos.²

Es el sitio del cuerpo humano después de la piel que más está expuesto a antígenos externos, siendo considerado incluso como un órgano donde existe "inflamación controlada". Además, actúa como un reservorio para la flora intestinal, albergando una comunidad de microorganismos diversos que contribuyen tanto a la salud como a la enfermedad del huésped, y a su función inmunológica. Este órgano cuenta con una estructura especializada, como las vellosidades intestinales.⁴

El intestino delgado está compuesto de 4 capas principales las cuales son: mucosa, submucosa, muscularis propia y adventicia o serosa. La mucosa: Es una superficie orientada hacia el lumen del intestino y representa la mayor área de absorción de nutrientes aproximadamente lo constituyen 200m². La gran amplificación de esta se debe a que está compuesto de pliegues compuestos por microvellosidades y vellosidades, la cual le proporciona una amplificación de 600 veces. La mucosa consta de tres capas, que son epitelio, lámina propia y muscular de la mucosa. El enterocito, la célula absorbente es el tipo celular principal del epitelio. ¹

Las submucosa constituye una capa subyacente a la mucosa la cual contiene los vasos sanguíneos, los nervios y los linfáticos. La muscularis propia: Se conforma por una capa de músculo liso longitudinal que cumple con la función de alargar y acortar el intestino, y una capa de músculo liso circular que causa constricción. ⁴ La serosa o adventicia es la capa exterior del intestino delgado, está constituida por células epiteliales las cuales recubren parte del duodeno y por completo el íleon y el yeyuno, formado el peritoneo y dando origen al epiplón. ²

Además de estas cuatro capas principales, el intestino delgado también está dotado de una serie de estructuras especializadas que contribuyen a su función digestiva y de absorción. Entre estas estructuras se encuentran las glándulas de Brunner, localizadas en la submucosa del duodeno, que secretan moco alcalino para neutralizar el ácido proveniente del estómago y proteger la mucosa intestinal. Otra estructura importante son las placas de Peyer, que son acumulaciones de tejido linfóide localizadas principalmente en el íleon, en la submucosa. Estas placas forman parte del tejido linfóide asociado al intestino (GALT, por sus siglas en inglés) y desempeñan un papel crucial en la respuesta inmunológica del intestino frente a patógenos y toxinas.⁵

7.1.2. Intestino grueso.

El intestino grueso es la porción del tracto digestivo donde se absorbe el agua de los contenidos no digeribles. El intestino grueso incluye el ciego, el apéndice, todo el colon, el recto y el canal anal. Comienza en el íleon terminal con el ciego. A diferencia del intestino delgado, tiene una longitud más corta pero una luz mucho más grande. Se distingue del intestino delgado por la presencia de apéndices omentales, haustras. El ciego es la bolsa ciega proximal del colon ascendente, situada al nivel de la unión ileocecal. El apéndice es un órgano cilíndrico delgado con una unión ciega al ciego. La base del apéndice se encuentra en la pared posteromedial del ciego, aproximadamente de 1 a 2 centímetros por debajo de la unión ileocecal.

El colon ascendente corre superiormente en el lado derecho del abdomen desde la fosa ilíaca derecha hasta el lóbulo derecho del hígado. El colon transverso es la tercera parte del intestino grueso, la más móvil y la más larga. Se encuentra entre los ángulos cólicos derecho e izquierdo. El colon descendente es un órgano retroperitoneal y está relacionado con canalones paracólicos a ambos lados. Termina en el colon sigmoide, que es la quinta parte del intestino grueso. El colon sigmoide une el colon descendente con el recto.²

Las paredes del colon son similares a las del intestino delgado. La capa externa forma las taenias coli, que discurren a largo del colon a lo largo de toda su longitud. El ancho de las taenias varía de 6 a 12 mm, y el grosor aumenta gradualmente desde el ciego hasta el colon sigmoide. La capa epitelial es lisa con pliegues crecientes correspondientes a saculaciones externas. El epitelio de la superficie es del tipo columnar simple es intercalado con células vasculares y células caliciformes. La superficie epitelial y el tercio superior de las criptas están principalmente revestidos con células columnares absorbentes altas y delgadas llamadas células principales.⁵

El colon, a diferencia del intestino delgado, está principalmente involucrado en la absorción de agua y electrólitos, así como en la formación y eliminación de las heces. Esta absorción de agua es esencial para concentrar los desechos sólidos y formar heces consistentes, facilitando su posterior eliminación a través del recto y el canal anal durante la defecación. Un aspecto importante de la fisiología del colon es su capacidad para regular el tránsito intestinal y coordinar la eliminación de las heces. Este proceso está controlado por contracciones musculares coordinadas a lo largo del colon, conocidas como movimientos peristálticos, que empujan gradualmente el contenido fecal hacia el recto.

La mucosa del intestino grueso presenta características distintivas, destacando las criptas de Lieberkühn que se sumergen en la muscularis mucosae. En estas criptas, las células caliciformes son prominentes y constituyen la segunda población más abundante en la superficie del epitelio colónico. Estas células tienen la importante función de producir mucina, una sustancia viscosa que facilita el paso de las heces a lo largo del tracto intestinal. Por otro lado, las células epiteliales colónicas, derivadas de células madre ubicadas en la base de las criptas, siguen un proceso de renovación constante.

Después de aproximadamente 3 a 5 días desde el inicio de la apoptosis, estas células recién generadas migran hacia la luz intestinal, reemplazando así a las células viejas y manteniendo la integridad del revestimiento epitelial. Además se encuentran las células absorbentes que desempeñan un papel crucial en la absorción de agua y

electrolitos del contenido intestinal, contribuyendo así a mantener el equilibrio hidroelectrolítico del organismo.

Las células enteroendocrinas, entre las que destacan las células L, son responsables de secretar hormonas como el polipéptido pancreático inmunorreactivo similar al glucagón (PYY). Esta hormona desempeña múltiples funciones, incluida la regulación de la motilidad intestinal y la liberación de insulina además producen también sustancias antimicrobianas. En conjunto, estas células desempeñan roles cruciales en la función y la regulación del intestino grueso, garantizando su adecuado funcionamiento y protección contra agentes nocivos.

La presencia de la microbiota intestinal en el colon también desempeña un papel crucial en su fisiología. Las bacterias presentes en el colon fermentan los residuos de la digestión, produciendo ácidos grasos de cadena corta y gases como el hidrógeno y el metano. Estos productos de fermentación no solo contribuyen al olor característico de las heces, sino que también pueden tener efectos beneficiosos en la salud intestinal como veremos posteriormente en esta monografía.

7.1.3. Barrera intestinal

La barrera intestinal es una estructura compleja altamente eficiente en la interacción de los antígenos que ingresan al tracto digestivo, además regula la entrada de nutrientes y la homeostasis microbiana y metabólica está compuesta de múltiples capas, cada una de ellas con una función específica, la barrera intestinal puede ser dividida en 2, una barrera fisiológica y una barrera inmunológica.⁵

La barrera fisiológica está conformada por una capa de moco, la cual cubre la superficie de la mucosa, este moco esta compuesto principalmente por mucina una sustancia compuesta principalmente por agua (normalmente >98%) y las proteínas MUC2 y MUC5A en el estómago, que son producidas por células caliciformes. La función de la capa mucosa es proteger las células intestinales de agentes externos y facilitar la absorción de nutrientes.⁵ El moco colónico tiene 2 capas: la capa interna carece de bacterias, mientras que la capa externa más suelta está poblada por bacterias. En contraste, el intestino delgado tiene una sola capa de moco incompleta. Aquí, los factores antimicrobianos (por ejemplo, REGIII) parecen ser más importantes que el moco para segregar microbios del epitelio.

La barrera intestinal fisiológica la componen 5 tipos distintos de células que a su vez componen el epitelio intestinal. Se trata de enterocitos, células caliciformes, células entero-endocrinas, células de Paneth y células de micropliegues. Estas células se renuevan mediante un conjunto de células madre que residen en las criptas intestinales como se mencionó anteriormente.⁶ El epitelio intestinal es impermeable a los solutos hidrófilos, por lo que las moléculas y los nutrientes sólo pueden atravesarlo a través de transportadores específicos. Hay dos vías principales: la ruta transcelular, que incluye los poros acuosos, la absorción de nutrientes mediada por portadores activos y la endocitosis; y la ruta paracelular, para iones y moléculas hidrófilas.⁵

La barrera inmunológica a su vez esta compuesta por las células de Paneth las cuales secretan péptidos antimicrobianos (AMP), que son una amplia gama de moléculas que matan bacterias y hongos, en la luz.⁶ son células secretoras versátiles ubicadas en las criptas de Lieberkühn del intestino delgado. En condiciones normales, funcionan como piedras angulares de la salud intestinal al preservar la homeostasis. Realizan esta función proporcionando factores de nicho al compartimento de células madre intestinales, regulando la composición del microbioma mediante la producción y secreción de péptidos antimicrobianos, realizando fagocitosis y eferocitosis, absorbiendo metales pesados y preservando la integridad de la barrera.⁷

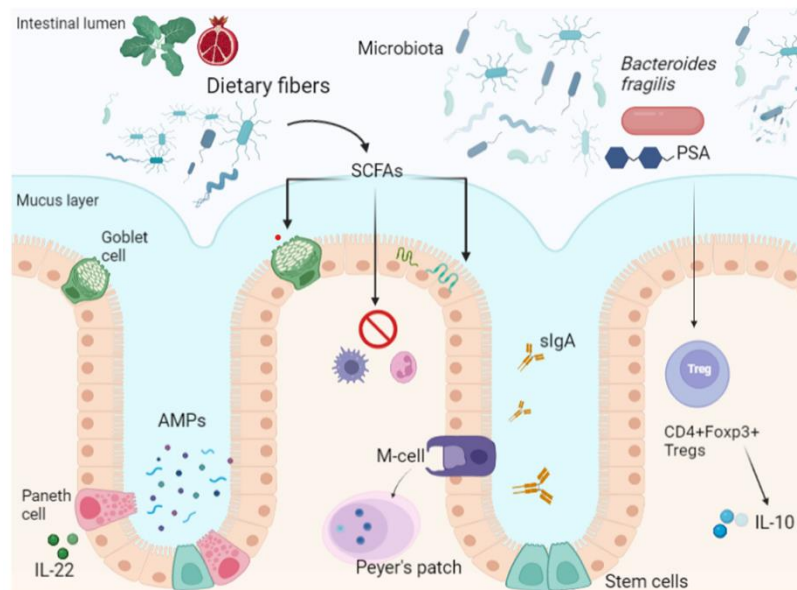
En la barrera intestinal también se encuentra la inmunoglobulina A secretora (sIgA) la cual es producida por las células plasmáticas de la lámina propia y transportada a la luz por las células epiteliales intestinales. SIgA bloquea los receptores epiteliales específicos de los patógenos, evitando así su unión a las células epiteliales.⁶ La inmunoglobulina A (IgA) desempeña un papel clave en la defensa de las superficies mucosas contra el ataque de microorganismos infecciosos. Dichos sitios presentan un importante lugar de susceptibilidad debido a su vasta superficie y su exposición constante al material ingerido e inhalado. La importancia de la IgA para una defensa inmunitaria eficaz queda señalada por el hecho de que se produce más IgA que todas las demás clases de inmunoglobulinas combinadas.⁸

De hecho, la IgA no sólo es la clase de anticuerpos más prevalente en las zonas mucosas, sino que también está presente en concentraciones significativas en el suero. Las características estructurales únicas de la cadena pesada de IgA permiten que la IgA se polimerice, dando como resultado formas principalmente dimericas, junto con algunos polímeros superiores, en las secreciones.⁸ Además de lo mencionado anteriormente la barrera posee. Una variedad de células inmunes que residen en la lámina propia que subyace al epitelio intestinal. Estos incluyen células dendríticas (DC), macrófagos, linfocitos intraepiteliales (IEL), células T reguladoras (T Regs) , linfocitos TCD4+ , linfocitos B y células plasmáticas.⁶

El intestino es un órgano tan rico en células linfoides que se le denomina “lugar de inflamación controlada”, y esta característica está estrechamente relacionada con su mecanismo de defensa inmunológico. El intestino también es un sitio de digestión y absorción y característicamente tiene una red de microcirculación densa y difusa, revestida con células epiteliales intestinales, y un sistema linfático muy bien desarrollado que incluye el vaso linfático central, que es una ruta importante de absorción de lípidos. Las células linfoides consisten en linfocitos, monocitos/macrófagos y células dendríticas, pero no permanecen en sitios particulares, sino que migran o son eliminadas hacia el intestino a través de los micro vasos y vasos linfáticos.

La microbiota intestinal puede influir en la función de barrera de varias maneras. Directamente, puede estimular la proliferación de células epiteliales y la secreción de IL-8, un tipo de interleucina que promueve respuestas inflamatorias y quimiotaxis de leucocitos. Además, la microbiota intestinal puede producir ácidos grasos de cadena corta, como el ácido acético, el ácido propiónico y el ácido butírico. Estos ácidos grasos de cadena corta son una importante fuente de energía para las células epiteliales del colon, conocidas como colonocitos. Por lo tanto, la microbiota intestinal no solo puede influir en la integridad física del revestimiento intestinal, sino también en su función metabólica y la respuesta inmunitaria local.⁵

Figura 2. Representación esquemática de la barrera intestinal.



Fuente: Natalia et al 2,021.

Tabla 1. Barreras Fisiológicas e Inmunológicas del tracto gastrointestinal.

Barreras Fisiológicas:
1. Células epiteliales: Capa única de epitelio columnar
2. Glicocálix: Capa de glicoproteínas complejas y mucinas que atrapa partículas
3. Estructura de la membrana microvillosa intestinal: evita la penetración
4. Uniones estrechas entre enterocitos adyacentes: evitan la penetración incluso de pequeños péptidos
5. Peristalsis intestinal: elimina las partículas atrapadas en las heces
Procesos para Descomponer Antígenos Ingeridos:
6. Amilasas salivales y masticación
7. Ácido gástrico y pepsinas
8. Enzimas pancreáticas
9. Enzimas intestinales
10. Actividad de la lisozima en las células epiteliales intestinales
Barreras Inmunológicas:
11. sIgA específica de antígeno en el lumen intestinal
12. Eliminación de antígenos que penetran la barrera gastrointestinal
13. IgA y IgG específicas de antígeno en el suero
14. Sistema reticuloendotelial

Fuente: Sleisenger y Fordtran's, 2020

7.1.4. Eje intestino-cerebro-microbiota.

El eje cerebro-intestino-microbiota (ECIM) es un complejo bidireccional que comunica al sistema nervioso central con el aparato digestivo. Se encuentra integrado por el cerebro, la médula espinal, el sistema nervioso autónomo (que incluye el sistema nervioso simpático, parasimpático y entérico) y los sistemas neuroendocrino y neurohumoral. El eje intestino-cerebro es una red de comunicación bidireccional que vincula los sistemas nervioso central y entérico. Esta red no es sólo anatómica, sino que se extiende para incluir también rutas de comunicación endocrina, humoral, metabólica e inmune.⁹

El sistema nervioso autónomo, el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA) y los nervios del tracto gastrointestinal (GI) conectan el intestino y el cerebro, lo que permite que el cerebro influya en las actividades intestinales, incluida la actividad de las células efectoras inmunitarias funcionales; y el intestino para influir en el estado de ánimo, la cognición y la salud mental. Una gran cantidad de investigaciones, mucho

más allá del alcance de esta revisión, han aclarado cuatro vías principales del eje intestino-cerebro: neurológica, endocrina, humoral/metabólica e inmune.⁵

La vía neurológica incluye el nervio vago, el sistema nervioso entérico y la actividad de los neurotransmisores dentro del tracto gastrointestinal.⁹ La modulación neurológica de los nervios sensoriales aferentes produce directamente moléculas que pueden actuar como neurotransmisores locales, como GABA, serotonina, melatonina, histamina y acetilcolina; esta vía también genera formas biológicamente activas de catecolaminas en la luz del intestino. El sistema nervioso autónomo también influye en la activación del sistema inmunológico en el intestino, por ejemplo, modulando directamente las respuestas de los macrófagos y mastocitos a las bacterias luminales. Además, el microbioma intestinal parece ser esencial para la excitabilidad normal de las neuronas aferentes primarias intrínsecas del intestino.⁵

En la vía endocrina de la microbiota intestinal, se desencadena una red compleja de interacciones que influyen en la disponibilidad de nutrientes y la liberación de péptidos biológicamente activos por parte de las células enteroendocrinas. Esta compleja interacción tiene un impacto significativo en la comunicación entre el intestino y el cerebro. Por ejemplo, la galanina, un neuropéptido con múltiples funciones neurobiológicas cruciales, como la nocicepción, la regulación del sueño, la alimentación y el estado de ánimo, se ve implicada en esta vía.

La galanina estimula la actividad de la rama central del eje intestino-cerebro, lo que afecta la liberación de factores como el factor liberador de corticotropina y la hormona adrenocorticotrópica. Esta secuencia hormonal resultante mejora la secreción de glucocorticoides por parte de la corteza suprarrenal, subrayando la estrecha interconexión entre la microbiota intestinal, la regulación hormonal y las funciones neurobiológicas.

En la vía metabólica los metabolitos bacterianos (sobre todo los ácidos grasos de cadena corta [AGCC], producidos por la fermentación bacteriana de los carbohidratos de la dieta) son factores de influencia humoral decisivos. Más conocidos por afectar la nutrición de los enterocitos, también ejercen una importante actividad similar a la de las hormonas, tienen propiedades inmunomoduladoras e interactúan con las células nerviosas estimulando la rama simpática del sistema nervioso autónomo. Además, los SCFA derivados de la microbiota pueden cruzar la barrera hematoencefálica y se ha demostrado que regulan la homeostasis de la microglía, que es necesaria para el desarrollo adecuado del cerebro y la homeostasis del tejido cerebral, y participa en la modulación del comportamiento.⁹

Por último, la vía inmune desempeña un papel fundamental en la regulación del metabolismo de la inflamación dentro del tracto gastrointestinal, y el microbioma intestinal es un componente clave en este proceso. A través de la liberación de citocinas como la interleucina (IL)-10 y la IL-4, así como otros mediadores de la comunicación celular como el interferón gamma, el microbioma influye en la respuesta inmune y en la homeostasis del sistema inmunitario intestinal. Estos mecanismos son esenciales para mantener un equilibrio adecuado en la salud intestinal y para regular la respuesta inflamatoria en el intestino.

7.1.5. Sistema nervioso entérico.

El sistema nervioso entérico es una red compleja de células nerviosas que tienen como función regular eficientemente múltiples funciones gastrointestinales.⁵ Al activarse las neuronas del tracto gastrointestinal, son liberadas señales conocidas como neurotransmisores los cuales se liberan en las uniones de nervio a nervio estas son comúnmente conocidas como sinapsis. Estas estructuras cumplen un objetivo el cual es ayudar a las neuronas a entregar neurotransmisores en lugares específicos de la célula objetivo e influyen en la función de otras neuronas, células musculares, células epiteliales y secretoras, y otras células especializadas del tracto gastrointestinal, como la glía entérica.⁵

Los neurotransmisores son fundamentales para los procesos de digestión, incluyendo la coordinación de la motilidad y secreción intestinal. Aunque el tracto gastrointestinal secreta una variedad de neurotransmisores, los más comunes son péptidos como el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), o moléculas pequeñas, como la acetilcolina y la norepinefrina. Otras moléculas, como el óxido nítrico (NO), pueden simplemente difundirse a través de la hendidura sináptica para ejercer un efecto sobre la célula postsináptica. Algunos nervios liberan péptidos o neurotransmisores directamente en la sangre, proceso conocido como señalización neurocrina, y puede utilizarse para causar efectos sistémicos dependiendo del transmisor liberado.⁵

La especificidad de la acción del neurotransmisor depende de la ubicación precisa en la que el nervio hace sinapsis con la célula diana. Ajustando su síntesis, catabolismo o secreción, se regula la concentración del transmisor dentro de la célula liberadora. Una vez secretada, la concentración de un transmisor puede ser modulada rápidamente por catabolismo o, en el caso de los neurotransmisores, la recaptación en la neurona secretora. Muchos transmisores de péptidos tienen vidas medias muy cortas, generalmente dentro del rango de 2 a 5 minutos.

El sistema nervioso autónomo desempeña un papel crucial en la regulación del funcionamiento del intestino, y se compone de los sistemas simpático y parasimpático. En el tracto gastrointestinal, el sistema parasimpático generalmente actúa como un estímulo excitador. Los efectos del sistema parasimpático se ejercen principalmente a través de los nervios vago, que inervan áreas como el esófago, el estómago, el páncreas y la parte superior del intestino grueso, y los nervios pélvicos, que inervan la parte inferior del intestino grueso, el recto y el ano.

El nervio vago regula el tono y el volumen activando las neuronas motoras del sistema entérico, que a su vez interactúan con las neuronas motoras mientéricas. Estas conexiones pueden tener efectos inhibidores mediante la liberación de óxido nítrico o efectos excitadores mediante la liberación de acetilcolina y neuroquininas. Las neuronas motoras entéricas, que incluyen el plexo mientérico, se conectan luego con las células intersticiales de Cajal (CCI) presentes en los haces musculares, facilitando la comunicación a través de uniones gap con las células del músculo liso.

En contraste, la actividad simpática en el tracto gastrointestinal tiende a ser predominantemente inhibidora. Las fibras simpáticas se originan en la médula espinal en los niveles T-8 a L-2 y hacen sinapsis en los ganglios prevertebrales antes de continuar hacia los plexos mientérico y submucoso. Estos plexos mientérico y submucoso responden manipulando las células del músculo liso, las células secretoras y las células endocrinas en el intestino, lo que modula la actividad intestinal de manera coordinada y compleja.

7.2. CAPÍTULO II: Generalidades de la microbiota.

La microbiota es el conjunto de microorganismos (bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos) que reside en nuestro cuerpo, que a su vez pueden diferenciarse en comensales, mutualistas y patógenos. El término microbioma hace referencia a todo el hábitat, incluidos los microorganismos, sus genes, y las condiciones ambientales, pero en la práctica ambos términos se usan indistintamente, confundiendo el sufijo –bioma (comunidad) con el de –oma (conjunto).

En cada una de las diferentes localizaciones de nuestro cuerpo, como la piel, las mucosas, el tracto respiratorio, la vagina o el tracto digestivo podemos encontrar ecosistemas microbianos complejos y adaptados a las particularidades de cada nicho. De todos ellos, el más complejo, diverso y numeroso es el asociado al aparato digestivo, particularmente en el ciego donde la densidad de microorganismos es la mayor que hay en nuestro cuerpo.

7.2.1. Composición de la microbiota intestinal.

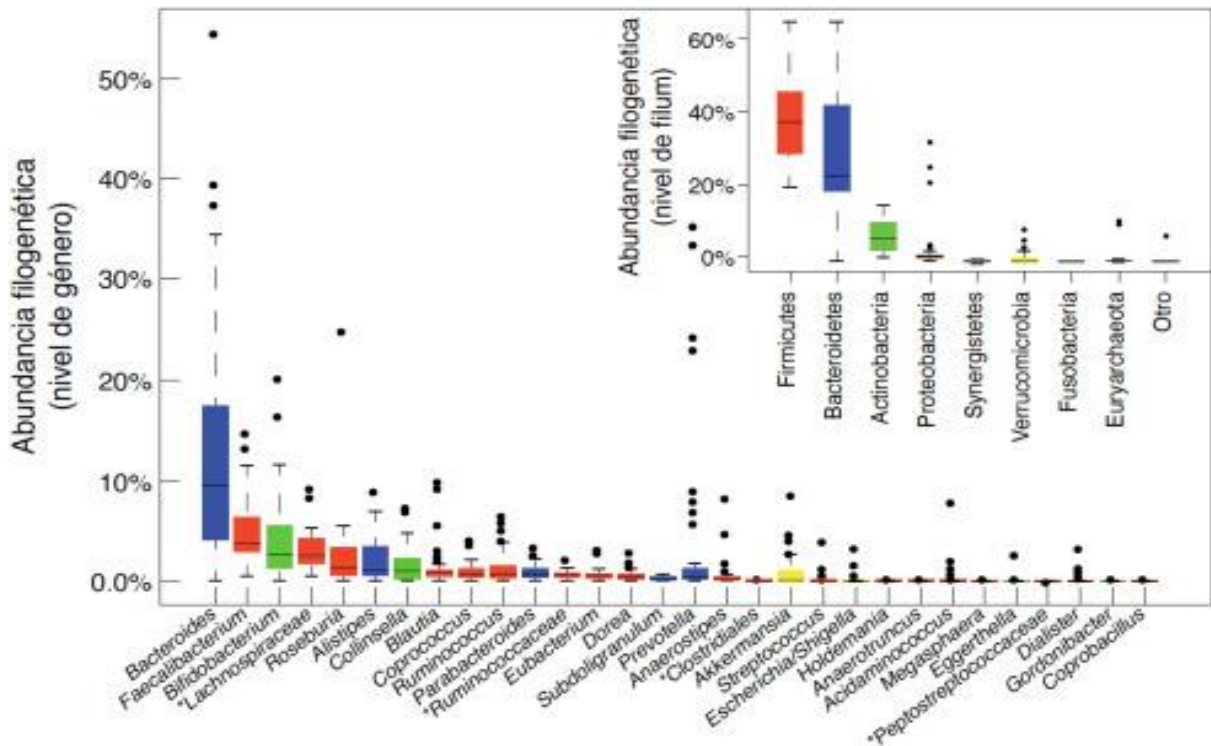
La microbiota intestinal es un ecosistema diverso que comprende microorganismos (bacterias, arqueas, hongos y virus, incluidos bacteriófagos), y sus genomas (microbioma) y las condiciones ambientales circundantes.¹⁰ La composición del microbiota varía a lo largo del tracto gastrointestinal (GI), desde la boca hasta el ano, tanto en sus ejes longitudinales como radiales. Varios factores determinan la localización de las bacterias en diferentes nichos del intestino, incluido el potencial de oxidación-reducción, gradientes químicos y de nutrientes, actividad inmune del huésped y la capa de moco. La densidad bacteriana más alta, quizás debido a una mayor disponibilidad de nutrientes y un tránsito más lento, se encuentra en el colon.

Generalmente, la microbiota intestinal se compone de seis filos que incluyen Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria y Verrucomicrobia. Dentro de la composición de la microbiota resaltan 4 filos dominantes: Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria y Actinobacteria. Hay una proporción aumentada de organismos tolerantes al oxígeno dentro de los filos Proteobacteria y Actinobacteria en la mucosa, resaltando el efecto de la disponibilidad de oxígeno. Además, grupos de bacterias que utilizan principalmente aminoácidos están asociados a la capa de moco, que es una fuente de nutrientes que genera diferencias a lo largo del intestino.¹⁰

Los virus también forman parte de la microbiota intestinal. Pueden tener funciones inmunes. Distinguimos entre los virus que infectan las células huésped y los bacteriófagos que afectan a las bacterias, siendo estos últimos los más populares entre los virus intestinales. Se han aislado al menos 10^9 partículas similares a virus de un gramo de heces. Muchos de ellos todavía necesitan ser identificados. Los virus más comunes en la microbiota intestinal son los virus de ADN bicatenario del orden Caudovirales (Podoviridae , Siphoviridae y Myoviridae) y los bacteriófagos de ADN monocatenario (Microviridae)¹¹

Los hongos que se encuentran en el intestino humano aún no se han establecido con precisión, a pesar del creciente interés por la microbiota intestinal. Los tipos de hongos más comunes son Candida, Cladosporium, Cryptococcus y Saccharomyces, pero en muchas muestras de heces también se pueden encontrar Malassezia spp., Eurotiales spp., Botryosphaeriales spp. y Filobasidiales spp. entre otros tipos de hongos mucho menos frecuentes.

Figura 3: Composición de la microbiota intestinal.



Fuente: Gilbert et al, 2018

7.2.2. Funciones de la microbiota intestinal.

Hemos avanzado en la comprensión del papel de cada uno de estos componentes, aunque nuestro enfoque principal ha sido en las bacterias. Grandes avances se han logrado en nuestra capacidad para caracterizar el microbioma. La composición del microbiota intestinal varía significativamente entre individuos, siendo difícil identificar una microbiota intestinal universalmente "saludable" en términos de miembros microbianos específicos. En contraste con la composición, un subconjunto de propiedades funcionales microbianas parece ser conservado entre individuos, incluyendo vías metabólicas centrales y el metabolismo de nutrientes, como carbohidratos y proteínas.⁵

Aunque existen diferencias significativas entre individuos en funciones microbianas, como el metabolismo de medicamentos, islas de patogenicidad y transportadores de nutrientes. Varios factores moldean el microbioma intestinal pero no hay un factor crucial único. La dieta parece tener los efectos más prominentes, pero la membresía y funciones del microbioma intestinal resultan de una interacción compleja entre diversos factores.

Un estado saludable y estable se caracteriza por un microbioma intestinal diverso que se desarrolla a partir de cambios composicionales y funcionales en los primeros años de vida. Sin embargo, existe una variación interpersonal significativa, lo que dificulta definir un estado "saludable".⁵ La mejor aproximación para esta definición podría ser aquella que promueva la salud al proporcionar funciones críticas esenciales para el huésped.

Los estudios con colonización intestinal controlada han permitido identificar tres funciones primarias de la microflora intestinal: (a) funciones de nutrición y metabolismo, como resultado de la actividad bioquímica de la flora, que incluyen recuperación de energía en forma de ácidos grasos de cadena corta, producción de vitaminas y efectos favorables sobre la absorción de calcio y hierro en el colon; (b) funciones de protección, previniendo la invasión de agentes infecciosos o el sobrecrecimiento de especies residentes con potencial patógeno, y (c) funciones tróficas sobre la proliferación y diferenciación del epitelio intestinal, y sobre el desarrollo y modulación del sistema inmune.⁵

En primer lugar, las funciones metabólicas de la microbiota son esenciales para el adecuado funcionamiento del intestino. Esta flora entérica descompone sustratos y residuos no digeribles, así como moco endógeno y detritus celulares, mediante una variedad de enzimas y vías bioquímicas. La fermentación de carbohidratos no digeribles, especialmente en el ciego y el colon derecho, genera ácidos grasos de cadena corta, que no solo alimentan a las bacterias, sino que también son absorbidos por el huésped. Este proceso energético también facilita la absorción de iones esenciales, como calcio, magnesio y hierro, contribuyendo así a la homeostasis mineral y la recuperación de energía de la dieta.¹⁰

Las funciones metabólicas también incluyen la producción de vitaminas (K, B12, biotina, ácido fólico y pantoténico) y la síntesis de aminoácidos a partir del amoníaco o la urea. El metabolismo anaeróbico de los péptidos y proteínas (putrefacción) se produce en segmentos más distales del colon, y también es fuente de ácidos grasos de cadena corta, pero, al mismo tiempo, genera una serie de sustancias potencialmente tóxicas incluyendo amoníaco, aminas, fenoles, tioles e indoles.¹⁰

Dentro de las funciones de protección. La función defensiva de la microflora incluye el efecto "barrera", por el que las bacterias que ocupan un espacio o nicho ecológico impiden la implantación de bacterias extrañas al ecosistema. Además, la microbiota propia impide el sobrecrecimiento de bacterias oportunistas que están presentes en el intestino pero con proliferación restringida. El equilibrio entre las especies bacterianas residentes confiere estabilidad al conjunto de la población microbiana. El efecto de barrera se debe a la capacidad de ciertas bacterias para

segregar sustancias antimicrobianas (bacteriocinas), que inhiben la proliferación de otras bacterias, y también a la competición entre bacterias por los recursos del sistema, ya sea nutrientes o espacios ecológicos.

Los animales criados en condiciones de asepsia estricta muestran baja concentración de células linfoides en la mucosa del intestino delgado, la estructura de los folículos linfoides está atrofiada y la concentración de inmunoglobulinas circulantes es anormalmente baja. Inmediatamente después de la exposición a flora convencional, aumenta el número de linfocitos de la mucosa, los centros germinales crecen en número y tamaño, apareciendo rápidamente en los folículos linfoides y la lámina propia células productoras de inmunoglobulinas. Paralelamente, se observa un aumento de la concentración sérica de inmunoglobulinas.

En las funciones tróficas las bacterias intestinales pueden controlar la proliferación y diferenciación de las células epiteliales. En las criptas colónicas de animales criados en condiciones de estricta asepsia se observa una disminución del "turn-over" de células epiteliales en comparación con animales control colonizados por flora convencional. La diferenciación celular en el epitelio está sumamente influida por la interacción con los microorganismos residentes como se demuestra por la expresión de una diversidad de genes en los animales mono-asociados a cepas bacterianas específicas. Las bacterias también desempeñan un papel esencial en el desarrollo del sistema inmunitario.¹⁰

7.2.3. Microbiota Intestinal y sistema Inmune:

El tracto gastrointestinal constituye una interfase muy sensible para el contacto y comunicación entre el individuo y el medio externo. Para la perfecta homeostasis, el sistema tiene que distinguir claramente entre patógenos o patógenos potenciales, de un lado, y microbios comensales en simbiosis con el anfitrión, de otro. En el primer caso, el organismo debe dotarse de elementos de defensa adecuados, mientras que en el segundo caso, el anfitrión tiene que saber tolerar para obtener el beneficio de la simbiosis.

La microbiota y la inmunidad innata establecen una comunicación bidireccional extensa. Los péptidos antimicrobianos (AMP) representan uno de los sistemas más antiguos de inmunidad innata y son predominantemente producidos por las células de Paneth en la mucosa del intestino delgado. Estas pequeñas proteínas tienen la capacidad única de matar o inhibir el crecimiento de una amplia gama de microorganismos patógenos, incluyendo bacterias, virus, hongos y protozoos. Además de su actividad antimicrobiana directa, los AMP también participan en la modulación

de la microbiota intestinal, ayudando a mantener un equilibrio saludable entre microbios beneficiosos y potencialmente dañinos.

Otro de los mecanismos inmunitarios son los receptores, inicialmente, se pensaba que los receptores tipo Toll (TLR) solo respondían a señales microbianas de patógenos, pero ahora sabemos que también interactúan con la microbiota comensal. Los TLR desempeñan un papel crucial en la defensa contra patógenos, regulan la abundancia de microbios y mantienen la integridad del tejido intestinal. Otros receptores, como NOD1 y NOD2, también interactúan con bacterias comensales para mantener la homeostasis intestinal y prevenir la inflamación. La estimulación de NOD2 por bacterias comensales promueve la supervivencia de las células madre epiteliales intestinales y la regeneración del epitelio.

Un área de investigación subestimada en el estudio de la microbiota involucra a los protistas comensales. En un estudio destacado, se demostró que el protista comensal *Trichomonas musculus* protege contra infecciones bacterianas intestinales al activar la señalización del inflammasoma epitelial, fomentando así respuestas inmunitarias Th1 y Th17. Además, los monocitos y macrófagos son células inmunitarias innatas cruciales con funciones vitales en la homeostasis. Investigaciones recientes revelan que ciertos componentes derivados de la microbiota inducen respuestas antiinflamatorias en macrófagos intestinales y que el butirato puede potenciar la defensa antimicrobiana al promover la diferenciación de monocitos en macrófagos.

Existen también interacciones entre la microbiota intestinal y el sistema inmunológico adaptativo en el mantenimiento de la salud intestinal. Se enfoca en el papel crucial de las células B en la producción de anticuerpos IgA secretor, los cuales juegan un papel fundamental en la regulación de la composición de la microbiota intestinal. Se destaca cómo la presencia de IgA diversificada y selectiva contribuye al equilibrio y diversidad del microbioma, ayudando a prevenir la inflamación y protegiendo contra las bacterias dañinas. Además, se menciona cómo la ausencia de células B o IgA puede afectar los mecanismos de defensa intestinal y conducir a cambios en la composición del microbioma, lo que puede resultar en problemas metabólicos y de absorción intestinal.

7.2.4. Desarrollo de la microbiota intestinal.

Las transformaciones más dramáticas e influyentes en la composición del microbioma intestinal ocurren durante los primeros años de vida. Aunque existen algunas evidencias que sugieren que los microbios se adquieren intraútero, la mayoría

de las adquisiciones microbianas comienzan en el momento del nacimiento, cuando el intestino del recién nacido se coloniza con microbios procedentes de la vagina de la madre. En contraste, los intestinos de los bebés nacidos por cesárea se colonizan con las bacterias cutáneas de sus madres.

El modo de alimentación también está vinculado a diferencias en la composición del microbioma, ya que la alimentación con fórmula se asocia con una disminución de la abundancia de Bifidobacterias en comparación con los bebés amamantados. El bebé continúa adquiriendo microbios tanto del entorno como de diferentes sitios del cuerpo de la madre; interesantemente, los microbios adquiridos de la madre son más persistentes y mejor adaptados al intestino del bebé.⁵ El desarrollo temprano del microbioma intestinal es crucial para educar tanto la respuesta inmunológica mucosa como la sistémica. Las perturbaciones en las interacciones huésped-microbio durante la maduración del sistema inmunológico, como la exposición a antibióticos en la infancia, se asocian con un mayor riesgo de condiciones como el asma, la diabetes tipo I y la obesidad en etapas posteriores de la vida.

La composición y función del microbioma intestinal continúa cambiando a lo largo de la vida. A los 3 años de edad, el microbioma de un individuo se asemeja más o menos al de un adulto, aunque el microbioma intestinal de la preadolescencia está enriquecido en funciones como la síntesis de vitaminas que respaldan el desarrollo.⁵ En general, la membresía microbiana y la diversidad funcional aumentan con la edad, aunque los adultos mayores que viven en instalaciones de cuidado a largo plazo a menudo tienen microbiomas intestinales distintos y menos diversos que aquellos que viven en la comunidad.

7.2.5. Cambios en la composición a lo largo de la vida.

El microbioma intestinal (el conjunto de microorganismos en el tracto gastrointestinal) es relativamente estable durante la edad adulta temprana, con cambios que surgen después de aproximadamente 65 años de edad en la llamada disbiosis de la microbiota asociada a la edad.⁵ Aunque las características específicas de la disbiosis asociada a la edad difieren entre los estudios, estos cambios tienden a caracterizarse por un enriquecimiento de bacterias proinflamatorias y patobiontes y una disminución simultánea de bacterias comensales supuestamente beneficiosas, como las que producen ácidos grasos de cadena corta. (SCFA).

No está claro si estos cambios en el microbioma son consecuencia de los mecanismos del envejecimiento del huésped (p. ej., senescencia celular) o están relacionados con cambios en el estilo de vida asociados con el envejecimiento (p. ej.,

uso de medicamentos, reducción de la actividad física, cambios en la dieta o alteraciones en el sueño o los ritmos circadianos). Sin embargo, un creciente cuerpo de literatura muestra que el microbioma intestinal puede afectar la inmunidad y el metabolismo del huésped y, en consecuencia, influir en la susceptibilidad a patologías asociadas a la edad, incluidas infecciones, cáncer y enfermedades neurodegenerativas.

7.2.6. Principales metabolitos de la microbiota intestinal.

Las interacciones entre los seres humanos y sus microbios intestinales son bidireccionales: se produce una señalización recíproca entre la microbiota intestinal y el sistema inmunológico, el tracto gastrointestinal e incluso el sistema nervioso. Como resultado, sería imprudente pensar únicamente en términos de causa y efecto, ya que los cambios en el microbioma intestinal asociados con un estado de enfermedad pueden perpetuar aún más ese estado de enfermedad. Los mecanismos por los cuales los mediadores microbianos influyen en la fisiología del huésped son objeto de un área activa de estudio.⁵

Dentro de los principales metabolitos de la microbiota están: Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), los principales metabolitos generados a partir de la fermentación microbiana intestinal de la fibra dietética insoluble, pueden activar directamente los receptores acoplados a proteínas G (GPCR), inhibir las histonas desacetilasas (HDAC) y servir como sustratos energéticos para conectar los patrones dietéticos y la microbiota intestinal, mejorando así la salud intestinal.¹²

El metabolismo del triptófano por la microbiota intestinal produce también varias moléculas bioactivas, como el ácido indolacético y el ácido indolpropiónico, que actúan como ligandos para el receptor de hidrocarburos aromáticos (AhR) y la triptamina, que es un ligando del receptor de serotonina. Se ha descubierto que los ligandos de AhR derivados de la microbiota son protectores contra la inflamación, tanto en la periferia como en el sistema nervioso central (SNC), lo que sugiere un papel para ellos en enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la esclerosis múltiple y trastornos neuropsiquiátricos.

Otro metabolito clave es el indol, derivado del metabolismo de los aminoácidos por bacterias como los lactobacilos y los bifidobacterias. El indol puede tener efectos protectores contra el cáncer colorrectal al modular la actividad de los receptores de ácido araquidónico y promover la apoptosis de las células cancerosas. Además, la microbiota intestinal produce vitaminas, como la vitamina K y algunas vitaminas B, que son fundamentales para diversas funciones metabólicas y de coagulación sanguínea.

Los metabolitos derivados del metabolismo de los polifenoles, como los fenoles y ácidos fenólicos, también tienen efectos antioxidantes y antiinflamatorios que pueden contribuir a la salud intestinal.

La microbiota intestinal descompone los polisacáridos no digeridos en monosacáridos y las fibras dietéticas en AGCC mediante la utilización de una variedad de enzimas, las cuales proporcionan apoyo energético a las células huésped. En particular, los ácidos grasos de cadena corta ejercen múltiples beneficios en la regulación del metabolismo y del sistema inmunológico, y podrían surgir como un potencial agente terapéutico contra diversas enfermedades. Además de ser la principal fuente de energía para los colonocitos del huésped, los SCFA tienen funciones farmacológicas y fisiológicas distintivas, como promover la motilidad del colon, proteger la barrera de la mucosa intestinal, alterar el metabolismo de los carbohidratos y lípidos, participar en la regulación inmune.¹³

Dependiendo de la cantidad de fibra dietética ingerida, se producen aproximadamente entre 500 y 600 mmol de AGCC en el colon al día. Entre todos los productos metabólicos de la fermentación de carbohidratos por la microbiota, el ácido acético (C2), el ácido propiónico (C3) y el ácido butírico (C4) son los SCFA más abundantes en el tracto intestinal. El ácido acético es una fuente importante de energía del huésped y proporciona aproximadamente el 10% de la energía total diaria del cuerpo.¹⁴ El ácido butírico como principal fuente de energía para complementar las células epiteliales juega un papel crucial en la función de la barrera intestinal; y es el principal sustrato metabólico de la microbiota gastrointestinal, proporcionando al menos el 60-70% de sus requerimientos energéticos para su proliferación.

7.2.7. Microbioma

Especificar la definición del microbioma humano se ha complicado por la confusión sobre la terminología: por ejemplo, “microbiota” (los taxones microbianos asociados con los humanos) y “microbioma” (el catálogo de estos microbios y sus genes) a menudo se usan indistintamente. Sin embargo, de manera más fundamental, nuevos hallazgos nos están llevando a cuestionar los conceptos que son centrales para establecer la definición del microbioma humano, como la estabilidad del microbioma de un individuo, la definición de las OTU (Unidades Taxonómicas Operativas) que componen la microbiota. y si una persona tiene un microbioma o muchos.¹⁵

El consorcio Meta-HIT informó sobre un catálogo de genes de 3,3 millones de genes no redundantes solo en el microbioma intestinal humano, en comparación con

los aproximadamente 22.000 genes presentes en todo el genoma humano. De manera similar, la diversidad entre el microbioma de los individuos es inmensa en comparación con la variación genómica: los humanos individuales son aproximadamente un 99,9% idénticos entre sí en términos de su genoma huésped, pero pueden ser entre un 80% y un 90% diferentes entre sí en términos del microbioma de su mano o intestino.

7.3.CAPÍTULO III: Epidemiología

La epidemiología de la disbiosis intestinal busca comprender la prevalencia, los factores de riesgo y las consecuencias clínicas de este desequilibrio microbiano en diferentes poblaciones. A lo largo de los últimos años, numerosos estudios han vinculado la disbiosis intestinal con afecciones crónicas como enfermedades inflamatorias del intestino, síndrome del intestino irritable, obesidad, diabetes tipo 2 y trastornos del estado de ánimo.

Además, factores ambientales, dietéticos, genéticos y el uso de antibióticos han sido identificados como determinantes clave en la alteración de la microbiota intestinal. Este campo de investigación no solo revela la importancia de la microbiota para la homeostasis y el bienestar general, sino que también impulsa el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y preventivas basadas en la modulación del microbioma. La creciente incidencia de condiciones asociadas con la disbiosis subraya la necesidad de una comprensión más profunda de su epidemiología para mejorar la salud pública y la gestión clínica de estas enfermedades.

La investigación en la epidemiología de la disbiosis intestinal se centra en la identificación y caracterización de patrones específicos de alteración microbiana que están asociados con diversas patologías. Estudios longitudinales y transversales han demostrado que la diversidad y la estabilidad de la microbiota intestinal son indicadores cruciales de salud, y su alteración puede desencadenar procesos inflamatorios y metabólicos adversos.

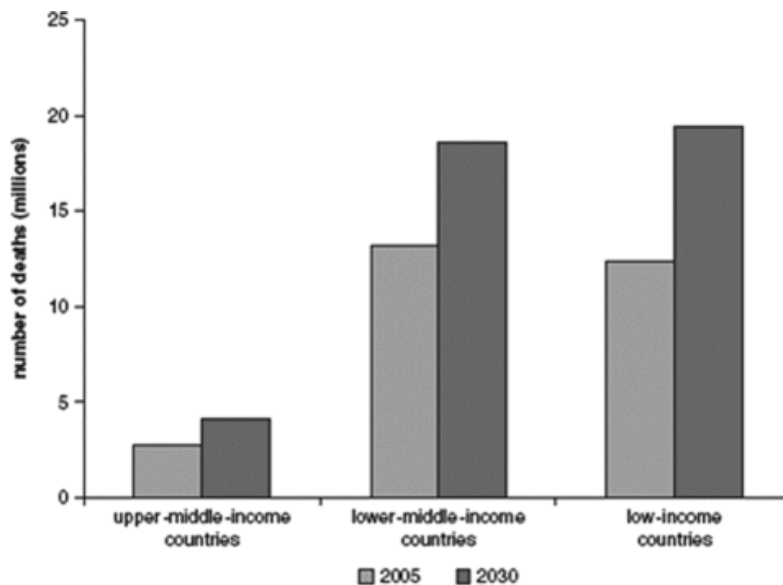
Además, factores como la dieta occidentalizada, rica en grasas y azúcares, el estrés, el envejecimiento y la exposición a xenobióticos, incluyendo antibióticos y otros medicamentos, han sido correlacionados con cambios perjudiciales en la composición microbiana. Estas perturbaciones pueden llevar a una menor producción de metabolitos beneficiosos como los ácidos grasos de cadena corta y a un incremento de compuestos proinflamatorios, favoreciendo un estado proinflamatorio crónico que es la base de muchas enfermedades modernas.

7.3.1. Prevalencia de enfermedades crónicas

Las enfermedades crónicas son una grave amenaza para la salud y la longevidad en los países en desarrollo. En todos los países, excepto en los más pobres, las muertes y discapacidades causadas por enfermedades crónicas superan ahora a las causadas por enfermedades transmisibles: representan el 49%, en comparación con aproximadamente el 40% de las enfermedades transmisibles y el 11% de las lesiones.

El predominio de las enfermedades crónicas en los países en desarrollo no es bien reconocido tanto entre los expertos como entre los no expertos en salud porque estas dolencias a menudo son menos visibles que las enfermedades transmisibles, progresan lentamente y están infradiagnosticadas.¹⁶ La OMS proyecta aumentos en las muertes y enfermedades debidas a enfermedades crónicas en los países de ingresos bajos y medianos hasta 2030.

Figura 4: Proyección de muertes por enfermedad crónica de 2005 a 2030



Fuente: Airhihenbuwa et al 2018.

Según estudios 15-20 % de pacientes con enfermedades crónicas desarrollarán algún grado de disbiosis intestinal durante su enfermedad muchos de ellos no son diagnosticados debido a la falta de métodos accesibles, para diagnosticar disbiosis y poder tener un dato exacto acerca de la prevalencia de disbiosis en el mundo sin embargo el hecho de que no pueda medirse adecuadamente no significa que no exista, por lo que a continuación se presenta datos epidemiológicos acerca de las principales

enfermedades crónicas relacionadas con disbiosis intestinal para darnos una idea de la magnitud del problema.

Las enfermedades intestinales inflamatorias son enfermedades estrechamente ligadas a disbiosis intestinal dentro de ellas la enfermedad inflamatoria intestinal como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa, la cual, en occidente, se ha observado un aumento en la incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en los últimos 50 años. La incidencia anual de la enfermedad de Crohn (EC) es más alta en Norteamérica, especialmente en Canadá y el norte de Estados Unidos, mientras que la colitis ulcerosa (CU) es más común en Europa, con cifras más altas en países del sur como España y Grecia.

En Latinoamérica existen pocos estudios epidemiológicos en EII. Recientemente se publicó una revisión sistemática donde se describe que la carga de la EII en la región parece ser importante. A pesar de las pocas publicaciones, algunos estudios han reportado un crecimiento en la frecuencia tanto de EC como de CU, a pesar de su baja incidencia. En una región de Brasil se describió un aumento del número de casos de EII desde 1.53 casos/100000 habitantes a 12.8 casos/100000 en 25 años. En este estudio hubo un predominio de pacientes con CU sobre EC, menores de 40 años, con mestizaje racial y bajo nivel de ingreso económico.

Las enfermedades autoinmunes también se han ligado a la disbiosis intestinal Según la OMS en el mundo, en 2019, había aproximadamente 18 millones de personas diagnosticadas con artritis reumatoide. Esta enfermedad afecta predominantemente a mujeres, representando alrededor del 70% de los casos, y a personas mayores de 55 años en un 55% de los casos. La artritis reumatoide puede causar síntomas moderados o graves en alrededor de 13 millones de personas, pero muchos de estos síntomas podrían aliviarse con rehabilitación. En Latinoamérica, la prevalencia se ha estimado entre 0.2 y 0.5% en población mayor de 16 años.

Según la OMS otras enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple. Se calcula que más de 1,8 millones de personas padecen esclerosis múltiple en todo el mundo. Pueden verse afectadas por la enfermedad personas de todas las edades, aunque es más común que se produzca en jóvenes adultos y en mujeres. Otra enfermedad autoinmune como el Lupus tiene una incidencia mundial de 5 por 100 mil habitantes al año en promedio, esto es relativo dependiendo de la zona, pero en promedio Mundial la prevalencia mundial es de 50 a 100 por 100 mil habitantes al año y en países como Perú la prevalencia está alrededor de 50 por 100 mil habitantes al año.

Las enfermedades como diabetes y obesidad, se han estudiado porque existe evidencia probada que tienen relación con la disbiosis intestinal. La prevalencia mundial de la diabetes mellitus y obesidad ha experimentado un aumento significativo en las últimas décadas. En 1985, se estimaba que había alrededor de 30 millones de casos, pero para el año 2000, esta cifra se había incrementado a unos 177 millones de personas afectadas, lo que representa un aumento de más de cinco veces en solo quince años. Proyecciones basadas en datos de la Federación Internacional de Diabetes (FID) sugieren que para el año 2030, la cifra podría alcanzar los 438 millones de casos a nivel mundial.

En Latinoamérica, se estima que alrededor de 24.1 millones de personas, aproximadamente el 8% de la población adulta, padecen diabetes. Se espera que esta cifra aumente en un 60% para el año 2035. Además, se sabe que otros 22.4 millones de personas, que representan aproximadamente el 7.4% de la población adulta, tienen tolerancia anormal a la glucosa, lo que indica un riesgo elevado de desarrollar diabetes en el futuro. En Guatemala el 8% de la población tiene diabetes y se desconoce el porcentaje no diagnosticado y en pre-diabetes; además el país tiene índices de obesidad, sobrepeso y sedentarismo altos, situación que predispone a la aparición de la enfermedad.

7.3.2. Factores de riesgo asociados a disbiosis intestinal.

Los factores de riesgo asociados a la disbiosis intestinal son diversos y abarcan desde influencias dietéticas hasta factores ambientales y genéticos. Una dieta rica en grasas y azúcares y pobre en fibra puede alterar significativamente la composición de la microbiota intestinal, favoreciendo el crecimiento de microorganismos patógenos en detrimento de los beneficiosos. El uso prolongado o inadecuado de antibióticos es otro factor crítico, ya que estos medicamentos no solo eliminan las bacterias dañinas, sino también las beneficiosas, causando un desequilibrio microbiano.

7.3.2.1. Edad

Varios estudios han demostrado que el tracto gastrointestinal y la microbiota residente son susceptibles al deterioro funcional progresivo asociado con el envejecimiento y con enfermedades neurológicas como el accidente cerebrovascular. Como se señaló anteriormente, el proceso de envejecimiento humano está asociado con una disminución gradual de la función en prácticamente todos los órganos del cuerpo. Sin embargo, por el contrario, los organismos bacterianos en el intestino no envejecen per se y, por lo tanto, podría ser inesperado que sigan la trayectoria típica de deterioro fisiológico observado en otras partes del cuerpo.

Al menos dos estudios iniciales en esta área han documentado que la edad avanzada se asocia con cambios tanto en la composición como en la estabilidad de la microbiota intestinal. Biagi et al. informaron que un grupo de centenarios del norte de Italia mostraba una baja diversidad de especies en comparación con los adultos más jóvenes (~ 30 años de edad). También observaron cambios específicos dentro de los subgrupos de Firmicutes (uno de los dos filos dominantes que se encuentran comúnmente en el intestino) y un enriquecimiento de Proteobacteria, un grupo que contiene muchas bacterias oportunistas que pueden superar a las bacterias comensales e inducir patología.¹⁸

7.3.2.2. Sexo

Las mujeres muestran niveles más altos de diversidad y riqueza funcional en su microbiota que los hombres y una disminución en la abundancia de las especies de Bacteroides y Prevotella. Aunque las implicaciones de estas diferencias aún no están claras, los estudios en animales han proporcionado algunas pistas. La colonización con bacterias comensales evita el desarrollo de la diabetes en ratones machos predispuestos a desarrollar diabetes tipo 1, pero no en hembras. Este efecto protector depende de la actividad del receptor de andrógenos y puede transferirse a ratones hembra mediante el trasplante de microbios intestinales de machos adultos a hembras inmaduras sin embargo continua bajo investigación.

Además de las diferencias observadas entre los géneros, diversos estudios sugieren que las hormonas sexuales juegan un papel crucial en la modulación de la microbiota intestinal. Los estrógenos y andrógenos pueden influir en la composición y función microbiana, impactando indirectamente la salud metabólica e inmune. En particular, se ha observado que las fluctuaciones hormonales durante el ciclo menstrual, el embarazo y la menopausia pueden inducir cambios temporales en la microbiota de las mujeres.

Asimismo, los tratamientos hormonales, como la terapia de reemplazo hormonal en la menopausia, también pueden alterar la microbiota intestinal. Estas interacciones complejas entre hormonas sexuales y microbiota subrayan la necesidad de considerar el contexto hormonal al estudiar y tratar disbiosis y otras enfermedades relacionadas. La comprensión de estas dinámicas podría abrir nuevas vías para terapias personalizadas basadas en el género y el estado hormonal, mejorando la eficacia de las intervenciones en la microbiota intestinal.

7.3.2.3. Dieta

El microbioma intestinal se moldea en parte por hábitos dietéticos a largo plazo, pero los cambios dietéticos a corto plazo también pueden provocar desplazamientos rápidos pero reversibles en el microbioma intestinal. Esto puede ayudar a explicar el empeoramiento intermitente de los síntomas observado en enfermedades gastrointestinales asociadas con alteraciones en el microbioma intestinal. De entre los componentes dietéticos, los carbohidratos accesibles para la microbiota (MACs, por sus siglas en inglés) presentes en la fibra son fundamentales como fuente de nutrientes para los microbios intestinales. Al fermentar MACs, los microbios generan ácidos grasos de cadena corta (SCFAs), que pueden contribuir a reducir la inflamación.⁵

La dieta occidental tiene una baja presencia de MACs y se ha vinculado con el riesgo de enfermedades relacionadas con la inflamación y el metabolismo. Una baja ingesta de fibra dietética lleva a una mayor dependencia de los microbios intestinales en el epitelio y el moco del huésped, lo que provoca la alteración de la barrera epitelial y una mayor susceptibilidad a la inflamación. Un efecto similar se observa con una dieta alta en proteínas, lo que resulta en una mayor densidad microbiana y un mayor potencial del microbioma para causar colitis.

Además de los macronutrientes dietéticos, aditivos como emulsionantes y sustitutos como edulcorantes artificiales también pueden tener efectos perjudiciales en la microbiota intestinal y aumentar la propensión a trastornos metabólicos e inflamatorios. El consumo excesivo de carne roja se ha relacionado con hiperfosfatemia, disfunción renal y cáncer, mientras que la reducción de la ingesta de frutas y verduras se ha asociado con cambios en el microbioma, una peor resiliencia fisiológica y una salud cardiovascular adversa.¹⁹

7.3.2.4. Cambios demográficos

La distribución de la microbiota en distintas regiones geográficas resulta de la combinación de factores culturales, dietéticos y ambientales. Por ejemplo, la composición microbiana en individuos que viven en Estados Unidos y Europa es distintiva y menos variada en comparación con aquellos que residen en entornos no occidentales y no urbanos, como en áreas rurales de Malawi, Tanzania, Burkina Faso o la región del Amazonas. Específicamente, las personas en entornos no urbanos tienen una mayor proporción del género *Prevotella* y una menor proporción de *Bacteroides*. En las culturas occidentales, el microbioma intestinal expresa más enzimas capaces de descomponer aminoácidos y azúcares simples, reflejando la

influencia del contenido alto en proteínas y carbohidratos simples de la dieta occidental.⁵

Por el contrario, el microbioma intestinal asociado con culturas tradicionales expresa más enzimas especializadas en descomponer almidón, ya que estas dietas incluyen predominantemente alimentos básicos ricos en almidón como maíz y mandioca. La variabilidad geográfica en la composición de la microbiota intestinal destaca la profunda conexión entre el entorno, la dieta y la diversidad microbiana. En las regiones rurales y no occidentales, la dieta es rica en fibra y alimentos fermentados, lo que promueve una microbiota diversa y robusta.

Este tipo de alimentación favorece el crecimiento de bacterias que producen ácidos grasos de cadena corta, como el butirato, que tienen efectos beneficiosos sobre la salud intestinal y sistémica. Por el contrario, las dietas occidentales, caracterizadas por un alto contenido de grasas, azúcares y proteínas animales, fomentan un perfil microbiano menos diverso y más propenso a la inflamación y enfermedades metabólicas. Estas diferencias dietéticas y ambientales se reflejan en la prevalencia de diversas enfermedades crónicas, como obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedades inflamatorias del intestino, que son más comunes en los países occidentales.

Además, la exposición a distintos factores ambientales, como los contaminantes, el uso de antibióticos y otros medicamentos, y los niveles de higiene, también juega un papel crucial en la configuración de la microbiota intestinal. En entornos no occidentales, la mayor exposición a una diversidad de microorganismos desde una edad temprana puede contribuir a una microbiota más equilibrada y resistente. Sin embargo, la transición hacia un estilo de vida más occidentalizado en estas regiones está asociado con cambios negativos en la composición microbiana, lo que subraya la importancia de preservar prácticas dietéticas y culturales tradicionales para mantener una microbiota saludable.

7.3.2.5. Uso inadecuado de medicamentos

Los antibióticos reducen significativamente la diversidad microbiana y parecen tener sus efectos más profundos durante la primera etapa de la vida al afectar la maduración del microbioma intestinal. Incluso niveles subterapéuticos de antibióticos en la primera etapa de la vida se encontraron vinculados con un aumento en la adiposidad más tarde en la vida. De manera similar, en un modelo porcino, la exposición a antibióticos en la primera etapa de la vida modificó el microbioma intestinal, alterando la regulación de la glucosa y resultando en cambios duraderos en la señalización de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) y en el desarrollo pancreático.

La composición del microbioma intestinal en niños pequeños que han recibido múltiples cursos de antibióticos es menos diversa que la de niños no tratados y el uso temprano de antibióticos está asociado con una maduración retardada del microbioma y cambios duraderos tanto en la composición como en la funcionalidad del microbioma. Además, el uso de antibióticos en el período periparto puede provocar cambios persistentes en el microbioma intestinal y aumentar la susceptibilidad a la inflamación en la descendencia; estas observaciones respaldan la asociación observada entre el uso temprano de antibióticos y un mayor riesgo de enfermedad de Crohn.

Una variedad de otros tipos de medicamentos, como inhibidores de la bomba de protones (PPIs), laxantes, estatinas, hormonas, benzodiacepinas, antidepresivos, AINEs y antihistamínicos, entre otros, están asociados con cambios en la composición del microbioma intestinal. La metformina, comúnmente utilizada para tratar la diabetes tipo 2 y la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), está asociada con cambios significativos en el microbioma intestinal, y estos cambios son en parte responsables de la mejora relacionada con la metformina en el metabolismo de la glucosa. Los PPIs, que se encuentran entre los 10 medicamentos más utilizados en el mundo, están asociados con niveles reducidos de riqueza bacteriana.²¹

7.3.2.6. Ambiente

El hecho de que varios xenobióticos puedan desencadenar toxicidad en el microbioma intestinal sugiere una subestimación de los efectos tóxicos de sustancias químicas específicas. Por un lado, la inducción de toxicidad del microbioma intestinal puede considerarse un nuevo mecanismo potencial mediante el cual sustancias químicas tóxicas conocidas (p. ej., metales pesados, pesticidas) provocan o exacerban enfermedades humanas. Por otro lado, es necesario reconsiderar los efectos sobre la salud y la ingesta diaria aceptable (IDA) de sustancias químicas ampliamente utilizadas, como los aditivos alimentarios, en el contexto de su contribución a la toxicidad del microbioma intestinal. El impacto de los xenobióticos en el microbioma intestinal humano puede ser directo o indirecto. El microbioma intestinal humano codifica enzimas metabólicas más diversas, lo que amplía enormemente el repertorio de reacciones bioquímicas dentro del cuerpo humano.²²

Los contactos en el hogar también pueden influir en la composición de la microbiota; las personas que comparten el mismo hogar tienden a tener microbiotas cutáneas similares y, curiosamente, la presencia de mascotas en el hogar aumenta significativamente el intercambio de microbiota cutánea entre los miembros del hogar. Es importante destacar que ninguno de los factores individuales mencionados existe de manera aislada y, de hecho, la presión selectiva sobre la estructura microbiana

puede estar determinada por las interrelaciones entre muchos de ellos; esto se demuestra en dos estudios con ratones que tienen antecedentes genéticos diversos o con una mutación única en el gen FUT2, en los cuales la influencia genética en el microbioma intestinal fue superada por factores dietéticos.⁵

7.3.2.7. Malos hábitos

Hábitos como fumar o consumir alcohol, así como el estrés psicológico, se han asociado con cambios en la composición de la microbiota intestinal, aunque es prematuro concluir que estos cambios contribuyen directamente a los efectos perjudiciales del estrés o el alcohol. Los efectos adversos del tabaquismo en la diversidad microbiana pueden inferirse de manera indirecta por el aumento de diversidad observado después de dejar de fumar.

El estilo de vida sedentario está estrechamente ligado a la obesidad la cual hoy sabemos que los microbios intestinales podrían afectar la obesidad, existen al menos cuatro mecanismos relacionados con el microbioma que probablemente contribuyen a la obesidad, incluida la recolección de calorías/metabolismo energético, la función de la barrera intestinal y los efectos inflamatorios sobre la adipogénesis, la saciedad y la insulina. resistencia y señalización alterada de ácidos biliares. Además algunos de los sujetos obesos también padecen alteraciones del metabolismo de la glucosa o síndrome metabólico.¹⁹

Los niveles bajos de *Bifidobacterium*, un grupo bacteriano clave, están notablemente relacionados con la obesidad, particularmente en los niños. Además, un microbioma intestinal dominado en gran medida por Firmicutes mostró una metilación alterada en promotores de genes relacionados con la obesidad y las enfermedades cardiovasculares. Algunas especies bacterianas, como *Lactobacillus* spp, pueden ser obesogénicas o antiobesogénicas, según la cepa específica; otros tienen el potencial de aliviar las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad.

7.3.3. Subdiagnóstico y diagnósticos erróneos.

En la evolución de la investigación, se destaca la complejidad en el diagnóstico de la disbiosis intestinal. A medida que se profundiza en la comprensión del microbioma humano, la falta de claridad persiste en los mecanismos mediante los cuales la disbiosis podría desencadenar enfermedades. Esta incertidumbre se ve exacerbada por las diversas definiciones que la disbiosis ha adquirido en la literatura médica, generando un desafío sustancial en su identificación y manejo clínico. Lo que complica la estandarización del diagnóstico de la disbiosis, planteando la necesidad

de enfoques más precisos y consensuados para evaluar y abordar este desequilibrio microbiano en el contexto clínico.

Actualmente muchos pacientes pueden estar subdiagnosticados o diagnosticados incorrectamente en relación con la disbiosis intestinal. Esto puede ocurrir por varias razones. En primer lugar, la falta de conocimiento entre los médicos sobre los conceptos más recientes relacionados con la disbiosis intestinal y el microbioma humano dificulta el reconocimiento y diagnóstico adecuado de este trastorno. Además, los síntomas asociados con la disbiosis intestinal, como el malestar abdominal, cambios en los hábitos intestinales y fatiga, pueden ser inespecíficos y superponerse con otras condiciones gastrointestinales.

Las pruebas utilizadas para diagnosticar la disbiosis intestinal también pueden tener limitaciones, como la falta de sensibilidad o especificidad, lo que puede resultar en falsos negativos o falsos positivos. Además, en algunos casos, los médicos pueden centrarse en tratar los síntomas de los pacientes en lugar de abordar la causa subyacente, lo que puede llevar a un diagnóstico incorrecto o subdiagnóstico de la disbiosis intestinal, lo que ha llevado a sobrediagnosticar de manera inadecuada trastornos como “síndrome de intestino irritable” o “colitis” sin mayor evidencia clínica ni diagnóstica

Para abordar estos desafíos y mejorar el diagnóstico de la disbiosis intestinal, es importante que los médicos se mantengan actualizados sobre las investigaciones más recientes en el campo de la microbiota intestinal, utilicen pruebas de diagnóstico adecuadas y consideren la posibilidad de disbiosis en pacientes con síntomas gastrointestinales inexplicados. Además, se necesitan esfuerzos continuos para educar a los profesionales de la salud y concienciar sobre la importancia de la salud intestinal en general.

7.3.4. Relación causal entre disbiosis y enfermedad crónica.

La prevalencia de muchas enfermedades crónicas ha aumentado en las últimas décadas. Se ha postulado que la disbiosis impulsada por factores ambientales como el uso de antibióticos está cambiando el microbioma de manera que aumenta la inflamación y la aparición de enfermedades crónicas. La disbiosis se puede definir mediante la pérdida o ganancia de bacterias que promueven la salud o la enfermedad, respectivamente

Diversos estudios han evidenciado la relación que existe entre disbiosis intestinal y enfermedades crónicas; en un estudio realizado por Lamont y colaboradores sobre disbiosis intestinal para un grupo de enfermedades crónicas los

individuos mostraron una asociación estadísticamente significativa con los antibióticos en el último año en comparación con sus homólogos sanos. También hubo una asociación estadísticamente significativa entre el uso de antibióticos y la composición de la microbiota intestinal. Además, cada estado patológico se asoció con una pérdida de diversidad microbiana en el intestino. Tres géneros, Bacteroides, Prevotella y Ruminococcus, fueron los taxones disbióticos más comunes en términos de enriquecimiento o agotamiento en poblaciones de enfermedades y fue impulsado en parte por la diversidad de unidades taxonómicas operativas (OTU) dentro de estos géneros.

Los resultados del análisis transversal sugieren que la pérdida de diversidad microbiana provocada por los antibióticos y por otros factores ambientales puede aumentar el riesgo de enfermedades crónicas. Sin embargo, se necesitan estudios longitudinales para confirmar el efecto causal de la pérdida de diversidad en el riesgo de enfermedades crónicas.

La disbiosis puede contribuir a la aparición de enfermedades crónicas de una de tres formas generales. En primer lugar, los patógenos y sus funciones pueden adquirirse o crecer excesivamente de manera oportunista para promover la enfermedad, lo que se denomina disbiosis de ganancia de función. La disbiosis de ganancia de función conduce a enfermedades infecciosas como el cólera o la faringitis estreptocócica, pero también puede provocar inflamación crónica. En segundo lugar, las bacterias protectoras de la salud y sus funciones pueden perderse o suprimirse, lo que luego promueve la aparición de enfermedades, denominada disbiosis por pérdida de función.

La disbiosis por pérdida de función se ha relacionado con enfermedades crónicas como EII, USD, obesidad y otras finalmente, puede ser necesaria alguna combinación de disbiosis de pérdida y ganancia de función para el inicio de la enfermedad, como ocurre con la infección recurrente por Clostridium difficile. Para el grupo de enfermedades crónicas, la diabetes, la enfermedad renal, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares, existe una asociación estadísticamente significativa con el uso de antibióticos y la pérdida de diversidad microbiana.

Además, varios de los taxones disbióticos se comparten entre diferentes estados patológicos, lo que sugiere que existen algunas asociaciones disbióticas comunes para estas enfermedades. Sin embargo, como los datos actuales representan un análisis retrospectivo de datos de un único momento, se requieren estudios clínicos longitudinales prospectivos para comprender los mecanismos subyacentes entre los antibióticos, la pérdida de función, la disbiosis y la aparición de enfermedades crónicas.

7.4. CAPÍTULO IV: Fisiopatología de la disbiosis.

La fisiopatología de la disbiosis intestinal se centra en los mecanismos mediante los cuales un desequilibrio en la microbiota intestinal contribuye al desarrollo y progresión de diversas enfermedades. La disbiosis se caracteriza por una alteración en la composición, diversidad y funcionalidad de los microorganismos que habitan en el intestino, lo que puede llevar a cambios significativos en la fisiología del huésped.

Cuando se produce disbiosis, hay un aumento de bacterias patógenas y una disminución de bacterias beneficiosas, lo que puede alterar la producción de metabolitos esenciales como los ácidos grasos de cadena corta, cruciales para la salud intestinal. Esta alteración puede comprometer la integridad de la barrera intestinal, permitiendo la translocación de bacterias y toxinas al torrente sanguíneo, lo que desencadena una respuesta inflamatoria sistémica.

En resumen, la disbiosis intestinal es un factor clave en la fisiopatología de muchas enfermedades, afectando la salud a través de mecanismos complejos que involucran la alteración de la barrera intestinal, la modulación del sistema inmunológico, el metabolismo y el eje intestino-cerebro. Comprender estos mecanismos es crucial para desarrollar estrategias terapéuticas efectivas que restauren el equilibrio microbiano y mejoren la salud global.

7.4.1. Pérdida de la diversidad microbiana en el intestino.

La riqueza y uniformidad de especies es clave para la resiliencia de la comunidad microbiana intestinal. El microbioma intestinal con comunidades ricas en especies es menos susceptible a la perturbación y el estrés porque diferentes especies están especializadas en cada recurso. Además, la alta riqueza de especies permite que especies alternativas con funciones similares llenen un nicho y mantengan la diversidad cuando la especie original se ve comprometida. La diversidad del ecosistema microbiano intestinal puede verse comprometida por factores ambientales (p. ej., antibióticos), lo que lo hace menos resistente y más susceptible a la invasión de patógenos.

Además de los factores ambientales, el estilo de vida y la dieta también desempeñan un papel fundamental en la modulación de la diversidad microbiana intestinal. Por ejemplo, las dietas ricas en fibra promueven la diversidad microbiana al proporcionar una amplia gama de sustratos para diferentes tipos de bacterias. Por otro lado, los hábitos alimenticios pobres, caracterizados por alimentos altamente

procesados y bajos en fibra, pueden reducir la diversidad microbiana y promover la dominancia de ciertas especies, lo que aumenta la vulnerabilidad del microbioma intestinal a la disbiosis y la colonización por patógenos.

7.4.2. Cambios en la distribución de la microbiota

La primera parte del intestino delgado (el duodeno) no es un entorno favorable para el desarrollo de la microbiota. La cantidad de bacterias en el intestino delgado aumenta gradualmente. En el yeyuno están presentes principalmente Bacteroides, Lactobacillus y Streptococcus . En el íleon, el número de organismos aumenta a y se componen principalmente de Bacteroides, Clostridium, Enterococcus, Lactobacillus, Veillonella y Enterobacteriaceae.

El intestino grueso es el reservorio más rico de microorganismos intestinales: la masa de bacterias en el intestino es de 1,5 a 2 kg. En el intestino grueso, la mayoría de las bacterias son estrictamente anaeróbicas (Bacteroides, Clostridium , Ruminococcus, Fusobacterium , Butyrivibrio , Peptostreptococcus, Eubacterium y Bifidobacterium), aeróbicas y relativamente aeróbicas (gramnegativas de la familia Enterobacteriaceae, grampositivas de la familia Lactobacillus, Enterococcus y Streptococcus) e incluye pequeñas cantidades de hongos, virus y arqueas.¹¹

El crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado es un trastorno que se ha estudiado ampliamente en los últimos años se ha denominado SIBO se puede definir como la presencia de bacterias específicas del colon en el intestino delgado igual o superior a 10^5 UFC/mL. Las bacterias características del crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado incluyen Streptococcus, Staphylococcus , Bacteroides y Lactobacillus . Entre los patógenos de la familia Enterobacteriaceae , se observa principalmente un aumento en el número de bacterias de los géneros Escherichia , Klebsiella y Proteus . Los problemas gastrointestinales generales como dolor abdominal, hinchazón, gases, diarrea y deposiciones irregulares son los principales síntomas de SIBO.¹¹

Una amplia gama de artículos de investigación confirma el impacto de SIBO en enfermedades gastrointestinales, cardiovasculares, endocrinas, neurológicas, nefrológicas y óseas. A pesar de esto, aún se necesita más investigación para identificar tratamientos efectivos y prevenir el crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado. En el intestino grueso existe el mayor reservorio de microbiota intestinal. El término LIBO (crecimiento excesivo de bacterias en el intestino grueso),

se usa para describir este trastorno sin embargo poco se ha estudiado, y su participación en la disbiosis intestinal no está demostrado.

El crecimiento excesivo de hongos en el intestino delgado es una disbiosis que involucra un exceso de hongos en el intestino delgado. Esta afección se acompaña de trastornos gastrointestinales como los observados en el SIBO (dolor abdominal, gases, hinchazón y diarrea). En el pasado, SIFO se diagnosticaba en pacientes VIH positivos, durante la terapia con esteroides y antibióticos en pacientes con cáncer y en aquellos con diabetes mal controlada. Se debió a una reducción de la inmunidad (anomalías en la quimiotaxis de los neutrófilos, la adhesión y la capacidad intracelular de eliminación de patógenos) que facilitó el crecimiento excesivo de hongos.

Causó infecciones fúngicas sistémicas, incluido el crecimiento excesivo de hongos en el intestino delgado. Las personas con crecimiento excesivo de hongos y comorbilidades como diabetes o aquellas que reciben tratamiento con antibióticos o quimioterapia pueden experimentar síntomas más exacerbados: diarrea acuosa de 8 a 10 veces al día, moco en las heces, urgencia, hinchazón o dolor abdominal intenso. Sin embargo, estudios recientes muestran que SIFO puede afectar a personas sanas e inmunocompetentes y causar molestias gastrointestinales desagradables¹¹

7.4.3. El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado. (SIBO)

El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) está determinado en gran medida por factores intrínsecos y extrínsecos. Los factores intrínsecos más notables los cuales previenen este crecimiento excesivo de bacterias son la secreción de ácido gástrico y de ácido biliar (BA), el movimiento peristáltico del intestino, los mecanismos de defensa intestinal normales, la producción de mucina, péptidos antibacterianos y la prevención de la translocación retrógrada bacteriana desde el intestino inferior al intestino a el intestino superior a través de la válvula ileocecal.

Los factores extrínsecos incluyen la ingesta de nutrientes y la dieta, infecciones bacterianas y virales, medicamentos que alteran la motilidad (procinéticos) y fármacos que modulan la microbiota intestinal, por ejemplo, prebióticos y probióticos, inhibidores de la bomba de protones, bloqueadores H2 y antibióticos.²³ Si cualquiera de estos factores extrínsecos causa un desequilibrio que en los numerosos mecanismos de protección, la microbiota intestinal comensal y patógena puede colonizar de manera desproporcionada y provocar disbiosis.²³

Se ha descubierto que SIBO provoca varias complicaciones en los huéspedes afectados, incluida la destrucción de las microvellosidades y una mayor respuesta inflamatoria epitelial, que a menudo resulta en una absorción deficiente. Las bacterias

responsables de los efectos nocivos del SIBO suelen ser aerobias; sin embargo, en un intestino sano, el intestino delgado alberga principalmente anaerobios facultativos. Este cambio microbiano en pacientes con SIBO conduce a la malabsorción de grasas y a una deficiencia de las vitaminas liposolubles D, E, A y K.

7.4.4. Alteraciones microbianas intestinales y alteración de la motilidad gastrointestinal

Los movimientos peristálticos son de suma importancia para que los alimentos viajen correctamente por el intestino. La peristalsis se genera por una coordinación tanto de la contracción como de la relajación de los músculos lisos circulares y longitudinales de la muscular externa y está regulada por el sistema nervioso entérico (SNE), las células del músculo liso gastrointestinal, las células marcapasos llamadas células intersticiales de Cajal, las células enterocromafines. (CE), así como otros factores. Además de las predisposiciones genéticas específicas del huésped, la dieta y la microbiota son reguladores críticos de la fisiología gastrointestinal. Además, la composición alterada de la microbiota de la luz y la capa mucosa que cubre el epitelio a menudo acompaña a los trastornos gastrointestinales.²³

A medida que se comprenden cada vez más las complejidades de la microbiota intestinal, se ha revelado que la interacción microbio-huésped, incluidas las respuestas inmunes y metabólicas, son factores patológicos extremadamente importantes de los trastornos de la motilidad gastrointestinal. Investigaciones anteriores han demostrado cambios significativos en la microbiota intestinal de pacientes con SII en comparación con la de individuos sanos, lo que puede contribuir significativamente a los hábitos intestinales alterados causados por el tránsito colónico deteriorado.

7.4.5. Alteración en la producción de moco

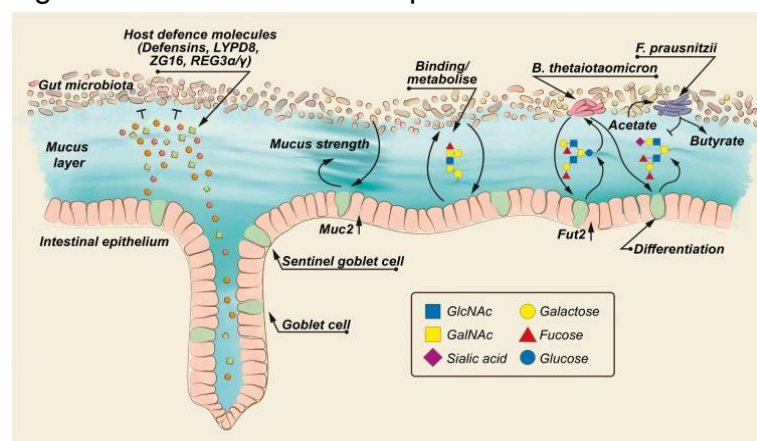
El moco intestinal es producido por células caliciformes y forma una red de glicoproteínas altamente organizada, que consiste principalmente en mucina 2 (MUC2). Durante mucho tiempo se ha considerado que la capa mucosa es un simple lubricante para facilitar el paso de la materia fecal a través del canal intestinal, pero el reciente interés en la microbiota intestinal también ha puesto el moco intestinal en el centro de la investigación. Si bien todavía estamos en los comienzos de la comprensión de la función y la importancia de la capa mucosa, estudios recientes ya han demostrado que su interacción con la microbiota intestinal es más intensa de lo que se pensaba anteriormente.²⁴

La estabilidad de la capa mucosa es esencial para la homeostasis intestinal, donde MUC2 se secreta a un ritmo basal. Esta secreción puede ser influenciada por mediadores como citoquinas, productos microbianos, proteínas autofágicas, especies reactivas de oxígeno y componentes inflamasómicos. Las bacterias comensales y patógenas tienen la capacidad de regular la producción de mucina. En el intestino delgado, la secreción continua de moco crea un flujo hacia la luz que, junto con los agentes antibacterianos secretados por las células de Paneth y los enterocitos del fondo de la cripta, mantiene a los microorganismos alejados de la superficie epitelial.

La estructura de la capa mucosa se ve afectada por la microbiota intestinal. Las bacterias intestinales están separadas del epitelio del huésped por la capa de moco intestinal, que está fortificada con moléculas de defensa del huésped, como defensinas, proteína 8 y proteína 16 y otros. La presencia de microbiota intestinal induce la expresión de los genes que codifican la mucina 2 (Muc2) y el galactósido 2-alfa-L-fucosiltransferasa 2 (Fut2), afectando así la fuerza del moco y la estructura de los glucanos de mucina.

A cambio, esto puede afectar la composición de la microbiota intestinal, ya que bacterias intestinales específicas, como *Bacteroides thetaiotaomicron*, pueden unirse y metabolizar los glucanos de mucina como fuente de energía. La degradación de los glucanos conduce a la producción de metabolitos microbianos, que no solo afectan la diferenciación de las células caliciformes, sino también mediante la alimentación cruzada de la abundancia de otras especies microbianas, por ejemplo *Faecalibacterium prausnitzii*. En consecuencia, la composición de la microbiota intestinal afecta la función del moco a través de la disponibilidad de metabolitos microbianos. ²⁴

Figura 5: Estructura de la capa mucosa



Fuente: Schroeder (2019)

7.4.6. Liberación de toxinas bacterianas.

La toxicidad del microbioma intestinal tiene un perfil de metabolitos bacterianos alterado, lo que influye significativamente en el metabolismo y la fisiología del huésped. En primer lugar, numerosos metabolitos bacterianos actúan como moléculas de señalización uniéndose a receptores y activando diversas cascadas de señalización. Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), incluidos el lipopolisacárido (LPS) y el peptidoglicano, pueden unirse al receptor tipo Toll 4 y al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos, respectivamente; ambos conducen a efectos proinflamatorios.²²

Los metabolitos clásicos de las bacterias intestinales, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y los ácidos biliares también pueden funcionar como moléculas de señalización y unirse a receptores celulares. Específicamente, los AGCC pueden unirse a receptores acoplados a proteína G (GPCR) y los ácidos biliares pueden unirse al GPCR TGR5 y al receptor nuclear farnesoide X (FXR). La activación de vías de señalización está implicada en importantes funciones biológicas.

Por lo tanto, el microbioma intestinal puede contribuir a la salud y las enfermedades humanas al regular las actividades metabólicas involucradas en la producción de SCFA y ácidos biliares. Por ejemplo, los SCFA y los ácidos biliares pueden modular la secreción del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) mediante la unión a GPR43 y TGR5, respectivamente, lo que afecta la secreción de insulina y la homeostasis de la glucosa.

La perturbación en esas actividades bacterianas puede afectar el riesgo de diabetes. Además, los metabolitos del triptófano producidos por bacterias como el ácido indol 3-propiónico y el ácido indol-3-acético regulan las células inmunes intestinales y las funciones de barrera mediante la activación del receptor de aril hidrocarburo (AHR) y el receptor de pregnano X (PXR). La activación de AHR está implicada en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), entre otras enfermedades, y se sugiere que una reducción en el metabolismo bacteriano del triptófano puede contribuir a la EII. En segundo lugar, algunos metabolitos bacterianos están fuertemente asociados con enfermedades y fenotipos específicos.

Las bacterias intestinales pueden convertir los componentes de la dieta colina y L-carnitina en trimetilamina (TMA), que luego se metaboliza en TMAO en el hígado. La OTMA derivada del microbioma intestinal está altamente correlacionada con los riesgos de enfermedades cardiovasculares. Del mismo modo, los productos de la

fermentación de proteínas (p. ej., compuestos N-nitroso, poliaminas) derivados de bacterias intestinales ejercen efectos cancerígenos y promueven el cáncer colorrectal. En tercer lugar, los metabolitos derivados del microbioma desempeñan un papel en las funciones cerebrales a través del eje intestino-cerebro, muchos de los cuales son neurotransmisores o sus precursores (p. ej., serotonina, ácido gamma-aminobutírico).

22

Como se mencionó anteriormente, los metabolitos bacterianos que son neurotransmisores se vieron perturbados por sustancias químicas ambientales como el organofosforado diazinón y la nicotina, lo que puede explicar parcialmente su neurotoxicidad. Además, el microbioma intestinal es una fuente importante de vitaminas y nutrientes beneficiosos, por lo que la reducción de la producción bacteriana de esos metabolitos beneficiosos podría ser perjudicial para la salud humana. En conjunto, estos ejemplos respaldan que la toxicidad del microbioma intestinal puede provocar enfermedades a través de perfiles de metabolitos alterados.

7.4.7. Fisiopatología de la disbiosis asociada a enfermedades crónicas.

7.4.7.1. Pérdida de la barrera intestinal.

La barrera intestinal se caracteriza por un epitelio autorrenovador, organizado en criptas y vellosidades, que incluye tanto células madre como células diferenciadas. Como la barrera epitelial tiene que lidiar con múltiples actividades fisiológicas, requiere diferentes células especializadas, algunas de las cuales son capaces de producir y secretar varias moléculas (como péptidos antimicrobianos, mucinas y hormonas) y otras que son capaces de adsorber agua y nutrientes.

Se sabe que tanto los defectos genéticos como los factores ambientales específicos contribuyen a romper el equilibrio de la barrera intestinal y promover la disbiosis intestinal. En particular, la expresión alterada de genes relacionados con el compromiso celular, los complejos de unión, la producción y secreción de moco, la actividad de las células de Paneth, la detección de patógenos, la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), la respuesta xenobiótica y la secreción de IgA comprometen dramáticamente la integridad de la barrera epitelial intestinal y la función protectora.

De manera similar, los factores ambientales incluidas las infecciones bacterianas; exposición a medicamentos (p. ej., antibióticos) posterior a infecciones por patógenos u otras enfermedades; y el aumento de la ingesta de compuestos ricos en grasas, azúcares y etanol a expensas de frutas y verduras afectan la composición de la microbiota del huésped y las actividades metabólicas, lo que lleva a la pérdida de comensales y al crecimiento excesivo de patógenos.

A continuación, se describen algunos de los mecanismos asociados a la pérdida de la barrera. Las alteraciones en la formación/distribución de los complejos de unión intercelular. Que pueden ocurrir en hombres con susceptibilidades genéticas específicas, así como en respuesta a factores dietéticos e infecciones bacterianas, pueden provocar la ruptura de la barrera epitelial intestinal y la translocación del contenido luminal hacia la lámina. propia, lo que conduce a disbiosis intestinal, respuestas inmunes/inflamatorias incontroladas y, en última instancia, condiciones patológicas.²⁵

El tratamiento con antibióticos influye dramáticamente en la permeabilidad intestinal al comprometer la ecología microbiana del huésped. En particular, los ratones expuestos a antibióticos durante 2 semanas desarrollaron disbiosis mucosa caracterizada por una disminución de la producción de ácidos grasos de cadena corta, como el butirato (conocido por mantener la función de barrera y la integridad), por parte de los comensales. Además, el tratamiento con antibióticos obstaculizó la función de la TJ intestinal y aumentó la permeabilidad intestinal al reducir la expresión de ZO-1, y claudina-1.

Las bacterias mucolíticas (p. ej., *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Ruminococcus gnavus*, *Ruminococcus torques*) representan una clase importante de comensales ya que son capaces de digerir glicanos (de fibras dietéticas) y mucinas a través de enzimas glicosidasas y de producir, a su vez, proteínas de cadena corta. Los ácidos grasos (como el acetato y el butirato) actúan como fuente de energía para los colonocitos y contribuyen a proteger la integridad de la barrera intestinal. Sin embargo, el fino equilibrio entre la reposición de moco mediada por células caliciformes y su degradación por los comensales puede verse afectado por una dieta privada de fibra.

La disfunción de las células de Paneth y la consiguiente disbiosis intestinal pueden derivar de la presencia de alelos de riesgo que comúnmente se asocian con patologías inflamatorias crónicas, como la enfermedad de Crohn. En particular, el gen *Nod2* codifica el dominio 2 de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD2), un receptor citoplásmico de dipéptido muramil capaz de reconocer patógenos tanto grampositivos como negativos. NOD2 se expresa altamente en las células de Paneth y la expresión alterada de NOD2 compromete la secreción de α -defensinas, lo que afecta la homeostasis intestinal y promueve una mayor susceptibilidad a las infecciones.

7.4.7.2. Estado proinflamatorio.

Los receptores tipo Toll (TLR) representan una clase importante de proteínas inducidas por microbios expresadas en diferentes compartimentos celulares, incluidas las células del revestimiento intestinal (p. ej., células madre, enterocitos), que son capaces de reconocer moléculas relacionadas con microbios, como la flagelina y lipopolisacárido (LPS), así como ARN monocatenario y bicatenario. Una vez activados, los TLR desencadenan vías de señalización específicas y, en última instancia, inducen la expresión/activación de factores de transcripción (p. ej., NF- κ B, AP-1, IRF3) implicados en la orquestación de respuestas proinflamatorias²⁵

Está claro que la activación de los TLR debe regularse estrechamente para prevenir la señalización epitelial excesiva o alterada de los TLR, lo que podría comprometer la interacción microbiano-huésped y conducir a una eliminación ineficiente de patógenos, aumento de la permeabilidad intestinal, disbiosis intestinal e inflamación crónica.²⁵ Los ligandos de TLR son actores críticos en el sistema de defensa contra patógenos lumbinales, ya que promueven la transcripción de genes relacionados con la NADPH oxidasa y la producción/liberación de ROS por parte de los fagocitos en la lámina propia.

La inmunoglobulina A (IgA), el principal isotipo de inmunoglobulina secretada en las superficies mucosas proporciona la primera línea de defensa contra patógenos y toxinas. La inmunoglobulina A secretora derivada de la leche materna (SIgA) puede mediar en la protección de las superficies mucosas en los recién nacidos. Además, SIgA es crucial en la regulación de la homeostasis inmune del huésped, ya que puede dar forma a la composición y función de la microbiota intestinal y promover interacciones entre bacterias y mocos y entre bacterias y bacterias, lo que conduce a la liberación de metabolitos que refuerzan las funciones de barrera de la mucosa.

Además, SIgA es capaz de interceptar antígenos entrantes intracelularmente, generando así complejos inmunes que luego son transportados por pIgR a través de las células epiteliales para ser eliminados. Finalmente, los complejos inmunes SIgA pueden ser internalizados por células de micropliegues (células M) en el tejido linfoide asociado a la mucosa y reconocidos por células dendríticas tolerogénicas, que, a su vez, pueden secretar citocinas IL-10 y TGF- β y promover células T reguladoras Foxp3+, limitando así posibles respuestas inmunes inflamatorias perjudiciales.²⁵

Dadas las funciones mencionadas anteriormente, está claro que la producción y liberación alterada de SIgA puede tener un impacto profundo en la homeostasis intestinal, lo que lleva a una disminución de la diversidad microbiana y disbiosis de la mucosa. Aunque la IgM secretora (SIgM) puede liberarse en la luz intestinal en

respuesta a una deficiencia de IgA, este mecanismo de contrarresta solo puede compensar parcialmente dicho defecto. En particular, los sujetos con deficiencia selectiva de IgA exhibieron alteraciones de la ecología microbiana con una diversidad alfa reducida.

7.4.7.3. Malabsorción de nutrientes.

La malabsorción en es causada por diversos mecanismos. La lesión directa a los enterocitos del borde en cepillo afecta la producción de disacáridos. Las bacterias del intestino delgado pueden metabolizar la vitamina B12, reduciendo su disponibilidad para su absorción. Las proteínas también pueden descomponerse, disminuyendo su disponibilidad, aunque los metabolitos absorbidos aún pueden proporcionar calorías. La deconjugación bacteriana de los ácidos biliares lleva a la malabsorción de grasas y a una reducción de las vitaminas liposolubles. La lesión mucosa directa causada por bacterias y toxinas puede generar cambios inflamatorios y atrofia de las vellosidades.

7.4.7.4. Producción de radicales libres.

El estrés oxidativo que ocurre durante la inflamación es un factor que amplifica la disbiosis al disminuir fuertemente la diversidad microbiana en el intestino y promover el crecimiento de taxones bacterianos específicos. La infiltración de leucocitos es una característica distintiva de la inflamación intestinal, acompañada por la generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno. El estrés oxidativo resultante ejerce una acción antimicrobiana manifiesta, especialmente dirigida a las bacterias estrictamente anaeróbicas que son susceptibles a la intoxicación por oxígeno. La cantidad de microbios disminuye drásticamente al inicio de la inflamación, lo que lleva a la reducción de aproximadamente el 80% de la microbiota en algunos modelos. ²⁶

Además de eliminar a los residentes anaeróbicos, las especies reactivas de oxígeno también promueven el crecimiento selectivo de grupos bacterianos a través de la respiración de nitrato y tetración. Las bacterias reductoras de sulfato son comunes en la microbiota intestinal y producen sulfuro de hidrógeno (H₂S) y tiosulfato (S₂O₃²⁻), que pueden oxidarse a tetración (S₄O₆²⁻) en presencia de especies reactivas de oxígeno. El aumento de tetración en el intestino favorece el crecimiento de ciertos Enterobacteriaceae, incluyendo Salmonella y Citrobacter, que pueden utilizar el tetración como aceptor de electrones respiratorios. La reacción del óxido nítrico con el anión superóxido produce peroxinitrilo (ONOO⁻), que es un fuerte producto reactivo de la explosión respiratoria de los macrófagos.

El peroxinitrilo isomeriza a nitrato (NO₃), que puede ser utilizado por E. coli a través de la respiración de nitrato, favoreciendo así su crecimiento durante la inflamación. La importancia del óxido nítrico y la respiración de nitrato en conferir una ventaja de crecimiento a E. coli fue confirmada al inhibir la sintasa de óxido nítrico iNOS con hidrocloreuro de aminoguanina durante la colitis en un modelo de ratón. La capacidad para utilizar el nitrato como aceptor de electrones respiratorios es un factor que contribuye a la disbiosis. Curiosamente, la respiración de nitrato puede ser potenciada en S. enterica ser. Typhimurium mediante la expresión del gen de virulencia sopE transmitido por fagos, que estimula la expresión de iNOS en la mucosa intestinal.²⁶

7.4.7.5. Modulación de respuestas inflamatorias sistémicas.

La modulación inmune por la disbiosis es característica de varias enfermedades inflamatorias, donde la alteración de la comunidad microbiana en el intestino desencadena mecanismos que desequilibran la homeostasis intestinal y provocan inflamación. La translocación de bacterias a través del epitelio intestinal aumenta en situaciones de disbiosis.²⁷ Pequeñas cantidades de bacterias comensales translocadas, como ocurre en un intestino saludable, son eliminadas por la acción de células Th1 y Th17, particularmente inducidas por polisacáridos de Bacteroides spp. y SFB (bacterias filamentosas segregadas) adherentes a la mucosa. Sin embargo, la presencia de grandes cantidades de bacterias invasoras activa continuamente los receptores tipo Toll (TLRs).

Provocando una sobreexpresión de citocinas proinflamatorias que dañan el epitelio intestinal y conducen a una inflamación crónica. Esta inflamación crónica se asocia con diversos trastornos metabólicos, como la diabetes autoinmune. De manera sorprendente, niveles elevados de SFB, como se encuentran en ratones deficientes en MyD88, protegen a los ratones de genotipo diabético de desarrollar la enfermedad, lo que indica que la microbiota ejerce efectos inhibidores y promotores.²⁷

7.5. CAPITULO V: Enfermedades crónicas y disbiosis intestinal.

La relación entre enfermedades crónicas y disbiosis intestinal es cada vez más evidente, con la alteración en la composición y función de la microbiota intestinal desempeñando un papel significativo en el desarrollo y progresión de diversas condiciones crónicas. Enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal, la obesidad, la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurológicos y trastornos del estado de ánimo, entre otros, han sido asociadas con cambios en la microbiota intestinal.

7.5.1. Disbiosis y enfermedades autoinmunes

La relación entre la disbiosis intestinal y las enfermedades autoinmunes ha sido objeto de una investigación creciente en los últimos años. Se ha observado que la composición alterada de la microbiota intestinal puede desencadenar respuestas inmunitarias anormales que conducen al desarrollo y exacerbación de enfermedades autoinmunes. En condiciones como la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la esclerosis múltiple, se ha encontrado una asociación con cambios en la diversidad y abundancia de ciertas bacterias intestinales. Estos cambios pueden contribuir a la inflamación crónica y al daño tisular característico de las enfermedades autoinmunes.

Se ha propuesto que la disbiosis intestinal puede afectar la permeabilidad de la barrera intestinal, permitiendo la entrada de antígenos microbianos y desencadenando respuestas inmunitarias aberrantes contra los tejidos propios del cuerpo. Además, ciertas bacterias intestinales pueden inducir la producción de citocinas proinflamatorias que promueven la autoinmunidad. Comprender la relación entre la disbiosis y las enfermedades autoinmunes es crucial para desarrollar enfoques terapéuticos que aborden tanto la inflamación sistémica como la salud de la microbiota intestinal. Estrategias como la modulación de la microbiota mediante probióticos, prebióticos, dieta y trasplante de microbiota fecal pueden representar áreas prometedoras de investigación y tratamiento en este campo.

7.5.1.1. Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica, inflamatoria y crónica caracterizada por una respuesta inmune persistente que conduce a la inflamación y destrucción de las articulaciones. Los mecanismos etiopatogénicos involucrados son complejos e incluyen una interacción entre la respuesta inmune innata y adquirida, que involucra células presentadoras de antígenos (APC), la formación de células T autorreactivas y la producción de autoanticuerpos dirigidos contra sus propias estructuras celulares, como el factor reumatoide (FR) y Anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA).²⁸

Estos anticuerpos suelen estar presentes en la sangre, mucho antes de cualquier signo de inflamación de las articulaciones, lo que sugiere que el desencadenamiento de la autoinmunidad podría ocurrir en diferentes sitios de las articulaciones, por ejemplo, el tracto gastrointestinal o las vías respiratorias. Los estudios epidemiológicos sugieren que la artritis reumatoide es el resultado de interacciones complejas entre genes, factores ambientales y hormonales y el sistema inmunológico

En los últimos años, ha habido un aumento significativo en la caracterización y comprensión de la microbiota intestinal, convirtiéndose en un amplio campo de investigación, especialmente en el ámbito de las enfermedades autoinmunes. La microbiota intestinal se presenta como la principal fuente de microorganismos capaces de ejercer efectos tanto beneficiosos como perjudiciales en la salud humana. Impulsado por estudios que revelan cambios en la composición de la microbiota intestinal en enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, ha resurgido el interés en investigar microorganismos como posibles protagonistas en el desarrollo de la autoinmunidad.²⁸

Los hallazgos que respaldan la idea de que la aparición de la autoinmunidad puede estar relacionada con el tracto gastrointestinal incluyen: en individuos con artritis reumatoide en sus etapas tempranas, se observan diferencias en la composición microbiana en comparación con los controles, con una disminución de ciertas bacterias pertenecientes a las familias *Bifidobacterium* y *Bacteroides*, y un aumento significativo de especies pertenecientes al género *Prevotella*.

En modelos murinos, la inyección parenteral de fragmentos de pared celular de diversas bacterias intestinales resulta artritogénica, y en este modelo, la artritis no se desarrolla cuando se crían en condiciones libres de gérmenes; en cambio, ocurre cuando se introducen especies de bacterias intestinales. Se ha demostrado que la dieta influye en los niveles de actividad inflamatoria. Algunos medicamentos utilizados para tratar la artritis reumatoide tienen efectos antimicrobianos (cloroquina, sulfasalazina, minociclina y roxitromicina)

La disbiosis en uno o más sitios de la mucosa conduce a alteraciones inmunes y rupturas en la autotolerancia a los autoantígenos citrulinados. Las superficies de las mucosas del cuerpo, como el tracto respiratorio y gastrointestinal, llevan a cabo tareas complejas, ya que deben permanecer tolerantes contra antígenos ambientales, nutricionales y microbianos inocuos para garantizar la función de los órganos y establecer respuestas inmunes eficientes contra patógenos invasores. Los tejidos de los pulmones y los intestinos contienen células inmunológicas capaces de iniciar una respuesta inmunitaria; Una posibilidad atractiva es que la activación de la inmunidad mediada por células T contra autoantígenos citrulinados pueda ocurrir en las mucosas después de la presentación de neoantígenos por parte de las APC.

En el sitio de la mucosa, podrían existir posibles funciones para los antígenos microbianos citrulinados y el mimetismo molecular, las señales del receptor tipo peaje (TLR) y otros activadores inmunes innatos y señales de peligro. La flora bacteriana asociada a las mucosas y el tabaco o las partículas ambientales (polvo de sílice)

actúan sobre las células inmunitarias (neutrófilos, células dendríticas y macrófagos) como patrones moleculares asociados a patógenos y las dañan, lo que provoca la aparición de inflamación, el aumento de las citocinas circulantes y de las quimiocinas junto con producción de autoantígenos.

Los antígenos citrulinados son procesados y presentados por las APC a las células T, que se activan y, a su vez, activan las células B, lo que lleva a la producción de autoanticuerpos. Los autoantígenos en la artritis reumatoide no son específicos de tejido ni de órgano, pero comprenden una gran colección de proteínas modificadas postraduccionalmente.²⁸ Fumar y otros estímulos podrían iniciar la citrulinación mediante la activación de la PAD, la formación de estructuras linfoides que podrían mejorar la presentación de antígenos y la producción de células T y B.

Los mecanismos potenciales por los cuales el humo del cigarrillo (CS) promueve la artritis reumatoide incluyen la liberación de proteínas intracelulares de sustancias oxidativas reactivas de células activadas o lesionadas, el aumento de la función de las células B autorreactivas y la alteración de muchas vías de señalización celular involucradas en la activación celular, células presentadoras de antígenos deterioradas por el humo del cigarrillo, funciones reguladoras de las células T y (d) activación de las células T por antígenos que se encuentran en el humo del cigarrillo²⁸

7.5.1.2. Lupus eritematoso sistémico.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica que tradicionalmente se pensaba que estaba estrechamente relacionada con factores de riesgo genéticos y ambientales. Aunque ahora se dispone de opciones de tratamiento para el LES con hormonas, inmunosupresores y fármacos biológicos, las tasas de respuesta clínica y remisión funcional de estos fármacos aún no son satisfactorias. Actualmente, la evidencia emergente sugiere que la disbiosis de la microbiota intestinal puede desempeñar un papel crucial en la aparición y el desarrollo del LES, y la manipulación de la microbiota intestinal es muy prometedora para el tratamiento exitoso del LES.²⁹

En la actualidad, la patogénesis del LES aún no se conoce bien, pero cada vez hay más pruebas que sugieren que la alteración de la barrera intestinal puede ser uno de los factores esenciales. La mucosa intestinal necesita la función de barrera intestinal para defenderse de la invasión de antígenos extraños, como antígenos alimentarios, bacterias y toxinas. Como se mencionó anteriormente, se observó intestino permeable en pacientes con LES y en ratones. La calprotectina, una proteína que contiene calcio procedente de neutrófilos y macrófagos, es un biomarcador bien reconocido de alteración de la función de la barrera intestinal.

El mimetismo molecular es otra condición crítica que conduce al desarrollo de la autoinmunidad. El mimetismo molecular significa que ciertas estructuras de un microorganismo son similares a las propias estructuras del huésped, lo que provoca una respuesta autoinmune y daño tisular. Por lo tanto, ciertas bacterias con estructuras de epítomos similares a los autoantígenos pueden estimular a los pacientes con LES para que produzcan autoanticuerpos de reacción cruzada.³⁰

Se considera que las biopelículas son una membrana en la que la comunidad bacteriana produce una matriz extracelular y se envuelve, lo que puede proteger a las bacterias de la respuesta inmune del huésped y permitir que las bacterias desarrollen resistencia a los medicamentos. La estructura principal de las biopelículas es la proteína amiloide rica en plegamiento β , que está asociada con enfermedades autoinmunes humanas. Las fibrillas de Curli en *Salmonella enterica* serovar Typhimurium (*S. Typhimurium*) amiloide podrían combinarse con el ADN en bacterias, y estos complejos podrían promover la formación de biopelículas, contribuyendo también a la patogénesis del LES.³⁰

Se ha informado que las infecciones intestinales con patógenos específicos están asociadas con la aparición y progresión del LES. Es de gran importancia estudiar el mecanismo de acción de estos patógenos específicos en el LES. *Enterococcus gallinarum* (*E. gallinarum*) es una bacteria comensal intestinal humana que puede invadir la sangre para inducir sepsis cuando la inmunidad del organismo es baja. Vieira y colaboradores observaron que *E. gallinarum* juega un papel importante en la patogénesis del LES. La patógena *E. gallinarum* alteró la función de la barrera intestinal y promovió la proliferación de células Th17 y Tfh en ratones con lupus.

En general, el LES muestra un fuerte sesgo femenino con una proporción hombre-mujer de 9:1. De hecho, también hubo un sesgo de género en la microbiota intestinal en el LES. Por ejemplo, la colonización excesiva de *Lachnospiraceae* en el tracto intestinal de ratones hembra con lupus MRL/lpr se asoció con la aparición temprana o la exacerbación del lupus, pero no en ratones macho. Otro estudio mostró un aumento de *Lachnospiraceae* y una exacerbación del lupus en la microbiota intestinal de ratones MRL/lpr después de administrar una dieta suplementada con fitoestrógenos.²⁹

Estos hallazgos destacan el papel potencialmente crucial de los estrógenos en la modulación de la microbiota intestinal y la progresión del lupus eritematoso sistémico (LES), especialmente a través de la regulación de respuestas inmunitarias específicas. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para comprender completamente los mecanismos subyacentes y cómo pueden influir en la fisiopatología del LES. Además,

la interacción entre el estradiol y otros factores, como la genética y el medio ambiente, también puede contribuir a la complejidad de la enfermedad y requerir un análisis más detallado para desarrollar enfoques terapéuticos más efectivos.

7.5.1.3. Esclerosis múltiple.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, inflamatoria y desmielinizante del SNC que afecta principalmente a la sustancia blanca del cerebro, la médula espinal y los nervios ópticos. Se ha convertido en la causa más común de discapacidad neurológica en adultos jóvenes con una prevalencia de 24 a 265 por 100.000 personas y una incidencia de 7 a 20 por 100.000 personas por año en las poblaciones occidentales de 2001 a 2016. La aparición de esta enfermedad es más común en mujeres y la proporción de sexos es de alrededor de 3: 1 (mujer: hombre).³¹

Actualmente se considera que la EM es un trastorno existente dentro de un espectro que se extiende desde una enfermedad recurrente hasta una enfermedad progresiva. Se ha informado que varios mecanismos desempeñan papeles importantes en el inicio y desarrollo de la EM, incluida la alteración de la barrera hematoencefálica (BHE), la autoinmunidad impulsada por células T y dirigida por mielina, la inflamación crónica, la neurodegeneración causada por daño de oligodendrocitos y Pérdida axonal.³¹ Aunque la etiología de la EM aún no se comprende completamente, la evidencia acumulada indica que una combinación de factores que incluyen el medio ambiente y la susceptibilidad genética impulsan el inicio, el desarrollo y la progresión de la EM.

La actividad cerebral puede modular la microbiota intestinal mediante la respuesta al estrés del intestino a través de la entrada neuronal directa y el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA). El cerebro puede regular las funciones intestinales, incluida la motilidad regional, la secreción de ácido gástrico, moco, bicarbonato, péptidos intestinales, péptidos antimicrobianos, mantenimiento del líquido epitelial, permeabilidad intestinal y respuesta inmune de la mucosa a través de fibras nerviosas parasimpáticas y simpáticas directamente o estimulando el sistema nervioso entérico, sistema en el plexo submucoso y mientérico del intestino indirectamente. Como consecuencia, estos cambios en la fisiología intestinal pueden afectar el hábitat microbiano, modulando así la composición y actividad de la microbiota.

A su vez, la microbiota intestinal puede influir en el SNC a través de al menos tres vías, incluidos los mecanismos de señalización de neurotransmisores, neuroendocrinos y neuroinmunes. En primer lugar, los metabolitos y hormonas microbianos intestinales (incluida la serotonina (5-HT), la colecistoquinina, el péptido 1 similar al glucagón y el péptido YY) liberados por las células enteroendocrinas (CEE) de la capa epitelial intestinal pueden estimular las fibras aferentes vagales, iniciando así la activación del fondo. señalización de puesta en marcha. Además, estas proyecciones aferentes pueden extenderse por todo el cerebro, involucrando a las neuronas hipotalámicas y al núcleo del tracto solaritarius con sus proyecciones descendentes.

Se ha confirmado que la respuesta autoinmune juega un papel esencial en el inicio y progresión de la Esclerosis Múltiple (EM). Un indicador importante de esta respuesta autoinmune son las bandas de inmunoglobulinas oligoclonales (OCB), que son producidas por células B en el sistema nervioso central (SNC) y pueden ser detectadas en aproximadamente el 95% de los pacientes con EM en el momento del diagnóstico inicial. Estas OCB pueden considerarse un biomarcador pronóstico para el desarrollo futuro de la EM.

Además, se ha observado que varias inmunoglobulinas (Ig) reaccionan de manera autodirigida hacia diferentes autoantígenos en la EM. Estos autoantígenos incluyen componentes de la mielina, como la proteína básica de mielina (MBP), la proteína proteolípida (PLP) y la glicoproteína oligodendroglial (MOG), así como proteínas axogliales como neurofascina y contactina-2, junto con canales iónicos como el canal de potasio KIR 4.

Se postula que la disbiosis intestinal podría desencadenar respuestas inmunes anormales, incluida la activación de células inmunes proinflamatorias como las células Th17, que están implicadas en la autoinmunidad observada en la EM. Además, la disbiosis puede comprometer la integridad de la barrera intestinal, permitiendo que productos microbianos potencialmente inmunogénicos o tóxicos atraviesen la mucosa intestinal, activando así respuestas inmunes sistémicas y causando inflamación neurogénica. Los metabolitos microbianos, como los ácidos grasos de cadena corta, también pueden influir en la inflamación y la respuesta inmune, contribuyendo a la patogénesis de la EM.

Además, se ha sugerido que algunos componentes de la microbiota podrían desencadenar respuestas autoinmunes al compartir secuencias similares con proteínas del sistema nervioso central, lo que contribuye al desarrollo de la enfermedad. Aunque aún se necesita investigación adicional para comprender completamente estos mecanismos, esta conexión entre la disbiosis intestinal y la EM

podría abrir nuevas vías terapéuticas para el tratamiento y la gestión de esta enfermedad autoinmune.

7.5.2. Disbiosis y enfermedades hepáticas

La relación entre la disbiosis intestinal y las enfermedades hepáticas ha generado un interés significativo en la investigación médica. Se ha observado que la alteración en la composición y función de la microbiota intestinal puede desempeñar un papel crucial en el desarrollo y progresión de diversas enfermedades hepáticas, incluyendo la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), la hepatitis alcohólica, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular.

En condiciones de disbiosis, se produce un desequilibrio en la microbiota intestinal, con una disminución en la diversidad bacteriana y un aumento en la proporción de bacterias potencialmente patógenas. Este desequilibrio puede contribuir a la inflamación crónica, el estrés oxidativo, la permeabilidad intestinal aumentada y la acumulación de lípidos en el hígado, todos ellos factores implicados en la patogénesis de las enfermedades hepáticas.

Además, la disbiosis intestinal puede influir en la progresión de la enfermedad hepática mediante la producción de metabolitos bacterianos que afectan la función hepática y la respuesta inmunitaria. Se ha observado que la microbiota intestinal está involucrada en la regulación del metabolismo de los ácidos biliares, la síntesis de toxinas y la activación de vías inflamatorias, que son procesos clave en la fisiopatología de las enfermedades hepáticas.

7.5.2.1. Hígado graso no alcohólico (NAFLD)

Los ácidos biliares secretados por los hepatocitos desempeñan un papel clave en la digestión y absorción de ácidos grasos en el intestino delgado, entre otras funciones. El ácido cólico (CA) y el ácido quenodesoxicólico (CDCA) son los dos principales ácidos biliares primarios producidos por los hepatocitos a partir del metabolismo del colesterol y excretados en la bilis como conjugados con taurina o glicina. En la luz intestinal, la microbiota intestinal convierte CA y CDCA mediante desconjugación, deshidrogenación y dihidroxilación, lo que conduce a ácido desoxicólico y ácido litocólico, respectivamente. Estos ácidos biliares secundarios, más abajo en el íleon, se reabsorben mediante difusión activa y pasiva y recirculan al hígado a través de la vena porta.

Varios estudios han demostrado que los pacientes con NAFLD tienen una notable disbiosis intestinal, en la que la abundancia relativa de bacterias *Proteus* y *Enterobacter* aumentó, mientras que *Ruminococcus* y *Lactobacillus* disminuyeron. A medida que la esteatosis simple progresa hacia una fibrosis hepática avanzada, aumenta la cantidad de bacterias gramnegativas, especialmente bacterias *Proteus*.

Los ácidos biliares fecales pueden reflejar alteraciones en dos vías metabólicas: “metabolismo de glicina, serina y treonina” y “metabolismo de taurina e hipotaurina”. *Escherichia*, *Bifidobacteria* y *Rhodobacter* implicados en el metabolismo de la taurina y la glicina mediadores de BA aumentaron significativamente en las heces de pacientes con EHNA. Además, el 60% de los pacientes con NAFLD se asociaron con infección por *Klebsiella pneumoniae* con alto contenido de alcohol y, lo que es más interesante, el trasplante de este aislado de las heces de pacientes con NASH podría inducir NAFLD en los ratones.

El eje intestino-hígado es una estrecha conexión anatómica y funcional entre el tracto gastrointestinal (TGI) y el hígado. Se explica que este eje aumenta las conexiones entre los metabolitos del microbioma intestinal y los receptores de la superficie del hígado, lo que puede activar una cascada de eventos graves, lo que lleva a resistencia a la insulina (RI), inflamación del hígado y aumento de la fibrosis hepática. Existe una coordinación única entre el intestino y el hígado. Se ha demostrado que la alteración de este eje desempeña un papel esencial en la patogénesis de varias infecciones hepáticas, incluida la NAFLD.¹⁴

La alteración incluye alteración de la barrera intestinal, translocación bacteriana (BT) y reacciones inflamatorias en el hígado, por ejemplo, señalización del receptor tipo Toll, activación del inflammasoma y alteraciones en la composición de los metabolitos bacterianos. Sin embargo, es necesario aclarar si esta asociación es causal y dilucidar aún más el mecanismo a través del cual la disbiosis intestinal desempeña un papel en la patogénesis de NAFLD. Los microbios intestinales alterados producen amoníaco, etanol y acetaldehído y estos productos tóxicos pueden afectar las funciones hepáticas mediante la liberación de endotoxinas de las bacterias gramnegativas o el metabolismo hepático.

También se propone que un microbioma intestinal individual en pacientes obesos puede aumentar la patogénesis de NAFLD al afectar el metabolismo de los lípidos y aumentar su capacidad para recolectar más energía de la dieta. Por lo tanto, debido a estas características fluctuantes, la modificación de la microbiota intestinal ha generado un enorme interés potencial en el uso de nuevos probióticos específicamente para la prevención y el tratamiento de la EHNA crónicas.

En los últimos años, el eje intestino-hígado y el impacto de la microbiota intestinal en la función hepática han ganado cada vez más atención. El hígado está ampliamente expuesto a los metabolitos producidos en la fermentación intracolónica, ya que recibe el 70% de su suministro de sangre del intestino a través de la vena porta. A principios de la década de 1980, se sugirió un posible papel causal de la microbiota en el desarrollo de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD).

En pacientes sometidos a cirugía de bypass intestinal, la esteatosis hepática se desarrolló en paralelo con el crecimiento excesivo de bacterias. Curiosamente, la esteatosis disminuyó después del tratamiento con el antibiótico metronidazol. Uno de los mecanismos que relaciona la microbiota con la NAFLD es el metabolismo bacteriano de la colina. En ratones susceptibles a NAFLD y alimentados con una dieta rica en grasas, la colina se metabolizó cada vez más a metilaminas, lo que resultó en una alta excreción urinaria de dimetilamina (DMA) y trimetilamina (TMA) y, en consecuencia, niveles bajos de fosfatidilcolina sérica.

7.5.2.2. Cirrosis Hepática

La Cirrosis hepática conlleva un deterioro repentino y rápido de la salud que se asocia con disfunción del hígado y de los órganos extrahepáticos, especialmente los riñones y el cerebro. Los cambios del microbioma en la cirrosis es bastante importante, y demuestra que el hígado cirrótico per se puede dañar la microbiota. Esto ocurre cuando el agente etiológico tiene contacto directo con el microbioma (cirrosis relacionada con el alcohol o EHNA) y cuando la etiología de la enfermedad hepática no está directamente relacionada con el microbioma (hepatitis B y C).

Además del aumento de taxones patógenos potenciales en la cirrosis, también hay una disminución de taxones potencialmente beneficiosos, como la abundancia de *Akkermansia*, que se encontró disminuida en pacientes con diferentes etiologías de enfermedad hepática.³² Como se mencionó, estos cambios profundos en el microbioma están relacionados, al menos en parte, con la enfermedad hepática en sí y no con los efectos directos del factor etiológico. Esto fue confirmado por la restauración al menos parcial de la microbiota intestinal después del trasplante de hígado.

Otra razón de la composición disbiótica de la microbiota cirrótica es la circulación enterohepática alterada. La cirrosis se asocia con una disminución de la secreción de ácidos biliares primarios en la luz intestinal. Los ácidos biliares secundarios producidos por las bacterias a su vez disminuyen. Además, los ácidos biliares participan en la absorción de grasas y proteínas liposolubles y, por lo tanto,

tienen una enorme influencia sobre el metabolismo y posiblemente también sobre la coagulación (factores de coagulación dependientes de la vitamina K).³²

Por lo tanto, los signos de desnutrición, incluido el aumento del índice normalizado internacional, pueden estar mediados, al menos en parte, por una disminución de la síntesis y absorción de ácidos biliares primarios y secundarios en la cirrosis. Los ácidos biliares también son fuertes moduladores del eje del receptor farnesoide X (FXR), que es crucial en la homeostasis de la barrera epitelial y la barrera intestinal-vascular cuyo deterioro facilita la translocación bacteriana.³²

La colestasis provoca un reflujo de ácidos biliares de los hepatocitos a la circulación y disminuye el flujo de bilis hacia el sistema biliar y el intestino. Un menor flujo de bilis y menos ácidos biliares intestinales aumentarán aún más el crecimiento excesivo de bacterias y afectarán la composición de la microbiota intestinal durante la descompensación. Viceversa, la disbiosis cambia el metabolismo de los ácidos biliares intestinales y reduce la conversión de ácidos biliares primarios en secundarios, lo que a su vez puede afectar la función de la barrera intestinal al modular la actividad FXR,

FXR también se ha identificado como un buen objetivo para el tratamiento de la cirrosis, con una disminución de la translocación bacteriana después de su agonismo. La translocación bacteriana también aumenta por cambios estructurales en la capa epitelial intestinal, como resultado de un aumento en la presión portal y los cambios en el tipo de células inmunes residentes e infiltrantes. Los cambios en el sistema inmunológico asociado al intestino incluyen una disminución de la síntesis y liberación de péptidos antibacterianos, IgA, defensinas e hipo o aclorhidria. translocación bacteriana, que se ve facilitada por los cambios antes mencionados en la microbiota y sus funciones, puede inducir una descompensación de la cirrosis.

7.5.3. Disbiosis y obesidad

Aunque la composición de la microbiota intestinal es relativamente diversa en individuos sanos, aquellos que exhiben alta adiposidad, resistencia a la insulina y dislipidemia (que caracterizan a los pacientes obesos) se asocian con un bajo recuento de genes bacterianos, lo que significa una microbiota intestinal relativamente pobre. También se ha observado una proporción reducida de Bacteroidetes y niveles más altos de Firmicutes en pacientes obesos.

La alteración de la composición de la microbiota intestinal podría desempeñar un papel importante en la fisiopatología de la obesidad. Ley y sus colegas identificaron mediante la secuenciación del gen 16S rRNA una menor abundancia del filo Bacteroidetes y un aumento significativo de los niveles de Firmicutes en un modelo de

ratón obeso con deficiencia de leptina (ob/ob) Unos meses más tarde, Turnbaugh, del mismo equipo, confirmó el aumento de la proporción Firmicutes frente a Bacteroidetes del ADN bacteriano cecal de este modelo murino obeso en comparación con ratones delgados y sanos mediante la técnica de secuenciación metagenómica de escopeta].

La inflamación de bajo grado se ha asociado con la fisiopatología de la obesidad y sus complicaciones relacionadas, como la resistencia a la insulina y las enfermedades cardiovasculares resultantes y DT2. La disbiosis intestinal puede promover una inflamación de bajo grado a través de diferentes mecanismos. En primer lugar, la liberación por parte de bacterias Gram negativas de lipopolisacárido (LPS), que puede atravesar el epitelio intestinal a través de uniones estrechas rotas o dentro de quilomicrones. ha sido bien documentado.

7.5.4. Disbiosis y nefropatías

La disbiosis intestinal, caracterizada por un desequilibrio en la composición y función de la microbiota intestinal, ha surgido como un factor relevante en la fisiopatología de diversas nefropatías. Investigaciones recientes han revelado asociaciones entre la disbiosis y enfermedades renales como la enfermedad renal crónica (ERC), la glomerulonefritis, la nefropatía diabética y la nefrolitiasis. En la ERC, por ejemplo, se ha observado una relación entre la disbiosis y la progresión de la enfermedad, con cambios en la microbiota intestinal que pueden influir en la inflamación sistémica, la función renal y el metabolismo de los lípidos y aminoácidos.

La disbiosis también se ha asociado con un mayor riesgo de nefropatía diabética, posiblemente mediada por la producción de metabolitos tóxicos y la activación de vías inflamatorias. En la glomerulonefritis, se ha propuesto que la disbiosis puede desencadenar respuestas inmunitarias aberrantes que conducen a daño glomerular y disfunción renal. Además, la formación de cálculos renales (nefrolitiasis) puede estar relacionada con alteraciones en la microbiota intestinal que afectan la absorción de minerales y la composición de la orina.

7.5.4.1. Enfermedad renal crónica

Es obvio que las enfermedades renales van acompañadas de disbiosis intestinal, que es un factor promotor que interviene en la progresión de las enfermedades. Sin embargo, a medida que las manifestaciones aparecieron en los órganos distales, el impacto de la disbiosis intestinal en la progresión de la enfermedad renal se convierte en una demanda urgente. El desarrollo de la secuenciación metabolómica nos ayuda a explorar el vínculo que subraya la base molecular de la interferencia entre el intestino y el riñón.

Toxinas urémicas: La producción excesiva de toxinas urémicas es consecuencia de la alteración de la microbiota intestinal, incluido el sulfato de indoxilo (IS) y el sulfato de p -cresilo (PCS) Se trasplantaron ratones con microbiota intestinal agotada con microbiota de pacientes con ERC y finalmente se detectaron niveles más altos de toxinas urémicas en suero, lo que sugiere que la microbiota intestinal alterada podría agravar la progresión de la ERC al aumentar la producción de toxinas urémicas. Además, se identificó que dos de las especies, Eggerthella lenta y Fusobacterium nucleatum, aumentan la producción de toxinas urémicas y deterioran la progresión de la ERC.³³

Se han detectado y caracterizado modificaciones postraduccionales de proteínas en bacterias asociadas con el metabolismo del nitrógeno. Con base en este hecho, Lior Lobel et al. descubrieron que la actividad de la triptofanasa microbiana se modificó postraduccionalmente mediante una dieta con alto contenido de aminoácidos en azufre, lo que redujo la actividad de producción de toxina urémica y mejoró la progresión de la ERC en ratones.

La disminución del aclaramiento fraccional debido a la disminución de la función renal en pacientes con ERC pareció aumentar los niveles de toxinas urémicas en suero. Mientras tanto, la alteración de las barreras epiteliales intestinales también fue una de las causas importantes de la entrada de toxinas urémicas a la circulación . Sin embargo, la medicación diaria de los pacientes con ERC también interfiere en el metabolismo de estas toxinas urémicas.

Ácidos grasos de cadena corta: Los SCFA se generan a partir de fibras de carbohidratos dietéticos no digeribles por la microbiota intestinal, que incluyen principalmente acetato, propionato y butirato. El agotamiento de la microbiota intestinal mediante el uso de antibióticos en ratas diabéticas redujo notablemente los niveles de acetato sérico. Como era de esperar, el trasplante de microbiota fecal de un donante sano también redujo eficazmente los niveles de acetato sérico.

Estos experimentos con animales indican estrechas correlaciones entre la disbiosis intestinal y las alteraciones del nivel de SCFA. Además, se demostró que los SCFA desempeñan un papel fundamental en la desaceleración de la progresión de la ERC. El butirato fue casi tres veces menor en el suero de pacientes con ERC que en el de HC. Se observó una correlación negativa entre el nivel de butirato y la función renal, que mejoró con la suplementación con butirato adicional.

TMA y TMAO: Los precursores de nutrientes, abundantes en la carne roja y en la dieta occidental, como la fosfatidilcolina colina y la carnitina, fueron utilizados por la

microbiota intestinal como fuente de combustible de carbono para generar TMA como producto de desecho, que posteriormente se absorbió en la circulación y se convirtió en el hígado en trimetilamina. N-óxido (TMAO) La suplementación dietética con OTMA agravó significativamente el deterioro de la función renal y la progresión de la fibrosis renal, lo que se refleja en la disminución de la TFGe y el aumento de la puntuación de CysC, albúmina/creatinina y fibrosis túbulointersticial renal.³³

Las alteraciones metabólicas en los pacientes con ERC, como el estrés oxidativo y la inflamación, promueven el daño vascular, que está potencialmente relacionado con la disfunción mitocondrial en los enterocitos. Se ha informado que muchos factores controlan la función mitocondrial, como el coactivador 1 alfa del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PGC-1 α), que aumenta la cadena de transporte de electrones mitocondrial y el número de copias de ADN. Se informaron alteraciones en la biogénesis, bioenergética, morfología y degradación de las mitocondrias junto con la reducción de la expresión de PGC-1 α en la ERC.

Los metabolitos bacterianos inducidos por la disbiosis intestinal, como el sulfuro de hidrógeno, las toxinas urémicas, los ácidos biliares y los lipopolisacáridos, interfirieron con la disfunción mitocondrial al aumentar la producción de ROS. Por lo tanto, el eje microbiota intestinal-mitocondrias también es importante para el tratamiento de la ERC.

Los metabolitos bacterianos generados por la disbiosis intestinal, como el sulfuro de hidrógeno, las toxinas urémicas, los ácidos biliares y los lipopolisacáridos, tienen un impacto significativo en la función mitocondrial, lo que contribuye a la patogénesis y progresión de la enfermedad renal crónica (ERC). Estos metabolitos interfieren con la función mitocondrial al aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), desencadenando estrés oxidativo y disfunción mitocondrial. Como resultado, se compromete la capacidad de las células renales para mantener la homeostasis y la función adecuada, lo que contribuye a la progresión de la ERC.

Esta interacción entre la microbiota intestinal y las mitocondrias resalta la importancia de considerar la salud de la microbiota en el tratamiento de la ERC. La modulación de la microbiota intestinal mediante estrategias como el uso de probióticos, prebióticos y trasplante de microbiota fecal puede ayudar a restaurar el equilibrio microbiano y reducir la producción de metabolitos perjudiciales. Además, abordar el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial puede ser una estrategia terapéutica prometedora para mitigar el daño renal y mejorar la función renal en pacientes con ERC.

7.5.4.2. Nefritis Lúpica

Se ha demostrado ampliamente la conexión entre el LES, la nefritis lúpica y la microbiota intestinal. En el LES, a menudo hay un desequilibrio en la microbiota intestinal, conocido como disbiosis intestinal, que se caracteriza por una mayor presencia de *Enterococcus gallinarum* y *Enterobacteriaceae*, y una menor presencia de *Ruminococcaceae*. La translocación de bacterias intestinales, la promoción de la inflamación sistémica, la propagación de epítomos y la simulación molecular son los principales mecanismos subyacentes a la patogénesis de la disbiosis de la microbiota intestinal en el desarrollo de la nefritis lúpica .

En otro aspecto, la microbiota intestinal juega un papel crítico en la patogénesis de la enfermedad renal crónica (ERC) La microbiota intestinal es un componente vital del eje intestino-riñón, que es una interacción complicada entre el intestino y el riñón. La desregulación de la microbiota intestinal puede alterar la integridad de las uniones estrechas, lo que resulta en un aumento de la permeabilidad del epitelio, comúnmente conocido como "intestino permeable", lo que puede provocar trastornos en el sistema inmunológico de la mucosa intestinal e inflamación y contribuir al desarrollo y progresión del sistema inmunológico. nefropatías relacionadas

Además, la disbiosis intestinal puede conducir a un desequilibrio entre la tolerancia inmune y las respuestas inmunes, provocando una proliferación y diferenciación anormal de células B y T con la producción de autoanticuerpos y factores inflamatorios que podrían contribuir a la aparición y progresión de la nefritis lúpica. Por lo tanto, planteamos la hipótesis de que la microbiota intestinal puede desempeñar un papel en la progresión de LES a nefritis lúpica. Estudios de cohortes recientes y experimentos con animales han proporcionado información inicial sobre el impacto significativo de la disbiosis intestinal en la nefritis lúpica. ²⁹

7.5.4.3. Nefropatía diabética

La nefropatía diabética (ND) se caracteriza por la pérdida de la función renal causada por la diabetes mellitus. Casi un tercio de los pacientes con diabetes tienen Nefropatía diabética y la prevalencia de Nefropatía diabética, está aumentando en todo el mundo. La nefropatía diabética es uno de los factores más importantes de la enfermedad renal crónica y de la enfermedad renal terminal (ESRD). Los signos y síntomas de la ND incluyen nicturia, proteinuria, fatiga, vómitos, náuseas, pérdida del apetito e hinchazón de las piernas. Los factores de riesgo de DN incluyen presión arterial alta no controlada, glucosa en sangre no controlada, consumo de cigarrillos y antecedentes familiares. ²⁹

Hay 5 estadios (estadios I a V) de ND dependiendo de la tasa de filtración glomerular (TFG) y la albuminuria. La progresión de la ND implica hiperfiltración, microalbuminuria, macroalbuminuria, proteinuria nefrótica y ESRD. La complicación final de la ND es la fibrosis renal con múltiples mecanismos, como estrés oxidativo, procesos inflamatorios y alteraciones de la glucosa. Los factores hemodinámicos y metabólicos son dos factores principales en la fisiopatología de la DN.

En pacientes con diabetes, las concentraciones de bacterias productoras de butirato, incluidas *Roseburia intestinalis* y *Faecalibacterium prausnitzii*, fueron menores en comparación con la población sana. En pacientes con nefropatía diabética, *Enterobacteriaceae* y *Proteobacteriaceae* podrían aumentar la producción de sustancias proinflamatorias. Kikuchi et al descubrieron que el fenilsulfato derivado del microbioma intestinal contribuye a la albuminuria y podría considerarse como un marcador de enfermedad en la nefropatía diabética.

Li et al exploraron que la microbiota intestinal, incluida *Allobaculum*, *Anaerosporebacter* y *Blautia*, participaba en la modulación de la función renal en modelos murinos experimentales de DN. Mosterd et al infirieron que la estructura de la microbiota en pacientes con nefropatía diabética, está alterada y los microbios intestinales crean grandes cantidades de solutos urémicos que conducen a daño renal.²⁹

7.5.5. Disbiosis intestinal y diabetes.

La disbiosis intestinal puede desencadenar respuestas inflamatorias crónicas y la producción de metabolitos perjudiciales, como los ácidos grasos de cadena corta, que pueden afectar la sensibilidad a la insulina y la regulación de la glucosa en sangre. Además, la permeabilidad intestinal aumentada, causada por la disbiosis, puede facilitar la translocación de bacterias y toxinas al torrente sanguíneo, desencadenando respuestas inmunitarias y metabólicas anormales.

Se ha observado que la modulación de la microbiota intestinal mediante el uso de probióticos, prebióticos y trasplante de microbiota fecal puede mejorar la sensibilidad a la insulina y la regulación de la glucosa en pacientes con DM2. Además, estrategias dirigidas a reducir la inflamación y restaurar la integridad de la barrera intestinal pueden ser efectivas para mitigar los efectos de la disbiosis en la progresión de la enfermedad.

7.5.5.1. Diabetes Tipo I

La diabetes tipo 1 es la consecuencia de múltiples factores, incluida la composición genética del individuo y aspectos ambientales exógenos y relacionados con el huésped. Por lo tanto, el microbioma intestinal y su participación en el sistema inmunológico de las mucosas desempeñan un papel importante en la progresión de enfermedades clínicas graves como la diabetes Tipo 1. En aproximadamente el 50% de los pacientes con diabetes tipo 1, se detectó el antígeno leucocitario humano tipo DR4-DQ8 como indicador de la enfermedad celíaca. Se dice que el papel de la función de la barrera intestinal y la tolerancia oral reducida en la inflamación de bajo grado relacionada con el sistema inmunológico en estos pacientes está relacionado con la diabetes.³⁵

En la diabetes tipo 1, hay una deficiencia absoluta de insulina debido a la destrucción de las células β pancreáticas mediada por células T. Por el contrario, la T2 es una anomalía metabólica crónica con hiperglucemia sérica en ayunas, falta de respuesta a la insulina e insuficiencia de insulina debido a una secreción reducida de insulina de las células β en un entorno que no responde a la insulina.³⁵ La resistencia o falta de respuesta a la insulina es la incapacidad de las células para detectar el nivel normal de insulina, especialmente en el hígado y los tejidos musculares.

Los estudios realizados con ratones libres de gérmenes alimentados con una dieta rica en grasas, ratones convencionalizados y ratones alimentados con una dieta estándar demostraron que los perfiles metabólicos e inmunológicos dependen principalmente de la diversidad y composición microbiana, independientemente del tipo de dieta. Los ratones del mismo genotipo y patrón de dieta similar pueden tener diferentes patrones de metabolismo de la glucosa (hiperglucémicos o hipoglucémicos) dependiendo de su perfil de microbioma intestinal. Estos hallazgos confirman la interrelación entre el microbioma intestinal y la funcionalidad metabólica.

7.5.5.2. Diabetes Tipo II

La microbiota intestinal desempeña un papel crucial en una amplia gama de procesos metabólicos y está intrínsecamente relacionada con condiciones de salud como la obesidad, el hígado graso no alcohólico (NAFL), la resistencia a la insulina y la inflamación crónica, todos ellos factores de riesgo significativos en el desarrollo de la diabetes tipo 2 (DM2). Las investigaciones han revelado consistentemente asociaciones entre la composición y función de la microbiota intestinal y la aparición y progresión de la DM2, lo que subraya su importancia como un componente integral de la salud metabólica.

Particularmente, se ha observado que las personas con obesidad generalmente exhiben una baja abundancia de ciertas bacterias intestinales, mientras que otras, como las del género Firmicutes, pueden estar sobre-representadas. Esta alteración en la composición microbiana puede contribuir a la resistencia a la insulina y al aumento del almacenamiento de grasa, que son características comunes de la obesidad y los trastornos metabólicos asociados.

Además, la disbiosis intestinal también se ha asociado con un aumento en la permeabilidad intestinal y la translocación bacteriana, lo que desencadena una respuesta inflamatoria sistémica que contribuye al desarrollo y progresión de la DM2. Estos hallazgos resaltan la importancia de mantener un equilibrio saludable en la microbiota intestinal para prevenir y tratar eficazmente la DM2 y sus complicaciones asociadas.

Un estudio exhaustivo que combinó análisis de metagenómica y metabolómica reveló que los pacientes italianos con diabetes tenían niveles más bajos de *Oscillospira* y niveles más altos de 2-butanona y 1-pentanol en comparación con los individuos sanos, indicando la posible participación de la microbiota intestinal en la misma. Además, se descubrió que una dieta rica en grasas y fructosa alteraba la composición de la microbiota intestinal en hámsteres sirios, provocando dislipidemia y hepatomegalia. Específicamente, ciertas bacterias, como *Ruminiclostridium* y *Tyzzzeria*, mostraron correlación positiva con los niveles de colesterol en ayunas, mientras que el grupo *Tyzzzeria* y *Ruminococceace NK4A214* se correlacionaron positivamente con los niveles de triglicéridos en ayunas.

Estos hallazgos resaltan la complejidad de la interacción entre la microbiota intestinal y la fisiopatología de la diabetes tipo 2, proporcionando una base sólida para investigaciones futuras dirigidas a comprender mejor los mecanismos subyacentes y desarrollar enfoques terapéuticos más precisos. En última instancia, la manipulación de la microbiota intestinal podría representar una estrategia prometedora para prevenir y tratar la DM2 y sus complicaciones asociadas, ofreciendo nuevas perspectivas en el campo de la medicina metabólica y la salud gastrointestinal.

En los pacientes diabéticos su microbiota muestra una prevalencia de especies gramnegativas patógenas y oportunistas a expensas de las comensales. De hecho, en la microbiota de los pacientes diabéticos se ha encontrado un aumento de bacterias patógenas, como *Enterobacteriaceae*, varios *Clostridiales*, *Escherichia coli*, *Bacteroides caccae* y *Lactobacilli*, así como *Prevotella copri* y *Bacteroides vulgates*. Los bacteroidetes son gramnegativos cuya presencia se correlaciona con un aumento de LPS, mientras que su disminución se asocia con una menor endotoxemia

metabólica y un estado inflamatorio reducido, además las proteobacterias son altamente proinflamatorias.

Es bien sabido que este estado proinflamatorio subclínico debido a la producción de citocinas inflamatorias dependiente de LPS, como la interleucina-1 (IL-1), IL-6 y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), impulsa el desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. Sin embargo, algunas pruebas contradictorias sobre el perfil disbiótico asociado con la diabetes y la relativa abundancia o reducción de ciertos géneros sugieren que estas alteraciones son más específicas de especie que de género y que el efecto de cepas individuales a menudo aumenta cuando otras especies coexisten en un mismo lugar. una especie de cóctel microbiótico.

El género *Lactobacillus* ha mostrado una asociación positiva con la diabetes tipo 2, aunque algunas especies muestran propiedades antiinflamatorias. Por ejemplo, *Lactobacillus* induce la producción del antiinflamatorio IL-10, que mejora la sensibilidad a la insulina en el músculo, mientras que inhibe las citoquinas proinflamatorias IL-1 β , la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), IL-8, interferón- γ (IFN- γ) y síntesis de proteína C reactiva.

7.5.6. Disbiosis y síndromes de malabsorción.

La disbiosis intestinal puede contribuir a los síndromes de malabsorción de varias maneras. Por un lado, puede comprometer la integridad de la barrera intestinal y aumentar la permeabilidad, lo que facilita la entrada de toxinas y antígenos al torrente sanguíneo, desencadenando respuestas inmunitarias y daño tisular. Además, la disbiosis puede alterar la descomposición y absorción de nutrientes en el intestino delgado, exacerbando la malabsorción de nutrientes esenciales como grasas, proteínas, vitaminas y minerales.

La disbiosis también puede desencadenar procesos inflamatorios crónicos que afectan la mucosa intestinal y comprometen la función de las células intestinales involucradas en la absorción de nutrientes. Esto puede conducir a una disminución de la absorción de nutrientes y la aparición de síntomas como diarrea, pérdida de peso, deficiencias nutricionales y fatiga. Comprender la relación entre la disbiosis y los síndromes de malabsorción es fundamental para el manejo efectivo de estas condiciones

7.5.6.1. Enfermedad Celíaca

La enfermedad celíaca es una condición mediada por el sistema inmunológico desencadenada por el gluten en individuos genéticamente susceptibles. La atención se ha centrado cada vez más en el microbioma intestinal y su posible papel en la enfermedad celíaca, basándose en cambios observados en la composición y funciones de la microbiota intestinal. Similar a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), hay una significativa heterogeneidad entre los estudios, aunque una disminución importante en la diversidad alfa microbiana y una expansión de Proteobacterias parecen ser consistentes en estudios recientes utilizando secuenciación masiva.³⁵

Es probable que haya un papel para las exposiciones tempranas, ya que los lactantes genéticamente predispuestos a la enfermedad celíaca presentan una mayor abundancia del filo Firmicutes y carecen de bacterias dentro del orden Bacteroidales en comparación con los lactantes sin esa predisposición genética. También se observó una maduración anormal de la microbiota: a diferencia de los lactantes no predispuestos, la microbiota no se asemeja a la de los adultos incluso a los 2 años de edad. Los lactantes genéticamente susceptibles expuestos al gluten tempranamente desarrollan más frecuentemente autoinmunidad relacionada con la enfermedad celíaca que si la exposición al gluten se retrasara hasta los 12 meses de edad, lo que sugiere que un microbioma inmaduro podría acelerar el proceso inmunológico.

Un estudio reciente ha arrojado luz sobre la interacción entre la genética del huésped y la composición de la microbiota en relación con el desarrollo de la enfermedad. La expresión del antígeno leucocitario DQ2 es un importante factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad celíaca. Los niños con este haplotipo tienen una composición de microbiota alterada (en comparación con los individuos sin HLA DQ2) antes de la enfermedad clínicamente aparente. La enfermedad celíaca es el resultado de la reactividad de las células T CD4 a la gliadina de la dieta, y algunas especies bacterianas pueden digerir la gliadina y tal vez, por lo tanto, reducir la inmunopatogenicidad de la gliadina ingerida.

Es difícil establecer la causalidad en estudios humanos, pero los ratones libres de gluten (GF) genéticamente predispuestos a desarrollar enfermedad celíaca experimentan una patología inducida por gluten más severa que ratones idénticos colonizados por microbios intestinales comensales, lo que sugiere que un microbioma saludable es probablemente protector. Alternativamente, las ratas GF colonizadas con bacterias intestinales de pacientes con enfermedad celíaca muestran una disminución de la permeabilidad intestinal cuando están expuestas a la gliadina, que es una característica distintiva de la enfermedad celíaca, y sugiere un papel para un microbioma no saludable en la patogénesis de la enfermedad celíaca. Los

mecanismos que subyacen al papel del microbioma intestinal en la enfermedad celíaca aún se están investigando.³⁵

7.5.6.2. Enfermedad de Whipple

La patogénesis detallada aún no está clara, pero hay evidencia suficiente para creer que la inmunidad del huésped juega un papel importante. La mayoría de las personas que contraen *T. Whippelii* son portadores asintomáticos o desarrollan una infección limitada con el posterior desarrollo de inmunidad protectora humoral y celular. En individuos enfermos, la respuesta inflamatoria del organismo es silenciada. Consiste principalmente en una función y activación alterada de los macrófagos y una respuesta alterada de las células T tipo 1. El bacilo de Whipple comparte similitud antigénica con los estreptocócicos de los grupos B y G y con *Shigella flexneri*.

El organismo es ingerido por macrófagos en los que se puede observar PAS. Desafortunadamente, los macrófagos teñidos con PAS no son patognomónicos de la enfermedad de Whipple. La microscopía electrónica puede revelar cuerpos de cocobacilos que reflejan el organismo. La malabsorción observada se debe a la alteración de la función normal de las vellosidades. Si se desarrolla una enfermedad sistémica, el organismo se puede encontrar en muchos tejidos.

7.5.7. Disbiosis y enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son las formas más prevalentes de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), caracterizadas por una inflamación crónica recurrente que afecta la mucosa intestinal. Aunque se desconoce la etiología de ambas enfermedades, cada vez hay más pruebas de que la disbiosis microbiana intestinal desempeña un papel en la patogénesis de la EII. En general, los pacientes exhiben una disminución en la población microbiana y la diversidad funcional y estabilidad de su microbiota intestinal con disminuciones en Firmicutes específicos y un aumento concomitante en Bacteroidetes y anaerobios facultativos como Enterobacteriaceae. También se han observado diferencias significativas en la microbiota de los pacientes con EC y CU.

En la EC, la disbiosis predominante se ha descrito asociada a cinco especies bacterianas entre las que las alteraciones en la abundancia de *Faecalibacterium prausnitzii* se asocian a la prolongación de la remisión de la enfermedad, teniendo esta bacteria un efecto terapéutico en modelos experimentales de colitis. Por el contrario, *E. coli* adherente invasiva y *Mycobacterium paratuberculosis* se han implicado en la patogénesis de la enfermedad de Crohn, aunque aún no se ha demostrado una

relación causal. De hecho, hasta ahora todavía no está claro si la disbiosis microbiana intestinal es una causa directa de la inflamación en la enfermedad inflamatoria intestinal o simplemente el resultado de un entorno alterado en el tracto gastrointestinal.

Un estudio analizó la microbiota de una gran cohorte de pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn (EC) recién diagnosticados y encontró diferencias claras en las poblaciones bacterianas entre la enfermedad de Crohn (EC) y los pacientes de control sanos. Los pacientes con EC tenían una mayor abundancia de Enterobacteriaceae, Pasteurellaceae, Veillonellaceae y Fusobacteriaceae, y una menor abundancia de Erysipelotrichales, Bacteroidales y Clostridiales en comparación con los pacientes de control sanos. Curiosamente, estas diferencias sólo se revelaron al analizar muestras de mucosa (en lugar de muestras fecales), lo que indica que las bacterias residentes en la capa mucosa pueden ser más importantes para la etiología de la enfermedad.

7.5.8. Disbiosis y cáncer de colón (CCR)

Los estudios acumulados muestran que varias especies bacterianas parecen participar en la patogénesis del cáncer colorectal, *Streptococcus Gallolyticus* (anteriormente *Streptococcus bovis*) está presente aproximadamente entre el 20% y el 50% de los tumores de colon y menos del 5% en el colon normal. Wei y sus colegas informan que la abundancia de *Ruminococcus obeum* y bacterias similares a *Allobaculum* aumenta en las heces de ratas tratadas con 1,2-dimetilhidrazina (DMH) que desarrollan lesiones mucosas precancerosas. Además, se reporta una elevación significativa de la población de *Bacteroides / Prevotella*, *Bifidobacterium longum*, *Clostridium clostridioforme* y *Ruminococcus bromii* están subrepresentados en pacientes con cáncer rectal en comparación con individuos sanos.

Fusobacterium nucleatum se encuentra sobrerrepresentado en el microambiente tumoral. Estudios recientes han proporcionado evidencia mecanicista de la participación de las bacterias intestinales en el desarrollo del CCR. Experimentos con animales revelan que los ratones mutantes que son genéticamente susceptibles al CCR desarrollan significativamente menos tumores en condiciones libres de gérmenes que cuando tienen una microbiota convencional. Las genotoxinas extracelulares y los radicales superóxido que dañan el ADN producidos por *Enterococcus faecalis* pueden contribuir al desarrollo del CCR.

El daño al ADN también puede ser inducido por la genotóxica *Escherichia coli* que alberga la isla policétido sintetasa (pks) y codifica una genotoxina llamada colibactina. Sin embargo, estudios previos han sugerido que diferentes especies

bacterianas habitan preferentemente en los sitios del tumor. Aún no está claro si la representación excesiva o insuficiente de especies microbianas particulares en el microambiente tumoral es indicativa de un papel que contribuye al desarrollo del CCR. Aunque no se ha demostrado un papel causal de la microflora intestinal en el desarrollo del CCR, la evidencia basada en cultivos bacterianos indicó que algunos patógenos prooncogénicos potenciales, que pueden ser miembros de los comensales, contribuyen a la iniciación y el desarrollo del tumor.

7.6. CAPITULO VI: Diagnóstico

El diagnóstico de la disbiosis intestinal implica una evaluación integral que combina diferentes enfoques clínicos y de laboratorio. Se basa en la identificación de desequilibrios en la composición y función de la microbiota intestinal, así como en la presencia de síntomas clínicos que sugieren una disfunción del sistema gastrointestinal. Los métodos de diagnóstico comunes incluyen análisis de muestras de heces para evaluar la composición bacteriana, la presencia de microorganismos patógenos y la función intestinal, como la producción de ácidos grasos de cadena corta. Además, pruebas de laboratorio pueden medir biomarcadores de inflamación y permeabilidad intestinal, como la calprotectina fecal y la zonulina sérica.

Es importante destacar que el diagnóstico de la disbiosis intestinal puede ser complejo y multifacético, ya que los desequilibrios en la microbiota intestinal pueden manifestarse de diversas formas y pueden estar asociados con una variedad de condiciones clínicas. Por lo tanto, un enfoque integral que integre la evaluación clínica y de laboratorio es fundamental para un diagnóstico preciso y un manejo efectivo de la disbiosis intestinal.

7.6.1. Estudio de la microbiota en muestra fecal

Son varios los métodos y las técnicas que se pueden utilizar para analizar tanto la composición como la funcionalidad de nuestra microbiota, pero antes de describirlos es necesario describir algunas circunstancias previas en las que se pueden cometer sesgos importantes que van a condicionar el resultado final de nuestro estudio. Estas circunstancias son la elección de la muestra, su conservación y transporte, el método de extracción de ácidos nucleicos.

Como se ha descrito anteriormente, cada zona de nuestro cuerpo alberga su particular microbiota y por lo tanto, la muestra dependerá de la zona a estudiar. La gran mayoría de los estudios se centran en la microbiota intestinal, ya que es la más

numerosa y la que más implicación tiene en nuestro estado de salud. Para el estudio de esta comunidad la muestra más utilizada son las heces por su sencilla obtención no invasiva.

Para el estudio de microbiota intestinal la muestra que más se utiliza son las heces sin embargo las desventajas que tienen las heces son que no representan la totalidad de la microbiota adherida al epitelio intestinal y que las bacterias de los tramos intestinales más superiores pueden estar totalmente degradadas impidiendo su correcta detección. En algunas enfermedades, como la enfermedad inflamatoria intestinal, se pueden aprovechar las biopsias obtenidas durante las endoscopias rutinarias. Esta muestra se obtiene de forma sencilla y se puede conservar inmediatamente al realizarse la toma en el propio centro.

La biopsia tiene la ventaja de ser una muestra más real, cuya obtención y conservación está más estandarizadas, aunque también tiene como inconvenientes su carácter invasivo, que únicamente recoge la microbiota de un punto concreto, y que los enemas de preparación del paciente para la colonoscopia pueden modificar su composición. Las pruebas de aliento se basan en el principio de que las células humanas no pueden producir gases de hidrógeno y metano.

Por lo tanto, si estos gases pueden detectarse en muestras de aliento, indica que podría haber otra fuente, como la fermentación de un sustrato de carbohidratos (p. ej., lactulosa o glucosa) por parte de microbios en el intestino. Luego, estos gases se absorben en el torrente sanguíneo y se exhalan a través de los pulmones. Este principio ha dado lugar al desarrollo de múltiples pruebas de aliento basadas en sustratos de carbohidratos. Los carbohidratos que tradicionalmente se han utilizado como sustancias en las pruebas de aliento para SIBO son la glucosa y la lactulosa. Cada sustrato posee características distintivas.

Para garantizar la precisión y fiabilidad de las pruebas de aliento con carbohidratos en el diagnóstico de trastornos gastrointestinales, es crucial seguir un protocolo de prueba riguroso. Este protocolo, respaldado por una declaración de consenso norteamericana de 2017, establece pautas claras para la preparación del paciente y la ejecución de la prueba. Entre las recomendaciones clave se incluye la suspensión de antibióticos cuatro semanas antes de la prueba, el mantenimiento de fármacos procinéticos y laxantes durante una semana antes, y la exclusión de carbohidratos complejos y lácteos durante las 12 horas previas al examen. Además, se enfatiza el ayuno de 8 a 12 horas antes de la prueba y la evitación de ejercicio extenuante y el hábito de fumar el día de la misma.

La interpretación de las pruebas de aliento con lactulosa/glucosa para el diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SIBO) y crecimiento excesivo de metanógenos intestinales (OMI) requiere consideración de varios factores. Un aumento absoluto de hidrógeno de al menos 20 ppm por encima del valor inicial en 90 minutos indica SIBO, mientras que un nivel de metano de al menos 10 ppm en cualquier momento durante la prueba sugiere OMI. Es importante destacar que el término OMI se introdujo para describir con precisión el crecimiento excesivo de metanógenos, que pertenecen al dominio Archaea y pueden proliferar tanto en el intestino delgado como en el colon. Se ha observado que la producción de metano está vinculada al retraso del tránsito intestinal y al estreñimiento.

Además, se pueden identificar otros patrones de elevación en subgrupos de pacientes, como niveles iniciales altos de hidrógeno, ausencia de producción de metano y presencia de bacterias productoras de sulfuro de hidrógeno, aunque se necesitan más investigaciones para comprender completamente su significado clínico. En resumen, la interpretación precisa de estas pruebas requiere una evaluación cuidadosa de múltiples variables y consideración de la sintomatología del paciente para un diagnóstico adecuado y un plan de tratamiento efectivo.

La lactulosa es una sustancia no absorbible que normalmente es metabolizada por las bacterias intestinales en el colon con la producción de hidrógeno, sulfuro de hidrógeno y/o metano. En personas sin SIBO, la administración de lactulosa produce un pico único de hidrógeno en el aliento dentro de dos o tres horas debido al metabolismo de la lactulosa por la flora del colon. En pacientes con SIBO, la administración de lactulosa produce un pico temprano en los niveles de hidrógeno y/o metano en el aliento debido al metabolismo de las bacterias del intestino delgado.³⁰

7.6.2. Métodos diagnósticos moleculares

Las estrategias para el estudio de la composición de la microbiota (metataxonomía), de los genes que contiene (metagenómica), de la expresión de genes (metatranscriptómica) y de la síntesis de proteínas (metaproteómica), se han complementado en los últimos años con la incorporación de la metabolómica. Esta estrategia aborda la identificación y caracterización de los metabolitos desde un punto de vista funcional.

La determinación cualitativa y cuantitativa de los metabolitos se considera como uno de los mejores marcadores de la actividad microbiana, ya que son el producto final de una reacción metabólica independientemente de que microorganismos o que número de enzimas participan en ella. Mientras que existen métodos estandarizados

para el procesamiento de las muestras (por ejemplo, heces) y los posteriores análisis metataxonómicos y metagenómicos (y también metatranscriptómicos), los análisis metabolómicos están muy lejos de un desarrollo óptimo y de lograr una estandarización universal, especialmente en la intestinal, que es la de mayor interés.

7.6.3. Índice de disbiosis

Existen índices diseñados para analizar la proporción de sólo dos filos, como el índice de Firmicutes y Bacteroidetes, para calcular un índice para la descripción de la microbiota intestinal. Juntos, estos dos filos constituyen la mayoría de las bacterias intestinales humanas y representan las poblaciones Gram positivas y Gram negativas, respectivamente. Jeffery et al. aplicaron la relación Firmicutes a Bacteroidetes (F/B) y diferenciaron con éxito dos subgrupos (F/B alto y F/B bajo) de pacientes con síndrome inflamatorio intestinal. La estratificación en proporciones altas y bajas de F/B permitió la identificación de diferentes microbiotas intestinales en el síndrome inflamatorio intestinal versus controles sanos, lo que solo se encontró en el grupo alto de F/B.³⁶

Liu y cols. aplicaron la relación F/B para estudios de pacientes con cirrosis hepática y observaron valores de relación más altos en pacientes que en controles sanos. En pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), la microbiota se caracterizó por una relación F/B disminuida y una diversidad bacteriana reducida, lo que se asoció con el resultado clínico. Además, la relación F/B se ha relacionado con la obesidad; sin embargo, esto aún sigue siendo controvertido.

7.6.4. Test de aliento

En 1976, se desarrolló la Prueba de Aliento con Glucosa (GBT) para evaluar el Síndrome de Intestino Delgado (SIBO), centrándose en la especificidad sobre la sensibilidad. La glucosa, al ser absorbida rápidamente en el intestino delgado proximal, rara vez llega al colon, lo que la convierte en un sustrato atractivo para detectar SIBO proximal. Para garantizar la precisión y fiabilidad de las pruebas de aliento con carbohidratos en el diagnóstico de trastornos gastrointestinales, es crucial seguir un protocolo de prueba riguroso. Este protocolo, respaldado por una declaración de consenso norteamericana de 2017, establece pautas claras para la preparación del paciente y la ejecución de la prueba.²⁷

Entre las recomendaciones clave se incluye la suspensión de antibióticos cuatro semanas antes de la prueba, el mantenimiento de fármacos procinéticos y laxantes durante una semana antes, y la exclusión de carbohidratos complejos y lácteos durante las 12 horas previas al examen. Además, se enfatiza el ayuno de 8 a

12 horas antes de la prueba y la evitación de ejercicio extenuante y el hábito de fumar el día de la misma.

La interpretación de las pruebas de aliento con lactulosa/glucosa para el diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SIBO) y crecimiento excesivo de metanógenos intestinales (OMI) requiere consideración de varios factores. Un aumento absoluto de hidrógeno de al menos 20 ppm por encima del valor inicial en 90 minutos indica SIBO, mientras que un nivel de metano de al menos 10 ppm en cualquier momento durante la prueba sugiere OMI. Es importante destacar que el término OMI se introdujo para describir con precisión el crecimiento excesivo de metanógenos, que pertenecen al dominio Archaea y pueden proliferar tanto en el intestino delgado como en el colon.²⁶

Además, se pueden identificar otros patrones de elevación en subgrupos de pacientes, como niveles iniciales altos de hidrógeno, ausencia de producción de metano y presencia de bacterias productoras de sulfuro de hidrógeno, aunque se necesitan más investigaciones para comprender completamente su significado clínico. En resumen, la interpretación precisa de estas pruebas requiere una evaluación cuidadosa de múltiples variables y consideración de la sintomatología del paciente para un diagnóstico adecuado y un plan de tratamiento efectivo.

La lactulosa es una sustancia no absorbible que normalmente es metabolizada por las bacterias intestinales en el colon con la producción de hidrógeno, sulfuro de hidrógeno y/o metano. En personas sin SIBO, la administración de lactulosa (LBT) produce un pico único de hidrógeno en el aliento dentro de dos o tres horas debido al metabolismo de la lactulosa por la flora del colon. En pacientes con SIBO, la administración de lactulosa produce un pico temprano en los niveles de hidrógeno y/o metano en el aliento debido al metabolismo de las bacterias del intestino delgado.

El diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SIBO) implica una evaluación cuidadosa de los resultados del cultivo de aspirado duodenal, donde una concentración bacteriana superior a 10^3 unidades formadoras de colonias por mililitro se considera diagnóstica. Este método, aunque considerado el estándar de referencia, tiene limitaciones debido a la invasividad del procedimiento y la dificultad para obtener resultados reproducibles. Además, los cultivos pueden no capturar toda la microbiota intestinal, ya que aproximadamente el 80 por ciento de esta no es cultivable mediante métodos convencionales.²⁷

En este sentido, las técnicas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR), han emergido como alternativas prometedoras, permitiendo una evaluación más completa y precisa de la carga bacteriana en la

mucosa duodenal. Sin embargo, la implementación de estas técnicas en entornos clínicos aún requiere simplificación y automatización para su uso rutinario. Además de los métodos de diagnóstico, es crucial considerar el diagnóstico diferencial de la diarrea por SIBO con otras condiciones gastrointestinales, como la enfermedad celíaca, la enfermedad de Crohn y el síndrome del intestino irritable (SII).

Cada una de estas condiciones presenta características distintivas que requieren una evaluación minuciosa para un diagnóstico preciso. Por ejemplo, la enfermedad celíaca se distingue por características histopatológicas específicas en la biopsia duodenal y serologías celíacas positivas, mientras que la enfermedad de Crohn se caracteriza por inflamación transmural crónica y la presencia de granulomas en la biopsia. Por otro lado, el SII se diagnostica en función de los síntomas predominantes, como dolor abdominal crónico recurrente y cambios en la frecuencia o forma de las deposiciones, que están relacionados con la defecación.²³

7.7. CAPITULO VII: Tratamiento de la disbiosis intestinal

El potencial de las terapias basadas en microbiomas para tratar enfermedades crónicas es de gran interés para la comunidad médico-científica.³⁷ Dentro de estas intervenciones se encuentran las clásicas, como la modificación de la dieta, el ejercicio y uso adecuado de medicamentos, que tienen efectos directos sobre la microbiota intestinal. Alternativamente, también se pueden introducir bacterias capaces de manipular y alterar la flora intestinal. Estas pueden presentarse en forma de probióticos, o probióticos personalizados de segunda generación, los prebióticos, el tratamiento con antibióticos de espectro reducido y el trasplante de microbioma fecal.³⁸

Es importante un enfoque multidisciplinario, se ha demostrado que una combinación de intervenciones que incluyen dieta y modificaciones al estilo de vida y uso de probióticos, ayudan a reducir el grado de disbiosis en pacientes con enfermedades crónicas, comparado con el uso de únicamente probióticos, el tratamiento no farmacológico es preferible como primera opción de tratamiento debido a que son tratamientos seguros y eficaces y de bajo costo para los pacientes.

Actualmente las técnicas moleculares están revolucionando, las intervenciones destinadas a revertir los efectos que la disbiosis puede causar en pacientes con enfermedades crónicas. Los nuevos paradigmas terapéuticos, se presentan como alternativas a las intervenciones tradicionales para las enfermedades crónicas. Esto incluye el desarrollo de terapias microbianas personalizadas, el uso de técnicas avanzadas de secuenciación para modular la microbiota con mayor precisión.³⁷

7.7.1. Intervenciones en la dieta.

Estudios han demostrado que la adopción de dietas ricas en fibra, como la dieta mediterránea o la dieta rica en vegetales y frutas, puede promover un microbioma intestinal más diverso y saludable. Además, la reducción en el consumo de alimentos procesados y ricos en grasas saturadas se ha asociado con mejoras en la composición microbiana y la salud intestinal. Por último, la suplementación con probióticos y prebióticos, así como el consumo de alimentos fermentados como el yogur y el kéfir, pueden ayudar a restaurar el equilibrio de la microbiota intestinal y mejorar la disbiosis en pacientes con enfermedades crónicas. Estas intervenciones dietéticas representan enfoques prometedores y de bajo riesgo para mejorar la salud intestinal y el bienestar general en pacientes con enfermedades crónicas.

Las poblaciones agrarias de todo el mundo, que habitualmente consumen una dieta rica en frutas, verduras y tubérculos fibrosos y carentes de productos animales, a menudo muestran un enriquecimiento en bacterias que degradan la fibra, como *Prevotella*, *Lachnospira*, *Treponema* y *Xylanibacter*. La occidentalización indujo una pérdida de diversidad microbiana y la desaparición de taxones específicos, con la consiguiente reducción de la capacidad de degradar polisacáridos complejos y producir metabolitos beneficiosos a partir de la utilización de fibra como los ácidos grasos de cadena corta.

Una dieta rica en aceite de oliva, pescado, verduras, frutas, cereales y frutos secos ha sido inversamente proporcional. asociado con la enfermedad de Crohn en niños, varios estudios recientes demostraron un papel protector de la lactancia materna contra el riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes pediátricos, aunque el mecanismo no está claro.³⁹ En Guatemala actualmente la literatura es escasa sobre análisis sobre la microbiota de nuestras poblaciones tan diversas, aunque según estudios de otros países como Tailandia podemos inferir también que nuestra poblaciones rurales quienes se alimentan con dietas parecidas a la dieta mediterránea, poseen microbiotas más diversas y versátiles que las poblaciones urbanas.

Otras intervenciones normalmente se basan en restricciones como ejemplo la dieta de carbohidratos específicos se basa en la restricción de carbohidratos complejos y la exclusión de los azúcares refinados de la dieta, puede contener harinas de almendras, nueces y coco y excluir cereales (trigo, arroz, maíz); Se evitan la mayoría de los productos lácteos, excepto el yogur casero fermentado durante 24 horas para agotar la lactosa. Dos estudios retrospectivos que evaluaron la dieta de carbohidratos específicos como único método de tratamiento en niños con enfermedad de Crohn

mostraron que el uso de la dieta, durante 5 a 30 meses tuvo efectos positivos sobre los marcadores inflamatorios y la presentación clínica de la enfermedad.

La dieta NICE destaca la importancia de comer regularmente y recomienda reducir la ingesta de bebidas carbonatadas, chicles, alimentos grasos y picantes, café, alcohol, cebolla, repollo y frijoles, así como complementar la dieta con fibras como la cáscara de psyllium. La suplementación con fibras solubles y moderadamente fermentables, como psyllium y avena, es un tratamiento recomendado en la enfermedad inflamatoria intestinal.³⁹

La dieta baja en FODMAP la dieta de oligo, di y monosacáridos y polioles de baja fermentación (FODMAP) podrían considerarse “comida rápida” para las bacterias, y pueden provocar la expansión de poblaciones bacterianas específicas en el intestino delgado distal. Los datos de la literatura sugieren que una dieta baja en FODMAP disminuye los síntomas intestinales en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y también promueve un cambio en la microbiota intestinal. Sin embargo una reducción de FODMAP puede correlacionarse con una reducción tanto de fibras dietéticas como de prebióticos, lo que a largo plazo podría no ser beneficioso para la composición y actividad de la microbiota intestinal.

Algunos de estos enfoques de exclusión pueden, al menos en teoría, plantear problemas para la microbiota; la exclusión de FODMAP, gluten y fibra, por ejemplo, tiene el potencial de privar a miembros importantes del microbioma del colon, como Bifidobacteria , Prevotella y Bacteroides , de factores nutricionales clave como oligosacáridos y fibra. Aunque tales efectos se han demostrado a corto plazo, se desconocen las implicaciones a largo plazo. De hecho, se han descrito cambios en el microbioma fecal en relación con esta dieta; siendo más notable la reducción de Bifidobacterias.

Otras intervenciones tienen que ver con la fibra la evidencia acumulada indica que los efectos de la fibra sobre la microbiota pueden ser más complejos y esto no debería sorprender dada la heterogeneidad de las estructuras moleculares que se encuentran bajo el término "fibra". Por ejemplo, en el proyecto American Gut, se descubrió que el número de especies de plantas únicas consumidas, en lugar de ser vegano u omnívoro, era el mejor predictor de la diversidad microbiana. Se pueden vincular efectos muy específicos a la ingesta de ciertas fibras.

Además de la fibra, se ha demostrado que los ingredientes dietéticos y los aditivos alimentarios tienen un impacto sustancial en la microbiota intestinal. Suez y sus colegas, por ejemplo, descubrieron que los ratones (y, en datos limitados, los humanos) que consumían edulcorantes artificiales no calóricos eran propensos al

desarrollo de intolerancia a la glucosa, posiblemente mediada por cambios en la microbiota intestinal. Respecto a otros suplementos y aditivos, investigaciones recientes han revelado el papel de la vitamina D en la determinación de la composición de la microbiota.

Las intervenciones dietéticas dirigidas al microbioma constituyen una herramienta poderosa y tentadora para la prevención y el tratamiento de diferentes enfermedades. Todavía estamos bastante lejos de una medicina de precisión dirigida a los microbiomas, pero seguramente estamos en el camino científico correcto para desarrollar un conjunto exhaustivo de herramientas y conocimientos clínicos para llenar los vacíos actuales.

Actualmente se está intentando una nutrición personalizada basada en las características del microbioma, aunque su impacto y beneficios reales adolecen de las limitaciones antes mencionadas. La mayoría de los estudios disponibles son observacionales y los ensayos clínicos controlados dirigidos al microbioma son aún demasiado escasos para sacar conclusiones definitivas o proponer un protocolo estandarizado para modular el microbioma intestinal a través de la dieta con fines terapéuticos. Los estudios de intervención futuros seguramente proporcionarán nuevos conocimientos y ayudarán a superar los problemas actuales asociados con este tipo de intervenciones.

7.7.2. Actividad física

El ejercicio también es capaz de reducir el tiempo transitorio de deposiciones en el tracto gastrointestinal, lo que reduce el contacto de los patógenos con la capa mucosa gastrointestinal y en consecuencia con el sistema circulatorio, disminuyendo la acción de esta población no deseada incluso cuando están presentes. Recientemente, se demostró un papel causal del ejercicio en la modulación del microbioma intestinal para obtener beneficios para la salud mediante la colonización de ratones libres de gérmenes con la microbiota de ratones ejercitados en comparación con la colonización de controles sedentarios, lo que resultó en una mejor morfología intestinal, perfil inflamatorio y respuesta a colitis inducida.⁴⁰

Además, un estudio recientemente informó un vínculo estrecho específico entre *Veillonella atypica* y el rendimiento en el ejercicio, ya que la inoculación de esta cepa en ratones pudo aumentar su rendimiento en carreras en cinta, a través de su conversión metabólica de lactato inducido por el ejercicio en propionato, lo que sugiere un rendimiento microbio potenciador. A pesar de los prometedores resultados de los estudios en animales en humanos se han realizado muy pocos estudios con una

adecuada sistematización para que puedan reproducirse, habrá que mejorar las formas en que se miden los cambios en el microbioma y estandarizar variables como la intensidad del ejercicio, sin embargo es un campo fascinante para futuras investigaciones.

7.7.3. Prebióticos:

Se trata de productos naturales que promueven la creación de un entorno que impulsa la proliferación de algunos microbios deseables. Son como fertilizantes que crean el entorno adecuado para que florezca el ecosistema microbiano deseado. Inclinan a la comunidad microbiana de una manera que favorece la realización de algunas tareas específicas. Por ejemplo, un prebiótico que promueva el crecimiento de microbios secretores de lactasa ayudará a las personas intolerantes a la lactosa, mientras que un prebiótico que inhiba a los competidores de las bacterias productoras de vitamina K será de gran ayuda para los pacientes que tengan dificultades con la coagulación sanguínea.

Los principales prebióticos son los galactooligosacáridos (GOS) obtenidos de la leche, el fructoazúcar asociado a la inulina (FOS) que se encuentra en las raíces de achicoria y los xilooligosacáridos (XOS) presentes en productos vegetales como el aceite de palma y las plantas de maíz. También se encuentran de forma natural en la leche, los espárragos, el ajo, la cebolla, los puerros, el trigo, la avena y la soja. Son solubles, resistentes al ambiente ácido del estómago, fermentables y estimulan el crecimiento o la actividad de los microbios intestinales responsables del bienestar del huésped.

Los prebióticos tienden a ser relativamente selectivos con microorganismos como Bifidobacterias y Bacteroides. Se convierten en derivados más simples antes de llegar al colon. Aquí actúan como un ancla para el establecimiento de un ecosistema único cuyo objetivo es ayudar al anfitrión a realizar una variedad de tareas. Generan energía que alimenta los músculos y el colon. También participan en la represión de los síntomas alérgicos. La reducción de infecciones y la promoción de la proliferación de microbios buenos como Akkermansia son otras características positivas a las que contribuyen los prebióticos.

También se sabe que disminuyen la absorción de glucosa, activan la excreción de colesterol y promueven la laxación, a continuación se evidencian algunos usos de los prebióticos en las enfermedades crónicas. La obesidad es una enfermedad que se caracteriza por una inflamación de bajo grado y está marcada por una disminución en la diversidad del microbioma intestinal, una situación que resulta en una recolección ineficaz de calorías de lo que comemos. La extracción inadecuada de energía de la

ingesta de alimentos activa automáticamente la hormona del hambre, la grelina, que estimula el deseo de comer más alimentos.

Este círculo vicioso hace que el cuerpo gane peso. La utilización de prebióticos FOS, como la pasta con inulina, disminuye el LPS bacteriano, suprime la señal del hambre, promueve la saciedad y aumenta los eventos de diversidad microbiana destinados a contrarrestar la obesidad. Los prebióticos son un medio eficaz para controlar el aumento de peso. Las enfermedades cardiovasculares también responden bien a la terapia con prebióticos. Se sabe que las fibras solubles en agua, como la pectina que se encuentra en las frutas y la goma guarde los frijoles, disminuyen el colesterol malo (lipoproteína de baja densidad LDL) sin afectar el colesterol bueno (lipoproteína de alta densidad HDL).

7.7.4. Probióticos

Los probióticos son bacterias vivas, en su mayoría grampositivas (p. ej., *Bifidobacterium* spp, *Lactobacillus* spp, *Lactococcus* spp, *Pediococcus* spp. y otras cepas no patógenas de *E. coli*). Generalmente promueven la integridad de la barrera intestinal, previenen la translocación bacteriana en el intestino y reducen la respuesta inflamatoria. Sin embargo, se sugirió que los efectos de los probióticos pueden ser transitorios, ya que se demostró que la administración de *Lactobacillus plantarum* puede resultar en un aumento en la cantidad de *Lactobacillus* en las heces con el tiempo, pero no en la biopsia intestinal

Sin embargo, aunque transitoria, la respuesta humana in vivo demostró que los efectos de *L. plantarum* pueden ser dramáticos en el huésped para establecer una tolerancia inmune al cambiar el perfil de expresión del gen de la mucosa intestinal, involucrando principalmente una vía dependiente de NF-kB. Además de los cambios en el transcriptoma del gen del huésped, se informó que la pirosecuenciación fecal de individuos sanos que recibieron probióticos (tres cepas de probióticos: *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei* y *Bifidobacterium breve*) altera la flora intestinal general. abundancia en condiciones saludables.

En el contexto de la enfermedad, los probióticos en forma de leche fermentada pueden inducir un aumento de peso en personas con desnutrición aguda grave al modular la microbiota intestinal endógena. Esto será beneficioso para los países en desarrollo con alto riesgo de desnutrición, especialmente en los niños. Sin embargo, la administración de otras determinadas cepas de probióticos puede tener efectos contra la obesidad. Por ejemplo, el consumo de *L. plantarum* y *L. gasseri* conducirá a la pérdida de peso mediante la supresión de varias vías hormonales.

Esto significa que diferentes cepas de probióticos pueden conferir diferentes efectos y, por lo tanto, el tipo de bacteria que se va a complementar debe caracterizarse y elegirse cuidadosamente según el efecto deseado. Con eso, Shen et al demostraron recientemente una prueba de concepto, en la que un consorcio definido de 8 bacterias (flora de Schadler alterada; PPA) puede reducir la neurotoxicidad y la encefalopatía asociadas a la hiperamonemia.

La colonización de *L. lactis* en el intestino no es necesaria para mejorar la colitis, sino que la lisis mediada por la lisozima del huésped durante la colitis conduce a la liberación de superóxido dismutasa por parte de *L. lactis*, que reduce el estrés oxidativo durante la inflamación. Esto sugiere que las bacterias pueden proporcionar beneficios al huésped, pero requerirán ciertos factores derivados del huésped para ejercer estos efectos beneficiosos.

La desventaja de los probióticos es más cuantitativa. Las dosis orales de probióticos son significativamente menores (normalmente de 3 a 4 veces) que las presentes en el colon y la cantidad que eventualmente llegará al colon se reducirá aún más al pasar por las duras condiciones del estómago y el intestino delgado. Además, la mayoría de las cepas de probióticos utilizadas se derivan y se originan en el intestino (por ejemplo, *Lactobacilli*, *Bifidobacteria* y *Escherichia*). Es posible que estas cepas hayan perdido su adaptación al entorno intestinal durante el cultivo *ex vivo*.

7.5.4. Postbióticos

Los posbióticos se refieren a los subproductos y metabolitos solubles secretados por la microbiota intestinal que ejerce actividades biológicas en el huésped. Los AGCC, producidos a partir de la fermentación de probióticos, son el ejemplo más conocido de posbióticos. Para determinadas cepas probióticas, es el medio condicionado (o sobrenadantes de cultivo), en lugar de las bacterias viables, el que ejerce el efecto deseado. Por lo tanto, los posbióticos, en algunos casos, pueden ser una estrategia eficaz pero más segura en comparación con la ingestión de microorganismos viables. El aislamiento y la caracterización de los posbióticos, aunque todavía están en sus inicios, han atraído un interés creciente en los últimos años.

7.5.5. Trasplante de microbiota fecal

El trasplante de microbiota fecal (FMT; también conocido como bacterioterapia fecal o infusión fecal) es un método emergente para tratar a pacientes con disbiosis. El método utiliza el principio de injertar la microbiota de donantes sanos en un paciente receptor para reintroducir o restablecer un entorno estable que influya tanto en los microbios endógenos como en el huésped. La relación entre los donantes y el paciente no parece afectar el resultado.

El TMF se realizó originalmente mediante enemas fecales, posteriormente también mediante sondas nasoduodenales (1991) y administración de colonoscopia. Informes recientes han demostrado el desarrollo de inóculo congelado en cápsulas que se puede administrar por vía oral sin efectos secundarios aparentes y, por lo tanto, evita procedimientos gastrointestinales invasivos innecesarios. En particular, el mejor ejemplo de cómo el FMT puede mejorar la enfermedad es el caso de la infección por *Clostridium difficile* (ICD), con una tasa de curación superior al 90-95% en todo el mundo.

Los pacientes con CDI generalmente seguirán tomando antimicrobianos hasta 2 a 3 días antes del FMT. Las heces de un donante, comúnmente procesadas y utilizadas dentro de las 8 horas posteriores a su paso, se suspenden en solución salina no bacteriostática y se filtran para eliminar las partículas grandes. El post-FMT da como resultado la expansión y restauración de bacterias derivadas del donante en el paciente en un plazo de 2 semanas a 1 mes. Actualmente, el FMT se está considerando para otras enfermedades como la resistencia a la insulina y la EII. Los pacientes con EII que reciben FMT pueden desarrollar fiebre y una reducción temporal de la proteína C reactiva.

La caracterización temporal del FMT en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, mostró un cambio hacia filotipos de donante en el receptor, incluidos *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia faecis* y *Bacteroides ovatus*, que produce ácidos grasos antiinflamatorios y/o de cadena corta. Este efecto puede aparecer 3 días después del trasplante y puede permanecer hasta 12 semanas. Por lo tanto, dicho análisis del perfil microbiano posterior al FMT, resuelto en el tiempo, se puede utilizar para determinar la eficacia de la colonización y para monitorear la tasa de éxito del FMT.

Sin embargo, la tasa de éxito del FMT en la enfermedad inflamatoria intestinal es mucho menor que la de *Clostridium Difficile*, y entre el 62% y el 71% de los pacientes con EII logran la resolución o reducción de los síntomas. Los datos recopilados para el FMT en EII generalmente se realizan en cohortes pequeñas y, por lo tanto, también carecen de procedimientos estandarizados, incluida la selección de donantes y la preparación de muestras.

Otra preocupación del FMT en la EII es la vía de administración, que dependerá del género de la disbiosis. Por ejemplo, los Bacteroidetes pueden ser destruidos por el ácido gástrico y, por lo tanto, se preferirá utilizar la ruta de administración más baja al realizar el FMT. Por el contrario, se requiere la transición a través del tracto gastrointestinal superior para que ciertos Firmicutes formadores de esporas sean funcionalmente efectivos.

7.5.6. Intervenciones ambientales

El medio ambiente tiene un profundo impacto en la microbiota intestinal al mediar la homeostasis general que comienza inmediatamente después del nacimiento. Por ejemplo, estudios demuestran que la composición/perfil del microbioma de los bebés nacidos por cesárea fue diferente al de los nacidos por vía vaginal; los primeros se exponen primero a las bacterias del entorno hospitalario, mientras que los segundos son colonizados al principio por bacterias fecales y vaginales maternas, además los bebés nacidos por cesárea carecen de especies de Bifidobacterias que son importantes para el desarrollo de la inmunidad posnatal, en comparación con los bebés nacidos por vía vaginal que muestran predominio de estas especies.

Después del nacimiento, la “hipótesis de la higiene” gobierna posteriormente el desarrollo y los cambios de la homeostasis intestinal. Se basa en la necesidad de que los bebés en desarrollo estén expuestos a una gran cantidad de microorganismos tanto patógenos como comensales para que su sistema inmunológico se desarrolle y funcione correctamente. Evidentemente, esto está respaldado por muchos estudios que utilizan modelos animales que demuestran cómo la falta de exposición microbiana durante las primeras etapas de la vida afecta no sólo al desarrollo de la inmunidad, sino que también controla la maduración y la función de otros órganos, incluido el sistema nervioso central.

Más adelante en la vida, el tipo de estilo de vida también puede promover la disbiosis asociada al medio ambiente. Por ejemplo, se ha demostrado que la microbiota intestinal tanto de humanos como de ratones exhibe una oscilación diurna que puede verse influenciada por los ritmos de alimentación o la inducción del desfase horario. El desfase horario induce disbiosis tanto en humanos como en ratones y provoca intolerancia a la glucosa y obesidad.

Mejorar nuestra comprensión de todos estos factores, así como el establecimiento de importantes grupos de investigación sobre microbiomas, como el Proyecto de Microbioma Humano respaldado por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) en los EE. UU. y el Proyecto MetaHIT (Metagenómica del tracto intestinal humano) establecido por El Consorcio Internacional del Microbioma Humano (IHMC) en Europa ayudará a facilitar mejor el diseño de intervenciones contra la disbiosis.

7.10. CAPITULO VIII: Perspectivas futuras.

Estamos en medio de “la revolución del microbioma”: no pasa un día sin que se produzca alguna nueva revelación sobre el papel potencial del microbioma intestinal en alguna enfermedad o trastorno. De un reconocimiento cada vez mayor de las numerosas funciones del microbioma intestinal en la salud y la enfermedad surge la expectativa de que su modulación podría tratar o prevenir esas mismas enfermedades. Se podrían emplear, al menos en teoría, una variedad de intervenciones para alterar la composición o la capacidad funcional del microbioma, desde la dieta hasta el trasplante de microbiota fecal (FMT).

Para algunos, como los antibióticos, prebióticos y probióticos, ya existe una literatura extensa, aunque lejos de ser consistente; para otros, como otros suplementos dietéticos y FMT, los estudios clínicos de alta calidad son todavía relativamente pocos. No es sorprendente que los investigadores hayan recurrido al microbioma mismo como fuente de nuevas entidades que podrían usarse terapéuticamente para manipular el microbioma; por ejemplo, algunas cepas de probióticos actualmente en uso procedían del tracto gastrointestinal de seres humanos sanos. De todos los estudios existentes sobre intervenciones dirigidas al microbioma intestinal, han surgido varios temas importantes.

En primer lugar, con relativamente pocas excepciones, todavía estamos muy lejos de una definición precisa del papel del microbioma intestinal en muchas de las enfermedades en las que se ha descrito un microbioma alterado: la asociación no prueba la causalidad. En segundo lugar, si bien los modelos animales pueden

proporcionar información fascinante sobre las interacciones entre la microbiota y el huésped, rara vez recapitulan el fenotipo humano completo.

En tercer lugar, los estudios de varias intervenciones han sido difíciles de interpretar debido a las variaciones en la población de estudio, el producto de prueba y las medidas de resultado, sin mencionar las limitaciones en el diseño de los estudios. El objetivo de la modulación del microbioma es loable, pero debemos definir nuestros objetivos, perfeccionar nuestras intervenciones y acordar los resultados.

Al considerar cualquier intervención que busque modular con éxito y, suponemos, de manera beneficiosa, el microbioma, es necesario estar siempre consciente del entorno complejo y dinámico que nos espera. Los conceptos simplistas de cómo un determinado suplemento o medicamento podría influir en la interfaz microbiota-huésped han generado mucho entusiasmo. Una apreciación de la variedad de posibles interacciones entre una intervención y la dieta, el genoma y el sistema inmunológico del huésped, así como con los comensales residentes, debería alertarnos sobre los desafíos que tenemos por delante.

En teoría, el objetivo principal de la modulación es restaurar una microbiota alterada o agotada o transformar el status quo existente para inducir una comunidad bacteriana "más saludable". Hay que enfatizar que estos objetivos son por ahora demasiado simplistas y, a pesar de las afirmaciones de varias entidades comerciales que ofrecen análisis del microbioma, todavía estamos lejos de comprender completamente qué constituye una microbiota saludable en todo el tracto gastrointestinal. Cuando se manipula el microbioma, siempre se debe prestar atención a la posibilidad de que se produzcan resultados negativos, como la introducción o promoción inadvertida de especies patógenas.

Ahora es muy evidente que la dieta es un modificador importante, tanto a corto como a largo plazo, del microbioma intestinal; Esto tiene mucho sentido ya que, en su mayor parte, la microbiota depende para su sustento de lo que ingerimos. La evidencia de los efectos a largo plazo de la dieta proviene de estudios que comparan comunidades o individuos con hábitos alimentarios muy diferentes. Estas diferencias reflejan prácticas dietéticas de toda la vida o, al menos, de muy largo plazo. A corto plazo, cambios muy significativos en la dieta, como reducir la ingesta de fibra, excluir el gluten o los oligo, di o monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP), o aumentar drásticamente la ingesta de proteínas, también puede afectar la composición del microbioma.

El papel de la fibra dietética en el desarrollo y sustento de la microbiota colónica se reconoce desde hace décadas. Los efectos de la fibra dietética sobre el tránsito

colónico se han relacionado con los efectos preventivos de la fibra en relación con una variedad de enfermedades, así como en el tratamiento de trastornos como el estreñimiento crónico. A su vez, estos efectos beneficiosos pueden estar relacionados con interacciones entre la fibra y las bacterias del colon.

En particular, el impacto clínico de estos y otros cambios dietéticos a largo plazo sigue sin estar claro. La dieta mediterránea, por ejemplo, ha sido muy elogiada por su potencial para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares y cáncer de colon; sin embargo, cuando se probó formalmente, no afectó a un metabolito microbiano, el N-óxido de trimetilamina (TMAO), que se ha relacionado con riesgos tanto de aterosclerosis como de cáncer de colon.

Lo que queda muy claro de todas las observaciones anteriores es que el impacto de la dieta debe tenerse en cuenta y corregirse en cualquier estudio del microbioma en humanos. También es evidente que el microbioma contiene una redundancia funcional considerable que le permite mantener la estabilidad ante los cambios dietéticos; esto quedó ejemplificado por el trabajo de Reichardt y colegas sobre la producción de ácidos grasos de cadena corta.

8. CONCLUSIONES

1. La microbiota intestinal tiene un papel fundamental para el huésped no solo en el metabolismo de los nutrientes o el metabolismo de los fármacos y xenobióticos, sino que participa activamente en el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal.
2. Factores epidemiológicos como la edad, el sexo, la dieta, los cambios demográficos, el estilo de vida y el uso inadecuado de medicamentos contribuyen significativamente a la aparición de disbiosis intestinal.
3. La disbiosis intestinal puede influir en las enfermedades crónicas a través de múltiples mecanismos fisiopatológicos, incluida la pérdida de la barrera intestinal, la producción de metabolitos microbianos inflamatorios, agravando así el curso de las enfermedades crónicas asociadas a la disbiosis intestinal.
4. Los métodos diagnósticos para disbiosis actualmente disponibles van desde los convencionales como el índice de disbiosis, estudios de microbiota en muestra fecal, las pruebas de aliento con glucosa y lactulosa, hasta las estrategias moleculares más modernas para el estudio de la composición de la microbiota.
5. El tratamiento de la disbiosis intestinal es de gran interés para la comunidad médico-científica por su relación con la disminución de la progresión de las enfermedades crónicas, dentro de estas intervenciones se encuentran las clásicas, como la modificación de la dieta, la introducción de bacterias, fármacos o metabolitos capaces de manipular y alterar la flora intestinal.
6. Actualmente las técnicas moleculares están revolucionando, las intervenciones destinadas a revertir los efectos que la disbiosis puede causar en pacientes con enfermedades crónicas. Los nuevos paradigmas terapéuticos, se presentan como alternativas a las intervenciones tradicionales para las enfermedades crónicas.

9. RECOMENDACIONES

A la Universidad de San Carlos de Guatemala:

1. Incluir la disbiosis intestinal dentro del pensum de estudio de la carrera de Médico y Cirujano ya que actualmente se aborda de una manera muy superficial. Esto ayudaría a aumentar la conciencia y el conocimiento sobre la importancia de la salud intestinal.
2. Promover la realización de proyectos de investigación o tesis de grado relacionados sobre microbiota intestinal y disbiosis. Esto permitiría a los estudiantes profundizar en el tema, contribuir al conocimiento científico y desarrollar habilidades de investigación en el área.
3. Organizar conferencias, seminarios y talleres con expertos en el campo de la microbiota intestinal y la disbiosis. Estas actividades proporcionarían a los estudiantes la oportunidad de aprender de profesionales destacados, intercambiar ideas y mantenerse actualizados sobre los avances en el campo.

A los investigadores futuros sobre disbiosis intestinal.

4. Dado que la composición de la microbiota intestinal puede variar según la etnia y la ubicación geográfica, es importante realizar estudios que incluyan a poblaciones diversas para comprender mejor la relación entre la disbiosis intestinal y las enfermedades crónicas en diferentes grupos de población.
5. Dada la complejidad de la microbiota intestinal y su implicación en una variedad de enfermedades crónicas, se necesita una colaboración estrecha entre investigadores de diversas disciplinas, incluyendo microbiología, gastroenterología, inmunología, nutrición, epidemiología y bioinformática, para avanzar en nuestra comprensión de este campo en evolución.
6. Es necesario que se promueva la investigación en disbiosis en Guatemala ya que actualmente existe poca cantidad de información sobre este tema.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Agur AMR, Dalley AF. Moore's essential clinical anatomy. Vol. 1. 2022. 165–167 p.
2. Preet Kahai, Pujyitha Mandiga, Chase J Wehrle, Stany Lobo. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Large Intestine [Internet]. StatPearls. 2019 [cited 2023 Nov 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470577/>
3. Azzouz LL, Sharma S. Physiology, Large Intestine [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2023 [cited 2024 Jan 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507857/>
4. Ma ZF, Lee YY. Small intestine anatomy and physiology [Internet]. Clinical and Basic Neurogastroenterology and Motility. Academic Press; 2020 [cited 2023 Dec 7]. p. 101–11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128130377000078>
5. Pham KL, Mirowski GW. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease [Internet]. Elsevier; 2020 [cited 2023 Dec 27]. 150–154 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-60962-3.00024-2>
6. Di Tommaso N, Gasbarrini A, Ponziani FR. Intestinal Barrier in Human Health and Disease [Internet]. Vol. 18, International journal of environmental research and public health. Int J Environ Res Public Health; 2021 [cited 2023 Dec 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34886561/>
7. Wallaey C, Garcia-Gonzalez N, Libert C. Paneth cells as the cornerstones of intestinal and organismal health: a primer [Internet]. Vol. 15, EMBO molecular medicine. EMBO Mol Med; 2023 [cited 2024 Feb 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36573340/>
8. Sousa-Pereira P de, Woof JM. IgA: Structure, Function, and Developability [Internet]. Vol. 8, Antibodies (Basel, Switzerland). Antibodies (Basel); 2019 [cited 2024 Feb 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31817406/>
9. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. Gastroenterology [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Jan 3];160(5):1486. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8634751/>
10. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases [Internet]. Vol. 7, Signal Transduction and Targeted Therapy 2022 7:1. Nature Publishing Group; 2022 [cited 2024 Jan 6]. p. 1–28. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-022-00974-4>

11. Banaszak M, Górna I, Woźniak D, Przysławski J, Drzymala-Czyż S. Association between Gut Dysbiosis and the Occurrence of SIBO, LIBO, SIFO and IMO [Internet]. Vol. 11, Microorganisms 2023, Vol. 11, Page 573. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2023 [cited 2024 Feb 3]. p. 573. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/11/3/573/html>
12. Hou H, Chen D, Zhang K, Zhang W, Liu T, Wang S, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and colorectal cancer: Ready for clinical translation? [Internet]. Vol. 526, Cancer Letters. Elsevier; 2022 [cited 2024 Feb 2]. p. 225–35. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304383521006005?via%3Dihub>
13. Jasirwan COM, Lesmana CRA, Hasan I, Sulaiman AS, Gani RA. The role of gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease: pathways of mechanisms. Biosci Microbiota Food Health [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 3];38(3):81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6663510/>
14. Khan A, Ding Z, Ishaq M, Bacha AS, Khan I, Hanif A, et al. Understanding the Effects of Gut Microbiota Dysbiosis on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Possible Probiotics Role: Recent Updates. Int J Biol Sci [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 3];17(3):818. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7975705/>
15. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch S V., Knight R. Current understanding of the human microbiome [Internet]. Vol. 24, Nature medicine. NIH Public Access; 2018 [cited 2024 Feb 2]. p. 392. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7043356/>
16. Airhihenbuwa CO, Tseng TS, Sutton VD, Price LS. Global Perspectives on Improving Chronic Disease Prevention and Management in Diverse Settings [Internet]. Vol. 18, Preventing chronic disease. Prev Chronic Dis; 2021 [cited 2024 Feb 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33830913/>
17. McMahan RH, Hulsebus HJ, Najarro KM, Giesy LE, Frank DN, Orlicky DJ, et al. Age-Related Intestinal Dysbiosis and Enrichment of Gut-specific Bacteria in the Lung Are Associated With Increased Susceptibility to Streptococcus pneumoniae Infection in Mice [Internet]. Vol. 3, Frontiers in Aging. Frontiers Media S.A.; 2022 [cited 2024 Feb 20]. p. 859991. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fragi.2022.859991/full>
18. Buford TW. (Dis)Trust your gut: the gut microbiome in age-related inflammation, health, and disease. Microbiome 2017 5:1 [Internet]. 2017 Jul 14 [cited 2024 Feb 2];5(1):1–11. Available from: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-017-0296-0>
19. Martinez JE, Kahana DD, Ghuman S, Wilson HP, Wilson J, Kim SCJ, et al. Unhealthy Lifestyle and Gut Dysbiosis: A Better Understanding of the Effects of Poor Diet and Nicotine on the Intestinal Microbiome [Internet]. Vol. 12, Frontiers in Endocrinology. Frontiers Media SA; 2021 [cited 2024 Feb 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8218903/>

20. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, Pediatric Dysbiosis, and Disease [Internet]. Vol. 17, Cell Host & Microbe. Elsevier; 2015 [cited 2024 Feb 20]. p. 553–64. Available from: [https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128\(15\)00164-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS193131281500164X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128(15)00164-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS193131281500164X%3Fshowall%3Dtrue)
21. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease [Internet]. Vol. 17, Cell host & microbe. Cell Host Microbe; 2015 [cited 2024 Feb 20]. p. 553–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25974298/>
22. Tu P, Chi L, Bodnar W, Zhang Z, Gao B, Bian X, et al. Gut Microbiome Toxicity: Connecting the Environment and Gut Microbiome-Associated Diseases [Internet]. Vol. 8, Toxics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2020 [cited 2024 Feb 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151736/>
23. Singh R, Zogg H, Wei L, Bartlett A, Ghoshal UC, Rajender S, et al. Gut Microbial Dysbiosis in the Pathogenesis of Gastrointestinal Dysmotility and Metabolic Disorders [Internet]. Vol. 27, Journal of Neurogastroenterology and Motility. The Korean Society of Neurogastroenterology and Motility; 2021 [cited 2024 Feb 3]. p. 19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7786094/>
24. Schroeder BO. Fight them or feed them: how the intestinal mucus layer manages the gut microbiota [Internet]. Vol. 7, Gastroenterology Report. Oxford University Press; 2019 [cited 2024 Feb 3]. p. 3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6375348/>
25. Stolfi C, Maresca C, Monteleone G, Laudisi F. Implication of Intestinal Barrier Dysfunction in Gut Dysbiosis and Diseases [Internet]. Vol. 10, Biomedicines. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2022 [cited 2024 Feb 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8869546/>
26. Physiology of malabsorption. Surgery (Oxford), 30(6), 268–274 |10.1016/j.mpsur.2012.02.013 [Internet]. [cited 2024 Feb 3]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S026393191200052X>
27. Weiss GA, Adrienne ;, Hennet T; Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis [Internet]. Vol. 74, Cellular and Molecular Life Sciences. 2017 [cited 2024 Feb 3]. p. 2959–77. Available from: www.zora.uzh.chYear:2017URL:https://doi.org/10.5167/uzh
28. Horta-Baas G, Romero-Figueroa MDS, Montiel-Jarquín AJ, Pizano-Zárate ML, García-Mena J, Ramírez-Durán N. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis [Internet]. Vol. 2017, Journal of Immunology Research. Hindawi Limited; 2017 [cited 2024 Feb 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5602494/>
29. Silverman GJ, Azzouz DF, Alekseyenko A V. Systemic Lupus Erythematosus and dysbiosis in the microbiome: cause or effect or both? Curr Opin Immunol [Internet]. 2019 Dec 1 [cited

- 2024 Feb 3];61:80. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6901743/>
30. Pan Q, Guo F, Huang Y, Li A, Chen S, Chen J, et al. Gut Microbiota Dysbiosis in Systemic Lupus Erythematosus: Novel Insights into Mechanisms and Promising Therapeutic Strategies. Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2021. p. 799788.
 31. Tafti D, Ehsan M, Xixis KL. Multiple Sclerosis. *StatPearls* [Internet]. 2022 Sep 7 [cited 2024 Feb 20]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499849/>
 32. Trebicka J, Macnaughtan J, Schnabl B, Shawcross DL, Bajaj JS. The microbiota in cirrhosis and its role in hepatic decompensation [Internet]. Vol. 75, *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V.; 2021 [cited 2024 Feb 3]. p. S67–81. Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(20\)33766-1/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(20)33766-1/fulltext)
 33. Cao C, Zhu H, Yao Y, Zeng R. Gut Dysbiosis and Kidney Diseases [Internet]. Vol. 9, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2022 [cited 2024 Feb 3]. p. 829349. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.829349/full#:~:text=Therefore%2C%20gut%20dysbiosis%20may%20deteriorate,mitochondrial%20dysfunction%20in%20the%20enterocytes> .
 34. Evenepoel P, Stenvinkel P, Shanahan C, Pacifici R. Inflammation and gut dysbiosis as drivers of CKD–MBD [Internet]. Vol. 19, *Nature Reviews Nephrology* 2023 19:10. Nature Publishing Group; 2023 [cited 2024 Feb 3]. p. 646–57. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41581-023-00736-7>
 35. Sharma S, Tripathi P. Gut microbiome and type 2 diabetes: where we are and where to go? *J Nutr Biochem* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Feb 4];63:101–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286318303073?via%3Dihub>
 36. Attur M, Scher JU, Abramson SB, Attur M. Role of Intestinal Dysbiosis and Nutrition in Rheumatoid Arthritis [Internet]. Vol. 11, *Cells* 2022, Vol. 11, Page 2436. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2022 [cited 2024 Feb 3]. p. 2436. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/15/2436>
 37. Peterson CT, Sharma V, Elmén L, Peterson SN. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2024 Feb 10];179(3):363. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286318303073?via%3Dihub>
 38. Zhao HZ, Zhang WH, Cheng D, You LP, Huang YN, Lu YJ. Investigating dysbiosis and microbial treatment strategies in inflammatory bowel disease based on two modified Koch's postulates [Internet]. Vol. 9, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media SA; 2022 [cited 2024 Feb 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6901743/>

39. De Filippis F, Vitaglione P, Cuomo R, Canani RB, Ercolini D. Dietary Interventions to Modulate the Gut Microbiome—How Far Away Are We From Precision Medicine. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2018 Sep 15 [cited 2024 Feb 10];24(10):2142–54. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ibd/izy080>
40. Gubert C, Kong G, Renoir T, Hannan AJ. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. Vol. 134, *Neurobiology of Disease*. Academic Press; 2020. p. 104621.