

Conference Paper

Dysbiosis and Intestinal Permeability: Causes and Effects of Altering Normal Intestinal Flora

Disbiosis y Permeabilidad Intestinal: Causas y Efectos de Alterar la Flora Intestinal Normal

Iván Enrique Naranjo Logroño^{1,2}, Anthony Alfonso Naranjo Coronel², Angie Daniela Beltrán Vera¹, and Rafael Sebastián Dávila Santillán¹

¹Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, ESPOCH, Riobamba, Chimborazo, Ecuador

²COLPOMED Centro, Hospital del Día, Riobamba, Chimborazo, Ecuador

XVIII International Seminar
on Health, Food and Human
Nutrition

Corresponding Author:

Iván Enrique Naranjo Logroño
naranjometroplitana@hotmail.com

Published: 9 September 2021

Production and Hosting by
Knowledge E

© Iván Enrique Naranjo

Logroño et al. This article is distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use and redistribution provided that the original author and source are credited.

Abstract

Introduction: The balance of the microbiota is determined by the high diversity and its ability to withstand changes under physiological stress, therefore, its health parameters are the number of microorganisms and the variety of bacterial species. The decrease in the number of microorganisms or species, reduces immunity as it relates to diseases of the gastrointestinal tract that result in producing systemic alterations. **Objective:** To know the different effects of the alteration of the normal intestinal flora in the human body. **Method:** Systematic literature review in search engines: LILACS, CINAHL, COCHRANE, EBSCO, MEDLINE, SCIELO, SCOPUS and PUBMED, using terms such as microbiota, dysbiosis, alteration of intestinal flora, among others. **Results:** Review of 40 articles from the last five years and including 30 that are related to the subject and objective of the present literature review study. **Discussion:** Bacterial dysbiosis causing alterations in the organism that lead to different pathologies. **Conclusion:** Dysbiosis or dysbacteria is of great importance in humans, since its alteration causes endless changes, even altering its normal functioning, causing pathologies, that a simple view would be ruled out as a consequence of the alteration of the bacterial flora.

Keywords: *dysbiosis, gastrointestinal microbiome, microbiota.*

Resumen

Introducción: El equilibrio de la microbiota está determinado por la alta diversidad y por la capacidad de la misma para soportar los cambios bajo estrés fisiológico, por tanto, sus parámetros de salud son la cantidad de microorganismos y la variedad de especies bacterianas. La disminución del número de microorganismos o de especies, reduce la inmunidad por lo que se relaciona con enfermedades del tracto gastrointestinal que llegan a producir alteraciones sistémicas. **Objetivo:** Conocer los diferentes efectos de la alteración de la flora intestinal normal en el cuerpo humano. **Método:** revisión bibliográfica sistemática en los buscadores: LILACS, CINAHL, COCHRANE, EBSCO, MEDLINE, SCIELO, SCOPUS y PUBMED, usando términos como microbiota, disbiosis, alteración de la flora intestinal, entre otros. **Resultados:** Revisión de 40 artículos de los últimos cinco años y se incluyeron 30 que están en relación con el tema y objetivo del presente estudio de revisión de la literatura. **Discusión:** La disbiosis bacteriana ocasionando alteraciones en el organismo que llevan a diferentes patologías. **Conclusión:** La Disbiosis o disbacteriosos tiene una gran importancia en el ser humano, ya que su alteración provoca un sinnúmero de cambios, llegando incluso a alterar su funcionamiento normal, ocasionando patologías, que a simple vista se descartarían como consecuencia de la alteración de la flora bacteriana.

Palabras Clave: *disbiosis, microbioma gastrointestinal, microbiota.*

 OPEN ACCESS



1. Introducción

El equilibrio de la microbiota está determinado por la alta diversidad y por la capacidad de esta para soportar los cambios bajo estrés fisiológico, por tanto, sus parámetros de salud son la cantidad de microorganismos y la variedad de especies bacterianas.

La disminución del número de microorganismos o de especies, reduce la inmunidad por lo que se relaciona con enfermedades del tracto gastrointestinal que llegan a producir alteraciones sistémicas. Los patrones dietéticos modifican la microbiota y su funcionalidad generando desequilibrio entre las bacterias protectoras y las dañinas [1].

En la disbiosis intestinal se ve alterado el número de bacterias que producen los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como *Faecalibacterium*, *Roseburia* o *Eubacterium*, al disminuir estas bacterias disminuye la producción de AGCC cuya función es fortalecer la defensa intestinal y el sistema inmunológico. Otra consecuencia es el mayor potencial para generar ácido sulfhídrico, tóxico para las células epiteliales. Las causas que generan disbiosis son múltiples entre ellas tenemos la higiene moderna y el uso frecuente de antibióticos de forma inapropiada [2].

Por lo tanto, esta revisión tiene como objetivo conocer los diferentes efectos que se producen en el organismo al momento de alterar la flora intestinal normal.

2. Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos como: Cinahl, Lilacs, Ebsco, Cochrane, Scopus, Medline, Scielo, Y Pubmed, concerniente a la causas y efectos de alterar la flora intestinal en el humano. La búsqueda se realizó con publicaciones de los últimos cinco años y de acceso abierto, tanto en idioma inglés y español.

2.1. Criterios de elección de artículos

Una vez deseleccionado aquellos artículos que no cumplían con los criterios de inclusión, se sometieron al análisis 30 de los 40 artículos recuperados, entre revisiones sistemáticas o metaanálisis y alineados con el objetivo de seleccionar la información con mayor rigor e importancia científica. Entre los términos de búsqueda se encuentran: Microbiota, disbiosis, alteración de la flora intestinal, entre otros.

3. Resultados

Se encontraron 30 fuentes bibliográficas acerca de los efectos de alterar la flora intestinal, de los cuales 23 están en inglés y 7 en español, entre ellos artículos científicos destacados con especificaciones más acordes al tema, los cuales proporcionaron contenido a favor de la investigación realizada y fue contradictorio; se descartaron 10 artículos científicos por no cumplir con los criterios de inclusión, además de poseer pocos avances relacionados al tema.



4. Discusión

4.1. Obesidad

Las personas que padecen obesidad generalmente optan por dietas que restringen las grasas y los hidratos de carbono conduciendo al aumento de Bacteroidetes y la reducción de Firmicutes. Otras alteraciones del microbiota se producen por las dietas ricas en proteínas, en almidón y en fibra dietética. Los niños con obesidad poseen mayor cantidad de Enterobacteriaceae, con menos bacteroides y Bacteroidetes, también presentan un aumento en *Desulfovibrio* y *Akkermansia muciniphila*, que deterioran la barrera intestinal.

Los trastornos metabólicos e inmunológicos tienen relación con la microbiota que coloniza el intestino humano, en estudios recientes se determinó diferencias entre la microbiota intestinal de individuos delgados y la de aquellos con obesidad.

La integridad de la barrera intestinal se ve afectada por las dietas con elevada cantidad de grasas y poco consumo de fibra, lo que predispone al aumento de peso corporal y al aumento de permeabilidad intestinal que permite el paso de lipopolisacáridos y otros componentes del peptidoglicano de la pared celular bacteriana que producen inflamación de bajo grado asociada a la obesidad [3].

Un estudio donde se utilizó el diclorodifenildicloroetileno (1,1-bis-[4-clorofenil]-2,2-dicloroetano), como un ejemplo para comprender los efectos de los contaminantes orgánicos persistentes, afecta la composición de la microbiota intestinal, induciendo así a un síndrome metabólico. Además, la microbiota afecta la obesidad a través de la modulación del metabolismo de los lípidos, mediante algunas de estas alteraciones podrían afectar la recolección de energía y metabolismo del huésped [4].

4.2. Diabetes tipo 2

La disbiosis se relaciona con la resistencia a la insulina, permeabilidad intestinal deficiente, endotoxemia e inflamación crónica determinadas por la composición de la dieta. En estos individuos existe mayor número de patógenos oportunistas y menos microbios productores de butirato. Esto aumentó las funciones microbianas para reducir el sulfato y la resistencia al estrés oxidativo [5].

Puede producirse un aumento de la endotoxemia metabólica y activar la vía TLR4 a través de la proteína adaptadora, MyD88, que conduce a la activación de las células inmunitarias y la inflamación. Además, los macrófagos podrían infiltrarse en el tejido adiposo y activar las proteínas quinasas activadas por mitógenos, como la quinasa aminoterminal c-Jun (JNK) y NF- κ B, lo que resulta en un aumento de la interferencia y adipocinas derivadas del tejido adiposo. Una dieta hiperglucémica y alta en grasas también podría provocar cambios en el microbioma intestinal al alterar el contenido de histidina, glutamato, SCFA y otros factores y promover la disfunción de la barrera intestinal y las condiciones prevalentes en la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes al alterar el huésped. respuesta. Todas estas alteraciones metabólicas que resultan en un aumento de la inflamación sistémica, la actividad de los macrófagos y la



activación de TLR contribuyen al aumento de la carga cardiometabólica en la obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico.

Se ha informado que las dietas occidentales, el consumo de antibióticos y la exposición microbiana desempeñan un papel en la disbiosis intestinal. Esto conduce a una disminución en la producción de ácidos grasos de cadena corta, una menor secreción del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y un aumento de la inflamación de bajo grado.

4.3. Aterosclerosis

Los patrones moleculares asociados con microorganismos (PMAM), tienen importancia en la formación de las placas ateroscleróticas para riesgo de enfermedad cardiovascular. Existen filotipos bacterianos específicos que generan una cantidad de ADN bacteriano que se correlaciona con la de leucocitos, esto en la placa aterosclerótica [5].

4.4. Enfermedad intestinal

En pacientes con enfermedad intestinal se observa reducción importante de la biodiversidad bacteriana, especialmente de Firmicutes. La microbiota intestinal regula funciones como la peristalsis, la barrera intestinal, así también las respuestas inflamatorias y homeostáticas. La disbiosis predispone al padecimiento de enfermedades de tracto gastrointestinal [6].

Si aumenta la subespecie *Desulfovibrio* y de *Fusobacterium varium*, pueden generar colitis ulcerativa, mientras que se reduce el *Faecalibacterium prausnitzii* que está asociado a un efecto antiinflamatorio.

4.5. Enfermedades del sistema nervioso central

El nervio vago mantiene una conexión bidireccional entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central; esta comunicación permite al cerebro controlar y ordenar acciones como la peristalsis, la producción de mucina y las respuestas inmunológicas, además permite la actividad normal de la microbiota y de sus metabolitos que influyen en las funciones cerebrales [7].

4.6. Alteraciones de la microbiota intestinal relaciona al cambio del ciclo circadiano

Las alteraciones del sueño y el ritmo circadiano subyacente están relacionadas con muchas enfermedades como la obesidad, la diabetes, los trastornos cardiovasculares y las deficiencias cognitivas. Disbiosis del microbioma intestinal también se ha relacionado con las patologías de estas enfermedades. Por lo tanto, el sueño alterado puede regular la homeostasis de la microbiota intestinal. Un estudio, imitó el cambio del ciclo sueño-vigilia, un tipo típico de alteraciones del ritmo circadiano en los jóvenes, en sujetos reclutados. Se utilizó la secuenciación del amplicón del gen 16S rRNA para



definir los taxones microbianos de muestras fecales. Aunque las abundancias relativas de los microbios no se alteraron significativamente, el análisis del perfil funcional de la microbiota intestinal reveló funciones enriquecidas durante el cambio del ciclo sueño-vigilia. Además, las redes microbianas eran bastante distintas entre las etapas de referencia, cambio y recuperación. Estos resultados sugieren que un cambio agudo del ciclo sueño-vigilia puede ejercer una influencia limitada en el microbioma intestinal [8].

4.7. Cáncer colorrectal

En esta patología se presenta niveles aumentados de bacteria como *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella*, *Peptostreptococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia/Shigella*, *Streptococcus*, *Roseburia* y disminución de *Lachnospiraceae*, productoras de butirato.

La ingestión de fibra a largo se relaciona de forma positiva con una microbiota constituida por Firmicutes y Proteobacterias y en forma inversa con Bifidobacteria, Actinobacteria y Bacteroidetes [9].

4.8. Enfermedades de la cavidad oral

Normalmente la microbiota oral forma biopelículas, que sin la higiene adecuada se engrosan aumentando la biodiversidad que produce inflamación local (gingivitis y periodontitis). La mala higiene bucal se asocia a endocarditis bacteriana, halitosis e infecciones post-endodoncia [10].

En la boca sana la composición de las comunidades microbianas es muy estable, pero los cambios biológicos en la vida de una persona pueden influir en el equilibrio de las especies dentro de estas comunidades. A los cambios fisiológicos propios de la edad o cambios hormonales de la pubertad y el embarazo, los individuos sanos suelen adaptarse sin perjuicio de su salud bucal. En otras situaciones, la alteración del ecosistema bucal puede causar disbiosis y pérdida del equilibrio o diversidad de la comunidad del biofilm, predominando una sola o pocas especies y aumentando el riesgo asociado de enfermedad. Son factores predisponentes a disbiosis oral la disfunción de las glándulas salivales (cambios en el flujo y/o la composición de la saliva), mala higiene bucal, inflamación gingival y estilos de vida, incluida la alimentación y los hábitos tóxicos (como consumo de tabaco fumado o mascado, solo o asociado a otras sustancias), así como determinadas conductas sexuales [10].

Actualmente se considera que las bacterias etiquetadas como patógenos orales se pueden encontrar en un número reducido en sitios saludables y que la enfermedad oral ocurre como consecuencia de un cambio deletéreo en el equilibrio natural de la microbiota, más que como resultado de una «infección» exógena. La disbiosis de la enfermedad periodontal, como causa de bacteriemia, probablemente favorezca la diseminación sistémica de bacterias orales. Por tanto, será preceptiva una buena higiene bucal para controlar la carga bacteriana total. Como forma de combatir la disbiosis bacteriana, numerosos autores proponen la administración de probióticos (contienen cepas de bacterias y/o levaduras beneficiosas) y prebióticos (alimentos ricos en fibra)



para regular el equilibrio del microbioma. En algunos países se promueven asimismo trasplantes fecales (de comunidades bacterianas saludables), al parecer con éxito creciente en el tratamiento y la prevención de diversas enfermedades sistémicas [10].

4.9. Síndrome del intestino irritable

La dieta influye en la composición de la microbiota intestinal, por tanto, se relacionan con la patogénesis del Síndrome de Intestino Irritable (SII). La mala absorción de los hidratos de carbono genera mayor cantidad de hidrógeno en el intestino de pacientes con SII, importante en la producción de metano que da la clínica de la enfermedad. En esta alteración de la microbiota se encuentra aumento de Firmicutes y disminución de Bacteroidetes [11].

4.10. Enfermedades sistémicas

La disbiosis intestinal como se mencionó anteriormente está relacionada con enfermedades sistémicas como obesidad, diabetes, aterosclerosis y esteatosis hepática no alcohólica, cuya etiopatogenia se relaciona con la inflamación crónica dada por la disfunción de la barrera intestinal y las respuestas inmunológicas generadas por los lipopolisacáridos de la membrana externa de bacterias gramnegativas [12].

4.11. Función hepática

La disbiosis intestinal, especialmente en la obesidad, estimula de forma indirecta al almacenamiento de triglicéridos y lípidos en el hígado. El intestino tiene gran importancia por su relación con la patogenia de muchas enfermedades. La microbiota intestinal en el adulto se compone de 1000 a 1200 tipos de bacterias, correspondiente entre 1 a 2 kg de su peso, además es única para cada persona, por lo que difiere entre cada individuo. El 10% de las calorías absorbidas pertenece a la digestión bacteriana [13].

El sistema nervioso central se encarga de modular las funciones gastrointestinales; durante el final del siglo XIX e inicio del siglo XX, se describió la relación de los estados emocionales con el funcionamiento gastrointestinal, cuya alteración de uno de ellos afecta al otro y viceversa. Se debe tener en cuenta que el intestino produce más del 90% de serotonina en el organismo. Todo esto determina el 'eje intestino-cerebro' [14].

La diferencia en la composición de la microbiota en cada persona se debe a un proceso de interacción y adaptación a las amenazas ambientales. El primer contacto con la microbiota se determina durante la vida intrauterina; por ejemplo, la microbiota placentaria es igual a la microbiota de la cavidad oral generada por translocación hematológica y la microbiota del líquido amniótico se asemeja a la del aparato genital. Cabe recalcar que la microbiota en neonatos nacidos por vía vaginal es similar a la que existe en la vagina materna, mientras que en aquellos nacidos por cesárea se asemeja a la microbiota cutánea [15].



La propiedad que permite un intercambio equilibrado de líquidos y solutos de la luz intestinal a los tejidos se denomina permeabilidad intestinal, que llega a conformar la llamada 'barrera' que previene el paso de moléculas proinflamatorias a la circulación sistémica. Esta función obedece a tres factores: (1) la mucina secretada por las células caliciformes, (2) las uniones intercelulares y (3) los péptidos de defensa del huésped (PDH) o péptidos antimicrobianos; la interacción de estos componentes mantiene la homeostasis entre el sistema inmunitario y la microbiota, por tanto, la alteración de uno de ellos provocará la disfunción de la barrera, un fenómeno llamado síndrome de hiperpermeabilidad intestinal [16].

El sistema inmunológico se encarga de mantener una cantidad adecuada de gérmenes, así como su biodiversidad para evitar que ocasionen daños al organismo [17].

Los estilos de vida modernos han generado cambios en los patrones de colonización de los microorganismos, lo que provoca desórdenes intestinales y enfermedades extragástricas asociadas a la microbiota (disbiosis). Estas variaciones se le atribuyen al incremento de los nacimientos por cesárea, al uso indistinto de antibióticos, la calidad de vida y a los déficits alimentarios [18].

4.12. Enfermedad renal crónica

En un individuo sano, el revestimiento de la mucosa del intestino consta de la capa de moco, así como factores protectores como defensinas y lectinas que crean una barrera entre el epitelio y sistema inmune por contacto con la microbiota. Sin embargo, en los estudios de autopsia de pacientes en hemodiálisis, se observó inflamación crónica en todo el tracto gastrointestinal a partir del esófago hasta terminar en el colon. La fuente de la inflamación se atribuyó a factores como el interfaz de diálisis, infección subclínica, administración de hierro, disfunción cardíaca preexistente [19].

4.13. Enfermedades cardiovasculares

Enfermedades cardiovasculares (ECV), que incluyen aterosclerosis, hipertensión, falla cardíaca, fibrilación auricular y fibrosis miocárdica, están asociadas con alta morbilidad y mortalidad. Muchos factores de riesgo son ampliamente conocidos, como fumar, una dieta pobre, malos hábitos, obesidad, diabetes mellitus y colesterol alto, pero estos no pueden explicar todo. Estudios recientes centran nuestra atención en la interacción entre el intestino, el microbioma y las enfermedades cardiovasculares. La evidencia acumulada ha demostrado que el intestino, el microbioma y sus metabolitos juegan un papel fundamental en la aparición y progresión de enfermedades cardiovasculares. El microbioma oral puede afectar la composición de la microbiota intestinal y también contribuir a estas enfermedades [20, 21].

Entre los factores asociados encontramos al metabolito intestinal de trietilamina N-óxido (TMAO), es un predictor de riesgo cardiovascular que se correlaciona con la aterosclerosis en muchos estudios clínicos. La incidencia de eventos cardiovasculares aumenta con niveles elevados de TMAO en pacientes con síndrome coronario agudo



cuya troponina T es negativo. Los niveles de TMAO también predicen la mortalidad a 5 años en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria [22].

4.14. Partos por cesárea

Los recién nacidos que pasan por el canal del parto adquieren bacterias ácido-lácticas del tipo *Lactobacillus*, *Prevotella* y *Sneathia* spp., presentes en el canal vaginal de la madre. Esta primera exposición es vital para el desarrollo correcto de la microbiota adulta. Por otro lado, en los recién nacidos por cesárea la microbiota se asemeja a la existente en la piel de la madre especialmente *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium* spp. [18].

4.15. Antibióticos

Cuando se utiliza un antibiótico este elimina varias bacterias que conforman la microbiota normal y además predispone a la resistencia bacteriana. Por tanto, los antibióticos pueden producir efectos contrarios, ya que son eficaces para suprimir agentes patógenos, pero también disminuye la diversidad microbiana. Las terapias antimicrobianas deben ser más específicas para evitar la disbacteriosis [18].

A la administración de antibióticos en el primer año de vida se le atribuye el desarrollo de la microbiota a través de cuatro mecanismos de disbiosis como la disminución de taxones claves, la pérdida de diversidad microbiana, alteración en las capacidades metabólicas de la microbiota y sobrecrecimiento de patógenos [18].

4.16. Patrones de alimentación

En los recién nacidos es importante la alimentación, dependiendo si es leche materna o de fórmula va a generar cambios en el microambiente intestinal, en la composición y diversidad de la microbiota, primero se conforma por proteobacterias y Firmicutes); luego por actinobacteria, lactobacilo, bifidobacteria y estreptococo debido a la lactancia que se relaciona con la microbiota intestinal de la madre, la microbiota de la piel y la microbiota oral del lactante. La constitución y variedad de la microbiota en la leche materna, cambia en relación con la edad gestacional, el peso de la madre, la vía de parto y la etapa de la lactancia. Los recién nacidos sustentados por fórmula muestran una microbiota representada por enterococo y enterobacteria [18].

4.17. Factores ambientales (estrés)

La mucosa intestinal presenta una inervación abundante a diferencia de otros tejidos, por tanto, durante momentos de estrés libera noradrenalina en la luz intestinal que disminuye el número de bacterias comensales, e incrementa la cantidad de microorganismos patógenos.



Varios estudios en animales demostraron que la microbiota disminuyó, luego de 4 a 6 hr de iniciado el proceso patológico de una enfermedad; además se evidenció que 5–10 min de isquemia alteran las vellosidades intestinales originando una disfunción de la barrera intestinal [18].

Entre las causas probables de disbiosis asociadas a factores ambientales encontramos al estrés psicológico, tabaquismo, abuso de alcohol, uso frecuente de antibióticos, toxinas ambientales, sedentarismo, trastornos del sueño, estrés climático, hacinamiento, aditivos alimentarios, déficit de fitoquímicos en la dieta, déficit de ácidos grasos esenciales, déficit de vitamina D, y déficit de magnesio.

4.18. Alteraciones del epitelio intestinal

Cuando existe una discontinuidad del epitelio intestinal se genera un vacío ecológico que da la oportunidad para que se colonice de bacterias patógenas que se aprovechan del aporte de nutrientes y a la vez ingresen a la circulación sistémica [16].

4.19. Uso de otros medicamentos

Uno de los trastornos gastrointestinales frecuentes es la dispepsia, generalmente tratado con antiácidos, como los antihistamínicos H₂ y los inhibidores de la bomba de protones. El pH gástrico es bajo y es una barrera natural que elimina un gran número de bacterias patógenas que llegan junto con los alimentos, cuando el pH aumenta, se vuelve alcalino y pierde la capacidad de eliminar a los microorganismos.

Algunos fármacos citostáticos pueden provocar lesiones intestinales que alteran la microbiota intestinal, como es el caso de la citarabina, por reacción de un injerto contra el huésped y por la radiación en todo el cuerpo [16].

4.20. Otras causas

Varios factores impiden el incremento excesivo de microorganismos en la luz intestinal, por ejemplo: La acidez del jugo gástrico, las enzimas pancreáticas proteolíticas, el peristaltismo intestinal, la válvula ileocecal, la barrera mucosa del intestino, las células caliciformes y las uniones intercelulares. La disbacteriosis puede ser el resultado de alteraciones anatómicas (estenosis, fístulas, divertículos), variaciones en la secreción ácida gástrica (gastrectomía, anemia perniciosa, IBP), insuficiencia pancreática, diabetes, Parkinson, esclerodermia, resección de la válvula ileocecal y alteraciones de la barrera intestinal [16].

El estado de inflamación crónica de bajo grado o intensidad, generada por una microbiota alterada, este proceso se da por las citocinas proinflamatorias que modifican el metabolismo de los adipocitos, de los triglicéridos, alteran la lipogénesis, y provoca resistencia a la insulina, todo esto se denomina endotoxemia metabólica. La disbiosis se ha relacionado con muchas enfermedades metabólicas, neurológicas y genéticas [23].



El tratamiento adecuado varía de individuo a individuo dependiendo de la intensidad del daño y la diversidad genética, principalmente. Otro factor que influye es la microbiota gastrointestinal, ya que se encuentra íntimamente relacionada al metabolismo de los nutrientes y además codifica las moléculas con capacidad inmunorreguladora, como una respuesta frente a las lesiones [24].

Cuando un paciente ingresa a la unidad de cuidados intensivos (UCI), presenta un estado de inmunomodulación previo que se encuentra definido por la interacción tanto de los microorganismos comensales como los patógenos, esto tiene impacto en la tasa de mortalidad del paciente. Cuando los microorganismos comensales disminuyen y los patógenos se incrementan en la microbiota gastrointestinal, la mortalidad aumenta considerablemente. Al contrario, si existe mayor porcentaje de microorganismos comensales y pocos microorganismos patógenos, la mortalidad será menor.

Estudios experimentales en animales muestran la importancia de la microbiota, en estos ensayos se utilizó ratones libres de gérmenes que presentaron mayor gravedad de daño renal cuando se sometían a una lesión de isquemia-reperfusión bilateral, al contrario que en ratones colonizados por microorganismos comensales. Cuando se recolonizó a los ratones libres de gérmenes la gravedad de la lesión renal disminuyó. La administración de Ácidos grasos de cadena corta (AGCC) redujo la disfunción renal provocada por la lesión aguda en los ratones; además disminuyó la inflamación, el estrés celular, la apoptosis y la lesión renal ocasionada por hipoxia. Al tratar a los modelos animales con inóculos orales de *Bifidobacterium longum* y *Bifidobacterium adolescentis*, para posteriormente someterlos a isquemia renal por 45 min, el resultado fue una menor concentración de creatinina sérica, urea y las citoquinas proinflamatorias: IL17A, IL6 y MCP-1 en comparación con el control que no recibió el inóculo, esto concluye que los AGCC y la microbiota intestinal son protectores contra el daño renal por isquemia [24].

Otro estudio en ratones sometidos a antibioticoterapia durante 3 semanas y posterior inoculación de *Streptococcus pneumoniae* incrementó la diseminación bacteriana, la inflamación, el daño orgánico y la mortalidad en relación con los ratones de control, además la capacidad fagocítica de los macrófagos alveolares se vio reducida. En otro grupo se reestableció la microbiota con un trasplante fecal oral del ratón control, esto indujo una normalización del número de bacterias patógenas y los niveles de TNF e IL10, esto después de 6 hr de la infección con *S. pneumoniae* [18]. La antibioticoterapia prolongada se asocia a la producción de disbiosis, en UCI favorece el sobrecrecimiento de *Clostridioides difficile* y la aparición de toxemia asociada.

Estudios experimentales en modelos animales libres de microbiota intestinal demostraron que es necesaria para un adecuado control de la respuesta al estrés y la ansiedad y para el mantenimiento de funciones cognitivas. Cuando existe un aumento de los microorganismos patógenos se generan transmisores que viajan a través del nervio vago, y que finaliza con la activación de procesos inmunoinflamatorios y de estrés oxidativo. Estos procesos repercuten en el sistema neuroendocrino como en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y al sistema nervioso central alterando la conducta, por ejemplo, el trastorno bipolar se asocia con alteraciones en el sistema inmunológico siendo la disbiosis un potencial intermediado [14].



En las mujeres con preeclampsia, nuevos estudios postulan que la disbiosis microbiana, vaginal o intestinal pueden llegar a provocar la aparición de los trastornos hipertensivos durante la gestación, debido a que las toxinas bacterianas se diseminan por el torrente sanguíneo provocando un estado proinflamatorio y desencadenando la respuesta endotelial anormal [15].

4.21. Consecuencias nutricionales de la disbiosis

Los síntomas que generan la disbiosis son distensión abdominal, flatulencia y diarrea, muchas patologías se ven determinadas por el deterioro nutricional asociado.

4.21.1. Macronutrientes

Estos son los carbohidratos, proteínas y grasas. La intolerancia y la malabsorción de lactosa ha incrementado en la actualidad y muchos de estos pacientes presentan disbiosis asociada con un incremento de las concentraciones de hidrogeno en el aire espirado. Cuando falla el proceso normal de digestión, se produce un déficit de absorción de los nutrientes que muchas de las veces se relacionan con la disbiosis intestinal. Por ejemplo, la desconjugación de los ácidos biliares por las bacterias los inactiva y no pueden generar la emulsión de las grasas generando mal digestión lipídica y esteatorrea [25].

4.21.2. Micronutrientes

Estos son muy importantes dentro de las funciones normales del organismo, sin embargo, la disbacteriosis genera una mala absorción de las vitaminas liposolubles e hidrosolubles, los minerales y los oligoelementos. Las lesiones del epitelio intestinal generan una deficiencia en la absorción, especialmente, de vitaminas y minerales, que de forma crónica llevan a padecer cuadros de anemia y descalcificación ósea [26].

4.21.3. Vitaminas liposolubles

Frecuentemente la disbiosis genera deficiencia de vitamina D, osteomalacia o hipocalcemia con hiperparatiroidismo secundario y pérdida de masa ósea. Los niveles plasmáticos de vitamina E se encuentran disminuidos en estos pacientes, puede provocar neuropatía degenerativa espinocerebelosa y de anomalías en la inmunidad celular. Cuando afecta la absorción de vitamina A, los pacientes describen ceguera nocturna secundaria [26].

4.21.4. Vitaminas hidrosolubles

La vitamina B12 es utilizada por las bacterias gramnegativas anaerobias y aerobias de modo competitivo, por lo que en cuadros de disbacteriosis se establece un incremento



del consumo de cobalamina disminuyendo su biodisponibilidad. En algunos casos produce anemia megaloblástica, neuropatía periférica y deterioro cognitivo por el déficit de vitamina B12. Las bacterias intestinales poseen la capacidad de provocar la síntesis de folato, por tanto, en los cuadros de disbiosis, se puede detectar niveles elevados de folato en el plasma, característica de la malabsorción [27].

4.21.5. Hierro

La ferropenia también es una consecuencia de disbiosis. Sin embargo, puede tener otras etiologías ya que es multifactorial. En la disbacteriosis se generan lesiones de la mucosa intestinal por acción conjunta de las endotoxinas bacterianas, los AGCC y/o los ácidos biliares desconjugados evitando la absorción normal del hierro; se debe tener en cuenta que la infección por *Helicobacter pylori* impide la absorción de hierro [28].

El intestino al ser el órgano que permite la absorción de los nutrientes para generar energía en el organismo humano está relacionado con todos los sistemas y aparatos, así como de sus funciones, se encarga de mantener un proceso de homeostasis en el cuerpo incluyendo a la microbiota intestinal normal. Como se determinó anteriormente, la microbiota intestinal determina la evolución de los pacientes enfermos críticos [29].

Las causas más relevantes que generan disbacteriosis son las alteraciones morfológicas y funcionales del intestino, la liberación excesiva de mediadores de la inflamación, las alteraciones en la oxigenación tisular, la traslocación bacteriana, y los antimicrobianos.

La relación que tiene la microbiota, el intestino y el cerebro es muy importante debido a que se mejora la respuesta inmunológica y de protección frente a microorganismo patógenos [30].

La microbiota intestinal es muy importante en las gestantes ya que la disbiosis puede generar cambios fisiológicos en la madre y que pueden afectar al feto, porque las citoquinas proinflamatorias pueden predisponer a los trastornos hipertensivos y todas sus complicaciones, si se identifican a aquellas pacientes con mayor riesgo se puede diseñar estrategias dirigidas y personalizadas, incluyendo el uso adecuado de fármacos, las cuales podrían ser determinantes para mejorarlos resultados obstétricos y perinatales tanto a corto como a largo plazo.

Se requiere mayor número de investigaciones o estudios en humanos, ya que solo se expusieron experimentos en modelos animales con buenos resultados. Determinar los factores que modifican la microbiota de forma positiva o negativa es muy necesaria para poder realizar un buen diagnóstico clínico y oportuno en el ámbito hospitalario.

5. Conclusiones

La disbiosis o disbacteriosis tiene una gran importancia en el ser humano, ya que su alteración provoca un sinnúmero de cambios, llegando incluso a alterar su funcionamiento normal, ocasionando patologías, que a simple vista se descartarían como consecuencia



de la alteración de la flora bacteriana. Es así como este artículo, nos demuestra de manera más abierta, los resultados de una alteración de la flora intestinal.

Agradecimientos

Agradecemos a la Facultad de Salud Pública, carrera de medicina por el aporte que nos permite realizar a la ciencia.

Conflictos de Interés

Los autores dictaminan no mantener ningún conflicto de interés.

Limitaciones de Responsabilidad

Los autores exponen que todos los puntos de vista enunciados en el actual documento son de nuestra responsabilidad y no de la institución en la que laboramos.

Fuentes de Apoyo

La subvención del actual documento procede de los mismos autores.

References

- [1] Gibson DL, Kwan Chan Y, Estaki MM. Annales Nestlé. Consecuencias clínicas de la disbiosis inducida por la dieta Mensajes clave. *Ann Nutr Metab.* 2013;63:28–40.
- [2] Guarner F. Cuando la microbiota intestinal pierde su equilibrio. *Hoja Inf GUT Microbia Heal World Summit.* 2016;1–4.
- [3] Alteraciones en la microbiota intestinal por la dieta y su repercusión en la génesis de la obesidad. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015001200013
- [4] Liang Y, Liu D, Zhan J, et al. New insight into the mechanism of POP-induced obesity: Evidence from DDE-altered microbiota. *Chemosphere;*244:123-125.
- [5] Mansilla C, Moreno RC, Lindemann MLM, et al. Diagnóstico microbiológico de la infección por el virus del papiloma humano. *Microbiota.*
- [6] Ribera CJM. Microbiota intestinal y envejecimiento: ¿un nuevo camino de intervención? *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia.* Ediciones Doyma. 2016; 51:290–5.
- [7] Chua HH, Chou HC, Tung YL, et al. Intestinal Dysbiosis featuring abundance of ruminococcus gnavus associates with allergic diseases in infants. *Gastroenterology.* 2018;154(1):154–67.
- [8] Liu Z, Wei Z-Y, Chen J, et al. Acute sleep-wake cycle shift results in community alteration of human gut microbiome. *mSphere.* 2020;5(1).
- [9] Coleman OI, Lobner EM, Bierwirth S, et al. Activated ATF6 Induces intestinal dysbiosis and innate immune response to promote colorectal tumorigenesis. *Gastroenterology.* 2018;155(5):1539-1552.
- [10] Chimenos-Küstner E, Giovannoni ML, Schemel-Suárez M. G Model Disbiosis como factor determinante de enfermedad oral y sistémica: importancia del microbioma Dysbiosis as a determinant factor of systemic and oral pathology: importance of micorbiome. *Med Clin.* 2017 [citado el 22 de febrero de 2020]; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.05.0360025-7753/>
- [11] Arrieta MC, Arévalo A, Stiemsma L, et al. Associations between infant fungal and bacterial dysbiosis and childhood atopic wheeze in a nonindustrialized setting. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(2):424-434.
- [12] Sokol H, Mahlaoui N, Aguilar C, et al. Intestinal dysbiosis in inflammatory bowel disease associated with primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(2):775- 778.



- [13] Rosario V, Miranda M. The role of intestine in the health/disease process. *Rev Cubana Pediatr.* 2017;89.
- [14] Salagre E, Vieta E, Grande I. The visceral brain: Bipolar disorder and microbiota. *Rev Psiquiatr y Salud Ment.* 2017;10(2):67–9.
- [15] Tur-Torres MH, Alijotas-Reig J. La microbiota materna y los grandes síndromes obstétricos: cuando el enemigo se convierte en aliado. *Med Clin (Barc)* 2020;150(4):141–3.
- [16] Yamakami Y. Fungal infection in immunocompromised hosts. *Ryōikibetsu shōkōgun shirīzu.* 2000; 627–630.
- [17] Bellot P, Francés R, Such J. Translocación de productos de origen bacteriano en la cirrosis. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31(8):508–14.
- [18] Serrano CA. Development of intestinal microbiome in children. Impact on health and disease. *Rev Chil Pediatría.* 2016;87(3):151–3.
- [19] Papel contributivo de la microbiota intestinal y sus metabolitos hacia las complicaciones cardiovasculares en la enfermedad renal crónica. PubMed- NCBI. 2020.
- [20] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American Heart Association. Vol. 133. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. e38–48.
- [21] Henderickx JGE, Zwitter RD, Van Lingen RA, Knol J, Belzer C. *Frontiers in cellular and infection microbiology.* Vol. 9. Frontiers Media S.A.; 2019. The preterm gut microbiota: An inconspicuous challenge in nutritional neonatal care.
- [22] Peng J, Xiao X, Hu M, Zhang X. Interaction between gut microbiome and cardiovascular disease. *Life Sciences.* 2018;214:153–7.
- [23] González R, Dávila A, Arturo J, Portillo S, Liangxiao M, Xin N. Acupuntura. *Rev Int Acupunt.* 2016;10(3):102–7.
- [24] Buendía ER, Sánchez M, Maldonado O, Dueñas C. La microbiota intestinal en el paciente crítico. *Acta Colomb Cuid Intensivo.* 2019;19(1):28–36.
- [25] Consecuencias nutricionales de las enfermedades digestivas. 1st ed.
- [26] Berbers RM, Nierkens S, van Laar JM, Bogaert D, Leavis HL. Microbial dysbiosis in common variable immune deficiencies: evidence, causes, and consequences. *Trends in Immunology.* 2017;38:206–16.
- [27] Kitai T, Tang WHW. The Role and Impact of Gut Microbiota in Cardiovascular Disease. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(10):799–800.
- [28] Devaraj S, Hemarajata P, Versalovic J. The human gut microbiome and body metabolism: Implications for obesity and diabetes. *Clinical Chemistry.* 2013;59:617–28.
- [29] Aw W, Fukuda S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation.* 2018;9:5–12.
- [30] Characterization of intestinal microbiota in healthy adults and the effect of perturbations [Internet]. [citado el 22 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://helda.helsinki.fi/handle/10138/136670?locale-attribute=en>