

EL HOSPEDRO, EL MICROBIOMA Y EL ALCOHOL - UN TERCERO NO DESEADO

Por: Oscar Andrés Rodríguez¹ & Joselín Hernández Ruíz²

¹*Dirección de investigación, Fundación Universitaria–Unitrópico, Yopal-Colombia.*

²*Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM), Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Facultad de Medicina-Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga, Mexico City-Mexico.*

Nunca estamos solos (además no debemos)

El ser humano, lejos de estar solo coexiste con una gran diversidad de especies que lo acompañan en todo momento y lugar. Desde su descubrimiento por Antoine Leeuwenhoek en el siglo XVII la investigación en el campo ha tenido diversos momentos de crecimiento, en especial cuando se descubrió que dichos microorganismos estaban asociados con la generación de enfermedades y más recientemente cuando se descubrió su importancia en una condición de salud.

Aunque es el tracto digestivo donde se encuentra una interrelación más intensa y profunda entre las bacterias y el hombre que las porta, las bacterias se encuentran colonizando todas las superficies expuestas en el cuerpo, desde el ambiente más ácido –como es el caso del epitelio estomacal, en concentraciones muy bajas–, hasta el colon, donde se encuentran en números realmente asombrosos; pero pueden ser halladas en la piel o en las diferentes mucosas. Estos trillones de células bacterianas a su vez cumplen un sinnúmero de funciones, y a pesar del imaginario de invasor y parásito, donde es necesario eliminar y limpiar, el papel cumplido por estas comunidades bacterianas es de un simbiote donde sus ausencias pueden desembocar, en diversas condiciones de malestar o enfermedad. Actualmente, una de las formas más reconocidas donde se afecta la composición de las comunidades bacterianas es la dieta, llegando a modificar el microbioma (comunidad bacteriana propia de los intestinos) y el estado de salud del individuo (Turnbaugh et al., 2006).

Es claro que la decisión de consumir un alimento específico o seguir una dieta es personal, más aún a la hora del consumo de bebidas alcohólicas. Esto conlleva una amplia gama de posibilidades y desenlaces; entre ellas, un consumo moderado

personas adultas (1 copa diaria en mujeres y 2 en hombres (US Department of Health Human Services, 2007) se ha relacionado con beneficios en la salud, como es el caso de reducción en el riesgo de sufrir un ataque por enfermedad coronaria (Reynolds et al., 2003), mientras que un consumo mayor (4 o más copas diarias en mujeres y 5 o más en hombres (National institute of Alcohol Abuse-Alcoholism, 2004) desemboca en un incremento considerable diferentes morbilidades y mayor mortalidad (Rehm et al., 2003), en especial involucrando el hígado como es el caso de la cirrosis hepática que lleva a hipertensión portal o falla hepática. Es de esperar que este órgano se vea afectado ante las alteraciones en los intestinos, ya que dicho órgano recibe de forma frontal todo aquello que proviene de los intestinos (alimentos), incluido el etanol y sus derivados.

En este punto consideramos evidente que el microbioma debe tener ciertas características propias en estados saludables, así como de enfermedad; donde por su parte los comportamientos humanos pueden llevar a su deterioro, igual que con otros órganos del cuerpo y por ende a estados de enfermedad. Por ello, en este ejercicio divulgativo nos centraremos en las relaciones y modificaciones emergentes en la relación microbioma-hospedero ante el consumo de alcohol.

El Microbioma, el órgano olvidado

Desde el nacimiento los microorganismos colonizan y recubren las diferentes superficies del cuerpo, gradualmente estableciéndose y asentándose de forma permanente y aunque con el paso de los años y el envejecimiento dichas comunidades van cambiando en diversidad y abundancia, siempre están presentes (Wilson, 2016). De las diferentes comunidades bacterianas, el Colon hospeda un número extraordinariamente

alto, por el orden de 10^{12} células bacterianas (Savage, 1977), una comunidad a su vez asombrosamente diversa con más de 1000 especies distintas, capaz de codificar 150 veces más genes que el humano que las porta (Qin et al., 2010) y aunque puede variar entre regiones geográficas y poblaciones humanas pueden considerarse relativamente constantes (Arumugam et al., 2011).

Desde la frontera...

La primera línea divisoria entre ambas partes – microbiota y hospedador –, la constituye la barrera intestinal, donde se regula la absorción de nutrientes, electrolitos y agua provenientes del lumen intestinal en dirección a la circulación sanguínea, y de forma paralela se previene la entrada de microorganismos patogénicos o sustancias tóxicas (Farhadi, Banan, Fields, & Keshavarzian, 2003).

Es de esperar que dicha regulación en el intercambio de moléculas de la luz del intestino y el hospedador, a través de la barrera intestinal, modifica e influencia el equilibrio inmunológico dando lugar a la tolerancia, así como el desarrollo de la respuesta inmune diferencial entre lo propio y lo foráneo (Fasano, 2011).

Estructuralmente esta frontera, sostiene sus funciones a partir de la capa de moco y la capa de células epiteliales interconectadas por fuertes uniones celulares (Madara, 1998). La capa de moco que recubre las células epiteliales posee moléculas antimicrobianas e Inmunoglobulina A, en su matriz de mucina (proteína que compone el gel del moco), lo que mantiene a distancia potenciales invasiones bacterianas, sin alterar los procesos de transporte a través de tracto gastrointestinal. De igual manera, las uniones celulares constituyen una barrera mecánica ante el potencial paso de fluidos y solutos de forma paracelular (Ivanov, Parkos, & Nusrat, 2010).

Es sensato pensar que esta frontera podría consolidar un ambiente estéril, libre de microorganismos y dejar de “preocuparse” por los posibles parásitos invasores, no obstante, esto no sucede.

Sin el microbioma, no somos nosotros mismos...

Es claro que la colonización bacteriana es en la vida real algo inevitable (además de necesario); no obstante, bajo condiciones de laboratorio en modelos murinos, se ha logrado explorar como sucede el proceso de desarrollo sin microorganismos. Los roedores “libres de microorganismos” (*germ-free*) presentan alteraciones anatómicas y fisiológicas tan

variadas (e.g. menor masa cardíaca, ausencia de células de la respuesta inmune en la lámina propia intestinal, entre muchos otros), que estos ratones no pueden considerarse organismos normales; sin embargo, muchas de estas alteraciones se revierten ante la inoculación de microbiota normal o incluso solo de moléculas bacterianas (Wilson, 2016).

Una de las alteraciones más llamativas presentes en los modelos de ratón mencionados, sucede en el epitelio intestinal, donde se presenta una reducción en la superficie de contacto del intestino con los productos que viajan por su luz (alimento). Esta transformación anatómica ilustra lo complejo de la condición de contacto entre los organismos, donde el hospedador debe mantener un balance muy específico de su microbiota, incluso para poder obtener un recurso alimentario adecuado.

Aunque las condiciones de ausencia de microorganismos son extraordinarias, en la vida real las alteraciones en el microbioma originadas por razones diversas, igualmente desembocan en diversas afectaciones en la salud.

Para este punto es evidente que el microbioma intestinal tiene una importancia central en el desarrollo y fisiología del hospedador. Tal es el nivel de participación y su contribución en un estado de salud, que en la actualidad se comprende al microbioma intestinal como un órgano más del cuerpo, y como tal, este órgano puede ser intervenido o incluso puede llegar a ser trasplantado (Blottière & Doré, 2016).

Modificaciones en el microbioma ante el consumo de alcohol

Como se puede inferir de lo anterior, el microbioma se constituye como un bosque o una selva, con cientos o miles de especies interrelacionándose, colaborándose o compitiendo entre ellas, y paralelamente estableciendo una simbiosis con el hospedador. Este ecosistema dentro del colon, presenta múltiples equilibrios dinámicos, no obstante, como cualquier sistema ecológico puede verse alterado o afectado, alejando a las poblaciones de las especies de ese equilibrio dinámico saludable para el hospedador. Estas modificaciones pueden ser cuantitativas (cambios en las abundancias de una o más especies) o cualitativas, cuyo desenlace se conoce como disbiosis intestinal.

En casos de consumo crónico de alcohol se han registrado algunos tipos de disbiosis, que involucran principalmente diferencias en

la abundancia (sobrecrecimiento intestinal bacteriano –*intestinal bacterial overgrowth*) o en la riqueza de las especies (diferencias a nivel de proporciones entre las especies). En particular, los registros se han centrado en aquellos pacientes que presentan una condición precaria de salud, como es la cirrosis hepática (potencialmente por alcohol). En estos pacientes, las modificaciones en las poblaciones microbianas son amplias y bien marcadas, ejemplo de ello, es la asociación de la gravedad de la enfermedad con la aparición de sobrecrecimiento bacteriano (Morencos et al., 1995); o más recientemente los hallazgos de Bajaj *et al.* (J. S. Bajaj et al., 2014) reportando un fenómeno complementario donde la progresión de la enfermedad, se acompaña de una transformación del microbioma; generando lo que denominaron proporción de disbiosis por cirrosis hepática (CDR sigla del inglés “*cirrhosis dysbiosis ratio*”). Dicho CDR evidencia en pacientes con cirrosis la reducción de grupos bacterianos potencialmente benéficos como Lachnospiraceae, Ruminococcaceae y Clostridiales XIV, a su vez que otros potencialmente patogénicos se incrementan, como Staphylococcaeae, Enterobacteriaceae y Enterococcaceae, y como dicha variación se asocia con el estado de gravedad de la enfermedad. Es de resaltar que Bajaj *et al.* registraron un comportamiento particular al controlar su estudio en pacientes con cirrosis por alcohol, donde adicionalmente se hallaron mayores niveles de Enterobacteriaceae (con la reconocida *Escherichia coli*) (J. S. Bajaj et al., 2014).

Como es de esperarse se han implementado intervenciones sobre las poblaciones bacterianas, e interesantemente la administración del probiótico *Lactobacillus rhamnosus* GG a pacientes cirróticos desembocó en un incremento en las abundancias de los grupos Lachnospiraceae y Clostridiales XIV, paralelamente a una disminución en Enterobacteriaceae, así como en una reducción en la endotoxemia y las concentraciones del Factor de necrosis tumoral (TNF) (J. Bajaj et al., 2014).

De forma interesante se observó cómo las bacterias del microbioma presentan estados reversibles, ejemplo de ello es la recuperación de diversas poblaciones bacterianas que son revertidos ante la abstención en el consumo de alcohol (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y Ruminococcaceae), aunque algunas alteraciones no se revierten (e.g. *Faecalibacterium prausnitzii*) (Leclercq et al., 2014). De forma igualmente interesante, los cambios en el microbioma se vieron asociados con una disminución significativa de la permeabilidad intestinal, así como menores valores

en las escalas de depresión, ansiedad y el síndrome de abstinencia, luego tres de semanas de abstinencia (Leclercq et al., 2014).

En resumen, el consumo de alcohol lleva al incremento de ciertas especies, que pueden ser consideradas “malas” para la salud en paralelo a la reducción de las bacterias “buenas”; sin embargo, buenas prácticas (reducción del consumo de alcohol), así como el uso de agentes alteradores del microbioma (anti-, pre-, sin- o probióticos), pueden revertir las alteraciones microbianas.

¿ Qué implicaciones tiene la disbiosis en los individuos?

Hasta el momento se ha visto como el alcohol altera las poblaciones bacterianas, no obstante, el cómo estas modificaciones en el microbioma a su vez afectan la condición de salud de hospedador, no es tan evidente.

Un primer escenario potencial, sucede ante el incremento de la permeabilidad intestinal asociada al consumo de alcohol; donde el paso de bacterias (potencialmente patogénicas) o moléculas bacterianas (e.g. lipopolisacáridos-LPS o peptidoglicanos-PGN) a través del epitelio intestinal, desemboca en condiciones patológicas (Hartmann, Seebauer, & Schnabl, 2015).

A pesar de que los mecanismos por los cuales la permeabilidad intestinal se ve alterada no están completamente dilucidados, en un modelo *in vitro* se asoció a la molécula acetaldehído (común en el metabolismo del etanol) con el incremento en la permeabilidad paracelular (Rao, 1998). No obstante, esta no es la única forma en la que el alcohol puede incrementar la permeabilidad intestinal, ya que el consumo de alcohol se ha asociado con el incremento en la concentración de moléculas proinflamatorias que a su vez incrementan la permeabilidad en la barrera intestinal (Chen, Stärkel, Turner, Ho, & Schnabl, 2015).

De igual manera, la disbiosis asociada con el consumo de alcohol dispara una respuesta inflamatoria intestinal, la cual se ve atenuada al combatir el sobrecrecimiento bacteriano por medio de antibióticos lumbales, que a la par de reducir el sobrecrecimiento bacteriano, disminuye la inflamación y la permeabilidad intestinal (Chen et al., 2015).

Es también muy interesante el patrón descrito por Leclercq *et al.* donde la subpoblación de pacientes

con incremento en la permeabilidad presentan una composición microbiana alterada, con disminución en las poblaciones de *Bifidobacterium* spp, Clostridiales XIV *Incertae sedis* y Ruminococcaceae en comparación con los pacientes con una baja permeabilidad intestinal y los controles (Leclercq et al., 2014). Estos hallazgos permiten inferir la existencia de otros factores, diferentes a la disbiosis, que deben inducir y afectar el incremento de la permeabilidad intestinal, como pueden ser una predisposición genética del hospedador sobre la composición del microbioma intestinal, así como el metabolismo del propio hospedero (Goodrich et al., 2014), que finalmente retroalimentan y agravan la condición del individuo. Muy recientemente, Wang et al. adicionaron un factor crítico para la discusión de la enfermedad hepática por alcohol, al demostrar (en un modelo murino) que el consumo de etanol deteriora la respuesta antimicrobiana del hospedador, lo que desemboca en el paso de bacterias a través del intestino hacia el hígado y con ello exacerban la progresión de la enfermedad hepática (Wang et al., 2016).

Adicionalmente, el consumo de etanol también llega a alterar los procesos de fermentación bacteriana, donde ciertos productos benéficos para la salud, como son los ácidos grasos de cadena corta (del inglés “*short-chain fatty acids*” -SCFA) se ven disminuidos, excepto por el ácido acético el cual se incrementa (Xie et al., 2013). En este sentido, la suplementación del SCFA butirato mejoró la función de la barrera intestinal en ratones, mejorando la respuesta a la exposición con etanol, aunque no tuvo ningún efecto en la reducción de las patologías hepáticas en exposiciones crónicas de alcohol (Cresci, Bush, & Nagy, 2014).

En conclusión...

Se nota cómo el alcohol altera las poblaciones bacterianas y a su vez afecta la salud del consumidor, y a pesar de que los mecanismos son variados y en muchos casos desconocidos, a partir de las evidencias de la literatura parecen redundar, agotando las capacidades de recuperación y resiliencia del metaorganismo hospedero-microbioma. Sin embargo, a medida que se ha explorado el problema, se ha visto cómo aquellos mecanismos o procesos afectados por el alcohol han permitido la creación de estrategias de tratamiento, por lo tanto, es necesario seguir explorando los mecanismos involucrados. De igual manera es fundamental explorar los mecanismos generados por el metaorganismo que logran mantener las condiciones normales

o saludables; por ejemplo, los metabolitos bacterianos con capacidad citoprotectora, o de inmunorregulación, así como las diferentes acciones que puedan llevar a un control de las poblaciones de bacterias potencialmente patógenas y finalmente la integridad de la permeabilidad intestinal.

BIBLIOGRAFÍA

- National Institute of Alcohol Abuse-Alcoholism (2004). NIAAA council approves definition of binge drinking. NIAAA newsletter, 3(3).
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. R., . . . Bork, P. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 473(7346), 174-180. doi: 10.1038/nature09944
- Bajaj, J., Heuman, D., Hylemon, P., Sanyal, A., Puri, P., Sterling, R., . . . Gillevet, P. (2014). Randomised clinical trial: Lactobacillus GG modulates gut microbiome, metabolome and endotoxemia in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 39, 1113-1125.
- Bajaj, J. S., Heuman, D. M., Hylemon, P. B., Sanyal, A. J., White, M. B., Monteith, P., . . . Fisher, A. R. (2014). Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *Journal of hepatology*, 60(5), 940-947.
- Blottière, H. M., & Doré, J. (2016). The gut microbiota: an integrated interactive system. *The Human Microbiota and Chronic Disease: Dysbiosis as a Cause of Human Pathology*, 55.
- Cresci, G. A., Bush, K., & Nagy, L. E. (2014). Tributyrin Supplementation Protects Mice from Acute Ethanol-Induced Gut Injury. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38(6), 1489-1501.
- Chen, P., Stärkel, P., Turner, J. R., Ho, S. B., & Schnabl, B. (2015). Dysbiosis-induced intestinal inflammation activates tumor necrosis factor receptor 1 and mediates alcoholic liver disease in mice. *Hepatology*, 61(3), 883-894.
- Farhadi, A., Banan, A., Fields, J., & Keshavarzian, A. (2003). Intestinal barrier: an interface between health and disease. *J Gastroenterol Hepatol*, 18(5), 479-497.
- Fasano, A. (2011). Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiological reviews*, 91(1), 151-175.
- Goodrich, J. K., Waters, J. L., Poole, A. C., Sutter, J. L., Koren, O., Blekhman, R., . . . Bell, J. T. (2014). Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*, 159(4), 789-799.
- Hartmann, P., Seebauer, C. T., & Schnabl, B. (2015). Alcoholic liver disease: the gut microbiome and liver cross talk. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 39(5), 763-775.
- Ivanov, A. I., Parkos, C. A., & Nusrat, A. (2010). Cytoskeletal regulation of epithelial barrier function during inflammation. *Am J Pathol*, 177(2), 512-524.
- Leclercq, S., Matamoros, S., Cani, P. D., Neyrinck, A. M., Jamar, F., Stärkel, P., . . . Verbeke, K. (2014). Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(42), E4485-E4493.
- Madara, J. L. (1998). Regulation of the movement of solutes across tight junctions. *Annu Rev Physiol*, 60(1), 143-159.
- Morencos, F. C., De las Heras Castano, G., Ramos, L. M., Arias, M. J. L., Ledesma, F., & Romero, F. P. (1995). Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci*, 40(6), 1252-1256.
- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., . . . Wang, J. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464(7285), 59-65. doi: 10.1038/nature08822
- Rao, R. (1998). Acetaldehyde-Induced Increase in Paracellular Permeability in Caco-2 Cell Monolayer. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22(8), 1724-1730.
- Rehm, J., Rehn, N., Room, R., Monteiro, M., Gmel, G., Jernigan, D., & Frick, U. (2003). The global distribution of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking. *European addiction research*, 9(4), 147-156.
- Reynolds, K., Lewis, B., Nolen, J. D. L., Kinney, G. L., Sathya, B., & He, J. (2003). Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *Jama*, 289(5), 579-588.
- Rehm, J., Rehn, N., Room, R., Monteiro, M., Gmel, G., Jernigan, D., & Frick, U. (2003). The global distribution of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking. *European addiction research*, 9(4), 147-156.
- Reynolds, K., Lewis, B., Nolen, J. D. L., Kinney, G. L., Sathya, B., & He, J. (2003). Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *Jama*, 289(5), 579-588.
- Savage, D. C. (1977). Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol*, 31, 107-133. doi: 10.1146/annurev.mi.31.100777000543
- US Department of Health Human Services (2007). *Dietary Guidelines for Americans*, 2005. US Department of Agriculture (2005), Washington, DC: US Government Printing Office.
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444(7122), 1027-1131.
- Wang, L., Fouts, D. E., Stärkel, P., Hartmann, P., Chen, P., Llorente, C., . . . Brenner, D. A. (2016). Intestinal REG3 Lectins Protect against Alcoholic Steatohepatitis by Reducing Mucosa-Associated Microbiota and Preventing Bacterial Translocation. *Cell host & microbe*, 19(2), 227-239.
- Wilson, M. (2016). The human microbiota: an historical perspective. *The Human Microbiota and Chronic Disease: Dysbiosis as a Cause of Human Pathology*, 1.
- Xie, G., Zhong, W., Zheng, X., Li, Q., Qiu, Y., Li, H., . . . Jia, W. (2013). Chronic ethanol consumption alters mammalian gastrointestinal content metabolites. *Journal of proteome research*, 12(7), 3297-3306.