

**Revista de la Sociedad  
Valenciana de Reumatología**

EDITOR

**Juan Antonio Castellano Cuesta**  
jucasu60@gmail.com

COEDITOR

**Juan José Alegre Sancho**

SECRETARIO DE REDACCIÓN

**Antonio Álvarez de Cienfuegos  
Rodríguez**

COMITÉ EDITORIAL

**Alejandra Begazo Cruz**

**Cristina Campos Fernández**

**Arantxa Conesa Mateos**

**Carlos Manuel Feced Olmos**

**Cristina Fernández Carballido**

**Meritxell Fernández Matilla**

**Ana Martínez Cristóbal**

**Angels Martínez Ferrer**

**Mari Paz Martínez Vidal**

**Mauricio Mínguez Vega**

**Sonia Muñoz Gil**

**Francisco Miguel Ortiz Sanjuán**

**Juan Alberto Paz Solarte**

**Montserrat Robustillo Villarino**

**Amalia Rueda Cid**

**Francisca Sivera Mascaró**

**María Isabel Tévar Sánchez**

**Elia Valls Pascual**

E-mail: revista@svreumatologia.com

DISEÑO Y COORDINACIÓN EDITORIAL

Ibáñez&Plaza Asociados, S.L.

correo@ibanezyplaza.com

www.ibanezyplaza.com

IMPRESIÓN: Graficas 82, S.L.

DEPÓSITO LEGAL: M-3644-2013

SOPORTE VÁLIDO: SV02/92

ISSN: 1133-4800

SOCIEDAD VALENCIANA  
DE REUMATOLOGÍA

Presidente

**Esteban Salas Heredia**

Vicepresidente

**José Ivorra Cortés**

Secretario

**José Miguel Senabre Gallego**

Tesorería

**María Concepción Julià Mollà**

Vocal Alicante

**Carlos Santos Ramirez**

Vocal Castellón

**Ana Victoria Carro Martínez**

Vocal Valencia

**Isabel Martínez Cordellat**

Avda de la Plata, 20

46013 Valencia

www.svreumatologia.com

# Microbiota intestinal y hueso

DEL PINO MONTES J

Profesor Titular de Reumatología. Hospital Universitario de Salamanca

**E**n las últimas décadas hemos sido testigos de una progresiva complejidad del metabolismo óseo, pero esta nueva perspectiva resulta sorprendente. Sus conexiones alcanzan al entorno microbiano y ante esta situación surgen algunas preguntas. ¿Puede influir realmente la microbiota intestinal en la salud ósea? ¿Cómo se produce esta relación? ¿Estamos ante una nueva diana terapéutica para osteoporosis postmenopáusia?

Estamos en un cambio de paradigma en el campo de la biomedicina al descubrirse las interacciones del organismo humano con su entorno y su repercusión en órganos y sistemas distantes. Microbioma y microbiota son términos cada vez más relacionados con la regulación de numerosas funciones fisiológicas<sup>1</sup>. El hueso es un tejido que no escapa a esta relación y los datos confirman la influencia de la microbiota en su regulación metabólica. La microbiota, hasta no hace mucho tiempo llamada flora bacteriana, y su genoma, el microbioma, establecen relaciones de simbiosis a través de las barreras epiteliales de piel y mucosas. La visión del organismo humano desde el punto de vista biológico se ha ampliado considerando que el microbioma es un segundo genoma humano. Como es fácil de entender, el estudio de estas relaciones es enormemente complejo y ha sido posible por el desarrollo y potenciación de técnicas de estudio genético como la secuenciación del gen 16S rRNA que permite analizar grandes masas de bacterias.

El gran número de especies bacterianas de la microbiota fluctúa día a día en base a los cambios de la dieta, pero en general retiene su estado constitutivo basal a pesar de posibles disrupciones transitorias. Por ello se considera que la composición de microbioma en cada individuo es única, de un modo semejante a las diferencias individuales de las huellas dactilares. Factores como la nutrición, la genética, el grado de obesidad y la inmunidad contribuyen a esa diversidad. La microbiota de cada una de las superficies corporales es diferente. La mayor diversidad microbiana se encuentra en el tracto intestinal y en la boca. La microbiota intestinal<sup>2</sup> es la más abundante y la más aislada del exterior. Existe una relación simbiótica importante con el huésped conocida desde hace tiempo: la ayuda para la digestión, producción de vitaminas y control de las bacterias patógenas. Algunos autores consideran la microbiota intestinal como un órgano endocrino.

La relación entre bacterias intestinales y huésped va mucho más allá de esas acciones. En el intestino estimula la proliferación y supervivencia celular, y refuerza su función de barrera. Esta ingente cantidad de bacterias y su genoma supone una enorme producción de estímulos antigénicos que modulan el sistema inmunológico, local y sistémico, del huésped. Es de sobra conocido que las disbiosis o alteraciones de la flora intestinal agravan las enfermedades inflamatorias intestinales y promueven el desarrollo de tumores intestinales, como el cáncer de colon. Pero su influencia también se siente en otros órganos distantes como el pulmón, el sistema nervioso central, el aparato cardiovascular, el aparato locomotor y el tejido adiposo, o en el control de la diabetes<sup>3</sup>. El reumatólogo ya está familiarizado con la relación entre modificaciones de la microbiota intestinal y las enfermedades reumáticas inflamatorias, como la artritis reumatoide, la artritis crónica juvenil, la artritis psoriásica o las espondiloartritis<sup>4,5</sup>. Sin embargo, no es tan conocida su relación

con las enfermedades metabólicas óseas como la osteoporosis. Ya se dispone de numerosos datos que avalan la teoría de una modulación de la masa ósea por la microbiota intestinal<sup>6</sup>. El mecanismo de esta modulación es poco conocido y complejo. Al menos, se ve influido por acciones sobre el sistema inmunológico, el sistema endocrinológico, el eje intestino-cerebral y la absorción de calcio, o por la translocación de contenidos bacterianos a través de la barrera intestinal.

#### *Influencias de la microbiota sobre el hueso*

En numerosos modelos experimentales murinos se ha demostrado que la microbiota intestinal es imprescindible para la maduración del sistema inmunológico desde el nacimiento. La mucosa intestinal es un lugar de intercambio de moléculas con la luz intestinal. Hay una comunicación entre la luz intestinal y la submucosa que se hace a través del espacio paracelular. El intestino controla el tráfico molecular e impide el paso de moléculas con un tamaño superior a 3.5 kDa. Las células inmunes, entre ellas linfocitos T y células dendríticas interactúan con la flora microbiana intestinal que emigran a los ganglios linfáticos e inducen respuestas inmunes pro o anti-inflamatorias<sup>7</sup>. La inmunidad innata, a través de la activación de los receptores similares al “toll” (TLR) tiene un destacado papel en el mantenimiento de la barrera intestinal y el control de las bacterias patógenas<sup>8</sup>. Las bacterias intestinales producen una extraordinaria cantidad de metabolitos y antígenos. Entre esos metabolitos destacan cadenas cortas de ácidos grasos (SCFA) y el polisacárido A que activan la inmunidad innata y esta, a su vez, promueve la diferenciación de linfocitos T<sup>9</sup>. Algunos metabolitos son absorbidos y llegan hasta los receptores de las células óseas, concretamente al TLR2, que responde a peptidoglicanos, el TLR4, que responde a lipopolisacáridos, y el TLR5, que responde a flagelina. Aunque el paso a través de la mucosa está restringido, sí permite que algunos antígenos bacterianos alcancen la submucosa y puedan activar directamente el linfocito T<sup>8</sup>. El resultado es el aumento de células CD4+ naïve que son promocionadas hacia líneas de respuesta Th17, Th1 y T-reg<sup>10</sup>. Como resultado, hay una elevación de IL6, IL23 e IL1. Durante la última década se ha desarrollado la osteoimmunología, que nos ha permitido conocer que la regulación del metabolismo óseo está estrechamente relacionada con el sistema inmunológico. La activación de la inmunidad innata y adaptativa por la microbiota explica en gran medida su influencia sobre el hueso. La expansión de células Th17 tiene como resultado final la activación del sistema RANK-RANKL-OPG. Al incremento de la expresión de IL17, le acompañan el de otras citocinas proinflamatorias, TNF, IL1, IL6, y también RANKL, así como niveles bajos de IFN gamma. Este patrón de citocinas promueve una intensa actividad osteoclastogénica y un aumento de la resorción ósea, no solo por el incremento de la producción de RANKL por los linfocitos, sino por el estímulo de TNF, IL1 e IL6 sobre la expresión de RANKL por otras células óseas<sup>11</sup>.

A pesar de que la relación intestino-hueso es predominantemente inmunológica, se conocen otros mecanismos implicados. Uno de ellos es la activación de las vías de señalización de

RUNX y OPG de las células óseas por los metabolitos bacterianos SCFA, que modulan directamente la formación y mineralización ósea. La OPG bloquea la acción del RANKL y, por tanto, la osteoclastogénesis. Esto conlleva una reducción de la resorción ósea y el desarrollo de una neta acción anabólica ósea. Por otro lado, el aumento de la producción de serotonina activa el eje intestino-cerebro, y se acompaña también de efectos óseos, como se ha podido comprobar al observar un aumento de la masa ósea tras el bloqueo de la producción de serotonina<sup>12</sup>. Otras influencias endocrinas se producen a través del aumento en la producción de IGF-I intestinal<sup>13</sup>, cuya acción anabólica ósea es bien conocida.

#### *Microbiota y hueso in vivo*

En los últimos 5 años se han publicado numerosas evidencias de la influencia de la microbiota en el hueso en situaciones “in vivo”. Varios estudios han explorado el comportamiento del tejido óseo en ausencia de microbiota. Cuando los ratones son aislados de contacto con gérmenes desde el nacimiento, desarrollan más hueso cortical y trabecular que los controles con microbiota convencional. Estos ratones tienen menos linfocitos T CD24+, menos citocinas osteoclastogénicas y menos osteoclastos en su médula ósea. A las 9 semanas de vida su masa ósea es casi 40% mayor que la de los controles. Este crecimiento se revierte acercándose a los valores controles cuando se restituye la flora intestinal<sup>14</sup>. Este tipo de estudios tiene un sesgo en relación con la microbiota “normal” de los animales controles, ya que hay que contar con las diferencias entre los centros de investigación debidas a la situación ambiental y la alimentación de cada animalario. Otro modelo que ha sido muy estudiado es la modificación de la flora bacteria con antibióticos. Administrados a dosis infraterapéuticas aumentan la masa ósea y previene la pérdida ósea que se observa tras la ovariectomía. Estos cambios se han observado con penicilina y tetraciclina, y pueden considerarse un dato más de la relación entre microbiota y hueso<sup>15</sup>. En una reciente revisión, se señala la posible relación de este fenómeno con la industria alimentaria, en la que se utilizan antibióticos para conseguir un aumento de peso de distintos animales, y se pregunta si este aumento de peso puede ser en parte debido al aumento de su masa ósea<sup>6</sup>.

#### *Microbiota y hueso en la deficiencia estrogénica*

La base etiopatogénica de la osteoporosis postmenopáusica y experimental por ovariectomía es la deficiencia estrogénica. Este déficit explica la pérdida ósea que se observa en ambas situaciones y se acompaña de un incremento de los niveles de citocinas proinflamatorias que contribuyen a la potenciación de la osteoclastogénesis. También se aumenta la expresión de RANKL que procede de varios tipos de células: hematopoyéticas, linfocitos T y B, osteoblastos y osteocitos. La mayor parte del RANKL se produce habitualmente en el osteocito, pero en la mujer postmenopáusica se observa además una expansión de células T y B que expresan RANKL, TNF e IL1. Esta sobreexpresión de citocinas es, en parte, responsable de la mayor pér-

dida ósea relacionada con la falta de estrógenos. De hecho, el bloqueo de estas citocinas con anticuerpos monoclonales se acompaña de una reducción de la pérdida ósea. Además, se potencia la respuesta celular Th17 en animales ovariectomizados y en la mujer con osteoporosis postmenopáusica, en la que los niveles séricos de IL17 están elevados. En esta acción participan TGF-beta, IL6, IL1 y TNF. Los estrógenos bloquean esta respuesta, a la vez que reducen las células Th17 y previenen la pérdida ósea asociada a la ovariectomía<sup>15</sup>.

Pero, ¿cuál es la situación de la microbiota intestinal en esta situación de insuficiencia estrogénica? La disminución de esteroides sexuales aumenta la permeabilidad intestinal por debilitación de la barrera. Esta circunstancia conduce a un aumento de translocación bacteriana y de los niveles de citocinas proinflamatorias. El incremento de la permeabilidad se debe a una reducción de la transcripción de algunas proteínas, como las de la familia Claudin (Claudin 2,3 y 15), necesarias para mantener la integridad estructural y funcional de las uniones "gap" intercelulares en el endotelio de la mucosa intestinal<sup>6</sup>. Este aumento de la permeabilidad permite la llegada a la submucosa de mayor carga antigénica bacteriana, con el consiguiente incremento de la respuesta inmune con expansión de células Th17 y de expresión de citocinas proinflamatorias<sup>16</sup>. También aumentan los niveles circulantes de endotoxina. Estos mecanismos son responsables, al menos en parte, del aumento de la resorción ósea que se observa cuando se reducen los niveles de estrógenos.

#### *Manipulación de la microbiota y su repercusión en el hueso: prebióticos y probióticos*

Los prebióticos son ingredientes de la alimentación no digeribles que son capaces de cambiar la actividad del microbioma. Muchos son fibras que se encuentran en muchas hortalizas. Son necesarios para el mantenimiento de la biodiversidad de la flora intestinal. Las bacterias disponen de enzimas para la digestión de estas fibras, a la vez que se producen metabolitos como los SCFA que entre otras cosas estimulan la actividad innata y permiten restaurar la integridad y las mejores condiciones de la mucosa intestinal<sup>17</sup>. Los probióticos son microorganismos viables que se administran con la alimentación con la intención de modificar la flora intestinal. A la vez, y de ese modo, confieren beneficios en salud, entre ellos en la salud ósea. Son usados desde la antigüedad para la fermentación de productos lácteos. Los más conocidos son microorganismos de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.

Numerosos estudios han proporcionado datos acerca de la influencia de la manipulación de la microbiota sobre el hueso. En diversos modelos animales, la administración de probióticos consigue aumentar la masa ósea y prevenir la pérdida ósea que aparece tras la ovariectomía. Así se ha comprobado con el uso de *Lactobacillus helveticus* y *Lactobacillus reuteri* 6475. Curiosamente esta cepa no consigue los mismos resultados según el sexo en los machos consigue un aumento de la masa ósea, pero en las hembras solo en las ovariectomizadas<sup>18</sup>. Algu-

nos autores han encontrado que la leche de soja fermentada con *Lactobacillus* tiene un efecto óseo similar a los bisfosfonatos. En algunos estudios, la prevención de la pérdida ósea se observa principalmente en el hueso cortical pero no en el trabecular. En estos animales se encontró una reducción de citocinas proinflamatorias, TNF e IL1, así como una reducción de la activación de células T que se observa en la ovariectomía

El mecanismo por el que los probióticos actúan sobre el metabolismo óseo no es suficientemente conocido y probablemente es diferente con cada uno de las cepas microbianas<sup>19</sup>. Se ha comprobado que estas bacterias tienen capacidad para la producción de vitaminas D, C y K, todas ellas fundamentales para el mantenimiento de la salud ósea. Otro mecanismo invocado es la influencia de los SCFA en la reducción de PTH, que se ha observado en algunos estudios y que contribuiría a disminuir la resorción ósea. En presencia de fitoestrógenos procedentes de la dieta, como las isoflavonas de la soja, algunas bacterias producen metabolitos que aumentan su biodisponibilidad y la bioactividad estrogénica. Por otra parte, algunos lactobacilos consiguen un efecto antiinflamatorio intestinal con reducción de citocinas proinflamatorias TNF, IL1, IL6 e IL17. Por último, se ha encontrado que el *Lactobacillus helveticus* aumentaría la absorción intestinal de calcio y podría contribuir de este modo a un aumento de la masa ósea<sup>19</sup>.

En conclusión, estamos ante un nuevo paradigma que relaciona nuestra microbiota y microbioma intestinal con el metabolismo óseo. Los mecanismos implicados en esta relación todavía no son muy conocidos, pero parece fundamental la activación de la inmunidad innata y adaptativa, aunque probablemente están implicados otros mecanismos. Existen experiencias terapéuticas de corrección de la microbiota intestinal mediante trasplante bacteriano fecal en algunas disbiosis graves. Otra forma de modificar la composición de la flora intestinal es la administración de prebióticos y probióticos, que se acompaña de un aumento de la masa ósea y pasan a ser una opción barata y segura para mejorar la salud ósea. Sería conveniente continuar los estudios de la microbiota intestinal como diana terapéutica para las enfermedades metabólicas óseas. En un futuro, algunos pacientes podrían beneficiarse del análisis de su microbiota para corregirla y restablecer una composición más sana mediante dieta, prebióticos, probióticos o, incluso, trasplante fecal.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev*. 2012;70 Suppl 1(Suppl 1):S38-44.
- 2.- Selber-Hnatiw S, Rukundo B, Ahmadi M, Akoubi H, Al-Bizri H, Aliu AF, et al. Human Gut Microbiota: Toward an Ecology of Disease. *Front Microbiol*. 2017;8:1265.
- 3.- Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*. 2012;148(6):1258-70.
- 4.- Bravo-Blas A, Wessel H, Milling S. Microbiota and arthritis: correlations or cause? *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(2):161-7.

- 5.- Gomez A, Luckey D, Taneja V. The gut microbiome in autoimmunity: Sex matters. *Clin Immunol.* 2015;159(2):154-62.
- 6.- Jones RM, Mulle JG, Pacifici R. Osteomicrobiology: The influence of gut microbiota on bone in health and disease. *Bone.* 2017 Apr 27; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328217301485>.
- 7.- Kamada N, Núñez G. Role of the gut microbiota in the development and function of lymphoid cells. *J Immunol.* 2013;190(4):1389-95.
- 8.- Yiu JHC, Dorweiler B, Woo CW. Interaction between gut microbiota and toll-like receptor: from immunity to metabolism. *J Mol Med (Berl).* 2017;95(1):13-20.
- 9.- D'Amelio P, Sassi F. Gut Microbiota, Immune System, and Bone. *Calcif Tissue Int.* 2017 Sep 30; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28965190>.
- 10.- Omenetti S, Pizarro TT. The Treg/Th17 Axis: A Dynamic Balance Regulated by the Gut Microbiome. *Front Immunol.* 2015;6:639.
- 11.- Weitzmann MN, Ofotokun I. Physiological and pathophysiological bone turnover - role of the immune system. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(9):518-32.
- 12.- de Vernejoul M-C, Collet C, Chabbi-Achengli Y. Serotonin: good or bad for bone. *Bonekey Rep.* 2012;1:120.
- 13.- Yan J, Herzog JW, Tsang K, Brennan CA, Bower MA, Garrett WS, et al. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2016;113(47):E7554-63.
- 14.- Chen Y-C, Greenbaum J, Shen H, Deng H-W. Association Between Gut Microbiota and Bone Health: Potential Mechanisms and Prospective. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(10):3635-46.
- 15.- Ohlsson C, Sjögren K. Effects of the gut microbiota on bone mass. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26(2):69-74.
- 16.- Denning T, Walker L, Tyagi A, Adams J, Weitzmann M, Pacifici R, et al. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics. *J Immunol.* 2016;187(2):733-47.
- 17.- McCabe L, Britton RA, Parameswaran N. Prebiotic and Probiotic Regulation of Bone Health: Role of the Intestine and its Microbiome. *Curr Osteoporos Rep.* 2015;13(6):363-71.
- 18.- Li J-Y, Chassaing B, Tyagi AM, Vaccaro C, Luo T, Adams J, et al. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics. *J Clin Invest.* 2016;126(6):2049-63.
- 19.- Xu X, Jia X, Mo L, Liu C, Zheng L, Yuan Q, et al. Intestinal microbiota: a potential target for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone Res.* 2017;5:17046.