



Microbioma y enfermedades crónicas

Microbiome and chronic diseases

Latife Salame Khouri,* Xavier Alfonso Flores Andrade,† Rodrigo Sánchez Magallán González,§
Issac Octavio Vargas Olmos,¶ Mariana Vélez Pintado,* Juan Pablo Guillermo Durán¶

Citar como: Salame KL, Flores AXA, Sánchez MGR, Vargas OIO, Vélez PM, Guillermo DJP. Microbioma y enfermedades crónicas. An Med ABC. 2022; 67 (4): 284-292. <https://dx.doi.org/10.35366/108781>

RESUMEN

En los últimos años, se ha puesto especial atención a los microorganismos que habitan el cuerpo humano; solía creerse que estos eran simples huéspedes. Sin embargo, se ha enfocado la atención en estudiar la relación entre estos microorganismos y la salud de los seres humanos. En este artículo de revisión, pretendemos exponer la relación entre la microbiota y ciertas enfermedades gastrointestinales, metabólicas, cardiovasculares, neuropsiquiátricas y alérgicas, de acuerdo con la evidencia actual. Realizamos una revisión en PubMed, con los términos MeSH «microbioma», «microbiota», «gastrointestinal disease», «metabolic disease», «Neuropsychiatry» y «allergy». Incluimos artículos en inglés y español, publicados entre 2000 y 2021, que fueran metaanálisis, artículos de revisión, ensayos clínicos y experimentales de mayor relevancia, para cumplir el objetivo de este manuscrito. El microbioma es esencial para mantener el estado de salud de un ser humano. Alteraciones en el microbioma pueden provocar diversas enfermedades, desde las relacionadas con el tracto gastrointestinal hasta neuropsiquiátricas.

Palabras clave: microbioma, microbiota, enfermedades crónicas.

Nivel de evidencia: III

ABSTRACT

In recent years, special attention has been paid to the microorganisms that inhabit the human body. It used to be believed that these were mere guests. However, attention has been focused on studying the relationship between these microorganisms and human health. In this review article, we intend to expose the relationship between the microbiota and certain gastrointestinal, metabolic, cardiovascular, neuropsychiatric and allergic diseases, according to current evidence. We conducted a review in PubMed, with the MeSH terms «microbiome», «microbiota», «gastrointestinal disease», «metabolic disease», «Neuropsychiatry» and «allergy». We included articles in English and Spanish, published between 2000 and 2021, that were meta-analyses, review articles, and clinical and experimental trials of greater relevance to fulfill the objective of this manuscript. The microbiome is essential to maintain a good health in human beings. Alterations in the microbiome can cause many diseases, from those related to the gastrointestinal tract to neuropsychiatric ones.

Keywords: microbiome, microbiota, chronic diseases.

Level of evidence: III

www.medigraphic.org.mx

* Residente de cuarto año, Medicina Interna.

† Médico interno de pregrado.

§ Residente de tercer año, Medicina Interna.

¶ Residente de segundo año, Medicina Interna.



Abreviaturas:

EII = enfermedad inflamatoria intestinal.
IGF-1 = factor de crecimiento insulínico.
DM = diabetes mellitus.
HLA = antígeno leucocitario humano.

INTRODUCCIÓN

Un humano promedio tiene 100 billones de microbios tan sólo en los intestinos, 10 veces más que todas las células humanas.¹ La colonización inicia con la exposición a la microbiota vaginal, posteriormente, ésta se enriquece en la niñez con la alimentación y el juego. La diversidad de los microorganismos alcanza el máximo durante la adolescencia, se mantiene durante la adultez y disminuye con la vejez. Esta disminución predispone a los adultos mayores a infecciones por microorganismos oportunistas como *Clostridioides difficile*.²

Se creía que estos microorganismos que habitan nuestra piel, tracto digestivo y mucosas eran simples inquilinos del cuerpo humano; sin embargo, se ha demostrado que nuestra microbiota es esencial para nuestra salud.³ La diversidad microbiana es específica de cada sitio anatómico y de cada persona, pues depende de sus hábitos, su higiene y su genética.^{4,5} Incluso, la microbiota intestinal de una misma persona puede cambiar según el entorno.⁶

Los metabolitos producidos por las bacterias del intestino pueden tener efectos antiinflamatorios, así como mejorar la función de barrera del intestino.^{2,7} Las alteraciones en la interacción entre bacterias y las mucosas se asocian con enfermedades gastrointestinales, metabólicas, cardiovasculares, neuropsiquiátricas, autoinmunes y alergias.^{4,6-13} Cabe resaltar que la mayoría de los estudios han mostrado asociación, mas no causalidad, entre el microbioma y estas enfermedades.

El Proyecto del Microbioma Humano nos ha permitido entender mejor la relación entre la diversidad de microorganismos que habitan nuestro cuerpo y nuestra salud.¹⁴

En este artículo de revisión, pretendemos exponer las implicaciones de la microbiota en las enfermedades gastrointestinales, metabólicas, cardiovasculares, neuropsiquiátricas, autoinmunes y alergias, de acuerdo con la evidencia actual.

Realizamos una revisión en PubMed, con los términos MeSH «microbioma», «microbiota», «gastrointestinal disease», «metabolic disease», «Neuropsychiatry» y «allergy». Incluimos artículos en inglés y español, publicados entre 2000 y 2021, que fueran metaanálisis, artículos de revisión y ensayos clínicos

de mayor relevancia, para cumplir el objetivo de este manuscrito.

Disbiosis de la microbiota

La disbiosis es el desequilibrio o alteración en un sistema biológico, por ejemplo, un cambio en el tipo y cantidad de bacterias en el intestino que pueden provocar diferentes enfermedades.¹⁵

Estudios realizados en humanos y roedores han mostrado asociaciones entre disbiosis y diversas enfermedades crónicas como aterosclerosis,⁵⁻¹⁸ enfermedades metabólicas,¹⁹⁻²² asma^{23,24} y trastorno del espectro autista.²⁵ Se han realizado estudios experimentales y prospectivos para tratar de identificar mediadores moleculares derivados de la microbiota que pudieran intervenir en la patogenia de estas enfermedades.

A pesar de los avances realizados para poder estudiar la diversidad del microbioma humano, relacionar este último con los procesos de salud-enfermedad sigue siendo un reto. Esto se debe a la variabilidad del microbioma entre un individuo y otro de acuerdo con su estilo de vida, lo que dificulta la reproducibilidad de los estudios.²⁶

Usualmente se usan los resultados de estudios realizados en muestras fecales para extrapolarlo a lo que sucede en todo el tracto digestivo, lo que resulta reduccionista considerando que el lumen intestinal abarca 30 m². Otra limitante es que, a pesar de que se ha asociado la disbiosis de la microbiota intestinal con enfermedades que no afectan el tracto gastrointestinal, la mayoría de los estudios no han estudiado los mecanismos que explican estas manifestaciones.²⁶

Además, las bases de datos del genoma bacteriano están incompletas, aún no conocemos la función de la mayoría de estos genes, ni la dinámica transcripcional y traslacional del microbioma.

Otro reto del estudio de la relación entre el microbioma y la enfermedad es que la mayoría de las investigaciones se han enfocado en las bacterias, dejando de lado las interacciones entre bacterias, arqueas, hongos, virus y eucariotas en el tracto gastrointestinal.²⁶

Se han realizado experimentos que demuestran que el trasplante de microbiota fecal de un humano sano a un humano con obesidad mejora la sensibilidad a la insulina en este último.²⁷

A partir de estos hallazgos se ha propuesto la siguiente hipótesis:²⁸

1. Varios factores endógenos y exógenos aumentan la permeabilidad de la mucosa intestinal a través de la microbiota intestinal.

2. Las bacterias oportunistas se multiplican en personas genéticamente susceptibles.
3. La disbiosis promueve cambios morfológicos y funcionales patológicos.
4. Una vez que se ha establecido una enfermedad asociada a la microbiota en una persona susceptible genéticamente, ésta se puede transferir a otra persona susceptible.

La importancia de la microbiota se pone de manifiesto en algunos efectos adversos de los tratamientos con antibióticos.²⁹⁻³² Una de las complicaciones más relacionadas con la disbiosis es la diarrea asociada con antibióticos por multiplicación descontrolada de *C. difficile*.³² La extensión de la perturbación de la microbiota intestinal se relaciona con la probabilidad de desarrollar una infección recurrente por *C. difficile*.³³ Además, el tratamiento de diarrea por *C. difficile* con vancomicina y probióticos fue más efectivo para tratar la enfermedad y evitar recurrencia que la vancomicina sola.^{34,35}

Varias teorías tratan de explicar el aumento en la capacidad de los patógenos de hacer daño en un tracto gastrointestinal inflamado. Una de estas teorías propone que el patógeno aprovecha mejor los nutrientes en un intestino inflamado que la microbiota normal.³⁶ Por ejemplo, *S. typhimurium* aprovecha su motilidad para utilizar las mucinas liberadas durante la inflamación para crecer y mejorar su capacidad patogénica.

El síndrome de intestino irritable puede desarrollarse después de una infección gastrointestinal, lo que sugiere una disfunción del tracto gastrointestinal asociada a una alteración de la microbiota del sujeto afectado.³⁷ Esta teoría es apoyada por la resolución del síndrome en modelos animales tras la administración de probióticos que normalizan la hipercontractilidad muscular.³⁸

Microbioma y enfermedades gastrointestinales

Enfermedad inflamatoria intestinal. La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye a la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Una de las teorías propuestas para explicar la fisiopatología de estas enfermedades es que se trata de una respuesta aberrante al microbioma. Esta idea fue apoyada por la efectividad de los antibióticos para prevenir y tratar estas entidades, tanto en humanos como en otros animales, y por la presencia de microorganismos y de sus componentes en las biopsias de las lesiones colónicas inflamatorias.³⁹

A pesar de haberse descrito alteraciones en el microbioma en sujetos con EII, la relación causa-consecuencia sigue siendo motivo de debate.

Kullberg y colaboradores demostraron que al transferir una clona de linfocitos Th1 CD4+ específicos para una bacteria, a ratones sin linfocitos T ni B infectados por esta bacteria, estos desarrollan colitis, mientras que los ratones sin esta bacteria no la desarrollan.⁴⁰

También se propone que cierta predisposición genética a la inflamación afecta la variedad de la microbiota por una regulación alterada de ésta o por una respuesta inflamatoria exagerada a ella.^{39,41}

Considerando la relación entre la disbiosis en la microbiota y la EII, se ha propuesto la utilización de pre y/o probióticos para tratar esta enfermedad. Los resultados de los estudios realizados son contradictorios, ya que algunos reportan mejoría en los síntomas, mientras que otros no han detectado beneficios.^{39,41,42}

Síndrome de intestino irritable. El síndrome de intestino irritable es el padecimiento gastrointestinal más frecuente, con una prevalencia de 10 a 15%. En el humano sin comorbilidades, las bacterias que colonizan los intestinos tienen una papel complejo que muestra un beneficio importante, puesto que ayudan a mantener la función fisiológica mediante el metabolismo de múltiples compuestos, al generar micronutrientes, estimular al sistema inmune y producir una amplia variedad de neuromoduladores. Los principales grupos taxonómicos que colonizan el intestino humano son *Bacteroides* y firmicutes, que representan aproximadamente 70% de los grupos taxonómicos del microbioma intestinal.⁴³ El cuadro clínico del síndrome de intestino irritable incluye dolor abdominal crónico y hábitos intestinales alterados (diarrea que alterna con estreñimiento) sin una causa orgánica identificada. Su patología se asocia con alteraciones de la motilidad intestinal, hipersensibilidad a los alimentos, estados postinfecciosos y una probable alteración de la microbiota.⁴⁴ El estado postinfeccioso se considera un factor de riesgo importante para desarrollar síndrome de intestino irritable, porque se usan antibióticos como tratamiento para una previa gastroenteritis aguda bacteriana, viral o parasitaria. Se han encontrado diferencias entre la microbiota de individuos sanos e individuos con el síndrome; así como diferencias en el mismo sujeto durante los episodios de diarrea y los episodios de estreñimiento.^{45,46} Se ha observado que las fluctuaciones en la colonización bacteriana intestinal influyen directamente en la patogénesis del síndrome de intestino irritable, ya que genera cambios en la per-

meabilidad intestinal, lo que ocasiona translocación bacteriana, para posteriormente desencadenar un estado inflamatorio que activa una respuesta inmune local y sistémica. Las citocinas que se producen por el proceso inflamatorio perpetúan la inflamación intestinal, lo que produce los síntomas previamente mencionados.⁴³ El tratamiento es sintomático. Estudios recientes han evaluado la eficacia de antibióticos y probióticos, con resultados variables, por lo que actualmente no se recomiendan de rutina en el tratamiento de este padecimiento.^{47,48}

Colelitiasis. La colelitiasis es causada por los siguientes factores: metabolismo y secreción anormal de colesterol y ácidos biliares, hipomotilidad intestinal y cambios inflamatorios crónicos.⁴⁹ La microbiota intestinal interviene en todos estos procesos e indirectamente en la formación de litos biliares. Se han cultivado bacterias de la microbiota en los litos biliares, predominantemente enterobacterias, enterococos y estreptococos.^{50,51} Esto podría indicar un aumento de la permeabilidad intestinal durante la obstrucción biliar.⁵² Las bacterias pertenecientes a la microbiota podrían inducir colestasis, litiasis y un aumento de la respuesta inflamatoria.

Enfermedad hepática. El hígado recibe 70% de su flujo sanguíneo a través de la vena porta, lo que lo expone a componentes bacterianos de los intestinos, endotoxinas y peptidoglicanos. Las células de Kupffer, las células sinusoidales, las biliares, las epiteliales y los hepatocitos expresan receptores que responden a los productos microbianos intestinales. Ahora se sabe que la enfermedad hepática y el microbioma están relacionados. Estudios en ratas con cirrosis han demostrado que la administración de factor de crecimiento insulínico (IGF-1), un factor responsable del mantenimiento de la barrera intestinal, disminuye el desarrollo de cirrosis al mejorar la barrera intestinal y disminuir la traslocación bacteriana.⁵³ Los coprocultivos de personas con cirrosis han mostrado niveles reducidos de bifidobacterias benéficas.⁵⁴ La administración de simbióticos mostró una mejora en 50% de los pacientes con encefalopatía hepática mínima; este efecto se acompañó de un aumento en lactobacilos ureasa negativos.⁵⁵

Microbioma y enfermedades metabólicas

Obesidad. La obesidad es una epidemia mundial e implica varias alteraciones metabólicas que se asocian a hipertensión, dislipidemia, hígado graso, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares e inflamación crónica. Las bacterias intestinales adquie-

ren sus nutrientes de los alimentos que consumimos y del epitelio intestinal. Por ejemplo, el butirato producido por la fermentación de la fibra dietética por las bacterias aumenta la saciedad.^{10,11}

Estudios en ratones obesos han encontrado una disminución de 50% en bacteroidetes y un aumento de firmicutes, comparado con ratones delgados.⁵⁶ Se han hecho las mismas observaciones en humanos y se ha visto que los firmicutes disminuyen mientras que los bacteroidetes aumentan después de la cirugía bariátrica y de la pérdida de peso.⁵⁷ Otros estudios; sin embargo, no han encontrado esta relación.⁵⁸ Cabe destacar que los estudios abarcaron poblaciones diferentes, utilizaron métodos diferentes (secuenciación de 16S ARNr, hibridación con fluorescencia *in situ*, PCR) y que las familias de bacteroidetes y firmicutes abarcan a muchas bacterias. Por lo tanto, deben realizarse estudios estandarizados para poder descartar o confirmar esta asociación.

También se ha demostrado que el trasplante fecal de ratones obesos a ratones delgados induce obesidad.⁵⁸ En humanos, se ha observado que el trasplante fecal de individuos delgados a individuos obesos disminuye la resistencia a la insulina en estos últimos, comparado con quienes recibieron autotrasplantes.²⁷

Aunque se ha demostrado la asociación entre el índice de masa corporal y la microbiota intestinal, aún no se han establecido relaciones de causalidad. Para establecer estas relaciones se requieren estudios prospectivos; un estudio finlandés prospectivo demostró que los niños con obesidad tenían niveles más altos de *Staphylococcus aureus* y más bajos de bifidobacterias.²⁷ Estudios futuros podrían establecer nuevas pautas para la prevención y el tratamiento de la obesidad, basados en la modificación de la microbiota intestinal.

Diabetes mellitus tipo 2. La incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está aumentando a la par de la obesidad; los mismos factores ambientales y el microbioma intestinal se asocian a ambas enfermedades.⁵⁹ Ratones y humanos con diabetes tienen niveles plasmáticos elevados de lipopolisacáridos, un componente de la membrana de las bacterias Gram negativas que se asocia a metabolismo alterado de glucosa en ratones.^{60,61} El análisis del metagenoma intestinal por secuenciación escopeta ha detectado niveles disminuidos de bacterias productoras de butirato en pacientes con DM2.^{21,22} Incluso, se ha desarrollado un modelo basado en el metagenoma que puede distinguir entre pacientes con DM2 y controles con un valor predictivo mayor al del índice de masa corporal.⁶²

Dos estudios realizados en humanos demostraron que la microbiota de los pacientes con DM2 sometidos a cirugía bariátrica cambiaba después de la cirugía, en particular los niveles de *F. prausnitzii*, que aumentaron después de la intervención.^{63,64} Los niveles de *F. prausnitzii* se correlacionan negativamente con los marcadores inflamatorios.^{62,63} Esto podría relacionarse con el control glucémico que se observa en estos pacientes después de la cirugía bariátrica. Adicionalmente, ratones que recibieron microbiota de ratones sometidos a cirugía bariátrica presentaron mejoría en sus variables metabólicas, comparados con los ratones control.⁶⁵

En humanos el trasplante de microbiota no está libre de riesgos, por lo que se requieren más esfuerzos para identificar a las bacterias específicas que podrían servir como tratamiento a esta enfermedad.⁶⁶

Diabetes mellitus tipo 1. A pesar de que la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad con un importante componente genético relacionado con el antígeno leucocitario humano (HLA), se ha relacionado también con factores ambientales.⁶⁷ Un estudio con cuatro niños con DM1 encontró diferencias en su metagenoma intestinal al compararlo con el de cuatro niños control.⁶⁸ Otro estudio detectó un metaboloma sérico de sangre de cordón umbilical alterado en niños que posteriormente desarrollaron DM1, y algunos de estos metabolitos están regulados por microorganismos.^{68,69}

Microbioma y enfermedades cardiovasculares

La formación de la placa aterosclerótica se debe a la acumulación de colesterol y el reclutamiento de macrófagos en la pared arterial. Se han encontrado bacterias de los géneros *Chryseomonas*, *Veillonella* y *Streptococcus* en las placas;^{26,70} estas bacterias también se encuentran en la cavidad oral y en los intestinos.

Se ha demostrado que los pacientes que han sufrido un evento aterosclerótico tienen mayores niveles de *Collinsella* y menores niveles de *Eubacterium* y *Roseburia* en los intestinos que los controles sanos.⁷¹ Al analizar su metagenoma funcional, también presentan mayor número de genes proinflamatorios y una disminución de genes involucrados en la síntesis de moléculas antiinflamatorias como el butirato.¹⁶

Por otra parte, en los sujetos sanos se encontró mayor prevalencia de genes implicados en la biosíntesis de β-caroteno, junto con un aumento de los niveles plasmáticos de este antioxidante.¹⁸

Todos estos hallazgos sugieren que se podría prevenir la aterosclerosis a partir de la microbiota intestinal.¹⁷

También se ha demostrado que el metabolismo microbiano de la colina (obtenida de la dieta) a betaina y trimetilamina se correlaciona con eventos cardiovasculares.^{16,18} Los autores de este estudio alimentaron ratones con colina, lo que promovió la formación de placa ateroesclerótica; esto pudo prevenirse con antibioticoterapia.¹⁶ Con respecto a esto, se ha demostrado que la L-carnitina obtenida de la carne roja tiene una cabeza polar similar a la de la colina y que ambas son metabolizadas por la microbiota intestinal, lo que contribuye a la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares.¹⁷

Microbioma y enfermedades neuropsiquiátricas

Un desequilibrio en la comunicación entre el cerebro y el sistema inmune intestinal podría contribuir a la patogenia de diversas enfermedades como la esquizofrenia, trastornos del ánimo, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, anorexia nerviosa, narcolepsia y síndrome de fatiga crónica.^{13,72}

En individuos genéticamente susceptibles, una microbiota intestinal alterada puede provocar una disrupción de la barrera hematoencefálica y generar autoanticuerpos contra estructuras cerebrales.¹³ Si a esto se suma un estado proinflamatorio, esta disrupción en la barrera hematoencefálica puede facilitar el transporte y la unión de los autoanticuerpos a sus epítopes, lo que provocaría las enfermedades previamente mencionadas.¹³

Los microorganismos comensales intestinales son esenciales para el adecuado desarrollo y la función del cerebro, y se ha visto que algunos probióticos o bacterias pueden provocar anomalías conductuales.¹³ Estas bacterias pueden tener la capacidad de alterar la integridad de la barrera epitelial del intestino y liberar proteínas bacterianas neuroactivas a la circulación, como p-cresol o 4-metilfenol.¹³ Sin embargo, no se ha estudiado si la modificación de la microbiota intestinal podría ser un tratamiento para estas enfermedades.^{13,72}

Autismo. La etiología exacta del autismo sigue siendo desconocida. El uso indiscriminado de antibióticos se ha asociado a autismo de inicio tardío.^{73,74} Esto ha generado la hipótesis de que alteraciones en la microbiota normal pueden permitir la colonización por microorganismos asociados a autismo o por bacterias productoras de neurotoxinas como *Clostridium tetani*.^{73,74} Se ha reportado que los pacientes autistas presentan con frecuencia alteraciones en la función gastrointestinal como constipación, diarrea, dolor

abdominal y reflujo. Como se comentó anteriormente, las citocinas que perpetúan la inflamación intestinal también generan ansiedad y otras alteraciones del comportamiento, al presentarse principalmente con dolor abdominal. Se han descrito particularmente las interleucinas 1 y 6, que tienen la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y activar el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, lo que estimula la liberación de cortisol. Además, se ha observado que, al existir una disbiosis en el sistema gastrointestinal, se incrementa el nivel de ácidos grasos de cadena corta que, de igual forma, pueden atravesar la barrera hematoencefálica e influir como señalizadores neuronales, lo que altera la producción de neurotransmisores y el comportamiento.⁷⁵

Las siguientes observaciones apoyan la relación entre autismo y microbioma:^{76,77}

1. El uso de antibióticos suele preceder el inicio de la enfermedad.
2. Alteraciones gastrointestinales suelen estar presentes al inicio de la enfermedad y persisten.
3. Algunos síntomas del trastorno disminuyen al emplear tratamiento con vancomicina oral y reaparecen al descontinuar el tratamiento.

Es por ello que se recomienda una búsqueda intencionada de autismo en niños con alteraciones gastrointestinales.⁷⁵

Estas observaciones han sido apoyadas por qPCR (*quantitative PCR*, por sus siglas en inglés)⁷⁸ y cultivos,⁷⁶ que han indicado la presencia de niveles de *Clostridioides spp.* 10 veces mayores en pacientes con autismo que en los controles. Los autores de estos estudios asocian el uso de trimetoprim/sulfametoxazol al desarrollo de autismo de inicio tardío, pues estos antibióticos no tienen efecto sobre *Clostridioides spp.*; de esta forma, la exposición temprana a trimetoprim/sulfametoxazol podría promover el crecimiento de estas bacterias y contribuir a la etiología del autismo.⁷⁶

Por otro lado, la vancomicina sí tiene efecto sobre los microorganismos Gram+ como *Clostridioides spp.*⁷⁷ Las esporas de *Clostridioides* que permanecen a pesar del tratamiento con vancomicina podrían explicar las recaídas al suspender este antibiótico.

Microbioma y enfermedades alérgicas

En los últimos años, ha aumentado la prevalencia de enfermedades alérgicas como asma, eczema y aler-

gias a alimentos.⁷⁴ La «hipótesis de la higiene» de Strachan sugiere que la exposición a microorganismos durante la infancia es crucial para el desarrollo del sistema inmune.⁷⁶ Alteraciones en la exposición a microorganismos en el periodo perinatal y la infancia, asociadas particularmente al uso recurrente de antibióticos, pueden provocar respuestas inmunes exacerbadas.⁷⁷

Noverr y Huffnagle proponen la «hipótesis de la microflora», en la que sugieren que los cambios en la dieta y el uso de antibióticos han resultado en una menor exposición a microorganismos y, por lo tanto, en una microbiota menos desarrollada.⁷⁷ Esta microbiota subdesarrollada no permite una adecuada maduración del sistema inmune, lo que hace más propensos a los niños a reacciones de hipersensibilidad.

Se han desarrollado modelos animales de alergias para investigar los aspectos biológicos de éstas. En un estudio se administró β -lactoglobulina (causante de la alergia a la leche de la vaca) a tres tipos de ratones: sin gérmenes, sin patógenos específicos y oportunistas. A pesar de ser el mismo antígeno, la respuesta fue diferente en los tres tipos de ratones. En los ratones sin gérmenes, las concentraciones de IgG1 e IgE fueron mayores y la IgE permaneció por más tiempo.⁷⁹

A pesar de la evidencia que relaciona una alteración en la microbiota con atopia, el tratamiento de estas enfermedades con probióticos ha arrojado resultados contradictorios. El estudio PandA demostró que el uso de una combinación de probióticos (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, y *Lactococcus lactis*) reducía el eczema en niños de alto riesgo por dos años, siempre y cuando se administrara en los tres primeros meses de vida.⁷⁹ Aunque no todos los estudios han tenido resultados exitosos,⁸⁰ esto puede deberse a la especificidad de los probióticos utilizados, la variabilidad entre individuos o el hecho de que algunas alteraciones inmunes causadas por la microbiota podrían no ser reversibles.⁷⁷

En los últimos años, se ha puesto especial atención a los microorganismos que habitan el cuerpo humano. Solía creerse que estos eran simples huéspedes; sin embargo, se ha estudiado la relación entre estos microorganismos, particularmente las bacterias, y la salud de los seres humanos. Gracias al Proyecto del Microbioma Humano, ahora sabemos que la microbiota del cuerpo humano es esencial en el mantenimiento de la homeostasis. Por lo tanto, es de esperar que cualquier alteración de esta mi-

crobiota sea, a su vez, capaz de alterar el estado de salud de una persona.

CONCLUSIÓN

El microbioma es esencial para mantener el estado de salud de un ser humano. Las alteraciones en el microbioma pueden provocar diversas enfermedades, desde las relacionadas con el tracto gastrointestinal hasta las neuropsiquiátricas. Aún falta camino por recorrer para describir las características completas del microbioma en una persona saludable; así como para determinar si las alteraciones encontradas en algunas enfermedades son causa o consecuencia de éstas. Futuras investigaciones aclararán el panorama sobre la utilidad terapéutica de los trasplantes microbianos, las modificaciones dietéticas y la modulación del sistema inmune para estas enfermedades.

REFERENCIAS

1. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006; 7 (7): 688-693.
2. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One.* 2010; 5 (5): e10667.
3. Bäckhed F, Fraser CM, Ringel Y, Sanders ME et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe.* 2012; 12 (5): 611-622.
4. Flint HJ. The impact of nutrition on the human microbiome. *Nutr Rev.* 2012; 70 Suppl 1: S10-S13.
5. Yatsunenko T, Rey FE, Manary M.J et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012; 486: 222-227.
6. Martinez I, Lattimer JM, Hubach KL et al. Gut microbiome composition is linked to whole grain-induced immunological improvements. *ISME J.* 2013; 7: 269-280.
7. Backhed F. Host responses to the human microbiome. *Nutr Rev.* 2012; 70: S14-S17.
8. Brandt LJ. American Journal of Gastroenterology Lecture: intestinal microbiota and the role of fecal microbiota transplant (FMT) in treatment of *C. difficile* infection. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 177-185.
9. Andoh A, Tsujikawa T, Sasaki M et al. Faecal microbiota profile of Crohn's disease determined by terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 75-82.
10. Lee CJ, Sears CL, Maruthur N. Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance. *Ann N Y Acad Sci.* 2020; 1461 (1): 37-52.
11. Zhao L. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nat Rev Microbiol.* 2013; 11: 639-647.
12. Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, O'Mahony L et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139 (4): 1099-1110.
13. Iannone LF, Preda A, Blottiere HM, Clarke G et al. Microbiota-gut brain axis involvement in neuropsychiatric disorders. *Expert Rev Neurother.* 2019; 19 (10): 1037-1050.
14. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The integrative human microbiome project. *Nature.* 2019; 569 (7758): 641-648.
15. Marchesi J, Adams D, Fava F et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut.* 2016; 65 (2): 330-339.
16. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011; 472: 57-63.
17. Koeth RA, Wang Z, Levison BS et al. Intestinal microbiota metabolism of L carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med.* 2013; 19: 576-585.
18. Tang WH, Wang Z, Levison BS et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2013; 368: 1575-1584.
19. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009; 457: 480-484.
20. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013; 500: 541-546.
21. Qin J, Li Y, Cai Z et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012; 490: 55-60.
22. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature.* 2013; 498: 99-103.
23. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med.* 2016; 22: 1187-1191.
24. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med.* 2015; 7: 307ra152.
25. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell.* 2013; 155: 1451-1463.
26. Lynch S, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med.* 2016; 375: 2369-2379.
27. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012; 143: 913-6.e7.
28. Hansen TH, Gobel RJ, Hansen T, Pedersen O. The gut microbiome in cardiometabolic health. *Genome Med.* 2015; 7: 33.
29. De La Cochetiere MF, Durand T, Lalande V, Petit JC et al. Effect of antibiotic therapy on human fecal microbiota and the relation to the development of *Clostridium difficile*. *Microb Ecol.* 2008; 56: 395-402.
30. Jernberg C, Lofmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *Isme J.* 2007; 1: 56-66.
31. Lofmark S, Jernberg C, Jansson JK, Edlund C. Clindamycin-induced enrichment and long-term persistence of resistant *Bacteroides* spp. and resistance genes. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58: 1160-1167.
32. McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol.* 2008; 3: 563-578.

33. Chang JY, Antonopoulos DA, Kalra A, Tonelli A, Khalife WT, Schmidt TM et al. Decreased diversity of the fecal Microbiome in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Infect Dis.* 2008; 197: 435-438.
34. Pham M, Lemberg DA, Day AS. Probiotics: sorting the evidence from the myths. *Med J Aust.* 2008; 188: 304-308.
35. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis.* 2000; 31: 1012-1017.
36. Stecher B, Barthel M, Schlumberger MC, Haberli L et al. Motility allows *S. typhimurium* to benefit from the mucosal defense. *Cell Microbiol.* 2008; 10: 1166-1180.
37. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2009; 136: 1979-1988.
38. Lutgendorff F, Akkermans LM, Soderholm JD. The role of microbiota and probiotics in stress-induced gastrointestinal damage. *Curr Mol Med.* 2008; 8: 282-298.
39. Hofer U, Speck RF. Disturbance of the gut-associated lymphoid tissue is associated with disease progression in chronic HIV infection. *Semin Immunopathol.* 2009; 31: 255-266.
40. Kullberg MC, Andersen JF, Gorelick PL, Caspar P et al. Induction of colitis by a CD4+ T cell clone specific for a bacterial epitope. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100: 15830-15835.
41. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2007; 448: 427-434.
42. Packey CD, Sartor RB. Commensal bacteria, traditional and opportunistic pathogens, dysbiosis and bacterial killing in inflammatory bowel diseases. *Curr Opin Infect Dis.* 2009; 22: 292-301.
43. Canakis A, Haroon M, Weber HC. Irritable bowel syndrome and gut microbiota. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020; 27 (1): 28-35.
44. Pimentel M, Lembo A. Microbiome and its role in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2020; 65 (3): 829-839.
45. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Makivuokko H et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology.* 2007; 133: 24-33.
46. Jeffery IB, O'Toole PW, Ohman L et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut.* 2012; 61: 997-1006.
47. Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, Schoenfeld PS. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 1033-1049.
48. Pimentel M, Lembo A, Chey WD et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med.* 2011; 364: 22-32.
49. Wang DQ, Cohen DE, Carey MC. Biliary lipids and cholesterol gallstone disease. *J Lipid Res.* 2009; 50 Suppl: S406-S411.
50. Abeysuriya V, Deen KI, Wijesuriya T, Salgado SS. Microbiology of gallbladder bile in uncomplicated symptomatic cholelithiasis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2008; 7: 633-637.
51. Kapoor MR, Nair D, Rajni Khanna G, Krishna SV et al. Microflora of bile aspirates in patients with acute cholecystitis with or without cholelithiasis: a tropical experience. *Braz J Infect Dis.* 2008; 12: 222-225.
52. White JS, Hoper M, Parks RW, Clements WD et al. Patterns of bacterial translocation in experimental biliary obstruction. *J Surg Res.* 2006; 132: 80-84.
53. Lorenzo-Zuniga V, Rodriguez-Ortigosa CM, Bartoli R, Martinez-Chantar ML et al. Insulin-like growth factor I improves intestinal barrier function in cirrhotic rats. *Gut.* 2006; 55: 1306-1312.
54. Zhao HY, Wang HJ, Lu Z, Xu SZ. Intestinal microflora in patients with liver cirrhosis. *Chin J Dig Dis.* 2004; 5: 64-67.
55. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S et al. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2004; 39: 1441-1449.
56. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102: 11070-11075.
57. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006; 444: 1022-1023.
58. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE et al. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomics analysis in humanized gnotobiotic mice. *Science Transl Med.* 2009; 1: 6ra14.
59. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One.* 2010; 5: e9085.
60. Cani PD, Amar J, Iglesias MA et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007; 56: 1761-1772.
61. Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 292: E740-E747.
62. Furet JP, Kong LC, Tap J et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes.* 2010; 59: 3049-3057.
63. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106: 2365-2370.
64. Li JV, Ashrafian H, Bueter M et al. Metabolic surgery profoundly influences gut microbial-host metabolic cross-talk. *Gut.* 2011; 60: 1214-1223.
65. Liou AP, Paziuk M, Luevano JM Jr, Machineni S et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med.* 2013; 5: 178ra141.
66. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 19 (1): 55-71.
67. Ilonon J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2019; 15 (11): 635-650.
68. Brown CT, Davis-Richardson AG, Giorgio A et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS One.* 2011; 6: e25792.
69. Oresic M, Simell S, Sysi-Aho M et al. Dysregulation of lipid and amino acid metabolism precedes islet autoimmunity in children who later progress to type 1 diabetes. *J Exp Med.* 2008; 205: 2975-2984.
70. Koren O, Spor A, Felin J et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108: 4592-4598.
71. Karlsson FH, Fak F, Nookaew I et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun.* 2012; 3: 1245.

72. Khanna S, Tosh P. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89: 107-114.
73. Bolte ER. Autism and *Clostridium tetani*. *Med Hypotheses.* 1998; 51: 133-144.
74. Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, Buchanan CP et al. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol.* 2000; 15: 429-435.
75. Nitschke A, Deonandan R, Konkle AT. The link between autism spectrum disorder and gut microbiota: A scoping review. *Autism.* 2020; 24 (6): 1328-1344.
76. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989; 299: 1259-1260.
77. Noverr MC, Huffnagle GB. The "microflora hypothesis" of allergic diseases. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35: 1511-1520.
78. Finegold SM, Molitoris D, Song Y, Liu C, Vaisanen ML et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis.* 200; 35: S6-S16.
79. Niers L, Martin R, Rijkers G, Sengers F et al. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study). *Allergy.* 2009; 64: 1349-1358.
80. Kopp MV, Hennemuth I, Heinemann A, Urbanek R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of lactobacillus GG supplementation. *Pediatrics.* 2008; 121: e850-e856.