

# Microbiota gastrointestinal y su relación con la alergia

## Gastrointestinal microbiota and its relationship with allergy

Luis Alexander Navia-López,<sup>1</sup> Karen Rubí Ignorosa-Arellano,<sup>2</sup> Flora Elva Zárate-Mondragón,<sup>2</sup> Roberto Cervantes-Bustamante,<sup>2</sup> Erick Manuel Toro-Monjaraz,<sup>2</sup> José Francisco Cadena León,<sup>2</sup> Jaime Ramírez-Mayans<sup>2</sup>

### Resumen

Las enfermedades alérgicas han aumentado en las últimas décadas. Los conocimientos recientes acerca de la microbiota gastrointestinal demuestran que ésta juega un papel determinante en la expresión de la alergia. En esta revisión se describe el desarrollo de la microbiota, los principales factores que pueden modificarla alterando su homeostasis y afectando su correcto funcionamiento. Se pretende resaltar el papel de la microbiota gastrointestinal y su relación con la respuesta inmunitaria, además de dar a conocer algunos de los principales metabolitos que se derivan de ella y su participación en la alergia a través de diferentes mecanismos.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedades alérgicas; microbiota gastrointestinal; alergia; microbiota; homeostasis.

### Abstract

Allergic diseases have been increased in the last decades. Recent knowledge about gastrointestinal microbiota shows that it plays a decisive role in the expression of allergy. This review describes the development of the microbiota, as well as the main factors that can modify it, altering its homeostasis and affecting its correct functioning. The intention of this paper, is to highlight the role of the gastrointestinal microbiota and its relationship with the immune response, also mention some of the main metabolites that are derived from it and their participation in allergy through different mechanisms.

**KEYWORDS:** Allergic Diseases; Gastrointestinal microbiota; Allergy; Microbiota; Homeostasis.

<sup>1</sup> Residente de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.

<sup>2</sup> Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

**Recibido:** 31 mayo 2019

**Aceptado:** 21 enero 2020

### Correspondencia

Luis Alexander Navia López  
alexnavia138@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Navia-López LA, Ignorosa-Arellano KR, Zárate-Mondragón FE, Cervantes-Bustamante R, Toro-Monjaraz EM, Cadena-León JF, Ramírez-Mayans J. Microbiota gastrointestinal y su relación con la alergia. Acta Pediatr Méx. 2020;135-147.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18233/APM-41No3pp105-1142068>

## INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la microbiota gastrointestinal tiene lugar en los primeros años de vida. Su equilibrio es fundamental y participa en diferentes funciones vitales para la salud humana, incluidos el procesamiento de los componentes de la dieta, la regulación del metabolismo del huésped, la maduración del sistema inmunológico

y el desarrollo de la tolerancia oral.<sup>1</sup> Numerosos trastornos metabólicos e inmunitarios se han asociado con disbiosis de la microbiota gastrointestinal en la infancia, incluidas las enfermedades inflamatoria intestinal y celiaca, la obesidad, la alergia y el asma.<sup>1</sup>

El estilo de vida, el estrés o el consumo de antibióticos, así como el tipo de alimentación,

pueden modificar la diversidad de la microbiota gastrointestinal y su función principal: ser la barrera de protección intestinal.<sup>2</sup>

Diferentes estudios sugieren que la microbiota gastrointestinal de un individuo alérgico es diferente en cantidad y composición, en comparación con la de un individuo no alérgico.<sup>3</sup> La repercusión de las bacterias intestinales no se limita, estrictamente, al aparato gastrointestinal, sino también al correcto funcionamiento del organismo, debido a la multiplicidad de funciones en las que la microbiota gastrointestinal pudiera estar implicada: función protectora, inmunológica y digestiva.<sup>3</sup>

Algunas bacterias intestinales aportan metabolitos benéficos que contribuyen al desarrollo y regulación del sistema inmunitario del huésped, a través de sus efectos en la diferenciación, proliferación, migración y funciones efectoras. La composición de la microbiota gastrointestinal y su relación con la alergia y otras enfermedades está siendo objeto de múltiples estudios de investigación. Un aumento o disminución en ésta podría estar relacionado con diversas enfermedades.<sup>4</sup>

El objetivo de esta revisión es reconocer la importancia de la microbiota gastrointestinal y su relación con la alergia.

### **Microbiota gastrointestinal**

Se conoce como microbiota al conjunto de microorganismos que conviven en el huésped en estado normal, sin causar enfermedad. La cantidad de microorganismos de la microbiota equivale a tres veces la cantidad total de células humanas que aportan de 1 a 3% de nuestra masa corporal.<sup>5</sup> Se ha clasificado en tres enterotipos principales: *Bacteroides*, *Prevotella* y *Firmicutes*.<sup>6</sup>

El ser humano alberga una microbiota en la piel que es totalmente diferente y particular en cantidad y diversidad en pliegues y cavidades:

fosas nasales, boca, faringe, etc., así como en cada uno de los segmentos del tubo digestivo, particularmente en el colon, donde es más abundante y diversa.<sup>6</sup>

La microbiota gastrointestinal se adquiere desde el nacimiento y va cambiando con la edad, dieta, lugar de residencia, consumo o no de antibióticos, entre otros factores que la modifican. La secuenciación genética define la composición y funciones del microbioma (genoma de todas las bacterias).

Se han descrito funciones de barrera, metabólicas, de absorción, inmunológicas y de síntesis de vitaminas. El desequilibrio de la microbiota, conocido como disbiosis, se ha asociado con enfermedades gastrointestinales crónicas, como el síndrome de intestino irritable y la enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 1 y 2, obesidad y el síndrome metabólico; padecimientos cardiovasculares, neurológicos y algunos tipos de cáncer.<sup>6,7</sup>

La “hipótesis de la higiene” habla de que una falta de exposición habitual a diferentes microorganismos durante la infancia inhibe la respuesta inmunitaria natural y predispone a enfermedades crónicas. La evidencia epidemiológica que apoya este concepto ha demostrado que los niños con mayor exposición microbiana en la vida temprana, a través de entornos agrícolas, mascotas, hermanos mayores y guarderías, tienen menor riesgo de padecer enfermedades alérgicas: asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica.<sup>1,8</sup>

Muchos estudios han investigado la prevalencia de enfermedades alérgicas, comparando regiones rurales y urbanas en el mismo país, encontrándose generalmente prevalencias más altas de enfermedades alérgicas en niños que viven en la ciudad. Pero, incluso, dentro de una misma región rural, varios estudios en Baviera,

Alemania, en Austria o en Suiza han encontrado que los niños que crecen en granjas tienen un riesgo disminuido de sensibilización a aeroalérgenos o de padecer asma, comparado con niños de la misma región rural que no habían tenido contacto con granjas.<sup>9,10</sup>

### **Factores que afectan la microbiota gastrointestinal**

La vía de nacimiento, por parto o cesárea, es un factor que influye en forma importante en la composición y definición de la microbiota gastrointestinal. En los niños nacidos por cesárea, ciertas especies de bacterias son menos numerosas en comparación con quienes nacen por parto. Estas diferencias en la composición de la microbiota gastrointestinal estarían vinculadas con mayor riesgo de padecer enfermedades alérgicas.<sup>11</sup> Cuando el neonato nace por parto, deglute microbiota materna, hecho determinante para la colonización temprana de su aparato gastrointestinal. Se cree que esa microbiota ejerce un papel protector frente a la dermatitis atópica en estos niños, mientras que esto no sucede en los nacidos mediante cesárea, lo que apoya la relación entre microbiota gastrointestinal y alergia.<sup>11</sup> En niños con antecedentes familiares positivos de atopía, el parto en casa se asocia con menor riesgo de asma y sensibilización a alérgenos alimentarios en comparación con el parto en el hospital.<sup>11</sup>

Hace poco, Bäckhed y su grupo<sup>11,12</sup> demostraron la trasmisión de madre a hijo durante el parto de importantes taxones bacterianos, incluidas las especies de *Bifidobacterium* y *Bacteroides* que fueron menos frecuentes en lactantes nacidos por cesárea. Domínguez-Bello y colaboradores<sup>12</sup> señalaron que en los nacidos por parto, la piel y vía gastrointestinal están colonizadas por *Sneathia*, *Prevotella* y especies de *Lactobacillus*, constituyentes de la microbiota de la vía vaginal de la madre. Los niños nacidos por cesárea tienen una composición distinta, con un patrón de colonización

bacteriana dominado por especies asociadas con la piel: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium* y su microbiota de la piel y del intestino son más similares a los de la microbiota de piel de sus madres.

En segundo lugar, la alimentación es un factor decisivo en la prevención de la aparición de alergias. La lactancia materna favorece la colonización de bacterias benéficas: *Lactobacillus* y *Bifidobacterias*. La leche humana contiene, por ejemplo, oligosacáridos, que son carbohidratos complejos y constituyen el alimento principal de la microbiota intestinal, contribuyen, también, al mantenimiento de una comunidad bacteriana equilibrada.<sup>12,13</sup>

En los niños alimentados con leche humana predominan las *Bifidobacterias*, que alcanzan incluso 90%, en menor proporción *Lactobacillus* con pocos *Bacteroides*, *Coliformes* y *Clostridios*. En los lactantes alimentados con fórmulas infantiles predominan: *Bacteroides*, *Enterococos*, *Coliformes* y *Clostridios* y, en menor proporción, *Bifidobacterias*, con una flora más diversa y similar a la de los adultos.<sup>6,11,13</sup>

En su estudio, Bäckhed y sus coautores<sup>11,13</sup> encontraron que la microbiota de los lactantes no amamantados se asociaba con el enriquecimiento de las bacterias que se encuentran, típicamente, en la microbiota adulta. Con la introducción de la alimentación complementaria desaparecen las diferencias de la microbiota entre los niños amamantados y los alimentados con fórmula láctea y se ha reportado un cambio en la microbiota gastrointestinal a un predominio de *Bacteroides* y *Firmicutes*. Diferentes estudios han demostrado que los antibióticos suministrados a la madre durante el embarazo aumentan el riesgo de alergias en el recién nacido.<sup>13,14</sup>

El tratamiento con antibióticos, en los primeros meses o años de vida, genera cambios importantes en la microbiota gastrointestinal. En los

lactantes que reciben antibióticos cambia la composición de la microbiota intestinal hacia una caracterizada por mayor cantidad de *Proteobacterias* y *Enterococcus* y menor cantidad de *Bifidobacterias*, con lo que disminuye, en términos generales, la diversidad general de la microbiota gastrointestinal y selecciona bacterias resistentes a los medicamentos. Según algunos estudios epidemiológicos, el tratamiento con antibióticos en los primeros meses o años de vida aumenta el riesgo de padecer enfermedades alérgicas: asma, dermatitis atópica, rinoconjuntivitis alérgica y diabetes tipo 1.<sup>14</sup>

El establecimiento de la microbiota intestinal puede comenzar en el útero y verse afectado por cambios dinámicos en los primeros meses de vida. La diversidad de la microbiota intestinal aumenta con la edad, hasta convertirse en una microbiota adulta estable. Este proceso de establecer la microbiota intestinal se ve afectado por varios factores: tipo de nacimiento (parto o cesárea), métodos de alimentación (leche humana o fórmula), introducción de alimentos sólidos y los consumidos diariamente durante la infancia.<sup>14</sup> **Figura 1**

#### **Microbiota gastrointestinal y su relación con la respuesta inmunitaria y alergia**

En el decenio de 1990 se llevó a cabo un estudio de la hipótesis de la asociación entre enfermedad alérgica y alteración de la composición de la microbiota gastrointestinal. Se compararon las características de la microbiota de niños de Suecia en donde la prevalencia de alergias es relativamente alta, con niños de Estonia, donde la prevalencia es baja. En ese estudio se demostró que los niños con alergia tenían menor cantidad de *Lactobacillus* y *Bacteroidetes* y mayor cantidad de bacterias aeróbicas, sobre todo *Enterobacterias* y *Staphylococcus*.<sup>15,16</sup>

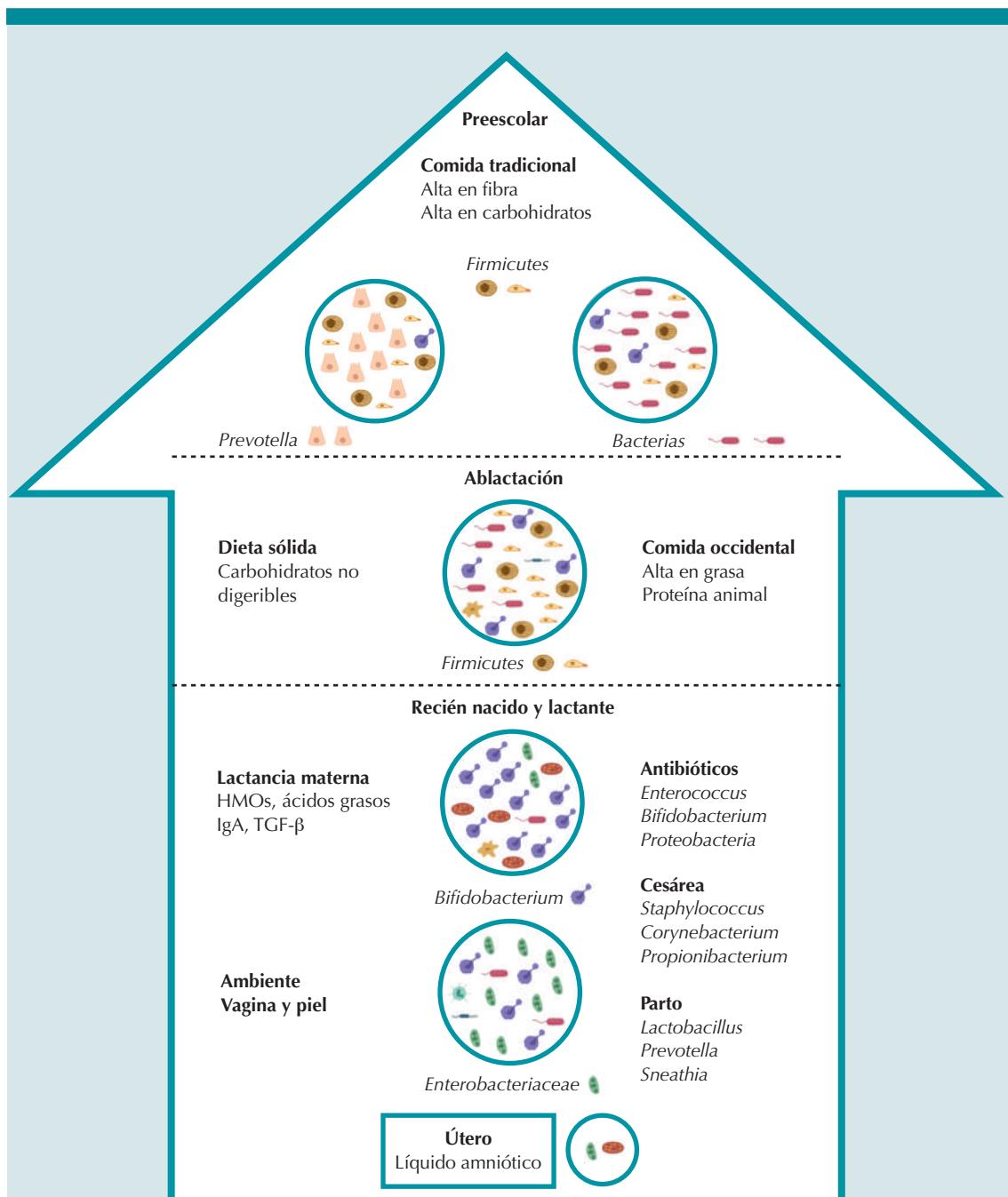
Los estudios recientes, que utilizan las nuevas técnicas de secuenciación, han identificado

varios biomarcadores microbianos potenciales de enfermedades alérgicas.<sup>11,17</sup> Las exposiciones ambientales, genéticas, epigenéticas y los factores asociados con la microbiota influyen en la colonización intestinal. Cada vez más, el paradigma anterior de un intestino estéril *in utero* se está modificando por los hallazgos de diferentes microorganismos en el cordón umbilical, líquido amniótico, placenta y membranas fetales.<sup>17,18</sup>

Melli y su grupo<sup>15,18</sup> observaron menor biodiversidad en la microbiota colónica de los niños alérgicos que en la de niños no alérgicos, con predominio de *Firmicutes*, además de mayor recuento de *Bacteroidetes*, mayor prevalencia de bacterias anaerobias (*B. fragilis*, *E. coli*, *C. difficile*, *B. catenulatum*, *B. bifidum* y *B. longum*) y menor de *B. adolescentis*, *B. bifidum* y *Lactobacillus*.

Diferentes estudios señalan que la microbiota del niño llega a ser igual a la de los adultos a los 3 años de edad; sin embargo, otros estudios mencionan que esto puede llevarse a cabo, en ocasiones, en una etapa mucho más temprana de la vida, incluso desde el año de edad.<sup>1,18</sup> Arrieta y sus colaboradores<sup>19,20</sup> sugieren que la disbiosis en la microbiota en los primeros 100 días de vida, particularmente las reducciones de los géneros *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Veillonella* y *Rothia*, están relacionadas con las enfermedades alérgicas.

Existen estudios que revelan que la microbiota gastrointestinal ha evolucionado, conjuntamente, con el sistema inmunitario del niño.<sup>21</sup> La importancia de la microbiota intestinal en el desarrollo del sistema inmunitario del huésped se demostró, por primera vez, en estudios efectuados en ratones libres de gérmenes, con poco desarrollo del tejido linfoide intestinal y mesentérico, disminución de la producción de IgA, bajas poblaciones de células T en el tejido intestinal y baja resistencia a infecciones. Estas anomalías en la función inmunitaria pueden revertirse con la introducción de bacterias



**Figura 1.** Colonización de la microbiota gastrointestinal desde la etapa fetal a la preescolar y factores importantes que afectan este proceso.

Adaptado de: Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. Allergy International. 2017; 66 (4): 515-22.

intestinales, pero solo si se hacen temprano en la vida.<sup>21,22</sup>

El sistema inmunitario en mamíferos dispone de mecanismos innatos y adaptativos que protegen al individuo de patógenos ambientales, con contacto o sin éste, e incluyen las barreras mecánicas (piel, epitelio de las mucosas) y componentes celulares (principalmente macrófagos y neutrófilos). En contraste, con el sistema inmunitario innato los elementos celulares (fundamentalmente linfocitos B y T) y moleculares del sistema adaptativo requieren del contacto previo con el agente invasor.<sup>23</sup>

La maduración de la inmunidad innata en el recién nacido es un proceso en el que la microbiota juega un papel importante.<sup>24</sup> Los macrófagos y las células dendríticas residentes en los tejidos, combinados con neutrófilos reclutados, son las principales células efectoras innatas que forman la primera línea de defensa del huésped, para proteger contra la infección y ayudan a mantener la homeostasis de los tejidos. Se ha descrito la participación de la microbiota en la programación funcional de estas células inmunitarias.<sup>25</sup>

El sistema inmunitario innato se combina con la barrera epitelial intestinal para actuar como punto de contacto para la microbiota gastrointestinal y sus metabolitos asociados. En este sentido, la inmunidad innata representa una de las líneas de comunicación más importantes entre la microbiota gastrointestinal y el huésped. La microbiota gastrointestinal puede contribuir a educar a nuestro sistema inmunitario y crear tolerancia para organismos no patógenos o comensales. Existen estudios que indican que la microbiota gastrointestinal juega un papel decisivo en la prevención o inicio de la autoinmunidad y la atopía. El sistema inmunitario adaptativo parece ser un regulador clave de varios estados patológicos no trasmisibles que puede ser modulado por la microbiota gastrointestinal y algunos de sus me-

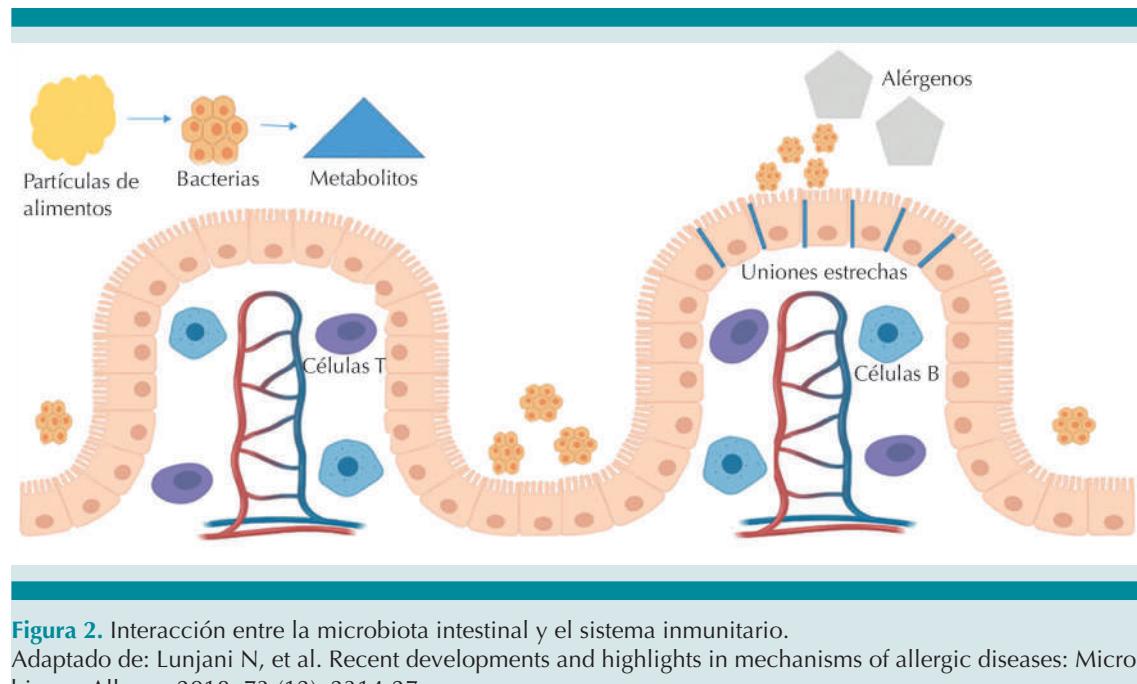
tabolitos que pueden intervenir en la maduración de células T, promoviendo en algunos casos la creación de células dendríticas tolerogénicas.<sup>21,25</sup>

Los primeros colonizadores desempeñan un papel importante en el desarrollo de la inmunidad adaptativa e innata; la microbiota gastrointestinal contribuye a la función de la barrera intestinal: produce factores antimicrobianos que inhiben la colonización de bacterias patógenas y mejoran, así, la respuesta inmunitaria reguladora de las células B y T.<sup>22,26</sup> Los cambios iniciales de la microbiota gastrointestinal en los primeros meses o años de vida pueden llegar a tener consecuencias significativas a largo plazo para la salud infantil.<sup>27</sup>

El aparato gastrointestinal está densamente colonizado por bacterias que interactúan directamente con los alimentos consumidos y producen metabolitos, como los ácidos grasos de cadena corta que interactúan con diversos componentes del sistema inmunitario promoviendo respuestas de tolerancia oral a través de distintos mecanismos. Pueden favorecer, además, la adecuada actividad de la barrera epitelial a través del fortalecimiento de las uniones estrechas brindando protección frente a la acción de alergenos. En ausencia de señales microbianas apropiadas, la inmunidad tipo 2 se potencia, fuertemente, dentro de la mucosa intestinal.<sup>28</sup> En la **Figura 2** se ilustran algunas interacciones entre la microbiota y las células de la mucosa intestinal.

#### **Metabolitos de la microbiota gastrointestinal y alergia**

Algunos metabolitos derivados de la microbiota gastrointestinal, como los ácidos grasos de cadena larga y corta, vitaminas y minerales, entre otros, ejercen una actividad reguladora directa en la respuesta alérgica; por lo tanto, pueden inducir células T reguladoras, suprimir el eje Th2 o desempeñar una regulación positiva en la expresión de IL-10, que conduce a la modificación de respuestas antiinflamatorias y antialérgicas.<sup>29,30</sup>



**Figura 2.** Interacción entre la microbiota intestinal y el sistema inmunitario.

Adaptado de: Lunjani N, et al. Recent developments and highlights in mechanisms of allergic diseases: Microbiome. Allergy. 2018; 73 (12): 2314-27.

En el **Cuadro 1** se describen algunos metabolitos con funciones inmunomoduladoras derivados de la microbiota gastrointestinal.<sup>30</sup>

#### Ácidos grasos de cadena larga

Los ácidos grasos de cadena larga no solo actúan como fuentes de energía sino también en la regulación de la respuesta inmunitaria. Entre estos, los omega 3 y omega 6 se consideran ácidos grasos esenciales.<sup>31</sup> El consumo y biodisponibilidad celular de estos ácidos grasos se relaciona con la sensibilización atópica, aparición de síntomas y la severidad de las enfermedades alérgicas.<sup>31</sup> En este sentido, el ácido 10-hidroxicos-12-octadecenoico, derivado de la acción de *Lactobacillus*, puede proteger en contra de la alergia alimentaria al mantener la función de barrera epitelial intestinal.<sup>32</sup>

Las propiedades antialérgicas, mediadas por lípidos, implican varios mecanismos: transducción

de señales, expresión y transcripción de genes a través de receptores.<sup>32</sup> Se ha propuesto que los ácidos grasos de cadena larga modulan las reacciones inmunitarias a través de receptores de la familia PPARs (receptores activados por proliferadores de peroxisomas), que generalmente son reguladores negativos para enfermedades alérgicas.<sup>33</sup>

Los inflamatosomas son complejos proteicos localizados en el citoplasma de las células, que actúan como sensores y mediadores de la inflamación. El ácido docosahexaenoico, un ácido graso omega 3, disminuye la inflamación al unirse a receptores específicos en macrófagos; de esta manera evita la activación de los inflamatosomas que participan en la exacerbación del asma y otras enfermedades alérgicas.<sup>33</sup> Los ácidos grasos de cadena larga juegan un papel decisivo en el desarrollo y resolución de vías inflamatorias relevantes para la fisiopatología del asma.<sup>34</sup>

**Cuadro 1.** Metabolitos derivados de la microbiota gastrointestinal con funciones inmunomoduladoras

Categoría	Metabolito	Microorganismo relacionado	Función
Ácidos grasos de cadena larga	Ácido 10-hydroxy-cis-12-octadecenoico	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Ligando GPR40
	Ácido 12,13-dihidroxy-9Z-octadecenoico	<i>Cándida</i> y <i>Rhodotorula</i> (posiblemente)	Desconocido
	Desconocido	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	Ligando PPAR-γ
	Desconocido	<i>Enterococcus faecalis</i>	
Glicolípidos	Ácido linoleico conjugado	VSL # 3 (mezcla de probióticos)	
	Glicosfingolípidos	<i>Sphingomonas spp.</i>	
	Glicodiacylgliceroles	<i>Sphingomonas spp., Ehrlichia,</i> y <i>Borrelia burgdorferi</i>	Antígeno dependiente de CD1d para células iNKT
	Glicolípidos que contienen diacilglicerol	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
	Forma tetra-manosilada de fosfatidilinositol	<i>Mycobacterium bovis</i>	
Ácidos grasos de cadena corta	Colesterol-a-glucósido	<i>Helicobacter pylori</i>	
	Acetato	<i>Bifidobacterium spp.</i>	Acetilación del promotor Foxp3 probablemente a través de la inhibición de HDAC9
	Butirato	Cluster de <i>Clostridium XIVa</i> y <i>IVa</i> , <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	Acetilación de histona H3 en el locus Foxp3
	Propionato	<i>Bacteroidetes</i> , <i>Phascolarctobacterium succinatutens</i> , <i>Veillonella spp.</i> , y clusters de <i>Clostridium XIVa</i> y <i>IVa</i>	Ligandos GPR41 y GPR43
Vitaminas	6-hidroximetil-8-d-ribitolumazina reducida	<i>Salmonella typhimurium</i>	Antígeno dependiente de MR1 para células MAIT
	7-hidroxi-6-metil-8-d-ribitolumazina		
	6,7-dimetil-8-D-ribitolumazina (metabolitos de la vitamina B2)	Desconocido	
Aminoácidos	6-formil pterin (metabolito de la vitamina B9)		
	D-triptófano	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> y <i>Lactobacillus casei W56</i>	Desconocido

### Ácidos grasos de cadena corta

Los ácidos grasos de cadena corta incluyen: acetato, propionato y butirato. Las bacterias tienen la capacidad de producir diferentes ácidos grasos de cadena corta a través de la fermentación de carbohidratos en el intestino y, así, ejercer diversas propiedades antialérgicas.<sup>35</sup>

Los ácidos grasos de cadena corta, además de ser fuente de energía para los colonocitos, tienen

efectos benéficos: mejoría en la inducción y función de células T reguladoras (células Treg) y en la función de barrera en las enfermedades alérgicas.<sup>36</sup>

Las bacterias productoras de propionato pueden modificar la actividad en las células dendríticas y actuar en las células Th2.<sup>36</sup> Las bacterias productoras de butirato potencian la función de la barrera intestinal al regular la expresión de proteínas en las uniones estrechas y mediante la

inhibición de vías de señalización proinflamatorias.<sup>37</sup> Existen diferentes estudios que sugieren que la abundancia de bacterias productoras de butirato se asocia con síntomas más leves de dermatitis atópica en los lactantes.<sup>36,37</sup>

Los ácidos grasos de cadena corta influyen, también, en los precursores de células presentadoras de antígenos derivados de la médula ósea, lo que indica un mecanismo por el que los metabolitos derivados de la microbiota gastrointestinal pueden reprogramar el tono inmunológico.<sup>38</sup>

El propionato puede aumentar la expresión de células T reguladoras Foxp3<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> implicadas en la homeostasis del sistema inmunitario y favoreciendo la tolerancia hacia autoantígenos. También aumenta la hematopoyesis de los precursores de las células dendríticas, que son células presentadoras de antígenos, con capacidad de capturar, procesar y presentar antígenos de forma óptima a linfocitos T, y generar respuestas inmunitarias específicas. Además, son capaces de activar otros tipos celulares: linfocitos B, células NK, macrófagos o eosinófilos e, incluso, generar tolerancia inmunológica.<sup>38</sup>

Las células linfoideas innatas del grupo 2 (CLI2) contribuyen, significativamente, a la inflamación alérgica. Los ácidos grasos de cadena corta, como el butirato, derivados de la fermentación de las fibras dietéticas por la microbiota intestinal, inhiben algunas acciones pulmonares de las CLI2 que participan en el desarrollo posterior de la hiperreactividad de las vías respiratorias.<sup>39</sup>

### Vitaminas

Diferentes bacterias sintetizan vitaminas esenciales, algunas de la familia de la vitamina B y K, que son una importante fuente adicional de ellas.<sup>40</sup> Las vitaminas tienen ciertas funciones inmunológicas, por ejemplo, las células Treg expresan altas concentraciones del receptor de vitamina B9 (receptor de folato 4) que es

esencial para su mantenimiento. De hecho, la deficiencia de vitamina B9 favorece la inflamación intestinal.<sup>41</sup>

Además de sus funciones como nutrientes esenciales, algunas vitaminas actúan como ligandos para las células inmunitarias. Esta función es mediada por proteínas monomórficas relacionadas con el complejo mayor de histocompatibilidad clase I (MR1).<sup>42</sup>

Las proteínas monomórficas relacionadas con el complejo mayor de histocompatibilidad clase I tienen metabolitos generados de la riboflavina por la microbiota gastrointestinal a las células T invariantes asociadas con la mucosa (MAIT), una población de células T con participación en las enfermedades alérgicas e inflamatorias que producen IL-17 e IFN-gama.<sup>30,42</sup>

El equilibrio entre la microbiota gastrointestinal y la dieta determina la producción de metabolitos microbianos y la regulación posterior de las respuestas inmunitarias que influyen en las condiciones alérgicas.<sup>30,42</sup>

### Aminoácidos

Los seres humanos requieren 20 aminoácidos como nutrientes esenciales, algunos (alanina, aspartato, cisteína, glutamato, ácido glutámico, glicina y triptófano) se metabolizan en la microbiota gastrointestinal.<sup>36,43</sup>

Diferentes investigaciones señalan la influencia de los aminoácidos en la homeostasis y función de las células inmunitarias. Por ejemplo, la melatonina es un metabolito de L-triptófano que puede prevenir la producción de citocinas inflamatorias. La glutamina es necesaria para inducir la formación de linfocitos intraepiteliales productores de IL-10 en el intestino delgado; el glutamato también puede participar en la tolerancia inmunitaria en el tejido linfoide intestinal.<sup>43</sup>

El glutamato puede desempeñar un papel en la mediación de la función inmunitaria. La coexistencia de receptores de glutamato (GluR) y transportadores de glutamato (GLUT) en algunas células inmunitarias sugiere que el glutamato tiene un papel funcional en la inmunorregulación, mucho más allá de su papel como neurotransmisor. Está demostrado que la concentración extracelular de glutamato ejerce una regulación dependiente de la dosis en la activación y proliferación de linfocitos. En virtud de la concentración extremadamente alta de glutamato intestinal se considera que tiene un papel potencial en modular la función inmunitaria y promover la tolerancia en los tejidos linfoides intestinales.<sup>44</sup>

El D-triptófano de bacterias como *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Lactobacillus casei* W56 puede aumentar la cantidad de células Treg e inducir la disminución de citocinas Th2 en el intestino y pulmón, la inflamación y la hiperreactividad alérgica en la vía aérea.<sup>45</sup>

#### Enfoques terapéuticos

La modificación de la microbiota puede considerarse un objetivo terapéutico en el tratamiento de la alergia. Los ensayos con probióticos y prebióticos en pacientes con alergia alimentaria, dermatitis atópica y asma representan intentos por modificar deliberadamente la microbiota y su metabolismo. Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, tienen el potencial de conferir un beneficio para la salud en el huésped. Los prebióticos son ingredientes fermentados, selectivamente, que permiten cambios específicos en la composición o actividad en la microbiota gastrointestinal con beneficios en el bienestar y la salud del huésped. La combinación de probióticos y prebióticos se denomina simbiosis.<sup>46</sup>

La patogénesis de las enfermedades alérgicas se ha descrito como un desequilibrio entre la

respuesta Th1/Th2. Los probióticos contribuyen a la regulación de enfermedades alérgicas por supresión de la respuesta Th2.<sup>47</sup> En diferentes estudios se describe que el consumo de ciertas cepas, como *L. rhamnosus* GG, *Lactobacillus paracasei* y *B. lactis*, reduce significativamente la severidad de la dermatitis atópica.<sup>48,49</sup> Cuello y colaboradores<sup>50</sup> reportaron que el consumo de probióticos durante el último trimestre del embarazo y en la lactancia, así como en lactantes, confiere un efecto de protección hacia la dermatitis atópica.

Una revisión Cochrane reciente demuestra que, si bien la adición de prebióticos a los alimentos infantiles puede reducir el riesgo de dermatitis atópica, no está claro si su consumo puede tener efecto en otras enfermedades alérgicas, incluido el asma.<sup>51</sup> En cuanto al consumo de simbióticos, un metanálisis reciente demostró sus efectos benéficos en el tratamiento de pacientes con dermatitis atópica.<sup>52</sup> Sin embargo, aún se necesitan más estudios longitudinales, con asignación al azar y controlados con placebo en esta área.<sup>53</sup>

La fibra fermentable en la dieta, por parte de la microbiota, genera ácidos grasos de cadena corta que pueden influir en la inflamación alérgica. En un ensayo clínico, Canani y colaboradores establecieron la relación de *Lactobacillus rhamnosus* GG con el aumento de la población de cepas de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta, en especial de butirato, en pacientes pediátricos con alergia alimentaria, lo que se asocia con una adquisición temprana de tolerancia alimentaria.<sup>54,55</sup>

La complementación dietética con ácidos grasos de cadena corta puede disminuir la susceptibilidad al asma, al modular la actividad de las células T y dendríticas asociadas con la respuesta Th2.<sup>56</sup> Magnusson y sus coautores<sup>57</sup> encontraron, en niños en edad escolar, que el mayor consumo de alimentos ricos en ácidos grasos omega 3 y

omega 6 se asocia con menor riesgo de asma, rinitis y sensibilización a aeroalergenos en la adolescencia.

El trasplante de microbiota fecal se refiere a la transferencia de comunidades de microbios de un donante a un receptor. Se ha utilizado con éxito en pacientes con colitis por *C. difficile* y se están llevando a cabo estudios en otros grupos de pacientes. Esta es una opción que debe tenerse en cuenta en virtud de los hallazgos de los modelos murinos que respaldan que la transferencia fecal puede ser un modo efectivo de modificar la respuesta alérgica. Sin embargo, hay preguntas importantes acerca de este enfoque en relación con la selección de donantes, el mecanismo de acción y la microbiota “ideal” para el trasplante; por esto aún hacen falta muchos más estudios al respecto.<sup>46, 58</sup>

En la prevención de enfermedades alérgicas deben considerarse algunas estrategias: reducir las cesáreas electivas, limitar el tratamiento indiscriminado de antibióticos durante la infancia y el periodo prenatal, fomentar la lactancia materna e incrementar la ingesta dietética de fibras fermentables.<sup>46, 59</sup>

La investigación futura podría evaluar las contribuciones del viroma y el micobioma y su contribución en la alergia. Los métodos de secuencia, bases de datos de referencia y herramientas analíticas para evaluar el viroma y el micobioma están menos desarrollados que los del microbioma bacteriano.<sup>60</sup> Sin embargo, cada vez hay más herramientas disponibles para análisis de datos de secuenciación.<sup>61</sup>

## CONCLUSIONES

En la actualidad se acepta que los posibles desequilibrios en la composición de la microbiota gastrointestinal (disbiosis) pueden estar implicados en la aparición de enfermedades alérgicas. La composición y la actividad metabólica de la mi-

crobiota gastrointestinal parece estar determinada durante los primeros meses o años de vida, y es influida por algunos factores relevantes, como la vía del nacimiento, tratamientos con antibióticos, lactancia materna y dieta posterior. La investigación de la microbiota gastrointestinal ha abierto nuevas fronteras y retos en relación con la alergia, debido a sus propiedades inmunomoduladoras.

Algunos metabolitos derivados de la microbiota gastrointestinal, como los ácidos grasos, vitaminas y aminoácidos, participan en la regulación de la respuesta inmunitaria e influyen en la aparición de la alergia a través de diferentes mecanismos: inducción de células Treg, supresión del eje Th2, acción en las células presentadoras de antígeno, fortalecimiento de la barrera intestinal por expresión de proteínas en las uniones estrechas y mediante la inhibición de vías de señalización proinflamatorias.

A pesar de la gran cantidad de estudios, aún se requiere investigar más en esta área fascinante de la microbiota gastrointestinal y su relación con la alergia.

## REFERENCIAS

1. Bridgman SL, et al. Gut microbiota and allergic disease in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116 (2): 99-105. doi: 10.1016/j.anai.2015.10.001.
2. Gholizadeha P, et al. Microbial balance in the intestinal microbiota and its association with diabetes, obesity and allergic disease. *Microb Pathog.* 2019; 127: 48-55. doi: 10.1016/j.micpath.2018.11.031.
3. Kang YB, Cai Y, Zhang H. Gut microbiota and allergy/asthma: From pathogenesis to new therapeutic strategies. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017; 45 (3): 305-9. doi: 10.1016/j.aller.2016.08.004.
4. Zimmermann P, et al. Association between the intestinal microbiota and allergic sensitization, eczema, and asthma: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143 (2): 467-85. doi: 10.1016/j.jaci.2018.09.025.
5. Sender R, et al. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell* 2016; 164 (3): 337-40. doi: 10.1016/j.cell.2016.01.013.
6. Michel Aceves RJ, et al. La microbiota y el microbioma intestinal humano. (Entre las llaves del reino y una nueva caja de Pandora). *Rev Sanid Milit Mex.* 2017; 71 (5): 443-48.

7. Bäckhed F, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe.* 2015; 17 (5): 690-703. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004.
8. Bendiks M, Kopp MV. The relationship between advances in understanding the microbiome and the maturing hygiene hypothesis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013; 13 (5): 487-94. doi: 10.1007/s11882-013-0382-8.
9. Ege MJ, et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117 (4): 817-23. doi:10.1016/j.jaci.2005.12.1307.
10. Riedler J, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet.* 2001; 358 (9288): 1129-33.doi:10.1016/S0140-6736(01)06252-3.
11. Van Nimwegen FA, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128 (5): 948-55. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.027.
12. Muir AB, et al. Microbiome and its impact on gastrointestinal atopy. *Allergy.* 2016; 71 (9): 1256-63. doi: 10.1111/all.12943.
13. West CE. Gut microbiota and allergic disease: new findings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014; 17:261-66. doi:10.1097/MCO.0000000000000044.
14. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergology International* 2017; 66 (4): 515-22. doi: 10.1016/j.alit.2017.07.010.
15. Melli LC, et al. Intestinal microbiota and allergic diseases: A systematic review. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2016; 44 (2): 177-88. doi: 10.1016/j.aller.2015.01.013.
16. Marko M, Pawliczak R. The role of microbiota in allergy development. *Alergología Polska-Polish Journal of Allergology* 2017; 4 (2): 58-62. doi.org/10.1016/j.alergo.2017.03.002.
17. Untersmayr E, et al. Microbiota in allergy and cancer. A European Academy for Allergy and Clinical Immunology position paper. *Allergy* 2019; 12: 1-15. doi: 10.1111/all.13718.
18. Gensollen T, Blumberg RS. Correlation between early-life regulation of the immune system by microbiota and allergy development. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139 (4): 1084-91. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.011.
19. Amanda B, et al. Microbiome and its impact on gastrointestinal atopy. *Allergy* 2016; 71 (9): 1256-63. doi:10.1111/all.12943.
20. Arriaga MC, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med.* 2015; 7 (307): 307ra152. doi: 0.1126/scitranslmed. aab2271.
21. Avelar Rodriguez D, et al. The Gut Microbiota: A Clinically Impactful Factor in Patient Health and Disease. *SN Compr. Clin. Med.* 2019; 1: 188-99. doi.org/10.1007/s42399-018-0036-1.
22. Lynch SV, Boushey HA. The microbiome and development of allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016; 16 (2): 165-71. doi: 10.1097/ACI.0000000000000255.
23. Alarcón P, González M, Castro E. Rol de la microbiota gastrointestinal en la regulación de la respuesta inmune. *Rev Med Chile.* 2016; 144: 910-16. doi.org/10.4067/S0034-98872016000700013.
24. Netea MG, et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science.* 2016; 352 (6284): aaf1098. doi: 10.1126/science.aaf1098.
25. Clarke TB. Microbial programming of systemic innate immunity and resistance to infection. *PLoS Pathog.* 2014 ;10 (12): e1004506. doi: 10.1371/journal.ppat.1004506.
26. Mezouara S, et al. Microbiome and the immune system: From a healthy steady-state to allergy associated disruption. *Human Microbiome Journal.* 2018; 10:11-20. doi. org/10.1016/j.humic.2018.10.001.
27. Penders J, et al. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy* 2007; 62 (11): 1223-36. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01462. x.
28. Lunjani N, et al. Recent developments and highlights in mechanisms of allergic diseases: Microbiome. *Allergy* 2018; 73 (12): 2314-27. doi: 10.1111/all.13634.
29. Jatzlauk G, et al. Influences of environmental bacteria and their metabolites on allergies, asthma, and host microbiota. *Allergy* 2017; 72 (12): 1859-67. doi: 10.1111/all.13220.
30. Hirata SI, Kunisawa J. Gut microbiome, metabolome, and allergic diseases. *Allergol Int.* 2017; 66 (4): 523-28. doi: 10.1016/j.alit.2017.06.008.
31. Villanueva-Pájaro DJ, Marrugo-Cano JA. Influencia de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6 de la dieta y de sus metabolitos en la respuesta inmune de tipo alérgico. *Rev. Fac. Med.* 2015; 63 (2): 301-13. doi:10.15446/revfacmed. v63n2.48055.
32. Miyamoto J, et al. A gut microbial metabolite of linoleic acid, 10-hydroxy-cis-12-octadecenoic acid, ameliorates intestinal epithelial barrier impairment partially via GPR40-MEK-ERK pathway. *J Biol Chem.* 2015; 290 (5): 2902-18. doi: 10.1074/jbc.M114.610733.
33. Julia V, Macia L, Dombrowicz D. The impact of diet on asthma and allergic diseases. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15 (5): 308-22. doi: 10.1038/nri3830.
34. Wendell SG, et al. Fatty acids, inflammation, and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133 (5): 1255-64. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1087.
35. Pascal M, et al. Microbiome and allergic diseases. *Front Immunol.* 2018; 9: 1584. doi: 10.3389/fimmu.2018.01584.
36. Spencer SP, Belkaid Y. Dietary and commensal derived nutrients: shaping mucosal and systemic immunity. *Curr Opin Immunol.* 2012; 24(4): 379-84. doi:10.1016/j.co.2012.07.006.
37. Nylund L, et al. Allergy. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria. *Allergy* 2015; 70 (2): 241-4. doi: 10.1111/all.12549.

38. Lynch SV. Gut microbiota and allergic disease. New insights. *Ann Am Thorac Soc.* 2016; 13 Suppl 1: S51-4. doi: 10.1513/AnnalsATS.201507-451MG.
39. Lewis G, et al. Dietary fiber-induced microbial short chain fatty acids suppress ILC2-dependent airway inflammation. *Front Immunol.* 2019; 10: 2051. doi: 10.3389/fimmu.2019.02051.
40. Zamudio-Vázquez VP, et al. Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría. *Acta Pediatr Mex.* 2017; 38 (1): 49-62. doi: 10.18233/APM1No1pp49-621323.
41. Kunisawa J, et al. A pivotal role of vitamin B9 in the maintenance of regulatory T cells in vitro and in vivo. *PLoS One.* 2012; 7 (2): e32094. doi: 10.1371/journal.pone.0032094.
42. Kjer-Nielsen L, et al. MR1 presents microbial vitamin B metabolites to MAIT cells. *Nature* 2012; 491 (7426): 717-23. doi: 10.1038/nature11605.
43. Nose K, et al. Glutamine prevents total parenteral nutrition-associated changes to intraepithelial lymphocyte phenotype and function: a potential mechanism for the preservation of epithelial barrier function. *J Interferon Cytokine Res.* 2010; 30 (2): 67-80. doi: 10.1089/jir.2009.0046.
44. Xue H, Field CJ. New role of glutamate as an immunoregulator via glutamate receptors and transporters. *Front Biosci Sch Ed.* 2011; 3: 1007-20. doi: 10.2741/205
45. Kepert I, et al. D-tryptophan from probiotic bacteria influences the gut microbiome and allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139 (5): 1525-35. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.003.
46. Huang YJ, 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): 1099-110. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.007.
47. Feleszko W, et al. Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma. *Clin Exp Allergy.* 2007; 37 (4): 498-505. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02629.x.
48. Kalliomäki M, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001; 357 (9262): 1076-9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04259-8.
49. Kalliomäki M, et al. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003; 361 (9372): 1869-71. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13490-3.
50. di Mauro G, et al. Prevention of food and airway allergy: consensus of the Italian Society of Preventive and Social Paediatrics, the Italian Society of Paediatric Allergy and Immunology, and Italian Society of Pediatrics. *World Allergy Organ J.* 2016; 9: 28. doi: 10.1186/s40413-016-0111-6.
51. Sinn JK, Osborn DA. Prebiotics in infants for prevention of allergy and food hypersensitivity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD006474. DOI: 10.1002/14651858.CD006474.
52. Chang YS, et al. Symbiotics for prevention and treatment of atopic dermatitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Pediatr.* 2016; 170 (3): 236-42. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3943.
53. Tang ML, Lodge CJ. Examining the evidence for using symbiotics to treat or prevent atopic dermatitis. *JAMA Pediatr.* 2016; 170 (3): 201-3. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.4406.
54. Berni Canani R, et al. Lactobacillus rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J.* 2016; 10 (3): 742-50. doi: 10.1038/ismej.2015.151.
55. Loredo-Mayer A, et al. Prebióticos, probióticos y alergia: actualidades. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2017; 26 (1): 21-6.
56. Cait A, et al. Microbiome-driven allergic lung inflammation is ameliorated by short-chain fatty acids. *Mucosal Immunol.* 2018; 11 (3): 785-95. doi: 10.1038/mi.2017.75.
57. Magnusson J, et al. Allergy Clin Immunol. 2018; 142 (2): 510-16. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.023.
58. Zhao W, et al. The gut microbiome in food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 122 (3): 276-82. doi: 10.1016/j.anai.2018.12.012.
59. Bokulich NA, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med.* 2016; 8 (343): 343ra82. doi: 10.1126/scitranslmed.aad7121.
60. Bunyavanich S, Schadt EE. Systems biology of asthma and allergic diseases: a multiscale approach. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135 (1): 31-42. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.015.
61. Tessler M, et al. Large-scale differences in microbial biodiversity discovery between 16S amplicon and shotgun sequencing. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 6589. doi: 10.1038/s41598-017-06665-3.