

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Microbioma humano, implicaciones en el proceso salud-enfermedad **The human microbiome, implications for the health-disease process**

Yacel Pacheco-Pérez¹, Zunilda Leticia Bello-Fernández^{2,1}, Kendria Beatriz Góngora-Parra¹

¹Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Zoilo Enrique Marinello Vidaurreta". Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Las Tunas. ²Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Yacel Pacheco-Pérez, correo electrónico: ypacheco@ltu.sld.cu

Recibido: 13 de septiembre de 2018

Aprobado: 1 de noviembre de 2018

RESUMEN

El número total de microorganismos y material genético que habita en el hombre, microbioma humano, tiene implicaciones directas en el proceso salud-enfermedad. Una gran cantidad de enfermedades autoinmunes, alérgicas, endocrino-metabólicas y gastrointestinales están asociadas al desbalance del microbioma. En la era posgenómica es creciente el número de publicaciones científicas sobre el tema, de actualidad en medicina y biología. En este sentido, se realizó una revisión bibliográfica con los recursos disponibles en la red Infomed: PubMed, Hinari, *The Cochrane Library*, SciELO, MedicLatina y Lilacs, con el objetivo de describir los avances en el estudio del papel del microbioma humano en el proceso salud-enfermedad. Resulta abundante la literatura científica actualizada sobre el tema. Se recopilaron investigaciones cuyo contenido detalla: como interviene el microbioma en el desarrollo de las enfermedades alérgicas y asma, en la generación de trastornos neurodegenerativos, la enfermedad celíaca, afecciones del tracto digestivo, obesidad, diabetes mellitus tipo II, enfermedades hepáticas, artritis reumatoide, enfermedad renal crónica y la manipulación terapéutica del microbioma. Los conocimientos sobre el microbioma humano pueden trazar nuevas pautas preventivas, diagnósticas y terapéuticas acerca de una gran variedad de enfermedades.

Palabras clave: MICROBIOMA; MICROBIOTA; MICROBIOMA GASTROINTESTINAL; DISBIOSIS.

Descriptores: MICROBIOTA; MICROBIOMA GASTROINTESTINAL; DISBIOSIS; PROCESO SALUD-ENFERMEDAD.

SUMMARY

The total number of microorganisms and genetic material that live in man, the human microbiome, has direct implications for the health-disease process. A large number of autoimmune, allergic, endocrine-metabolic and gastrointestinal diseases are associated with the imbalance of the microbiome. In the postgenomic era, the number of scientific publications on the subject, of current importance in medicine and biology, is growing. In this sense, a literature review was made with the resources available in the Infomed network: PubMed, Hinari, *The Cochrane Library*, SciELO, MedicLatina and Lilacs, with the aim of describing the advances in the study of the role of the human microbiome in the health-disease process. The updated scientific literature on the subject is abundant. Research was compiled with contents including the following details: how the microbiome intervenes in the development of allergic diseases and asthma, in the generation of neurodegenerative disorders, celiac disease, diseases of the digestive tract, obesity, diabetes mellitus type 2, hepatic diseases, rheumatoid arthritis, chronic kidney disease and the therapeutic manipulation of the microbiome. Knowledge of the human microbiome can draw new preventive, diagnostic and therapeutic guidelines about a wide variety of diseases.

Key words: MICROBIOME; MICROBIOTA; GASTROINTESTINAL MICROBIOME; DYSBIOSIS.

Descriptors: MICROBIOTA; GASTROINTESTINAL MICROBIOME; DYSBIOSIS; HEALTH-DISEASE PROCESS.

Citar como: Pacheco-Pérez Y, Bello-Fernández ZL, Góngora-Parra KB. Microbioma humano, implicaciones en el proceso salud-enfermedad. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2019; 44(1). Disponible en: <http://www.revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/1618>.



INTRODUCCIÓN

El cuerpo humano está constituido por un conjunto de células especializadas que forman los diferentes tejidos y órganos, pero hay más. Existe un gran número de microorganismos que también forman parte del cuerpo, con los que estamos en constante interacción: he allí, el microbioma. Se estima que los microorganismos superan diez a uno el número de nuestras células. (1, 2)

El término de microbioma fue acuñado en el año 2001 por Joshua Lederberg, biólogo molecular estadounidense, que obtuvo el Premio Nobel en Medicina en 1958. (1) En la literatura científica se define "microbioma" como el número total de microorganismos y su material genético. Actualmente, se han anotado 10 millones de genes diferentes codificantes de proteínas en el microbioma. (3-5) Por su parte, la microbiota es la población microbiana presente en los diferentes ecosistemas del cuerpo, destacándose el intestinal, la piel, orofaríngea, genitourinaria, entre otros. Está representada fundamentalmente por bacterias y en menor proporción por hongos, virus y protozoos. Se adquieren durante el parto, aumentan durante la lactancia y varían durante la interacción con el ambiente a lo largo de la vida. (1, 3-7)

Una gran cantidad de enfermedades autoinmunes, alérgicas, endocrino-metabólicas y gastrointestinales están asociadas al desbalance del microbioma, esto hace que sea tema de actualidad en medicina y biología. (2, 3, 7, 8)

El conocimiento sobre la microbiota humana estuvo condicionado por las limitaciones del cultivo microbiano tradicional; (2) los análisis basados en el ADN han generado nuevos datos que sirven como fuente de información. Los principales patrones de agregación en localizaciones corporales, como el tubo digestivo, ofrecen nuevas pautas en los riesgos de padecer enfermedades. (3, 9)

En los últimos cinco años la literatura científica en relación con el microbioma humano ha incrementado considerablemente el "marco teórico" en calidad y cantidad. La relevancia clínica de este campo inicialmente puede parecer enigmática para la práctica clínica, aunque es creciente la conciencia del papel que juega la microbiota en la salud humana. En este contexto, y con la experiencia en la práctica pedagógica de la enseñanza de la Microbiología, los autores han detectado insuficiencias cognoscitivas, que demandan el facilitar a los profesionales del sector materiales que recojan la revisión de la literatura sobre el tema, por ello se realizó la presente revisión bibliográfica, empleando los recursos de información disponibles desde la red Infomed, en función de describir el microbioma humano y su papel en el proceso salud-enfermedad.

DESARROLLO

El microbioma humano está compuesto por cuatro *phylums* de bacterias, estas son: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Proteobacteria*. Estas

familias realizan funciones específicas en el cuerpo humano, como convertir glicanos de la leche en proteínas digeribles, reducir carbohidratos en moléculas de ácidos grasos, producir las vitaminas B2, B12, el ácido fólico y ayudar en el proceso de adelgazamiento, al suprimir la producción de hormonas que facilitan el almacenamiento de grasa, lo cual favorece que exista un equilibrio y evita así la ocurrencia de enfermedades. (7, 9-16)

El hombre cuenta con un sistema inmune que protege de enfermedades e infecciones causadas por microorganismos. Sin embargo, un gran número de bacterias no provocan ningún daño o enfermedad; ayudan a disminuir la población de bacterias patógenas. (17-21)

Estudios realizados han evidenciado que la mayoría de las enfermedades no son determinadas por los genes. Por ejemplo, la Sociedad Americana contra el Cáncer en Estados Unidos ha investigado los genes asociados al cáncer en los últimos 50 años y sólo ha encontrado un 5 % de correlación. Esto significa que 95 % de los pacientes con cáncer no tienen una causa estrictamente genética, sino epigenética - es decir, producidos por la forma en la que vivimos e interactuamos con el medio ambiente - entre los que podemos incluir el microbioma, el cual se considera como un genoma en constante interacción. (22)

Los antibióticos (AB) son uno de los medicamentos más comunes proporcionados a niños y su injustificada sobreutilización es universal entre diversos países. Adicionalmente, a los efectos adversos tradicionalmente relacionados con su uso y a la producción de resistencia bacteriana, existe una asociación entre el uso de AB en niños, especialmente en la infancia temprana, y la presencia de enfermedades crónicas en adultos, tales como asma, diabetes y obesidad. (3, 9, 23-25)

Actualmente, razonar como la microbiota puede afectar las funciones fisiológicas básicas en el hombre, es crucial para conocer la relación que esta guarda con el proceso salud-enfermedad y aumentar la calidad de vida de las personas. A continuación, se describen ejemplos de relación del microbioma con diferentes enfermedades.

Microbioma, enfermedades alérgicas y asma

En los últimos años se ha observado un aumento drástico de la incidencia de enfermedades alérgicas y de asma en países industrializados, en parte asociado a la propia industrialización, pero también se ha relacionado con una reducción de la exposición a microorganismos durante el periodo neonatal y los primeros años de vida. (13, 26)

El asma es una enfermedad crónica del aparato respiratorio, caracterizada por una hiperreactividad bronquial desencadenada por determinados estímulos. Hasta ahora se conocía que los mismos podían ser alérgenos, infecciones, estrés y fármacos. Actualmente existen diferentes estudios sobre la microbiota, que hacen pensar que un cambio en la misma favorece el desarrollo de la enfermedad. (7, 13, 27, 28)

Un análisis de un subgrupo de infantes demostró que los lactantes con riesgo de desarrollar asma presentaban una composición y diversidad de la microbiota diferente a los de tres meses de edad, con niveles disminuidos de los géneros bacterianos *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium* y *Rothia*. La inoculación de estos géneros bacterianos en un modelo murino de asma mostró una disminución de la inflamación en la vía aérea, correlacionando directamente la microbiota con la protección del sistema respiratorio. (3, 26, 28)

Se ha descrito una alta concentración intestinal de *Lactobacilos* y *Eubacterias* en niños con baja prevalencia de alergia, mientras que los niños alérgicos presentan una gran densidad de clostridios en sus heces. Además, los niños alérgicos tienen mayor densidad de coliformes y estafilococos, presentan menor cantidad de lactobacilos y bifidobacterias. En diversas especies de estos dos géneros se han descrito propiedades beneficiosas, que confieren un papel protector frente al desarrollo de alergias y se usan con frecuencia como probióticos. (13, 27, 28)

En niños que no poseen predisposición genética, la exposición a antibióticos tempranamente puede modificar la composición de las bacterias intestinales, aumentando el riesgo de desarrollar asma en la niñez; esto indica que existe una estrecha relación entre disbiosis microbianas y alteraciones inmunológicas características de enfermedades atópicas. Por lo que es importante destacar que una baja presencia o poca diversidad de microorganismos en esta etapa de la vida provoca una respuesta inmunológica inmadura, con mayor susceptibilidad a alergias y asma.

Microbiota intestinal en la generación de trastornos neurodegenerativos

La microbiota intestinal humana es la mayor de todas las poblaciones microbianas presentes en los diferentes ecosistemas del cuerpo. Está dominada por miembros de cuatro divisiones o filos: *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y, en menor extensión, *Actinobacteria* y *Proteobacteria*. El estudio del metagenoma humano ha establecido el agrupamiento de la microbiota intestinal humana en enterotipos característicos, representados por grupos microbiológicos dominantes, como los *Bacteroides*, *Prevotella* o *Ruminococcus* en adultos y *Bifidobacterium* en niños. (3, 5, 7, 29)

La evidencia ha mostrado que la microbiota intestinal regula de forma ascendente la inflamación local y sistémica, debido a que los lipopolisacáridos (LPS) de bacterias patógenas inducen la síntesis de citoquinas proinflamatorias. La estimulación excesiva del sistema inmune innato, resultante de la alteración en la flora intestinal (disbiosis intestinal) y el crecimiento excesivo de las bacterias intestinales junto con el aumento de la permeabilidad intestinal, pueden producir inflamación sistémica y del Sistema Nervioso Central (SNC). De esta forma, pueden contribuir en la generación de trastornos neurodegenerativos. (2, 5, 7, 9, 30)

Se ha mostrado que diversos agentes ambientales, infecciosos, antibióticos, neurotransmisores, neuromoduladores intestinales, fibras vagales sensoriales, citoquinas y metabolitos esenciales transmiten información al SNC sobre el estado intestinal. A su vez, el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal, las áreas reguladoras del SNC de saciedad y los neuropéptidos, liberados de las fibras nerviosas sensoriales, afectan directamente a la composición de la microbiota intestinal a través de la disponibilidad de nutrientes. (19, 26, 31, 32)

Existe evidencia creciente de que estas interacciones influyen en la patogénesis de trastornos previamente considerados como exclusivamente neurodegenerativos o del ánimo como la depresión, enfermedad bipolar, trastornos del espectro autista, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, esquizofrenia y esclerosis múltiple. (4, 20, 21, 29, 30, 32)

Varios son los autores que plantean otras variantes para la relación de la microbiota del colon con los padecimientos neurológicos en humanos. Proponen que podría deberse a que la microbiota del colon es capaz de generar compuestos neurotransmisores como: ácido gamma amino-butírico, norepinefrina, serotonina, dopamina y acetilcolina; estas moléculas son capaces de llegar a sus blancos neuronales en el cerebro atravesando la barrera hemato-encefálica, con una posible influencia en la función del SNC y la conducta humana. Se han reportado estudios en animales de laboratorio, donde se muestra que algunas especies de *Bifidobacterias* y *Lactobacilos*, así como *Bacteroides fragilis*, tienen efectos positivos en aliviar síntomas relacionados con ansiedad, depresión y autismo. (12, 27, 29, 33-35)

La relación bidireccional entre la microbiota intestinal y el cerebro, conocida como "eje microbiota-intestino-cerebro", podría ser la explicación de la etiopatogenia de muchas enfermedades neurológicas. Es por ello que no se debe limitar al conocimiento de la constitución, la genética y función del microbioma; resulta más importante identificar las moléculas que producen y sus efectos metabólicos con aplicaciones prácticas en la clínica diaria.

Microbiota intestinal y la enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca o intolerancia al gluten es una enfermedad sistémica y autoinmune producida por una intolerancia a las proteínas del gluten presente en los cereales. La principal causa de esta enfermedad es genética, en la que participan generalmente los antígenos leucocitarios humanos DQ2 y DQ8. A pesar de que la presencia de estos genes implica un mayor riesgo de padecer la enfermedad, solo un pequeño porcentaje de los portadores llega a desarrollarla. Es por eso que el reciente aumento de casos se relaciona con factores de riesgo ambientales, como la ausencia de lactancia materna, la ingestión de cantidades elevadas de gluten, la ingesta temprana de cereales en personas susceptibles genéticamente e incluso la microbiota intestinal. (7, 13, 19, 36)

En lo que a la enfermedad celiaca se refiere, tanto la determinación genética como la exposición ambiental al gluten son necesarias para la manifestación completa de la misma; ninguno de ellos es suficiente por sí solo. Los datos epidemiológicos y clínicos sugieren que otros factores ambientales, como infecciones, alteraciones en la composición de la microbiota intestinal y tipo de alimentación temprana, también podrían desempeñar un papel en el desarrollo de la enfermedad. Esta interacción es necesaria para que la enfermedad pueda desarrollarse. (13)

Estudios realizados señalan que existen unas regiones, llamadas 39 non-HLA, que están asociadas a la susceptibilidad de padecer la enfermedad y precisamente tienen relación con la microbiota intestinal. Además, se ha comprobado que alteraciones en genes no específicos de la enfermedad celíaca pueden dar lugar a la misma por una alteración en la microbiota intestinal del hospedador. Por ejemplo, la proteína intracelular TOLLIP, implicada en el funcionamiento del receptor toll-like, está disminuida en pacientes celíacos no tratados y es responsable del estado inflamatorio característico de estos pacientes. (13, 19)

El deterioro de la interacción entre la microbiota, la inmunidad innata y los factores genéticos y dietéticos conducen a la alteración de la homeostasis y a la inflamación, con el consiguiente daño tisular intestinal que se presenta en esta enfermedad.

Microbiota intestinal y afecciones del tracto digestivo

En humanos, la disbiosis de la microbiota gastrointestinal ha sido asociada con enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome de colon irritable y el cáncer gástrico y colorrectal. Estas condiciones han sido tradicionalmente descritas como enfermedades caracterizadas por una respuesta excesiva o aberrante de los linfocitos T helper efectoras (Th1, Th2, Th17) y una reducida respuesta de los linfocitos T reguladores, que tienen raíces, conocidas en las épocas tempranas de la vida. (19, 34, 37, 38)

Componentes de la microbiota colónica, en particular *Clostridium*, además de metabolitos secundarios, como ácidos grasos de cadena corta producidos por dichos microorganismos, inducen respuestas T reguladora en la mucosa colónica de animales de experimentación (modelo murino). Se ha demostrado que especies seleccionadas de *Clostridium*, aisladas desde deposiciones humanas e inoculadas en ratones, son capaces de inducir respuestas T reguladoras en la mucosa colónica de estos animales, capaces de suprimir la colitis experimental. (5, 9, 21, 34)

Dado que las T reguladoras tienen un rol fundamental en la mantención de la homeostasis de la mucosa suprimiendo la inflamación, componentes de la microbiota que alteran el balance entre células efectoras y reguladoras, son de vital importancia en lo que puede ser considerado como el estado sano

del intestino y representan un probable punto de intervención para las enfermedades relacionadas a la microbiota y la inmunidad. (7, 9, 19, 21, 34)

La progresión de lesiones premalignas del cáncer gástrico son el resultado de interacciones complejas entre agentes infecciosos (por ejemplo, *Helicobacter pylori*) y alteraciones del genoma/epigenoma del huésped, las que resultan en alteraciones en perfiles de expresión y metilación de múltiples genes en etapas muy tempranas de la vida. (7, 15, 34, 38, 39)

No solo hay una frecuente hipermetilación de *E-cadherina* y otros genes, sino también reversión de la metilación después de erradicación de *Helicobacter pylori*. Tomados en conjunto, la infección por *Helicobacter pylori* está fuertemente asociada a metilación del ADN, provocando masiva desregulación de genes asociados a procesos inflamatorios y cáncer. (17, 33, 37)

La erradicación de esta bacteria lograría regresión de la metilación del ADN, abriendo nuevas oportunidades de prevención a temprana edad de una de las enfermedades de mayor mortalidad en el mundo.

Microbiota intestinal y obesidad

El papel de la microbiota en la obesidad es otro tema que está cobrando relevancia, pues varios estudios han demostrado que la microbiota podría estar relacionada con la obesidad a través de diversos mecanismos, como sería el control de la permeabilidad e inflamación intestinal, la inhibición del factor de adiposidad inducido por ayuno, la alteración en el metabolismo del ácido biliar y la liberación de hormonas intestinales, todo ello incrementando la habilidad del tubo digestivo para extraer energía de la dieta y para regular el apetito, además de ocasionar alteraciones en el comportamiento alimentario. (3, 5, 9, 13, 17, 40)

El consumo de una dieta rica en grasas produce la reducción en determinados grupos de la microbiota intestinal (*Bifidobacterium*, grupo *Eubacterium rectale/Clostridium coccoides* y *Bacteroides*). También, se ha descrito menor contenido de *Bifidobacterium* en embarazadas con sobrepeso, así como un incremento de *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae* y *Escherichia coli*. (2, 16, 40, 41)

Se ha establecido una correlación entre la ganancia de peso durante el embarazo y la consistencia de la microbiota fecal infantil, observándose mayores niveles de *Staphylococcus*, *Clostridium* y *Bacteroides* y un menor contenido de *Bifidobacterium* en heces de niños cuyas madres habían adquirido las mayores ganancias de peso. (16)

En cuanto a la funcionalidad microbiana, se ha observado un descenso del contenido de microorganismos intestinales productores de butirato, como *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium* y *Roseburia*, en individuos obesos. (2, 39, 41)

En general, aunque no siempre son coincidentes los resultados, la mayoría de los estudios relacionan la

obesidad y el consumo de dietas ricas en grasas y proteínas con el desarrollo de disbiosis y la menor diversidad genética de la microbiota intestinal. Además, relacionan el consumo de dietas ricas en grasas, proteínas y bajas en fibra con una pérdida de la integridad de la barrera intestinal y con el desarrollo de endotoxemia metabólica, que se caracteriza por un aumento sérico de lipopolisacáridos y un estado de inflamación sistémica de bajo grado que se asocia con la obesidad. (2, 5, 16, 17, 40)

Aunque los múltiples mecanismos involucrados en la génesis de la obesidad han sido importantes objetos de estudio, no existen conclusiones sobre un factor en específico. Las evidencias apuntan a considerar su multicausalidad. La asociación reciente de esta con determinados patrones de microorganismos en el sistema digestivo podría ser la respuesta a numerosas incógnitas sobre los verdaderos orígenes de la enfermedad.

Microbiota intestinal y diabetes mellitus tipo II

La diabetes es una enfermedad con elevados niveles de glucosa, debido a la resistencia a la insulina y/o la secreción inadecuada de esta. Funciones propias de la microbiota (por ejemplo, la producción de butirato y ácidos biliares secundarios) son claves para mejorar la sensibilidad a insulina. Pacientes con diabetes tipo II se caracterizan por presentar una disbiosis microbiana intestinal y una menor abundancia de bacterias productoras de butirato. (3, 5, 13, 17, 40)

Se han descrito diferencias en la microbiota de pacientes con diabetes tipo II frente a adultos no diabéticos, evidenciando una menor diversidad fecal microbiana. Estas diferencias podrían reflejarse, incluso, en los recién nacidos, donde la composición bacteriana puede ser fuertemente influenciada por el estado de la diabetes materna, sugiriendo que la microbiota característica podría ser transferida por parte de la madre al hijo. (3, 26, 34)

Existe una estrecha relación entre la obesidad y la microbiota intestinal, la cual se extrapola a la fisiopatología de la diabetes, tanto la obesidad como la diabetes son el resultado de factores genéticos y ambientales, un desequilibrio entre estos factores condiciona el estado patológico. (42)

Una dieta, dirigida a mejorar el equilibrio microbiano intestinal y a inducir cambios epigenéticos en genes pro-inflamatorios de la mucosa intestinal, puede ser eficaz en la prevención de enfermedades metabólicas.

Microbiota intestinal y enfermedades hepáticas

La microbiota intestinal puede verse implicada en trastornos hepáticos, tales como hepatopatía grasa no alcohólica, esteatosis alcohólica y carcinoma hepatocelular. El hígado es el primer órgano sólido expuesto a los productos metabólicos generados por el microbioma intestinal, como acetaldehído,

amoníaco y fenoles. En comparación con los ratones libres de gérmenes, la presencia de microbioma en ratones convencionales indujo supresión de proteína 4, relacionada con angiopoyetina en el epitelio intestinal, que inhibe la lipoproteína lipasa y aumenta la acumulación anterógrada de triglicéridos en parénquima hepático y adipocitos. (25, 29, 43, 44)

La exposición crónica a etanol altera el microbioma intestinal, mientras que su papel en la esteatosis no se ha definido. Determinados comensales del colon murino (*Helicobacter hepaticus*) favorecen el desarrollo de carcinoma hepatocelular. En pacientes con cirrosis, el microbioma está sensiblemente alterado, con cambios en la comunidad a múltiples niveles taxonómicos, con enriquecimiento de *proteobacterias*, *fusobacterias*, *Enterobacteriaceae*, *Veillonellaceae* y *Streptococcaceae*. Aunque diversas observaciones sugieren vínculos entre composición del microbioma y hepatopatía, no se han establecido asociaciones definitivas en humanos. (25, 43, 44)

Se ha expuesto el papel del sobrecrecimiento bacteriano intestinal y complicaciones de la cirrosis hepática, como la encefalopatía hepática y el sangrado por várices. Especies de géneros bacterianos, como *Klebsiella spp* y *Proteus spp*, productores de ureasa, incrementan la producción de amoníaco y lipopolisacáridos, que contribuyen como causa de encefalopatía hepática. (44)

Existe una estrecha relación entre el intestino y el hígado. La composición de la microbiota intestinal produce efectos directos e indirectos en el funcionamiento del hígado, que en la mayoría de los casos se traducen en hepatopatías que ponen en peligro la vida del paciente.

Microbiota intestinal y artritis reumatoide

La regulación alterada de las respuestas del huésped, secundaria a disbiosis en la luz intestinal, afecta en ocasiones localizaciones anatómicas a distancia. Algunos autores creen que este pudiera ser el mecanismo en la producción de la artritis reumatoide. (45, 46)

En estudio con animales de laboratorio la presencia de bacterias filamentosas segmentadas en el microbioma intestinal causa expansión local de linfocitos Th17 que, a continuación, migran a compartimentos inmunitarios periféricos y activan los linfocitos B en células plasmáticas productoras de anticuerpos. La producción de anticuerpos provoca destrucción inmunomediada en las articulaciones, con la consiguiente artritis reumatoide. En las etapas iniciales de esta enfermedad se han identificado sustanciales alteraciones de la microbiota intestinal, coherentes con su papel patógeno. (45, 46)

Al tratarse de una enfermedad multifactorial, los mecanismos exactos por los que se produce no están del todo claros. Debido a su relación con la inmunidad, el microbioma ha sido relacionado con la artritis reumatoide, sin embargo, no se encontró entidades microbianas que contribuyen a la misma, así como qué aplicaciones clínicas pueden derivarse

de la información proporcionada por el microbioma de los pacientes.

Microbiota intestinal en la enfermedad renal crónica

En la enfermedad renal crónica (ERC) se ha descrito una disbiosis en la microflora intestinal con un aumento de la flora patógena. Además, la permeabilidad de la barrera intestinal está aumentada, lo que permite el paso de endotoxinas y otros productos bacterianos a la sangre.

La microflora intestinal, mediante la fermentación de productos no digeridos que alcanzan el colon, produce indoles, fenoles, o aminos, entre otros, que son absorbidos por el huésped, se acumulan y tienen efectos deletéreos sobre el organismo. (47, 48)

Estas toxinas urémicas generadas en el intestino y el aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal, al disminuir el aclaramiento de citocinas proinflamatorias, se han asociado a un aumento de la inflamación y el estrés oxidativo, factores contribuyentes a la progresión de la enfermedad y a sus complicaciones, incluyendo la enfermedad cardiovascular, caquexia y anemia, etcétera. El uso de prebióticos, probióticos o simbióticos, entre otras aproximaciones, podrían mejorar la disbiosis o el aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal. (47, 48)

A medida que el marco teórico sobre la microbiota intestinal en la afección humana aumenta, se van desarrollando estrategias para intentar corregir estos trastornos modulando la composición de la flora intestinal. Sin embargo, los ensayos clínicos publicados han utilizado diferentes cepas bacterianas, con dosis de bacterias muy dispares, por lo que aún no se logra conseguir una estandarización de los tratamientos. (1, 13, 20, 44)

El estudio y la modulación del microbioma humano es uno de los campos en los que tendrá la ciencia mayor desarrollo en los próximos años, en función de mantener el equilibrio en el proceso salud-enfermedad.

Microbioma: manipulación terapéutica

La manipulación terapéutica del microbioma se clasifica en cinco categorías generales: antimicrobianos, prebióticos, probióticos, posbióticos y trasplante fecal. (5, 10, 17)

Los antimicrobianos reducen porciones de la microbiota, los prebióticos se dirigen a promover el crecimiento de microorganismos beneficiosos, como *bifidobacterias* y *lactobacterias*. Los posbióticos son

componentes microbianos no viables o metabolitos microbianos que pueden alterar la microbiota o producir alteraciones fisiológicas en el huésped. (4, 14, 17, 25)

Los probióticos son microorganismos viables que poseen beneficios para la salud después de su administración. Casi todos los probióticos son aislados de la microbiota humana, aunque pueden no necesariamente residir en el individuo que los toma con fines terapéuticos. Los probióticos también pueden administrarse para aumentar los niveles de un microorganismo, ya presente en la microbiota. La mayoría de los probióticos se han aislado atendiendo a su asociación con estados de salud. (4, 14, 15, 25, 49)

La transferencia de materia fecal fue reconocida como una de las diez mejores innovaciones médicas del año 2014 por la *Cleveland Clinic* de Estados Unidos. Esta técnica consiste en trasplantar materia fecal y la microbiota asociada de un donador sano al tracto gastrointestinal del individuo enfermo. Se cree que el mecanismo de acción de esta terapia consiste en la corrección de la disbiosis, haciendo desaparecer, por tanto, la enfermedad subyacente. (4, 5, 13, 14, 17, 26)

Aunque el trasplante de la materia fecal inicialmente surgió para tratar infecciones por *Clostridium difficile*, se ha visto que presenta efectos beneficiosos en algunas alteraciones relacionadas con la microbiota intestinal. Esta terapia presenta una tasa de curación de aproximadamente el 90 %, muy superior en comparación al porcentaje de éxitos asociados a la terapia antimicrobiana clásica. Existe mucha literatura científica actualizada sobre el tema. (4, 5, 10, 13, 50)

CONCLUSIONES

Resulta abundante la literatura científica actualizada sobre el microbioma humano, con evidencias de su papel en el proceso salud-enfermedad. Los prebióticos, probióticos y simbióticos contenidos principalmente en los alimentos tienen efectos beneficiosos para la salud humana, ayudando en la prevención y alivio de numerosas enfermedades. Además, constituye una evidencia de cómo el estudio del microbioma humano ofrece conocimientos que posibilitan enfrentar enfermedades de forma natural, sin dañar el organismo, aunque se lleguen a crear nuevos fármacos y alimentos, pero con microorganismos que benefician el cuerpo. Los conocimientos sobre el microbioma humano pueden trazar nuevas pautas preventivas, diagnósticas y terapéuticas acerca de una gran variedad de enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Faneite Antique PJ. El microbioma humano. Microbiota placentaria. Rev Col Salud Libre [revista en internet]. 2014 [citado 8 de mayo 2018]; 9(2): 107-113. Disponible en: <http://revistasoj.s.unilibrecali.edu.co/index.php/rcslibre/article/view/28/0>.
2. Suárez Moya A. Microbioma y secuenciación masiva. Rev Esp Quimioter [revista en internet]. 2017 [citado 8 de mayo 2018]; 30(5): 305-311. Disponible en: <http://seq.es/seq/0214-3429/30/5/suarez17jul2017.pdf>.

3. Serrano Honeyman C, Leon Rios MA, Harris Diez PR. Desarrollo de la microbiota gastrointestinal en lactantes y su rol en salud y enfermedad. *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas* [revista en internet]. 2016 [citado 8 de mayo 2018]; 41(1): 35-43. Disponible en: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/articloe/view/53>.
4. Weinstock GM. Genomic approaches to studying the human microbiota. *Rev Nature* [revista en internet]. 2012 [citado 8 de mayo 2018]; 489(7415): 250-256 Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature11553#references>.
5. Costa N, Santos A. Relação entre o microbioma intestinal e a patologia metabólica. [en línea]. Brasil: Universidade do Porto; 2017 [citado 8 de mayo 2018]. Disponible en: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/107313/2/211981.pdf>.
6. Manasa Jandhyala S, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* [revista en internet]. 2015 [citado 8 de mayo 2018]; 21(29): 8787-8803. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528021/>.
7. Friche Passos MC, Moraes-Filho JP. Intestinal microbiota in digestive diseases. *Arq Gastroenterol* [revista en internet]. 2017 [citado 8 de mayo 2018]; 54(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28723981>.
8. Blander JM, Longman RS, Ilijev ID, Sonnenberg GF, Artis D. Regulation of inflammation by microbiota interactions with the host. *Nat Immunol.* [revista en internet]. 2017 [citado 8 de mayo 2018]; 18(8): 851-860. Disponible en: <https://www.nature.com/ni/journal/v18/n8/abs/ni.3780.html>.
9. Cho I, Blaser MJ. The Human Microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Reviews. Genetics* [revista en internet]. 2014 [citado 8 de mayo 2018]; 13(4): 260-270. Disponible en: <http://doi.org/10.1038/nrg3182>.
10. Zamudio-Tiburcio A, Bermúdez-Ruiz H, Lezama-Guzmán HR, Guevara-Ortigoza MP, Islas-Solares E, et al. Rompiendo paradigmas. Trasplante de microbiota intestinal: reporte preliminar 2017. *Cirugía y Cirujanos* [revista en internet]. 2014 [citado 8 de mayo 2018]; 85(S1): 6-12 Disponible en: <https://www.science-direct.com/science/article/pii/S0009741116301451>.
11. García Mena J, Murugesan S. No eres tú...es mi microbiota. *Rev Avance y perspectiva* [revista en internet] 2016 [citado 5 de junio 2018]; 2(1): 39-41. Disponible en https://www.researchgate.net/publication/307634279_NO_ERES_TU_ES_MI_MICROBIOTA.
12. Zhou Y, Mihindukulasuriya KA, Gao Ha. Exploration of bacterial community classes in major human habitats. *Genome biology* [revista en internet]. 2014 [citado 8 de mayo 2018]; 15(5). Disponible en: <https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/gb-2014-15-5-r66>.
13. Peterson CT, Sharma V, Elmn L, Peterson SN. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. *Rev Exp Immunol* [revista en internet]. 2015 [citado 8 de mayo 2018]; 179(3): 363-377. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cei.12474>.
14. López Valencia L. Avances en el conocimiento del microbioma humano. [en línea] Sevilla, España: Universidad de Sevilla; 2017 [citado 8 de mayo 2018]. Disponible en: <https://idus.us.es/xmlui/bitstream/handle/11441/65306/Avances.pdf?sequence=1>.
15. Meng Ch, Bai Ch, Brown TD, Hood LE, Tian Q. Human Gut Microbiota and Gastrointestinal Cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatic* [revista en internet]. 2018 [citado 8 de mayo 2018]; 16(1): 33-49. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1672022918300032>.
16. Basain Valdés JM, Valdés Alonso M del C, Miyar Pieiga E, Linares Valdés H, Martínez Izquierdo A. Alteraciones en la microbiota intestinal por la dieta y su repercusión en la génesis de la obesidad. *MEDISAN* [revista en internet]. 2015 [citado 8 de mayo 2018]; 19(12): 1536-1546. Disponible en: <http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/69>
17. Sebastián-Domingo J, Sánchez-Sánchez C. De la flora intestinal al microbioma. *Rev. esp. enferm. dig.* [revista en internet]. 2018 [citado 8 de mayo 2018]; 110(1): 51-56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17235/reed.2017.4947/2017>.
18. Serrano C, Harris P. Desarrollo del microbioma intestinal en niños. Impacto en salud y enfermedad. *Rev Chil Pediatr* [revista en internet]. 2016 [citado 8 de mayo 2018]; 87(3): 151-153. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-chilena-pediatria-219-articulo-desarrollo-del-microbioma-intestinal-ninos--S0370410616300080>.
19. Sánchez Freire P, Herrera Martínez M, Rodríguez Rivas M. ¿Sabes qué es la epigenética? *Medicentro Electrónica* [revista en internet]. 2013 [citado 8 de mayo 2018]; 17(1): 40-42. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medicentro/cmc-2013/cmc131h.pdf>.
20. Castillo-Álvarez F, Marzo-Sola ME. Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la esclerosis múltiple [revista en internet]. 2017 [citado 8 de mayo 2018]; 32(3): 175—184 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485315001802>.

21. Gough E K, Moodie E E, Prendergast A J, Johnson SM, Humphrey JH, Stoltzfus RJ, et al. The impact of antibiotics on growth in children in low and middle income countries: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* [revista en internet]. 2014 [citado 8 de mayo 2018]; 348: g2267. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/348/bmj.g2267.abstract>.
22. Ariza-Andraca R, García-Ronquillo M. El microbioma humano. Su papel en la salud y en algunas enfermedades. *Cirugía y Cirujanos* [revista en internet]. 2016 [citado 8 de mayo 2018]; 84(Supl1): 31-35. Disponible <http://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-cirujanos-139-articulo-el-microbioma-humano-su-papel-X0009741116539900>.
23. Pineda-Cortés JC. El Microbioma y las enfermedades neurodegenerativas del Sistema Nervioso Central. *Revista Biomédica* [revista en internet]. 2017 [citado 8 de mayo 2018]; 28(1). Disponible en: <http://revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/555/577>.
24. Michel Aceves RJ, Izeta Gutiérrez AC, Torres Alarcón G, Michel Izeta AM. La microbiota y el microbioma intestinal humano. (Entre las llaves del reino y una nueva caja de Pandora). *Rev Sanid Milit Mex* [revista en internet]. 2018 [citado 8 de mayo 2018]; 71(5): 443-448. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=76727>.
25. Castañeda Guillot C. Microbiota intestinal y salud infantil. *Revista Cubana de Pediatría* [revista en internet]. 2017 [citado 8 de mayo 2018]; 90(1). Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/320>.
26. Mateos Lindemann ML, Pérez-Castro S, Pérez-Gracia MT, Rodríguez-Iglesia M. Procedimientos en Microbiología Clínica. Microbiota. España: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 2016. Disponible en <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia59.pdf>.
27. Corvalán A H, Maturana M J. Infecciones y alteraciones epigenéticas en cáncer. *Rev Chil Pediatr*. [revista en internet]. 2016 [citado 8 de mayo 2018]; 87(4): 245-249. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0370410616300742>.
28. Saranz RJ, Lozano A, Bandín G, Marino AI, Boudet RV, et al. Prevención de las enfermedades alérgicas en la infancia: entre la teoría y la realidad. *Arch. argent. pediatr.* [revista en internet]. 2016 [citado 8 de mayo 2018]; 114(3): 277-287. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Alejandro_Lozano6/publication/303343064_Prevention_de_las_enfermedades_alergicas_en_la_infancia_entre_la_teor%C3%ADa_y_la_realidad_Prevention_of_allergic_diseases_in_childhood_from_theory_to_reality/links/573e68bd08ae298602e6e3ac.pdf.
29. Lisboa Nogueira B. Probióticos para o tratamento de doenças neurológicas: uma revisão. [en línea]. Brazil: Universidad Federal De Minas Gerais; 2015 [citado 11 de septiembre 2018] Disponible en: http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/BUBD-AC4EE/probi_ticos_para_o_tratamento_de_doen_as_neurol_gicas_uma_revis_o.pdf?sequence=1.
30. Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, Mahony LO. 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* [revista en internet]. 2017 [citado 8 de mayo 2018]; 139(4): 1099-1110. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28257972>.
31. Heintz-Buschart A, Wilmes P. Trends in Microbiology Human Gut Microbioma: Function Matters [revista en internet]. 2017 [citado 8 de mayo 2018]; 26(7): P563-574, Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.11.002>.
32. Pérez Gutiérrez M, Perurena Lancho MR, Martínez Machín G. Nuevos aportes desde la microbiología para entender el autismo. *AMC* [revista en internet]. 2017 [citado 8 de mayo 2018]; 22(2): 252-265. Disponible en: <http://www.revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/5478>.
33. Mira-Pascual L, Cabrera-Rubio R, Ocon S, Costales P, Parra A, Suarez A, et al. Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers. *J Gastroenterol* [revista en internet]. 2015 [citado 8 de mayo 2018]; 50(2): 167-79. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00535-014-0963-x>.
34. Lyte M. Microbial Endocrinology in the Microbiome-Gut-Brain Axis: How Bacterial Production and Utilization of Neurochemicals Influence Behavior. *PLoS Pathog* [revista en internet]. 2013 [citado 8 de mayo 2018]; 9(11): e1003726. Disponible en: <http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1003726>.
35. Ferreira Silvestre CM, Pinto Simões M. O diálogo entre o cérebro e o intestino-Qual o papel dos probióticos? [tesis]. Lisboa: Facultad de Medicina da Universidad de Lisboa; 2015 [citado 20 de septiembre 2018]. Disponible en: <http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/26287/1/CarinaRFSilvestre.pdf>.

36. McDonald D, Birmingham A, Knight R. Context and the human microbiome. *Microbiome* [revista en internet]. 2013 [citado 8 de mayo 2018]; 3(1): 52. Disponible en: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-015-0117-2>.
37. Zamudio-Vázquez VP, Ramírez-Mayans JA, Toro-Monjaraz EM, Cervantes-Bustamante R, Zarate-Mondragon F, Montijo-Barrios E, et al. Importance of gastrointestinal microbiota in children. *Acta Pediátrica de México* [revista en internet]. 2017 [citado 8 de mayo 2018]; 38(1): 49-62. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2017/apm171f.pdf>.
38. Herreros Martínez B. Microbiota gástrica y carcinogénesis: evidencia actual y controversias. *Rev Esp Enferm Dig* [revista en internet]. 2016 [citado 8 de mayo 2018]; 108(9): 527-529. Disponible en: <https://medes.com/publication/114927>.
39. Mandal P. Molecular mechanistic pathway of colorectal carcinogenesis associated with intestinal microbiota. *Anaerobe* [revista en internet]. 2018 [citado 8 de mayo 2018]; 49: 63-70 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29277623>.
40. Corvalán AH, Maturana J. Infecciones y alteraciones epigenéticas en cáncer. *Rev Chil Pediatr* [revista en internet]. 2016 [citado 8 de mayo 2018]; 87(4): 245-249. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.06.008>.
41. Dzutsev A, Badger JH, Perez-Chanona E, Roy S, Salcedo R, Smith CK, et al. Microbes and Cancer. *Annu Rev Immunol*. [revista en internet]. 2017 [citado 8 de mayo 2018]; 35(1): 199-228. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-immunol-051116-052133>.
42. Munive Lima MR. Microbiota intestinal y su relación con Diabetes tipo 2. [en línea] México: Universidad Abierta y a Distancia de México; 2018.
43. Blaser MJ, Webb GF. Host demise as a beneficial function of indigenous microbiota in human hosts. *MBio* [revista en internet]. 2014 [citado 8 de mayo 2018]; 5(6): e02262-14. Disponible en: <http://mbio.asm.org/content/5/6/e02262-14.short>.
44. Pérez-Monter C, Escalona-Nandez I, Estanes-Hernández A, Noriega-López LG, Torre-Delgadillo A. Determinación de la microbiota intestinal en pacientes cirróticos de población mestizo-mexicana. *Rev Gastroen Mex* [revista en internet]. 2018 [citado 8 de mayo 2018]; 2018(2018). Disponible en: <http://revistagastroenterologiamexico.org/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=S037509061830065X>.
45. Milagro F, Martínez A. La nutrición personalizada a través de la epigenómica. *Nutr y Salud* [revista en internet]. 2015 [citado 8 de mayo 2018]; 2015(27): 345-61. Disponible <http://www.publicacionescajamar.es/pdf/publicaciones-periodicas/mediterraneo-economico/27/27-740.pdf>.
46. García-Mazcorro Jf, Garza-González E, Marroquín-Cardona Ag, Tamayo JI. Caracterización, influencia y manipulación de la microbiota gastrointestinal en salud y enfermedad. *Rev Gastroent y Hepatol* [revista en internet]. 2015 [citado 8 de mayo 2018]; 38(7): 445-466 Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570515000242?via%3Dihub>.
47. Cigarran Guldris S, González Parra E, Amenós Cases A. Microbiota intestinal en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* [revista en internet]. 2017 [citado 8 de mayo 2018]; 37(1): 9-19. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/82479403.pdf>.
48. Osuna Padilla IA, Leal Escobar G. Alteraciones en el eje intestino-riñón durante la enfermedad renal crónica: causas, consecuencias y propuestas de tratamiento. *Rev Esp Nutr Hum Diet* [revista en internet]. 2017 [citado 8 de mayo 2018]; 21(2). Disponible en <http://renhyd.org/index.php/renhyd/article/view/244>.
49. Suarez Diéguez T, Galván M, López-Rodríguez G, Olivo D, Olvera Nájera M. El efecto de la dieta sobre la modulación de la microbiota en el desarrollo de la obesidad. *Revista de Salud Pública y Nutrición* [revista en internet]. 2018 [citado 8 de mayo 2018]; 17(1). Disponible en <http://respyn.uanl.mx/index.php/respyn/article/view/335>.
50. Cantón R. Informes Anticipando MICROBIOMA. [en línea]; 2018: Instituto Roche Nº de depósito legal: M-12393-2018. [citado 27 de septiembre 2018]. Disponible en: <https://www.institutoroche.es/observatorio/microbioma>.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento - No Comercial - Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.