



MICROBIOTA HUMANA Y SU INFLUENCIA EN LA HOMEOSTASIS Y LA ENFERMEDAD

Autores: David Manuel Vázquez Coll,¹ Yoan Manuel Rodríguez Orasma,² ,Damian Alejandro Carrazana Rodríguez ,³ Samuel Isaac Riverón Campos,⁴ Marcos David Domínguez Matos.⁵ .

¹Estudiantes de 2do año de Medicina. Alumno ayudante de Fisiología. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo, Granma .e-mail: davem97@nauta.cu

²Estudiantes de 2do año de Medicina. Alumno ayudante de MGI. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo, Granma. e-mail : anamaria.coll@nauta.cu

³Estudiantes de 2do año de Medicina. Alumno ayudante de Ortopedia . Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo, Granma . e-mail: damian98@nauta.cu

⁴Estudiantes de 2do año de Medicina. Alumno ayudante de Neurocirugía . Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo, Granma . e-mail: jriver@nauta.cu

⁵ ⁴Estudiantes de 2do año de Medicina. Alumno ayudante de Neurocirugía. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo, Granma . . e-mail: dennis77@nauta.cu

Resumen

Introducción: el aumento de las enfermedades alérgicas y tumorales, así como enfermedades por disbiosis y neurológicas tiene mayor prevalencia en países desarrollados, por la disminución de la exposición a microorganismos y la modificación de los patrones de expresión en el humano de la microbiota humana normal. Se define esta como el conjunto de microorganismos que se localizan de manera normal en distintos sitios del cuerpo humano, que impacta en el funcionamiento del sistema inmune, la carcinogénesis y la inflamación. **Objetivo:** Caracterizar la microbiota humana y su papel en la salud y en la enfermedad. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica empleándose 28 artículos de los cuales 18 de los últimos 5 años, 23 en inglés y 5 en español .**Resultados:** la literatura revisada reportó predominio de las revisiones bibliográficas y los metanálisis (78,56 %). La mayor parte de la bibliografía trató microbiota y papel, inmunidad innata y disbiosis. **Conclusiones:** El Microbioma es importante en el mantenimiento de la homeostasis de nuestro organismo, participa como mecanismo de defensa inespecífico, Se relaciona con los trasplantes, las inflamaciones, la carcinogénesis y la terapia del cáncer, con enfermedades neurológicas y el mantenimiento de la salud mental.

Introducción

La hipótesis de los "viejos amigos", sugiere que los antígenos presentes en organismos microbianos que han desempeñado un papel prolongado en la historia evolutiva del ser humano (tanto agentes patógenos como microbios inoos que el ser humano ingiere o que conforman su flora histórica) pueden interactuar con los receptores de reconocimiento de patrón (PPR) presentes sobre células en el sistema inmunitario innato, y brindar las señales para activarlas células involucradas en las respuestas adaptativas. Esta hipótesis postula que sin exposición temprana y regular de las células inmunitarias del ser humano a estos viejos amigos y sus antígenos, el desarrollo de respuestas reguladoras u homeostáticas inmunitarias "normales" se



altera, lo que prepara al individuo con un sistema inmunitario listo para reaccionar de manera exagerada en el futuro.⁽¹⁾

La microbiota es el conjunto de gérmenes que conviven con el huésped en estado fisiológico, sin causarle enfermedad. Su composición es característica de la especie humana, tanto en los gérmenes que la componen como en su número y distribución en el organismo ⁽²⁾. Los microorganismos en los tejidos y en las superficies de la barrera, incluyendo la colonización crónica y los cambios infecciosos agudos, son el colectivo que forma este microbioma. La microbiota normal está en relación simbiótica-comensal con el hospedador, que también obtienen ventajas de ellos tanto como ellos la obtienen del individuo; estos ayudan en la digestión del alimento, producen vitaminas y protegen contra la colonización de otros microorganismos que pueden ser patógenos, lo cual es llamado antagonismo microbiano⁽³⁾.

Los trastornos del microbioma o disbiosis provocan el predominio actual de las alergias, las neoplasias, enfermedades neurológicas y psiquiátricas, trastornos gastrointestinales, diabetes, celiaquía, autismo e hipertensión, por tanto, la investigación en este ámbito abre un nuevo campo en la prevención y el tratamiento de enfermedades. Se ha destacado que la posibilidad de manipular y cambiar la composición de las bacterias asociadas a enfermedades abre "un nuevo paradigma" para nuevos tratamientos no invasivos, como dietas específicas, el uso de prebióticos y probióticos, y los trasplantes de microbiota ^(3, 4).

Cuba y nuestra provincia no escapan de la elevada incidencia de disbiosis. En el origen de las mismas se encuentra, el número creciente de cesáreas, la disminución de lactancia materna, las dietas hiperproteicas en la primera infancia y sobre todo el uso indiscriminado de antibióticos. Conocer adecuadamente como influyen estos factores en el establecimiento adecuado del microbioma y la relación de este con las neoplasias, las enfermedades inflamatorias, las inmunodeficiencias y los trastornos mentales entre otros, puede contribuir a mejorar el estado de salud general y en particular en la infancia. Lo antes expuesto, la constante actualización del tema y el tratamiento del mismo en varias asignaturas de la carrera como Microbiología y Parasitología Médica, Medicina Interna, Pediatría, Ginecología y Obstetricia, Salud Pública y Medicina General Integral; justifican la pertinencia de esta investigación.

Objetivos: Caracterizar la microbiota humana y su papel en la salud y en la enfermedad.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión bibliográfica, empleando el repositorio de microbiota de la Sociedad Cubana de Inmunología y otros artículos, a los que se accedió por el motor de búsqueda de Hinari, disponible en Infomed. Se emplearon artículos, en inglés y en español. El % de los últimos 5 años. Fueron considerados los artículos publicados en revistas revisadas por pares. Se incluyeron estudios, publicados hasta 2020, que incluyeran la microbiota y su papel en la homeostasis y el origen de enfermedades, la teoría de la higiene y la inmunidad innata.

La fase de elegibilidad comenzó al considerar el criterio de los revisores del sitio oficial de la Sociedad Cubana de Inmunología y además fue ejecutada por tres revisores, quienes analizaron los artículos elegidos por su pertinencia con el objeto de estudio. En esta fase se hizo una valoración exhaustiva de cada uno de los estudios usando como estrategia de ayuda los criterios de evaluación de la calidad científica.



Desarrollo

La flora normal o flora indígena, en lo adelante microbiota humana, por ser el término actualizado, es una colección de organismos que se encuentra habitualmente en el individuo sano normal y que coexisten en forma bastante pacífica en una relación equilibrada con su huésped. La mayoría de los organismos de la flora son bacterias. Algunos hongos y protozoos pueden encontrarse habitualmente en individuos sanos, aunque sólo constituyen un componente menor en la población total de organismos residentes.

La microbiota normal previene la colonización de otras bacterias potencialmente patógenas. Lo hacen por diferentes mecanismo: produciendo impedimento estérico, al ocupar los receptores en la células epiteliales por los que deben unirse los patógenos para colonizar; compitiendo por los nutrientes y otros factores metabólicos y liberando factores con actividad antibacteriana (bacteriocinas, colicinas), así como productos de desecho metabólicos que junto con la falta de oxígeno disponible en el establecimiento de otras especies. Por ejemplo, los lactobacilos les mantienen un medio ambiente ácido que suprime el crecimiento de otros organismos.

Las bacterias intestinales liberan también ciertos factores que pueden tener algún valor metabólico para el huésped; además producen vitaminas B y K en cantidades suficientes para complementar una dieta deficiente. Además se cree que la estimulación antigénica proporcionada por el microbioma tienen dos grandes funciones, en primer lugar son el origen de los anticuerpos naturales de los grupos sanguíneos y en segundo lugar tiene importancia para asegurar el desarrollo normal del sistema inmunitario y estimularlos linfocitos gamma delta que predomina en las mucosas. También se ha invocado funciones del microbioma para prevenir el cáncer, la migraña y la úlcera péptica. ⁽¹⁾

El feto humano es completamente estéril, en el momento del nacimiento con el no conviven ninguna de las especies que luego lo acompañan en simbiosis, mutualismo o comensalismo por el resto de su vida. Es en el momento del nacimiento, cuando, él bebé se expone a la flora normal del tracto genital de la madre, deglutiendo las secreciones vaginales, cuando por primera vez es colonizado.

Los cambios en el microbioma vaginal están asociados con efectos sobre la microbiota intestinal de los bebés y en el cerebro en desarrollo, según un estudio en "Endocrinology". El neonato se expone a la microbiota vaginal materna durante el parto, siendo la principal fuente para una colonización intestinal normal, la maduración inmune del huésped y el metabolismo.

Estas primeras interacciones entre el huésped y la microbiota se producen durante una ventana crítica del desarrollo neurológico, lo que señala la vida temprana como un periodo importante de diáfonía entre el intestino y el cerebro en desarrollo. Según Tracy Bale, de la Universidad de Pensilvania, coordinadora del estudio, "como el intestino del recién nacido está inicialmente poblado por el microbioma vaginal materno, los cambios producidos por el estrés materno pueden alterar esta población inicial de microbios, así como determinar muchos aspectos del sistema inmune del huésped que también se establecen durante el primer periodo". Usaron un modelo de ratón de estrés materno, que incluía exposición al olor de un depredador y ruidos nuevos como factores de estrés. ⁽²⁾

Luego el segundo momento está en relación con la respiración y las microgotas de saliva de los adultos cercanos al bebé y además con la lactancia materna; que es



una fuente importante de bacterias comensales, mutualistas o probióticas para el intestino infantil por aportar no solo la leche materna si no también los entes vivos de la piel que cubre el seno materno, Javier Mancilla ejemplificó, que tal es el caso de la leche materna, la cual se pensaba era estéril, pero en 800 mililitros se encuentran millones de bacterias diferentes, las cuales inciden en el proceso de colonización del intestino neonatal y brindan las defensas contra otros microorganismos.⁽³⁾

A primera vista, la leche materna es toda una mezcla de grasas, proteínas y azúcares. Pero también tiene células del sistema inmune, como macrófagos, células madre aptas para la regeneración y entre cientos y miles de moléculas bioactivas.

También los gérmenes de la microbiota de la areola y el pezón de la madre pasan a la leche materna y cumplen un importante rol. Inicialmente solo una bacteria se logró aislar, la *Bifidobacterium longum* biovar *infantis*. Un año después, tras su secuenciación, se demostró que la bacteria llevaba los genes necesarios para que los oligosacáridos de la leche pudieran digerirse.

El conocimiento en torno a esta bacteria sigue avanzando. Y los científicos quieren que se use no solo para conocer mejor a la leche materna, sino también para prevenir una enfermedad que afecta a los prematuros, la enterocolitis necrotizante. Se especula con la posibilidad de que el microbioma de los bebés nacidos antes de tiempo no sea tan "amable" con los oligosacáridos y genere una sobre-reacción inflamatoria que haga que el cuerpo no los pueda tolerar. Quizás la introducción de la bacteria de forma suplementaria podría ayudar a que esto no ocurriera.⁽⁴⁾

El tercer momento de establecimiento de la flora llega cuando comienza la alimentación con comida similar a la de los adultos⁽⁵⁾.

De los tres momentos de establecimiento del microbioma se desprenden implicaciones clínicas importantes. Consideramos que con ellas se argumenta la importancia del tratamiento de la sepsis vaginal antes del parto, y lo adecuado del nacimiento fisiológico, por parto natural, así como la implicación positiva de la lactancia materna y de la adecuada alimentación con cuchara y plato luego del 6to mes de vida.

Factores de los que depende la microbiota de cada organismo

El microbioma es diferente en cada individuo, depende de factores biológicos y ambientales externos e internos. Son determinantes: la ubicación geográfica del país donde se habite, el clima, la dieta, el estrés al que está sometido el individuo. También el microbioma es diferente para cada especie, por lo que su composición es característica para la especie humana, otros factores importantes son la patogenicidad, el número y la localización de los gérmenes que la componen. Los mismos serán casi siempre no patógenos o de baja patogenicidad. El sobrecrecimiento de los microorganismos de la flora puede variar su patogenicidad y hacer que estos causen daño. Los microorganismos que son normales en una localización pueden ser patógenos en otra, ejemplo *Echerichia coli* es normal en colon y patógena en vías urinarias).⁽⁶⁾

Tipos de microbiota en el Humano:

- Microbiota Autóctona: engloba a aquellos microorganismos que colonizan al hospedero durante un tiempo prolongado, pueden participar en las funciones fisiológicas y han evolucionado junto a la especie.
- Microbiota alóctona: que incluye a los microorganismos que se pueden encontrar en cualquier hábitat y en cualquier sistema, normalmente no contribuyen a la fisiología del hospedero y están presentes de forma transitoria o latente.



- Según el tiempo de estancia en el hospedero puede ser:
- Microbiota latente: que son los microorganismos que preserva el hospedero durante casi toda la vida, no presentan fluctuaciones mayores en su población y suelen tener actividad simbiótica con el hospedero.
 - Microbiota transitoria: es aquella que presenta fluctuaciones continuas en su población y suele no ser indispensable para la supervivencia del hospedero. Entre los cambios que afectan la colonización por estos microorganismos se encuentran: el cambio de hábitat, la edad, la estación del año, el uso de antibióticos, etc.

La microbiota es muy variada y las podemos encontrar en distintas partes del cuerpo, como son: la cutánea, la intestinal, la vaginal, la oral y la ocular.

El microbioma humano se puede relaciona estrechamente con la Teoría de la Higiene, la cual plantea: La hipótesis de la higiene, sugiere que un decremento de la exposición del ser humano a microbios ambientales ha tenido efectos adversos sobre el sistema inmunitario del mismo. La hipótesis sugiere que varias categorías de enfermedad alérgica o inflamatoria, trastornos todos causa-dos por activación inmunitaria excesiva, se han hecho más prevalentes en países industrializados gracias a la exposición disminuida a determinadas clases de microbios debido al uso difundido de antibióticos, pro-gramas de inmunización y prácticas higiénicas generales en esos países; esta hipótesis se ha expandido para incluir la opinión de algunos de que puede ser un factor contribuidor en muchas enfermedades alérgicas, varios trastornos auto inmunitarios y, en fecha más reciente, enfermedad inflamatoria intestinal. ¿Cuál es la evidencia que apoya la hipó-tesis de la higiene? El apoyo clínico primario proviene de estudios que han mostrado una correlación positiva entre crecer bajo condiciones ambientales que favorecen ambientes ricos en microbios (a veces llamados "sucios") y una incidencia disminuida de alergia, en especial asma. ⁽⁶⁾

La microbiota tiene gran importancia por su Acción inmunitaria . La salud humana, profundamente relacionada con las homeostasis, que se deriva en el equilibrio entre lo peligroso y lo beneficiosos, está en profundamente determinada por el correcto funcionamiento de su sistema inmune, desde el momento mismo de la concepción hasta el desarrollo en la infancia, la longevidad y en las causas de muerte. Un sistema inmune que tienda ala homeostasis será el que permita una larga vida. Estudios relacionan la existencia de un microbioma estable y característico de la especie con un adecuado funcionamiento del sistema inmune. ⁽⁷⁾

Los efectos beneficiosos del microbioma en el Sistema inmune se establece por multiples mecanismos que pueden ser clasificados como directos e indirectos, daos como:

Efectos directos: Producción de bacteriocinas, producción de metabolitos tóxicos, reducción del potencial redox, consumo de nutrientes esenciales, competencia por receptores.

Efectos indirectos: Aumento de la producción de anticuerpos, estímulo de la fagocitosis, estímulo continuado del sistema específico de la inmunidad causante de la aparición de los llamados "anticuerpos naturales" con actividad cruzada frente a varios microorganismos, mantenimiento de la expresión de los antígenos de histocompatibilidad de clase II en los macrófagos y células presentadoras de antígenos, aumento de la producción de interferón y desconjugación de ácidos biliares



Los agentes de la flora normal intervienen en la diferenciación de células B productoras de anticuerpos naturales y en el origen de las células B regulatorias.⁽⁸⁾

El origen de las células T regulatorias se relaciona con un microbioma humano equilibrado. El correcto desarrollo de las células M, del epitelio gastrointestinal y que tiene un papel relevante en la inmunidad mucosal, está relacionado con moléculas de mucinas que son aportadas fundamentalmente por los microorganismos que habitan a ese nivel, además estas moléculas son utilizadas en la síntesis del componente secretor que permite la existencia en la luz intestinal de IgA.⁽⁹⁾

Las concentraciones de esta inmunoglobulina en el intestino, inicialmente también están en relación con el microbioma pues cuando aún no han entrado patógenos que estimulen a los linfocitos a producirlos, ya las moléculas de estos microorganismos sirven como PAMPs que se reconocen por los receptores tipo Toll de las células innatas intestinales, polarizan la respuesta hacia un patrón TH2 que permite la secreción de citoquinas que permiten que los linfocitos B1 del intestino secreten IgA, que por reactividad cruzada luego pueden reconocer a los patógenos.⁽¹⁰⁾

Debido a que la microbiota intestinal puede regular la respuesta inmune fuera del intestino, la ausencia de una correcta cantidad de microbios intestinales puede provocar enfermedades en individuos genéticamente predispuestos a las enfermedades autoinmunes nuestro microbioma intestinal puede verse amenazado por una combinación de alimentos muy procesados, el tratamiento frecuente con antibióticos y el exceso de celo en la higiene.

Nuestro sistema inmunológico depende de un microbioma específico.

El hallazgo abre la puerta a la comprensión de las consecuencias de las dietas cambiantes, el uso excesivo de antibióticos y la moderna obsesión por la higiene corporal y los limpiadores antibacterianos del hogar.

Los ratones con una serie de microorganismos beneficiosos que se encuentran generalmente en los seres humanos no desarrollan un sistema inmune adecuado y son vulnerables a las enfermedades. Este hallazgo confirma la hipótesis de que los animales, incluyendo a los humanos, han coevolucionado con su propio conjunto de socios microbianos y dependen de ellos.⁽¹¹⁾

Las personas resistentes a la insulina presentan niveles elevados en sangre de un subgrupo de aminoácidos (BCAA) cuyos impulsores son las bacterias *Prevotella copri* y *Bacteroides vulgatus*.

Las personas que tenían una disminución en la capacidad de acción de la insulina y, por lo tanto, eran resistentes a la insulina, presentaban niveles elevados en sangre de un subgrupo de aminoácidos llamados aminoácidos de cadena ramificada (BCAA, por sus siglas en inglés). Es importante destacar que el incremento de los niveles de BCAA en la sangre está relacionado con cambios específicos en la composición y función de la microbiota intestinal.⁽¹²⁾

La mayoría de las personas con resistencia a la insulina no saben que la tienen. Sin embargo, se sabe que la mayoría de los individuos con sobrepeso y obesidad son resistentes a la insulina y también es conocido que los cambios en la dieta para comer menos calorías y el aumento de la ingesta diaria de cualquier tipo de verduras y



menos alimentos ricos en grasas animales tienden a normalizar los desequilibrios de la flora intestinal y, al mismo tiempo, mejorar la sensibilidad a la insulina del huésped.⁽¹³⁾

Las bacterias del organismo condicionan el desarrollo de enfermedades como el cáncer, la diabetes o la celiacía.

Las bacterias que habitan en el organismo de cada humano, conocidas como microbiota, condicionan el desarrollo de enfermedades crónicas, como el cáncer, la diabetes de tipo 2 y la obesidad, según han coincidido en destacar los expertos que han participado este jueves en una jornada organizada por Biocat y la Obra Social La Caixa en CosmoCaixa Barcelona.

La pérdida de diversidad de la microbiota en los países desarrollados, han asegurado los ponentes, ha contribuido al incremento de casos de diabetes, celiacía, autismo e hipertensión, y que la investigación en este ámbito abre un nuevo paradigma en la prevención y el tratamiento de enfermedades, han informado los organizadores en un comunicado.

Cada persona tiene en su organismo una decena de bacterias por cada célula, una población que tiene un peso muy relevante en la salud y la enfermedad, y que influye en la manifestación de enfermedades que hasta ahora se pensaba que solo dependían del genoma humano.⁽¹⁴⁾

Existe una relación dieta, microbiota y salud/ enfermedad: Primeramente se abrodaran efectos dañinos de esta relación. Las dietas ricas en grasa modifican la microbiota intestinal y producen un aumento de la permeabilidad con la subsecuente susceptibilidad a los antígenos microbianos, lo cual conlleva en última instancia a una endotexemia metabólica y a la resistencia insulínica. La alta producción de ROS reduce la cantidad de moco secretada por el intestino y daña la integridad la barrera epitelial. La oxidación de ácidos grasos de cadena larga daña el epitelio intestinal y produce que este responda aumentando las moléculas de adhesión. El mecanismo de lo anterior se explica como sigue: La dieta alta en grasa produce la proliferación de las bacterias Gram - y la absorción de LPS, el cual activa el TLR4 en las células blanco de la insulina y produce la resistencia por la generación de especies reactivas del oxígeno y citocinas proinflamatorias. La activación del TLR4 produce la activación del NF-KB que desencadena la síntesis de citocinas proinflamatorias. Esta inflamación produce diabetes tipo 1 por destrucción de las b pancreáticas y también lleva a la resistencia insulínica siendo causa de diabetes tipo 2 por resistencia insulínica. La activación de TLR4 en las células pancreáticas reduce la expresión de un factor necesario para la secreción de insulina provocada por la glucosa.⁽¹⁵⁾

La Explicación de efectos beneficiosos se comparte en lo adelante: Varias bacterias del género Lactobacillus (presentes en alimentos como el yogurt) han mostrado provocar un aumento en las moléculas de adhesión del epitelio intestinal (E-cadherina y b-catenina sobre todo), por lo que controlan la permeabilidad intestinal a los antígenos. Además reducen la actividad e la PKC-d (la que debilita estas uniones). El consumo de bacterias del género Bifidobacteria mejora la resistencia a la insulina. Estas bacterias producen gran cantidad de ácidos grasos de cadena corta AGCC como propionato y butirato (este último especialmente), los cuales se unen a los receptores presente en



los adipocitos y estimula la producción de leptina. También pueden unirse a receptores presentes en las células pancreáticas y regula la diferenciación a células beta y la producción de insulina. La unión a las células L del íleon distal y el colon, provoca secreción de GLP-1, que reduce la glucemia y la resistencia a insulina.^(15,16)

El aumento del butirato procedente de la microbiota intestinal podría prevenir la enfermedad injerto contra huésped tras un trasplante de médula ósea. Una microbiota intestinal equilibrada podría ayudar a prevenir los efectos secundarios potencialmente mortales del trasplante de médula ósea.⁽¹⁷⁾

Una dieta adecuada puede ayudar a controlar la producción de butirato por la microbiota intestinal, concretamente a través del almidón resistente, como el que se encuentra en las papas.

La microbiota guarda relación con la salud mental y a la vez con las enfermedades neurológicas. Existe una relación entre las bacterias intestinales y la neurogénesis. El uso prolongado de antibióticos y la pérdida consiguiente de microbios intestinales lleva a los roedores a tener resultados negativos en las pruebas de memoria.

Antibióticos suficientemente fuertes como para matar las bacterias del intestino también puede detener el crecimiento de nuevas células cerebrales en el hipocampo, una sección del cerebro asociada con la memoria, según un estudio en ratones publicado en *Cell Reports*. Los investigadores descubrieron una pista del por qué: un tipo de glóbulo blanco parece actuar como un comunicador entre el cerebro, el sistema inmunológico y el intestino.⁽¹⁸⁾

Wolf vio por primera vez indicios de que el sistema inmune podría influir en la salud y el crecimiento de las células del cerebro a través de la investigación de las células T hace casi diez años. Sin embargo, había pocos estudios que hubieran encontrado un vínculo desde el cerebro hasta el sistema inmunológico y de nuevo al intestino.⁽¹⁸⁾

En el nuevo trabajo, los investigadores dieron a un grupo de ratones suficientes antibióticos como para que se convirtieran casi en libres de microbios intestinales. En comparación con los ratones no tratados, los roedores que perdieron sus bacterias intestinales saludables tuvieron peores resultados en las pruebas de memoria y mostraron una pérdida de la neurogénesis (nuevas células cerebrales) en una sección de su hipocampo que normalmente produce nuevas células cerebrales durante la vida de un individuo.⁽¹⁹⁾

Al mismo tiempo que los ratones experimentaron pérdida de la memoria y la neurogénesis, el equipo de investigación detectó un nivel más bajo de células blancas de la sangre (monocitos específicamente) con Ly6Chi en el cerebro, la sangre y la médula ósea.

La relación entre el microbioma humano y el sistema nervioso central es bidireccional, esta descrito que la alteración del sistema nervioso, se trasmite al tubo digestivo a través del sistema vegetativo, se general a nivel intestinal condiciones de anaerobiosis relativas que llevan a que en el microbioma se establezcan desbalances.^(15,16) Un ejemplo lo constituyen la disminución en anaerobiosis de los lactobacilos y aumentan los clostridium, esta composición es más proinflamatoria y genera alteraciones intestinales.⁽²⁰⁾

Por otro lado la microbiota intestinal tiene una profunda influencia en la síntesis y modulación de varios neurotransmisores y neuromoduladores, a través de mecanismos



dependientes del nervio vago o independientes de este. Los principales neurotransmisores relacionados son las monoaminas, la serotonina, ácido gamma aminobutírico (GABA) y estos están involucrados en el desarrollo cerebral y las respuestas psicológicas. Un ejemplo práctico lo constituye la modulación de la microbiota usando *Lactobacillus rhamnosus* que estimula la producción de GABA. En la primera infancia los trastornos gastrointestinales son frecuentes, en esta etapa las variaciones de los neurotransmisores suelen ser decisivas en el desarrollo neurológico, es por ello que deben evitarse las prolongaciones de los cuadros gastrointestinales en los niños.⁽¹⁸⁾

Se han demostrado las consecuencias neuropsicológicas negativas de la alteración del microbioma intestinal. Los términos autointoxicación por estasis intestinal y toxemia intestinal, se han empleado en el origen de la fatiga de origen psicológico, la melancolía y las neurosis. Se entiende en estas teorías que las toxinas generadas en un microbioma alterado en número o función pueden influir en la salud en general y en la salud mental en específico. Se ha demostrado que cambios en el microbioma humano, por uso de probióticos o por trasplantes de gérmenes del microbioma, de pacientes con trastornos psiquiátricos y enfermedades neurológicas han traído aparejadas mejorías en sus enfermedades de base.⁽¹⁹⁾

Constituyen ejemplos demostrados de relación entre alteraciones del microbioma y este tipo de enfermedades los que a continuación se citan.

*El predominio de L. paracasei DSM 13434, L. plantarum DSM 15312, L. plantarum DSM 15313, S. thermophilus, L. reuteri, B. bifidum, L. acidophilus and L. casei ; están relacionados con la disminución de la progresión y la mejoría de la encefalitis autoinmune. La presencia de S. thermophilus, L. reuteri, B. bifidum, L. acidophilus and L. casei, tiene relación con la supresión de la *Mistemia gravis*. Los lactobacilos y el *Bacteriodes fragilis* son determinantes en el desarrollo motor adecuado y en el desarrollo del lenguaje.*⁽²⁰⁾

El Microbioma humano, su relación con el origen del Cáncer. El microbioma humano es considerado por buena parte de la comunidad científica como el segundo genoma. Solo las poblaciones bacterianas del intestino codifican 150 veces más genes que el genoma humano.

Con una proporción de diez células microbianas por cada una humana, conocer la influencia del microbioma en la fisiología del sistema inmunitario es un imperativo.

Y es que, "los microbios influyen en la salud y la enfermedad del ser humano, por lo que comprender su interacción con el organismo supondría avances decisivos en los campos de la medicina, la farmacología o la ciencia de la nutrición, entre otras disciplinas", ha asegurado Peer Bork, jefe de la Unidad de Biología Computacional del Laboratorio Europeo de Biología Molecular, durante una visita al Centro Nacional de Investigación Oncológica de Madrid (CNIO).⁽²⁰⁾

Bork forma parte del Consorcio Internacional del Microbioma Humano, una ambiciosa iniciativa destinada a descifrar el mapa de las bacterias al amparo de la unión de fuerzas entre el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH) y la Comisión Europea.



El investigador alemán es el responsable de coordinación y análisis de datos del proyecto Metahit (Metagenómica del tracto intestinal humano) y “como tal -destacan desde el CNIO- ha hecho importantes contribuciones en el campo de la genética y la genómica del microbioma humano, y su papel en el origen de enfermedades como las alteraciones inflamatorias intestinales o el cáncer, así como el papel que factores ambientales, como la dieta, pueden jugar sobre este ecosistema olvidado hasta hace poco”.

El resultado que se desprende del Proyecto del Microbioma Humano del NIH, que funde sus datos con el que lidera Bork y se remonta tan solo a hace cinco años, arroja una diversidad enorme. Las estimaciones giran en torno a las 10 000 especies bacterianas en nuestro organismo mientras que, por ejemplo, “en el intestino apenas conocemos todavía un 40 % del total”, apunta Bork. Para colmo, “la microbiota es única de cada individuo; probablemente se relaciona con la alimentación, la presencia o no de obesidad, la inmunidad, la genética del sujeto, y el entorno”. A falta de un mayor esfuerzo por estratificar indicadores, la promesa de la individualización que corre pareja al siglo XXI se queda en suspenso.⁽¹⁸⁾

Entre los principales obstáculos está el coste de la monitorización. “Recientemente el gobierno de Reino Unido se planteó secuenciar el genoma de 100 000 individuos, cifrando el gasto medio en unos 3000 euros por persona. Ahora bien, el estudio de la microbiota requeriría observar cómo cambia esta con el tiempo y calibrar factores tan complejos como la dieta, lo que dispararía el presupuesto”, explica.

En cualquier caso, “tengo la convicción de que el conocimiento avanza y la maraña de interconexiones es algo abarcable: nuestras comunidades microbianas responden a un número limitado de tipos bacterianos que son muy abundantes y frecuentes, junto con una cifra elevadísima de bacterias distintas representadas en pequeñas cantidades, lo que fija objetivos asequibles”.

Con más de 500 trabajos en revistas como *Nature* y *Science*, Bork destaca el avance de la clasificación de las bacterias del intestino en tres enterotipos. Con la combinación de 22 metagenomas fecales, los científicos de Metahit analizaron la flora bacteriana del intestino de unas 300 personas. En el tipo uno predomina el género *Bacteroides*, en el dos, *Prevotella* y en el tres *Ruminococcus*, aunque también alberga especies como *Staphylococcus* y *Gordonibacter*; este último se especializa en la descomposición de mucina, mientras que el uno se encarga de producir vitamina B7, B2 y C y el dos, de la B1.⁽²¹⁾

Las bacterias intestinales podrían revelar el cáncer de colon

Analizar la composición del grupo de bacterias intestinales de las personas, lo que también se conoce como microbioma intestinal, puede ayudar a mejorar la identificación de las que están en riesgo o que ya tienen cáncer de colon, según un estudio reciente.⁽²⁰⁾

Los investigadores recolectaron muestras de heces de 30 personas sanas, 30 personas con pólipos intestinales precancerosos y 30 personas con un cáncer de colon o rectal avanzado para evaluar la composición de sus microbiomas intestinales.

Añadir el análisis de los microbiomas intestinales a la evaluación de la edad y la raza, que son factores de riesgo conocidos para los pólipos precancerosos, condujo a una mejora de 4.5 veces en la predicción de los pólipos precancerosos, hallaron los investigadores. Agregar el análisis de los microbiomas intestinales a la evaluación de



la edad, la raza y el índice de masa corporal, que son factores de riesgo conocidos del cáncer colorrectal, condujo a una mejora de más de cinco veces en la predicción de la enfermedad.

Los investigadores también hallaron que el análisis de los microbiomas intestinales era mejor que las pruebas de sangre oculta en heces (un tipo de prueba de una muestra de heces) para distinguir a las personas con pólipos precancerosos de las que tienen un cáncer invasivo.⁽²¹⁾

Evaluar el índice de masa corporal (una medida que se basa en la estatura y el peso), los resultados de la prueba de sangre oculta en heces y el microbioma intestinal en conjunto resultó incluso más efectivo para distinguir a los pacientes con pólipos precancerosos de los que tenían un cáncer de colon y rectal invasivo, reveló el estudio.

“Nuestros datos muestran que el análisis del microbioma intestinal tiene el potencial de ser una nueva herramienta para evaluar el cáncer colorrectal de forma no invasiva”, comentó Schloss. “No creemos que esto reemplace en algún momento a los otros métodos de evaluación del cáncer colorrectal, sino que más bien lo consideramos como complementario”.⁽²²⁾

Los mecanismos reales de carcinogénesis en relación con el predominio de algunos microorganismos en el microbioma se han descrito a nivel local y también a distancia en sitios estériles con respecto a estos microorganismos, dentro de las que causan transformación neoplásica local se encuentran bien caracterizados varias especies, que incluyen *Streptococcus Gallolyticus*, *Enterococcus Faecalis*, enterotoxigenic *B. fragilis*, enteropathogenic *Escherichia coli*, y *Fusobacterium spp.*. Las especies de *Odoribacter* y *Akkermansia Genera* y Archaea fecal y se correlacionan en específico con el desarrollo de cáncer colonorectal.⁽²³⁾

En el caso de efecto proneoplásico a distancia se explica por la acción telecrina del del TNF que se produce en un intestino con microbioma proclive a inducir inflamación.⁽²⁴⁾

*Entre los gérmenes mejor estudiados, con este mecanismo se cita al *H. hepaticus*, en el cáncer de mama y de próstata. En el caso específico del cáncer de mama se describe asociación del mismo con que la presencia de disbiosis disminuye la capacidad de los gérmenes de microbioma para metabolizar estrógenos*⁽²⁵⁾

Por su parte el predominio en el intestino de hongos como distintas especies de candidas, aumenta la concentración en el plasma de prostaglandina E2 y polariza a los macrófagos hacia poblaciones M2, estas últimas inmunosupresoras en el ambiente de los tumores pulmonares que contribuyen al escape tumoral a la vigilancia por el sistema inmune y por tanto se consideran proneoplásicos,⁽²⁶⁾

Un microbioma adecuado antes de las terapias de radiación en el cáncer, inducen una respuesta antitumoral rápida y positiva a las mismas, por la inducción pretratamiento de células mieloides que encontrándose en cantidades adecuadas pudieran garantizar sobrevivientes que sirvan como coadyuvantes a las terapias antitumorales convencionales.⁽²⁷⁾



Un microbioma humano carente guarda gran relación con el Asma

El estudio del microbioma está cobrando cada vez más importancia en muchos campos de la medicina. Los últimos trabajos, discutidos en Barcelona, aportan datos de su relación con el riesgo a desarrollar diversas enfermedades, así como su implicación en la respuesta a algunas terapias. El microbioma, formado por diversos microorganismos, está implicado en muchos procesos biológicos y sus alteraciones se asocian cada vez más al riesgo de desarrollar algunas enfermedades, así como a la respuesta a diferentes terapias, según ha quedado de manifiesto durante el encuentro internacional B-Debate, organizado por Biocat y la Obra Social "la Caixa", en colaboración con el Instituto de Investigación del Sida IrsiCaixa.

Según los últimos resultados de un trabajo dirigido por Stuart Turvey, profesor de pediatría en la Universidad de la Columbia Británica (Canadá), los bebés con un mayor riesgo de desarrollar asma presentan niveles más bajos de 4 tipos de microorganismos de la flora intestinal durante sus primeros 100 días de vida.

Un experimento en modelos de ratón con predisposición al asma demostró que administrar un suplemento de estas bacterias reduce el riesgo de los animales a desarrollar esta enfermedad respiratoria.⁽²⁷⁾

Además, se ha podido observar que la composición de la microbiota está alterada en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), por lo que ahora se está evaluando el impacto de incidir en la flora intestinal para mejorar la respuesta terapéutica, ha detallado el director del IrsiCaixa, Bonaventura Clotet.

Por su parte, Kjersti Aagaard, profesora asociada de obstetricia y ginecología de la Escuela de Medicina de Baylor en Houston (Estados Unidos), ha identificado una comunidad de bacterias en la placenta y actualmente está estudiando si las alteraciones en el microbioma de las madres pueden tener un papel importante en el riesgo de parto prematuro.⁽²⁸⁾

Francisco Guarner, jefe clínico del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Valle de Hebrón, de Barcelona y uno de los principales referentes mundiales en el estudio del microbioma, ha señalado que "actualmente ya no se mueren los pacientes de lepra, tifus o tuberculosis y al mismo tiempo estamos observando un aumento en la incidencia de enfermedades como el asma, el cáncer o la esclerosis múltiple". Ha dicho que muchas de estas enfermedades tienen como base común la presencia de un proceso inflamatorio o inmunitario, "y aún no logramos entender exactamente lo que está pasando".

Los últimos estudios en este campo están poniendo sobre la mesa cada vez más evidencia de que la composición del microbioma está asociada también a la respuesta de un determinado paciente a tratamientos oncológicos, como la quimioterapia. Para los expertos, se trata de un campo con un potencial enorme por estudiar. "Ahora tenemos muchos datos de asociación, falta encontrar la relación de causa-efecto", han coincidido.^(27,28)

Por su parte el predominio en el intestino de hongos como distintas especies de candidas, aumenta la concentración en el plasma de prostaglandina E2 y polariza a los macrófagos hacia poblaciones M2, se describen por esta vía influencia en manifestaciones alérgicas respiratoria.⁽²⁸⁾



Conclusiones

La microbiota humana se establece durante el parto, la lactancia y la ablactación y difiere según edad, sexo, dieta, situación geográfica. Interviene en funciones inmunológicas y no inmunológicas, siendo el estímulo fundamental para el desarrollo y maduración del sistema inmune mucosal.

El exceso de higiene, el abuso de antibióticos de amplio espectro y la alimentación inadecuada puede conducir a disbiosis.

El mal funcionamiento de la microbiota se asocia a enfermedades digestivas, neoplasias, diabetes, enfermedad celíaca, enfermedades neurológicas y psiquiátricas. La modulación de la microbiota intestinal aumentando las bacterias productoras de ácidos grasos de cadenas cortas puede utilizarse para influir sobre el curso de la DM (1 y 2). Estos contribuyen al control de la DM por medio de: Reducción de la glicemia, reducción de la permeabilidad del intestino a los antígenos microbianos, aumento de la secreción de insulina, reducción de la presión inflamatoria sobre las células beta pancreáticas y del estado inflamatorio general.

El consumo de alimentos ricos en bacterias fermentadoras (queso, yogurt, vinagre casero) puede ser utilizado como alternativa en el control de la diabetes mellitus, enfermedad celíaca y cáncer de colon.

Referencias Bibliográficas

1. Wissinger E. Células TCD8+. [Internet]. Reino Unido: Imperial College London; 2018 [citado 2020 abril 23]. *Immunology* Disponible en: <https://es.scribd.com/document/369792241/CD8-T-cells>.
2. Potockova H, Sinkorova J, Karova K, Sinkora M. The distribution of lymphoid cells in the small intestine of germ-free and conventional piglets. *Dev Comp Immunol* (2015) **51**:99–107. doi:10.1016/j.dci.2015.02.014
3. Asselin C, Gendron F-P. Shuttling of information between the mucosal and luminal environment drives intestinal homeostasis. *FEBS Lett* (2014) **588**:4148–57. doi:10.1016/j.febslet.2014.02.049
4. Buttó LF, Haller D. Dysbiosis in intestinal inflammation: cause or consequence. *Int J Med Microbiol*. 2016. (Epub 2016 Mar 4)
5. Blanchi J, Goret J, Mégraud F. Clostridium difficile infection: a model for disruption of the gut microbiota equilibrium. *Dig Dis*. 2016;34:217–20. [PubMedView](#)
[ArticleGoogle Scholar](#)
6. Owen J.A, Punt J., Stranford S.A. Mount . KUBY *Inmunology* 7ma edición. Universidad Autónoma de Puebla. México, 2013.
7. Germán, P. Vega, I. *Inmunología en el Humano Sano* 2017. ECIMED. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2017



8. Cibic[Internet]. España: Estudio de subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica por Citometría de Flujo, [updated 2017 mayo 31; citado 2020 abril 27]. Disponible en: <https://www.cibic.com.ar/laboratorios-bioquimicos/studio-de-subpoblaciones-linfocitarias-en-sangre-periferica-por-citometria-de-flujo/>
9. Endesfelder D, Castell WZ, Ardisson A, Davis-Richardson AG, Achenbach P, Hagen M. Compromised gut microbiota networks in children with anti-islet cell autoimmunity. *Diabetes*. 2014 Mar 7. doi:10.2337/db13-1676 1939-327X
10. 11. M. Anthony Moody, S. Munir Alam, Frederick H. Jaeger, Bradley Lockwood, Robert Parks, Barton F. Haynes. HIV-1 Envelope gp41 Antibodies Can Originate from Terminal Ileum B Cells that Share Cross-Reactivity with Commensal Bacteria. *Cell Host & Microbe*. Volume 16, Issue 2, p215-226, 13 Ago 2014
11. 12. Marian Rewers, Heikki Hyöty, Åke Lernmark, William Hagopian, Jin-Xiong She, Desmond Schatz et al . The TEDDY Study Group. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study: 2018 Update. *Current Diabetes Reports*. December 2018, 18:136. Pathogenesis of Type 1 Diabetes (A Pugliese and SJ Richardson, Section Editors). First Online: 23 October 2018
12. Tommi Vatanen, Eric A. Franzosa, Randall Schwager, Surya Tripathi, Timothy D. Arthur. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study. *Nature* volume 562, pages 589-594 (2018) . Letter | Open | Published: 24 October 2018
13. Christopher J. Stewart, Nadim J. Ajami and Joseph F. Petrosino . Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Current Diabetes Reports*. *Nature* volume 562, pages 583-588 (2018)
14. Virtanen, S. M. et al. Microbial exposure in infancy and subsequent appearance of type 1 diabetes mellitus-associated autoantibodies: a cohort study. *JAMA Pediatr*. 168, 755-763 (2014).
15. Aagaard, K., Stewart, C. J. & Chu, D. Una destinatio, viae diversae: does exposure to the vaginal microbiota confer health benefits to the infant, and does lack of exposure confer disease risk? *EMBO Rep*. 17, 1679-1684 (2016).
16. Brown, C. T. et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS ONE* 6, e25792 (2011).
17. Puddu Alessandra, Sanguineti Roberta, Montecucco Fabrizio and Giorgio Luciano Viviani . Evidence for the Gut Microbiota Short-Chain Fatty Acids as Key Pathophysiological Molecules Improving Diabetes. Review Article Hindawi Publishing Corporation *Mediators of Inflammation* Volume 2014, Article ID 162021, 9 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/162021>
18. Li Q, Zhou JM. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neuroscience*. 2016;324:131-9. [PubMedView](#) [ArticleGoogle Scholar](#)
19. Bauer KC, Huus KE, Finlay BB. Microbes and the mind: emerging hallmarks of the gut microbiota-brain axis. *Cell Microbiol*. 2016;18:632-44. [PubMedView](#) [ArticleGoogle Scholar](#)



20. Sun J, Ling Z, Wang F, Chen W, Li H, Jin J, Zhang H, Pang M, Yu J, Liu J. *Clostridium butyricum* pretreatment attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in mice via anti-oxidation and anti-apoptosis. *Neurosci Lett.* 2016;613:30–5. [PubMedView ArticleGoogle Scholar](#)
21. Giulia Umbrell and Susanna Esposito *Microbiota and neurologic diseases: potential effects of probiotics.* *Journal of Translational Medicine* 2016;14:298. DOI: 10.1186/s12967-016-1058-7
22. Corado Gomez Aline, Amador Bueno Allain, Rchiany Machado de Sousa. *Gut microbiota, probiotics and diabetes.* *Nutrition Journal.* 2014 13:60. doi: 10.1186/1475-2891-13-60
23. Mihai G. Netea, Leo A.B. Joosten, Eicke Latz, Kingston H.G. Mills, Gioacchino Natoli, Hendrik G. Stunnenberg, Luke A.J. O'Neill, and Ramnik J. Xavier. *Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease.* *Science.* 2016 April 22; 352(6284): aaf1098. doi:10.1126/science.aaf1098.
24. Eberl M, Hayday A. *Células T Gamma Delta ($\gamma\delta$)* [Internet]. [actualizada 23 May 2018; citado 25 nov 2019]. Disponible en: [T_y_B_Clasificacion_Receptores_Generacion_de_diversidad_mecanismos_moleculares_Capacidades_funcionales.](#)
25. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular.* 8va ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2015.
26. Bonifaz L, Llorente L, editors. *Linfocitos T cooperadores adaptativos* [Internet]. México: National Instituto Mexicano del Seguro Social; 2017 [citado 2020 abril 24]. Disponible en: <https://www.asieslamedicina.org.mx/linfocitos-t-cooperadores-adaptativos-y-linfocitos-innatos-en-enfermedades-inflamatorias-cronicas/>.
27. Allegretti, J. R. and Hamilton, M. J., *Restoring the gut microbiome for the treatment of inflammatory bowel diseases.* *World J. Gastroenterol.* 2014. 20: 3468–3474.
28. Kim, Y. G., Udayanga, K. G., Totsuka, N., Weinberg, J. B., Nunez, G. and Shibuya, A., *Gut dysbiosis promotes M2 macrophage polarization and allergic airway inflammation via fungi-induced PGE(2).* *Cell Host Microbe* 2014. 15: 95–102.