

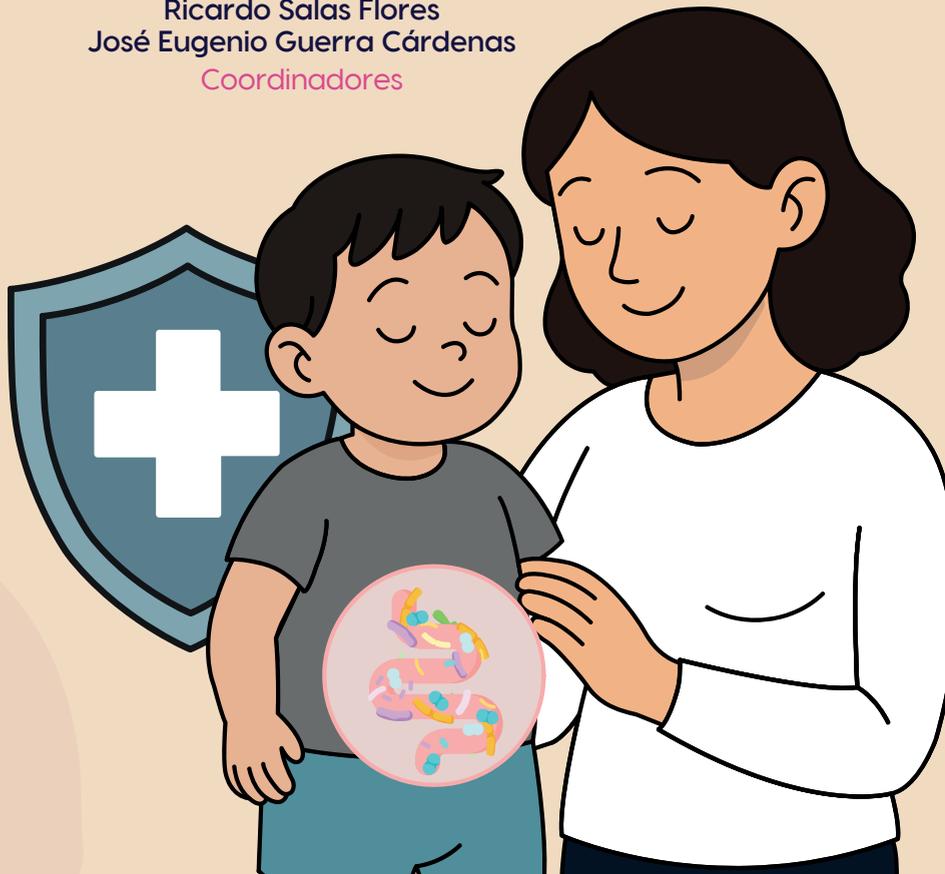
editorial
fontamara



Microbiota

en la infancia temprana y su impacto inmunológico: un enfoque multidisciplinario

Raúl de León Escobedo
Brian González Pérez
Ricardo Salas Flores
José Eugenio Guerra Cárdenas
Coordinadores



**Microbiota en la infancia
temprana y su impacto
inmunológico:
un enfoque multidisciplinario**

Microbiota en la infancia temprana y su impacto inmunológico: un enfoque multidisciplinario / Raúl de León Escobedo, Brian González Pérez, Ricardo Salas Flores, José Eugenio Guerra Cárdenas, coordinadores.—Cd. Victoria, Tamaulipas : Universidad Autónoma de Tamaulipas ; Ciudad de México : Editorial Fontamara , 2025.

134 págs. ; 17 x 23 cm.

1. Infantil / Juvenil, cuestiones personales y sociales: enfermedades y afecciones físicas concretas

LC: QR171.G29 M5.3 2025

DEWEY: 579 YXLB

Universidad Autónoma de Tamaulipas
Matamoros SN, Zona Centro
Ciudad Victoria, Tamaulipas C.P. 87000
D. R. © 2025

Consejo de Publicaciones UAT
Centro Universitario Victoria
Centro de Gestión del Conocimiento. Segundo Piso
Ciudad Victoria, Tamaulipas, México. C.P. 87149
Tel. (52) 834 3181-800 • extensión: 2905
publicaciones@uat.edu.mx • www.uat.edu.mx • https://libros.uat.edu.mx/

Libro aprobado por el Consejo de Publicaciones UAT

ISBN UAT: 978-607-8888-87-0

Editorial Fontamara, S.A. de C.V.
Av. Hidalgo No. 47-B, Colonia Del Carmen
Alcaldía de Coyoacán, 04100, CDMX, México
Tels. 555659-7117 y 555659-7978
contacto@fontamara.com.mx • coedicion@fontamara.com.mx • www.fontamara.com.mx
ISBN Fontamara: 978-607-736-997-4

Se prohíbe la reproducción total o parcial de esta obra incluido el diseño tipográfico y de portada, sea cual fuera el medio, electrónico o mecánico, sin el consentimiento del Consejo de Publicaciones UAT.

Libro digital

Esta obra y sus capítulos fueron sometidos a una revisión de pares a doble ciego, la cual fue realizada por especialistas pertenecientes al Sistema Nacional de Investigadoras e Investigadores. Asimismo, fueron aprobados para su publicación por el Consejo de Publicaciones de la Universidad Autónoma de Tamaulipas y el Comité Interno de la editorial Fontamara.



Microbiota en la infancia temprana y su impacto inmunológico: un enfoque multidisciplinario

Raúl de León Escobedo
Brian González Pérez
Ricardo Salas Flores
José Eugenio Guerra Cárdenas
Coordinadores





MVZ MC Dámaso Leonardo Anaya Alvarado
PRESIDENTE

Dr. Fernando Leal Ríos
VICEPRESIDENTE

Dra. Dora María Lladó Lárraga
SECRETARIA TÉCNICA

Mtro. Eduardo García Fuentes
VOCAL

Dra. Rosa Issel Acosta González
VOCAL

CP Jesús Francisco Castillo Cedillo
VOCAL

MVZ Rogelio de Jesús Ramírez Flores
VOCAL

Comité Editorial del Consejo de Publicaciones de la Universidad Autónoma de Tamaulipas

Dra. Lourdes Arizpe Slogher • Universidad Nacional Autónoma de México | **Dr. Amalio Blanco** • Universidad Autónoma de Madrid, España | **Dra. Rosalba Casas Guerrero** • Universidad Nacional Autónoma de México | **Dr. Francisco Díaz Bretones** • Universidad de Granada, España | **Dr. Rolando Díaz Lowing** • Universidad Nacional Autónoma de México | **Dr. Manuel Fernández Ríos** • Universidad Autónoma de Madrid, España | **Dr. Manuel Fernández Navarro** • Universidad Autónoma Metropolitana, México | **Dra. Juana Juárez Romero** • Universidad Autónoma Metropolitana, México | **Dr. Manuel Marín Sánchez** • Universidad de Sevilla, España | **Dr. Cervando Martínez** • University of Texas at San Antonio, E.U.A. | **Dr. Darío Páez** • Universidad del País Vasco, España | **Dra. María Cristina Puga Espinosa** • Universidad Nacional Autónoma de México | **Dr. Luis Arturo Rivas Tovar** • Instituto Politécnico Nacional, México | **Dr. Aroldo Rodrigues** • University of California at Fresno, E.U.A. | **Dr. José Manuel Valenzuela Arce** • Colegio de la Frontera Norte, México | **Dra. Margarita Velázquez Gutiérrez** • Universidad Nacional Autónoma de México | **Dr. José Manuel Sabucedo Cameselle** • Universidad de Santiago de Compostela, España | **Dr. Alessandro Soares da Silva** • Universidad de São Paulo, Brasil | **Dr. Akexandre Dorna** • Universidad de CAEN, Francia | **Dr. Ismael Vidales Delgado** • Universidad Regiomontana, México | **Dr. José Francisco Zúñiga García** • Universidad de Granada, España | **Dr. Bernardo Jiménez** • Universidad de Guadalajara, México | **Dr. Juan Enrique Marciano Medina** • Universidad de Puerto Rico-Humacao | **Dra. Ursula Oswald** • Universidad Nacional Autónoma de México | **Arq. Carlos Mario Yori** • Universidad Nacional de Colombia | **Arq. Walter Debenedetti** • Universidad de Patrimonio, Colonia, Uruguay | **Dr. Andrés Piqueras** • Universitat Jaume I, Valencia, España | **Dra. Yolanda Troyano Rodríguez** • Universidad de Sevilla, España | **Dra. María Lucero Guzmán Jiménez** • Universidad Nacional Autónoma de México | **Dra. Patricia González Aldea** • Universidad Carlos III de Madrid, España | **Dr. Marcelo Urra** • Revista Latinoamericana de Psicología Social | **Dr. Rubén Ardila** • Universidad Nacional de Colombia | **Dr. Jorge Gissi** • Pontificia Universidad Católica de Chile | **Dr. Julio F. Villegas †** • Universidad Diego Portales, Chile | **Ángel Bonifaz Ezeta †** • Universidad Nacional Autónoma de México

Índice

<u>CAPÍTULO 1</u>	9
La microbiota	
<u>CAPÍTULO 2</u>	21
Factores que condicionan la composición y diversidad de la microbiota en la infancia	
<u>CAPÍTULO 3</u>	33
El papel de la microbiota en la maduración del sistema inmune en la infancia temprana	
<u>CAPÍTULO 4</u>	41
La microbiota y el sistema digestivo	
<u>CAPÍTULO 5</u>	55
La microbiota y enfermedades cardiovasculares	

<u>CAPÍTULO 6</u>	77
La microbiota y el sistema musculoesquelético	
<u>CAPÍTULO 7</u>	89
La microbiota y el sistema neurológico	
<u>CAPÍTULO 8</u>	101
La microbiota y el sistema respiratorio	
<u>CAPÍTULO 9</u>	119
La microbiota y el sistema endocrino	

CAPÍTULO 1

La microbiota

Evelia del Carmen Méndez López¹

Abigail Olvera Avilés²

Definiciones básicas: microbiota y microbioma

La microbiota se define como el conjunto de microorganismos comensales, simbióticos o patógenos que habitan en los organismos multicelulares. Estas comunidades, presentes en diversos entornos, desempeñan un papel crucial en la ecología a través de reacciones metabólicas esenciales. Algunas establecen relaciones íntimas con seres multicelulares, aunque frecuentemente desarrollan una coexistencia simbiótica beneficiosa para ambas partes (Baquero y Nombela, 2012; Mousa et al., 2022a). Asimismo, se asocia con funciones vitales (De Sordi et al., 2019), incluye bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos que están en constante interacción con el cuerpo, desempeñando un papel fundamental en nuestra salud (Fuenmayor-González et al., 2022).

¹Profesora de Horario Libre. Pediatra Neonatóloga. Facultad de Medicina de Tampico “Dr. Alberto Romo Caballero”, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Tampico, Tamaulipas, México. Contacto evelia.mendez@uat.edu.mx

²Médica Cirujana en la Facultad de Medicina “Dr. Alberto Romo Caballero”, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Programa Institucional para el Fortalecimiento de la Investigación y el Posgrado del Pacífico (Programa DELFÍN, “Por una Cultura Científica”). Contacto a2171390009@alumnos.uat.edu.mx

Por otro lado, el microbioma es un concepto más amplio, incluye a los microorganismos presentes en un entorno específico, sus genes y condiciones ambientales. En otras palabras, abarca la composición de la comunidad microbiana, su funcionamiento e interacción con el entorno. Aunque a menudo se utilizan como sinónimos, microbiota y microbioma tienen connotaciones distintas que deben ser comprendidas para evitar confusiones. La primera indica quiénes están presentes, mientras que el segundo revela cómo interactúan y qué funciones desempeñan en conjunto (Baquero y Nombela, 2012; Aggarwal et al., 2022).

El microbioma no tiene una estructura física definida como otros órganos, pero su función y complejidad son comparables, al igual que otros, hereda funciones y enfermedades. Así como un órgano dañado afecta al resto del cuerpo, un microbioma alterado incide en la salud individual y de la comunidad (Del Campo-Moreno et al., 2018). En cada parte del cuerpo, como la piel, las mucosas o el intestino, se encuentran ecosistemas microbianos únicos y complejos, que conviven con las células en una relación de beneficio mutuo, en donde mantienen un diálogo constante con el sistema (Cercenado y Cantón, 2016; Dupont et al., 2020).

Importancia de la microbiota en la salud

Este complejo ecosistema interno actúa como regulador clave de nuestro bienestar. La microbiota es única en cada individuo y puede considerarse una huella digital biológica. La dieta, la genética, el entorno y el estilo de vida, influyen en la diversidad y abundancia de estos microorganismos, creando una comunidad microbiana con interacciones únicas (Álvarez et al., 2018). La salud deriva del equilibrio de una gran diversidad de microorganismos (Álvarez et al., 2021). Sin embargo, cuando ciertos tipos predominan sobre otros, se produce una condición conocida como disbiosis, relacionada con la progresión de muchas enfermedades:

- Enfermedades metabólicas: pueden contribuir a la resistencia a la insulina y al desarrollo de diabetes *mellitus* tipo 2, ya que ciertos microorganismos pueden afectar la forma en que el cuerpo metaboliza los azúcares y las grasas (Nawaz et al., 2024).
- Trastornos gastrointestinales: pueden desencadenar el síndrome del intestino irritable (SII) y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (Cheng et al., 2024).
- Salud mental: puede influir en trastornos del estado de ánimo, como la depresión y la ansiedad, a través del envejecimiento del eje microbiota-intestino-cerebro (Moss, 2024).

La ausencia o abundancia de ciertos microorganismos altera las sustancias que producen, modificando el funcionamiento de los procesos biológicos (Mousa et al., 2022b). Aunque la investigación sobre el microbioma avanza a gran velocidad, aún se desconocen muchos aspectos sobre su función e influencia en la salud. Una mayor inmersión en el microbioma único del individuo mediante tecnología moderna podría contribuir a una medicina personalizada (Mousa et al., 2022b).

Breve historia de la investigación sobre la microbiota

Las comunidades microbianas han sido aprovechadas por diversas civilizaciones durante milenios, mucho antes de que la ciencia moderna las describiera. Como ejemplo, se tiene a la fermentación y el uso de estiércol en la agricultura, que datan del año 6000 a. C. Aunque estas sociedades no comprendían los procesos biológicos subyacentes, estos métodos se basaban en ecosistemas microbianos complejos -microbiomas- (Sidebottom, 2023). A continuación, se presentan los sucesos históricos más significativos en la comprensión de la relación entre los microorganismos y la salud humana (Tabla 1).

Tabla 1. Hitos en la historia de la investigación sobre la microbiota

Año	Investigador	Contribución
1683	Anton Van Leeuwenhoek	Utilizando un microscopio de lente único que él mismo fabricó, observa por primera vez “animálculos” en el tracto gastrointestinal humano, describiendo las bacterias (Sebastián-Domingo y Sánchez-Sánchez, 2018).
1861	Louis Pasteur	El renombrado bacteriólogo francés, identifica bacterias anaerobias en el intestino humano, demostrando la presencia de microorganismos que pueden vivir sin oxígeno (Sebastián-Domingo y Sánchez-Sánchez, 2018).
1885	Theodor Escherich	El pediatra alemán publica <i>The intestinal bacteria of the neonate and breast-fed infant</i> , en el que describió las bacterias predominantes en las heces de bebés sanos, a las que llamó <i>Bacterium coli</i> (más tarde <i>Escherichia coli</i>). Fue la primera vez que se vinculó una bacteria específica con un estado de salud particular (Esquivel, 2024).
1886		Amplía su análisis en <i>The intestinal bacteria of the infant and their relation to the physiology of digestion</i> , aportando evidencia de que la microbiota de un bebé alimentado con leche materna era distinta a la de uno alimentado con leche de vaca. Además, propuso que las bacterias intestinales también podrían proteger al individuo de organismos patógenos (Esquivel, 2024).
1890		Desarrolla la teoría de la autointoxicación, sugiriendo que los desechos metabólicos de las bacterias intestinales podrían causar intoxicación y enfermedades, influyendo en el pensamiento médico de la época sobre la relación entre los microbios y la salud humana (Ribera, 2017).

Año	Investigador	Contribución
1908	Ilya Metchnikov	El científico ucraniano recibe el Premio Nobel por su trabajo en inmunología, sugirió que las bacterias acidolácticas presentes en el intestino podrían tener un efecto positivo en la salud y la longevidad, argumentando que el consumo de productos fermentados podría ayudar a prolongar la vida y mejorar la salud general, sentando las bases para el estudio de probióticos (Gordon, 2008).
1928	Alexander Fleming	Identificó la penicilina, el primer antibiótico, transformando el tratamiento de infecciones bacterianas. También destacó un efecto secundario importante: el uso de antibióticos puede alterar la flora bacteriana natural del cuerpo. Este descubrimiento subrayó la importancia de la microbiota y cómo los tratamientos médicos pueden impactar su equilibrio (Fleming, 1929).

Fuente: elaboración propia con base en autores citados.

A lo largo del siglo XX, se aislaron y caracterizaron microorganismos de diversas partes del cuerpo -cavidades nasales, boca, piel, tracto gastrointestinal y tracto urogenital-, como parte de la microbiota. En el siglo XXI, el concepto de microbioma surgió como una nueva frontera científica. Este término fue acuñado en 2001 por Lederberg y McCray, quienes lo definieron como la comunidad ecológica de microorganismos comensales, simbióticos y patogénicos que comparten nuestro espacio corporal (Hayes y Sahu, 2020). Alrededor de la misma época, Relman y Falkow propusieron un segundo proyecto del genoma humano, que consistiría en un inventario exhaustivo de los genes y genomas microbianos en los sitios principales de colonización microbiana en el cuerpo humano. Relman también sugirió que la caracterización del microbioma se lograría mediante secuenciación aleatoria, clonación de grandes fragmentos y microarrays de alta densidad. Se argumentó que el análisis de la expresión génica del huésped ofrecería perspectivas importantes sobre el papel de la flora endógena en la salud y la enfermedad (Hayes y Sahu, 2020).

En 2007 se lanzó el Proyecto del Microbioma Humano (HMP) para caracterizar las comunidades microbianas en el cuerpo y entender su papel en el bienestar. La reducción en el costo de la secuenciación del genoma completo permitió identificar organismos a partir de muestras sin necesidad de cultivo en el laboratorio. Esta técnica facilitó la comparación de secuencias de ADN de microorganismos de diferentes partes del cuerpo y de distintas personas. Gracias a estos avances, se han caracterizado cerca de 200 especies bacterianas en el microbioma humano (Hayes y Sahu, 2020).

Para 2015, la comunidad científica ya consideraba al microbioma como un órgano funcional debido a su influencia en funciones fisiológicas clave (Del Campo-Moreno et al., 2018). En 2017, las técnicas de metagenómica comenzaron

a aplicarse en medicina personalizada, permitiendo tratamientos basados en la composición individual del microbioma (Halfvarson et al., 2017).

Relevancia actual

La investigación en esta temática ha empleado las nuevas tecnologías para lograr avances significativos en el estudio de cada sistema. Por ejemplo, se ha establecido que afecta la salud mental a través del eje microbiota-intestino-cerebro (MGBA), que es un sistema de comunicación bidireccional entre el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central (Miller, 2021).

Existen múltiples vías directas (por ejemplo, el nervio vago) e indirectas (los ácidos grasos de cadena corta, las citocinas y los aminoácidos clave de la dieta, como el triptófano, la tirosina y la histidina) a través de las cuales la microbiota puede modular el eje intestino-cerebro. Se trata de la vía neuroactiva, que incluye neurotransmisores y metabolitos; la vía inmunitaria (incluidas la citocinas); los ácidos grasos de cadena corta y los metabolitos microbianos; la vía neural (nervio vago, sistema nervioso entérico y nervios espinales); el eje hipotalámico hipofisario suprarrenal; y la vía endocrina (Byrne et al., 2015).

Los microbios pueden sintetizar neurotransmisores (es decir, GABA, noradrenalina y dopamina) localmente en el intestino, tanto en animales como en humanos, lo que constituye una importante vía de comunicación (Clarke et al., 2019). Los metabolitos bacterianos neuroactivos, así como los de la dieta, pueden modular el cerebro y el comportamiento de maneras que aún están dilucidando entre ellas, afectando a las células epiteliales para cambiar función inmunitaria y microglial, que desempeñan un papel fundamental en el envejecimiento y los trastornos neurológicos (Figuras 1 y 2) (Cryan et al., 2019). Sin embargo, aún no se han definido con exactitud las vías de señalización molecular implicadas. Por ejemplo, el trasplante de microbiota fecal de donantes sanos a pacientes con depresión resistente al tratamiento ha mejorado significativamente los síntomas, sugiriendo efectos terapéuticos en la salud mental (Bear et al., 2020).

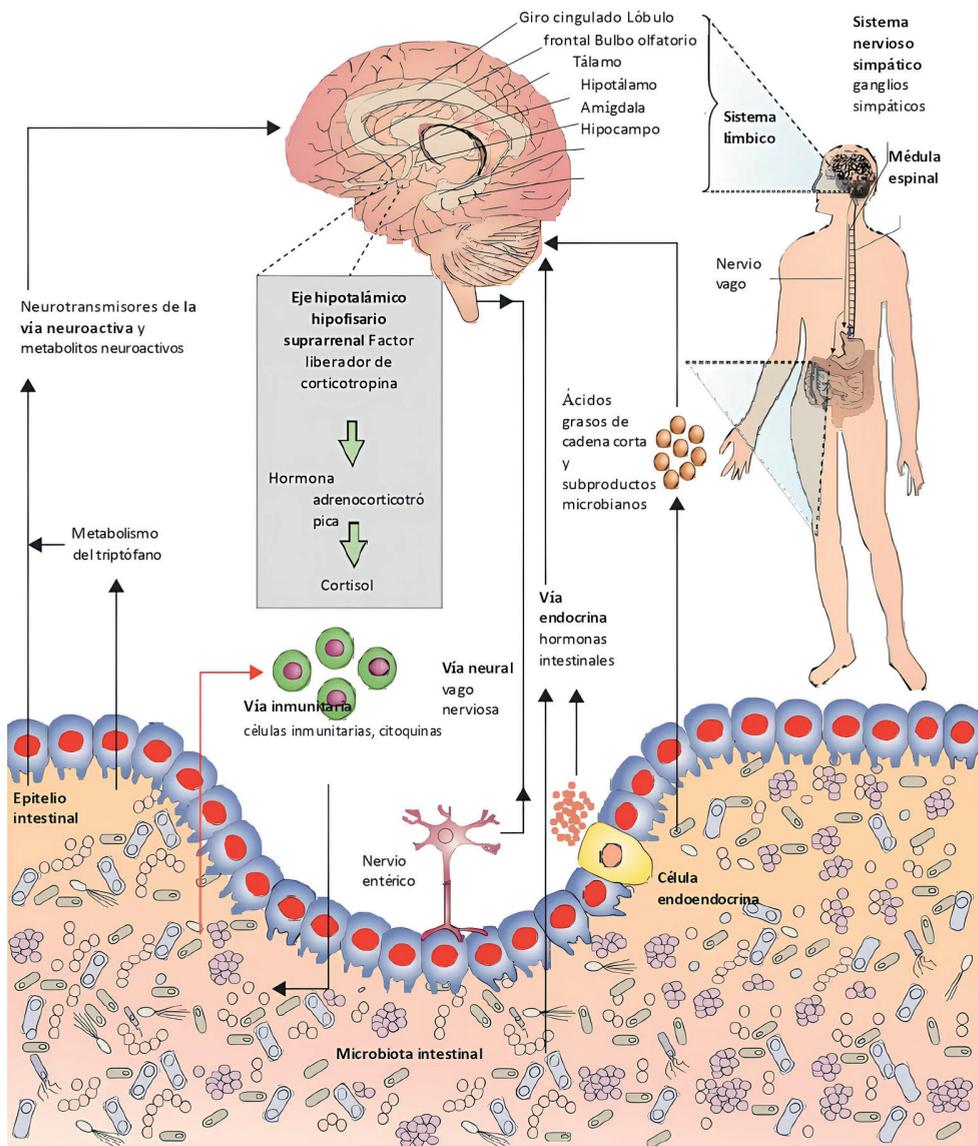


Figura 1. Vías de comunicación entre la microbiota y el cerebro

Nota: la flecha roja indica la estimulación del sistema inmunitario por el contenido luminal, produciendo un efecto negativo (activación inmunitaria del huésped).

Fuente: Cryan et al. (2019).

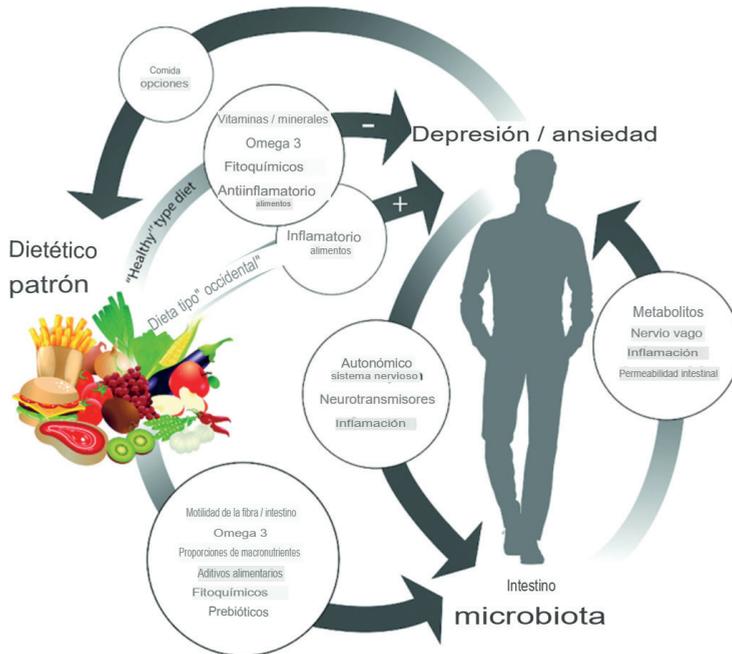


Figura 2. La dieta se ha relacionado con el riesgo de desarrollar depresión y ansiedad

Nota: existen efectos directos de los componentes dietéticos que podrían mediar esta relación, por lo que debe considerarse como una variable clave en la relación dieta-depresión.

Fuente: Bear et al. (2020).

La composición de la microbiota tiene un impacto significativo en el metabolismo y la inflamación, dos factores cruciales en el desarrollo y la progresión de enfermedades metabólicas como la obesidad y la diabetes tipo 2. Por ejemplo, algunas bacterias pueden promover la absorción de grasas y azúcares, afectando la producción de compuestos inflamatorios que incitan procesos de abultamiento crónicos (Zhao et al., 2022). Asimismo, se ha identificado que ciertas especies bacterianas pueden influir en cómo el cuerpo responde a los medicamentos contra el cáncer, afectando tanto la eficacia del tratamiento como la aparición de efectos secundarios (Gopalakrishnan et al., 2020). También se han desarrollado investigaciones sobre su asociación con enfermedades autoinmunes, afectando la regulación de la respuesta inmune y la inflamación crónica (Lee y Mazmanian, 2023).

La personalización de terapias basadas en el microbioma constituye un enfoque innovador en la medicina actual. Se están llevando a cabo experimentos preclínicos como la modificación de la microbiota a través de probióticos o trasplantes fecales. Estas aplicaciones clínicas actuales y futuras tienen el potencial

de transformar el manejo de enfermedades relacionadas con la disbiosis, ofreciendo tratamientos más efectivos y personalizados.

Conclusión

La microbiota es fundamental en la autonomía humana. Este ecosistema, único en cada individuo, cumple con una función en cada sistema, por lo que influye en múltiples aspectos de la salud. Así, se trata de un órgano funcional que, aunque intangible, influye en diversos procesos biológicos, desde la digestión hasta el sistema inmunológico, que se hereda y evoluciona a lo largo de la vida. En suma, la disbiosis se vincula a diversas enfermedades.

La historia de la comprensión de la microbiota se remonta a siglos atrás. Desde las observaciones iniciales de Leeuwenhoek hasta los proyectos de secuenciación masiva del siglo XXI. El interés por estos diminutos habitantes del cuerpo humano ha evolucionado significativamente. Inicialmente, los microorganismos eran vistos como agentes causantes de enfermedades; sin embargo, se hizo evidente que la mayoría de las bacterias que habitan el cuerpo son beneficiosas y desempeñan un papel crucial en la salud.

Pioneros como Pasteur y Escherich sentaron las bases para la microbiología moderna, estableciendo una conexión entre la microbiota intestinal y la salud. Sus investigaciones revelaron que la diversidad de microorganismos en el intestino influye en la digestión y la protección contra patógenos. A lo largo del siglo XX, científicos de diversas disciplinas profundizaron en el conocimiento sobre su composición y función.

El siglo XXI ha sido testigo de una revolución en el estudio de los microorganismos. El Proyecto del Microbioma Humano, junto con los avances en las tecnologías de secuenciación, ha permitido caracterizar en detalle las comunidades microbianas que habitan el cuerpo. La medicina personalizada, que utiliza la información del microbioma individual para diseñar tratamientos específicos, representa una nueva frontera en la atención médica.

En las últimas décadas, los avances tecnológicos han permitido explorar con mayor profundidad los complejos ecosistemas microbianos que habitan el cuerpo. Estos hallazgos subrayan la importancia de la microbiota en la salud mental y en las enfermedades crónicas. El conocimiento sobre estos ecosistemas microbianos internos abre nuevas puertas para el desarrollo de terapias innovadoras y la prevención de enfermedades. El microbioma, una vez considerado un simple conjunto de microorganismos, se revela como un componente fundamental de la biología y la preservación de la salud.

Referencias

- Aggarwal, N., Kitano, S., Ru, G., Kittelmann, S., Hwang, I. Y. y Chang, M. W. (2022). Microbiome and Human Health: Current Understanding, Engineering, and Enabling Technologies. *Chemical Reviews*, 123(1), 31-72. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.2c00431>
- Álvarez Calatayud, G., Guarner, F., Requena, T. y Marcos, A. (2018). Dieta y microbiota. Impacto en la salud. *Nutrición Hospitalaria*, 35(spe6), 11-15. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.2280>
- Álvarez, J., Fernández, M., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J. M., Saenz, M. y Sanz, Y. (2021). Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*, 44(7), 519-535. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
- Baquero, F. y Nombela, C. (2012). The microbiome as a human organ. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(Suppl4), 2-4. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03916.x>
- Bear, T. L., Dalziel, J. E., Coad, J., Roy, N. C., Butts, C. A. y Gopal, P. K. (2020). The Role of the Gut Microbiota in Dietary Interventions for Depression and Anxiety. *Advances in Nutrition*, 11(4), 890-907. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa016>
- Byrne, C. S., Chambers, E. S., Morrison, D. J. y Frost, G. (2015). The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. *International Journal of Obesity*, 39(9), 1331-1338. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.84>
- Cercenado, E. y Cantón, R. (Eds.). (2016). *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia59mod.pdf>
- Cheng, X., Ren, C., Mei, X., Jiang, Y. y Zhou, Y. (2024). Gut microbiota and irritable bowel syndrome: status and prospect. *Frontiers in Medicine*, 11, 1429133 <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1429133>
- Clarke, G., Sandhu, K. V., Griffin, B. T., Dinan, T. G., Cryan, J. F. y Hyland, N. P. (2019). Gut Reactions: Breaking Down Xenobiotic-Microbiome Interactions *Pharmacological Reviews*, 71(2), 198-224. <https://doi.org/10.1124/pr.118.015768>
- Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Sandhu, K., Peterson, V. y Dinan, T. G. (2019). The gut microbiome in neurological disorders. *The Lancet Neurology*, 19(2), 179-194. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30356-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30356-4)
- De Sordi, L., Lourenço, M. y Debarbieux, L. (2019). The battle within: Interactions of bacteriophages and bacteria in the gastrointestinal tract. *Cell Host & Microbe*, 25(2), 210-218. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.018>
- Del Campo-Moreno, R., Alarcón-Cavero, T., D'Auria, G., Delgado-Palacio, S. y Ferrer-Martínez, M. (2018). Microbiota and Human Health: characterization techniques

- and transference. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (English Ed.)*, 36(4), 241-245. doi: 10.1016/j.eimc.2017.02.007.
- Dupont, H. L., Jiang, Z. D., Dupont, A. W. y Utay, N. S. (2020). The Intestinal microbiome in human health and disease. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 131, 178-197. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7358474/>
- Esquivel, M. G. (2024). Dr. Theodor Escherich: contribución al estudio de la microbiota intestinal de población pediátrica. *Imbiomed Rednutrición*, 15(1), 1185-1186. <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=118742>
- Fleming A. (2001). On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. 1929. *Bulletin of the World Health Organization*, 79(8), 780-790. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11545337/>
- Fuenmayor-González, L., Fajardo-Loaiza, T., Rivadeneira-Dueñas, J. y Arévalo-Mancheno, J. (2022). Microbiota, probióticos y el comportamiento humano. *Vive. Revista de Investigación en Salud*, 5(13), 75-86. <https://doi.org/10.33996/revistavive.v5i13.1132>
- Gopalakrishnan, V., Helmink, B. A., Spencer, C. N., Reuben, A. y Wargo, J. A. (2018). The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell*, 33(4), 570-580. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.015>
- Gordon S. (2008). Elie Metchnikoff: Father of natural immunity. *European Journal of Immunology*, 38(12), 3257-3264. <https://doi.org/10.1002/eji.200838855>
- Halfvarson, J., Brislawn, C. J., Lamendella, R., Vázquez-Baeza, Y., Walters, W. A., Bramer, L. M. et al. (2017). Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Nature Microbiology*, 2, 17004. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.4>
- Hayes, W. y Sahu, S. (2020). The Human Microbiome: History and Future. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 23, 404-411. <https://doi.org/10.18433/jpps31525>
- Lee, Y. K. y Mazmanian, S. K. (2023). Microbiota and autoimmune diseases: A review. *Cellular Immunology*, 378, 104144. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2022.104144>
- Miller, A. H. (2021). The microbiota-gut-brain axis and its role in mood disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 135, 98-105. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.01.014>
- Moss, A. (2024). The microbiota behind the mental health epidemic. *Proceedings of London International Conferences*, (11), abs1. <https://doi.org/10.31039/plic.2024.11.252>
- Mousa, W. K., Chehadeh, F. y Husband, S. (2022a). Microbial dysbiosis in the gut drives systemic autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, 13, 1-16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.906258>
- _____. (2022b). Recent Advances in Understanding the Structure and Function of the Human Microbiome. *Frontiers in Microbiology*, 13, 1-22. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.825338>
- Nawaz, A., Zafar, S., Shahzadi, M., Sharif, M., Saeeda, U., Khalid, N. A. et al. (2024). Correlation Between Gut Microbiota and Chronic Metabolic Diseases. En N.

- Mishra, S. Ashique, B. H. Jaswanth, A. Farid y A. Garg. (Eds.), *Role of Flavonoids in Chronic Metabolic Diseases: From Bench to Clinic* (pp. 161-188). Wiley Online Library. <https://doi.org/10.1002/9781394238071.ch5>
- Ribera, J. M. (2017). Centenario de Elie Metchnikoff (1845-1916). *Educación Médica*, 18(2), 136-143. <https://doi.org/10.1016/j.edumed.2016.11.009>
- Sebastián, J. J. y Sánchez, C. (2018). De la flora intestinal al microbioma. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 110(1), 51-56. <https://doi.org/10.17235/reed.2017.4947/2017>
- Sidebottom A. M. (2023). A Brief History of Microbial Study and Techniques for Exploring the Gastrointestinal Microbiome. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 36(2), 98-104. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1760678>
- Zhao, L., Zhang, F., Ding, X., Wang, Y. y Xu, J. (2022). Gut microbiota modulates the response to dietary interventions in metabolic diseases. *Nature Reviews Endocrinology*, 18(6), 349-363. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00666-4>

CAPÍTULO 2

Factores que condicionan la composición y diversidad de la microbiota en la infancia

Evelia del Carmen Méndez López¹

Abigail Olvera Avilés²

Brandon Alejandro Hernández Hernández²

Introducción

El estudio del microbioma humano ha ganado importancia en los últimos años, debido a su papel en la salud del huésped (Garza-Velasco et al., 2021). En las primeras etapas de la vida, el microbioma es dinámico, estimula el desarrollo del metabolismo de los nutrientes y desarrolla los sistemas inmunológico, neurológico e intestinal (Martínez et al., 2023). El tracto gastrointestinal (TGI) es el sitio anatómico más densamente poblado, formando un *microecosistema*. Asimismo, es fundamental caracterizar el microbioma (Kumbhare et al., 2019).

La formación de este ecosistema comienza en la vida intrauterina, donde la dieta, la salud de la madre, el microbioma de la vagina y la placenta influyen en el microbioma del producto. Algunas líneas de evidencia muestran que la colonización

¹Profesora de Horario Libre. Pediatra Neonatóloga. Facultad de Medicina de Tampico “Dr. Alberto Romo Caballero”, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Tampico, Tamaulipas, México. Contacto: evelia.mendez@uat.edu.mx

²Médica Cirujana en la Facultad de Medicina “Dr. Alberto Romo Caballero”, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Programa Institucional para el Fortalecimiento de la Investigación y el Posgrado del Pacífico (Programa DELFÍN, “Por una Cultura Científica”). Contacto: a2171390009@alumnos.uat.edu.mx y a2203310050@alumnos.uat.edu.mx

puede verse influenciada por bacterias comensales maternas que se encuentran en varias partes del cuerpo de la madre, como el canal de parto, la piel y el intestino (Tochitani, 2021).

Tras el nacimiento, la colonización microbiana puede verse afectada por la genética, el entorno, los estilos de vida y el uso de terapia antimicrobiana (Pinto et al., 2021). Aunque el ensamblaje del microbiota en el intestino infantil no es determinista, existe una direccionalidad general de la sucesión microbiana impulsada por la nutrición en las primeras etapas de la vida, específicamente la leche materna humana (Kumar et al., 2020). El destete marca un hito crucial, ya que el consumo de alimentos sólidos transforma el microbiota, acercándolo al de un adulto, hasta establecerse entre los 2 y 3 años (Tochitani, 2021). Una comunidad microbiana saludable es esencial para mantener el bienestar, mientras que una disbiótica puede alterar las funciones biológicas del huésped (Kumbhare et al., 2019).

Genotipo

Las interacciones genéticas del huésped modifican la composición microbiana de manera compleja. Además de los factores ambientales, la genética es determinante en la configuración del microbioma, lo que hace que su observación sea desafiante. Numerosos estudios han demostrado la influencia de la genética en la composición microbiana, destacando el vínculo entre la ausencia del gen FUT2 y la alteración en la composición intestinal. El gen FUT2 codifica la enzima alfa-1,2-glucosiltransferasa, responsable de la expresión de antígenos del grupo sanguíneo histo ABO en las superficies mucosas (Kumbhare et al., 2019). Esta enzima es crucial en la modulación de la microbiota; su ausencia se ha asociado con un mayor riesgo de trastornos inflamatorios como la enfermedad celiaca y de Crohn (Rühlemann et al., 2021).

Los individuos que portan uno o ambos alelos se conocen como “secretores”, mientras que aquellos que poseen mutaciones sin la enzima se conocen como “no secretores”; estos presentan una mayor desventaja al ser más propensos a trastornos inflamatorios como la enfermedad celiaca y Crohn. Imhann et al. (2016) identificaron variaciones genómicas funcionales relacionadas con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en los genes NOD2, CARD9, ATG16L1, IRGM y FUT2. Estos regulan la respuesta inmunitaria y la homeostasis. Por ejemplo, NOD2 está asociado con la detección de patógenos bacterianos, mientras que ATG16L1 es crucial para la autofagia celular. El análisis reveló que en controles sanos un mayor riesgo genético de EII se asoció con una disminución en el género *Roseburia* del filo *Firmicutes* (10-0049) (Kumbhare et al., 2019).

Factores maternos

Índice de masa corporal (IMC)

En madres con un IMC elevado (sobrepeso u obesidad), se ha observado una alteración en la diversidad y la composición de su microbiota. Esta desempeña un rol importante al desencadenar inflamación metabólica, resistencia a la insulina, DM2 y cognición alterada (Uberos, 2020).

Un estado de cognición alterado se da por una fase de inflamación crónica de bajo grado, pero que tiene la capacidad de dañar neuronas. A su vez, en las gestantes obesas se ha observado una reducción del 50 % en *Bacteroides*, comparado con controles no obesos con igual dieta. De hecho, una concentración reducida de *Bifidobacterium* y *Bacteroides*; y un mayor número de *Staphylococcus* y enterobacterias, se observaron en las gestantes con sobrepeso (Márquez-Ibarra et al., 2023). Esta alteración es relevante porque el incremento de enterobacterias se asocia con niveles elevados de transferrina y ferritina, mientras que el aumento de *Bacteroides* está relacionado con lipoproteínas de alta densidad (HDL) (Uberos, 2020).

Dieta materna

La dieta es fundamental en el manejo de diversas enfermedades y es la primera línea de tratamiento para afecciones crónicas. Los alimentos ingeridos pueden alterar o condicionar la simbiosis entre microbiota y huésped. Por ejemplo, el consumo excesivo o insuficiente de grasas puede modificar el enterotipo (Márquez-Ibarra et al., 2023).

Las diferencias dietéticas entre distintas poblaciones podrían explicar la variabilidad taxonómica del ecosistema microbiano intestinal. En regiones desarrolladas, como Estados Unidos o Europa, el consumo de una dieta rica en grasas saturadas y proteína animal ocasiona el aumento de *Bacteroidetes*, ocasionando una disminución del metabolismo de polisacáridos complejos que contienen los vegetales, mientras que, en regiones agrícolas o sociedades vegetarianas, el enterotipo predominante es la *Prevotella* (Álvarez et al., 2021).

Una dieta rica en grasas saturadas incrementa la inflamación y la permeabilidad del intestino, lo que se asocia con una disminución de *Bifidobacterias* y un aumento de *Bacteroides*. En contraste, si se incluye fibra -oligosacáridos como la inulina y los fructooligosacáridos-, se promueve el crecimiento de *Lactobacillus* y *Bifidobacterias*, mientras reduce *Bacteroides* y *Clostridium*. Por otro lado, una alta ingesta de proteína animal y un bajo consumo de fibra favorecen microorganismos tolerantes a sales biliares, disminuyendo las especies que metabolizan carbohidratos complejos, lo que evidencia el impacto clave de la dieta en la microbiota (Cryan et al., 2019).

Exposición a antibióticos

Durante el embarazo suelen emplearse antibióticos para tratar infecciones virales, urinarias, gastrointestinales y vaginosis bacteriana, sobre todo durante el periodo de intraparto/periparto. Sin embargo, estos pueden afectar el desarrollo del microbiota en las primeras etapas de la vida, retrasando la colonización de las bifidobacterias y reduciendo la diversidad microbiana (González-Rodríguez et al., 2023). Ahora bien, el antibiótico -dependiendo de su espectro- puede arrasarse con los microorganismos en tan solo dos semanas, lo que aumenta el riesgo de disbiosis y enfermedades asociadas (Ramírez et al., 2020).

La utilización de antibióticos intraparto se realiza de forma rutinaria en todas las gestantes portadoras de estreptococo del grupo B, esto en una situación de profilaxis antibiótica intraparto. Al margen de las repercusiones sobre la flora bacteriana y el microbioma del recién nacido, es evidente la disminución de la mortalidad por sepsis neonatal de transmisión vertical debido al estreptococo del grupo B (Fishbein et al., 2023). El cambio que se produce de la microbiota depende del espectro antimicrobiano, por lo que la restauración del equilibrio bacteriano está influenciada por el rango de actividad del antibiótico (González-Rodríguez et al., 2023).

Infecciones previas

La salud materna durante el embarazo es crucial en el desarrollo fetal, ya que las madres transfieren metabolitos y microbios a sus hijos a través de diversas etapas, desde la vida intrauterina hasta la lactancia. Factores como el sobrepeso y la diabetes *mellitus* gestacional (DMG) son cruciales en el desarrollo de infecciones, ya que esta última se relaciona con la inflamación de la placenta alterando el microbioma, lo que se asocia con infecciones vaginales ascendentes o bacterias comensales orales. Los hijos de madres con DMG tienen un mayor riesgo de desarrollar sensibilización a alérgenos y dermatitis atópica (Kumbhare et al., 2019).

Además, un metaanálisis ha evidenciado que la vaginosis bacteriana causada por la alteración en la composición bacteriana, duplica el riesgo de parto prematuro y aumenta las posibilidades de abortos e infecciones. Asimismo, estudios poblacionales indican que las mujeres con niveles inadecuados de glucosa en sangre tienen mayor predisposición a infecciones por candidiasis vulvovaginal en comparación con aquellas con niveles controlados de glucosa (Kumbhare et al., 2019).

Toxicomanías

Un factor menos investigado es el consumo de alcohol durante el embarazo y su impacto adverso en el desarrollo del microbioma fecal. El consumo de alcohol durante la gestación se ha vinculado con varios trastornos, incluyendo complicaciones en el parto y nacimientos prematuros. El alcohol altera la composición del microbiota, incluso durante el embarazo, con cambios específicos en ciertos géneros bacterianos, como un aumento de *Phascolarctobacterium*, *Blautia* y *Megamonas*; y una disminución de *Faecalibacterium*. Lo anterior puede influir en la colonización inicial del intestino del bebé, aumentando su susceptibilidad a infecciones y enfermedades en etapas posteriores de la vida (Wang et al., 2021).

Transmisión vertical de la microbiota

En este mecanismo, la microbiota materna heredada por la descendencia es la fuente más importante. Sabiendo esto, los microbios y metabolitos que se van a transferir hacia la madre van a tener un impacto importante en el feto, aunado al modo de parto, que funge como un factor ambiental que va a afectar la transmisión vertical de bacterias y colonización en las primeras etapas de la vida (Tochitani, 2021).

Parto

La piel, el intestino y las cavidades bucales de los bebés que nacen por la vagina se enriquecen inicialmente con lactobacilo, que es característico de la microbiota vaginal materna (Tochitani, 2021). El bebé entra en contacto con la vagina y con el intestino de la madre, lo que influye en la colonización inicial de su intestino y, en menor grado, un componente del entorno circundante (Sánchez, 2024). Por ejemplo, las líneas bacterianas basadas en *Firmicutes* y *Actinobacteria* son transmitidas al recién nacido de manera importante. La siembra de microorganismos más significativa es posterior a la rotura del saco amniótico, seguido del paso por el canal vaginal. Mediante el parto vaginal, el recién nacido adquiere un microbiota más abundante en bifidobacterias, firmicutes y lactobacilos, pero el tiempo que tarda en colonizarse es una ventana de riesgo y factor para la colonización del *Clostridium*. Estos recién nacidos exhiben taxones bacterianos compuestos de varios géneros, incluidos *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Escherichia*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus spp.* (Kumbhare et al., 2019).

Cesárea

El nacimiento por cesárea es más frecuente que el parto por vía vaginal, duplicándose en años recientes. Estos neonatos tienen una gran discrepancia de aquellos que nacen por vía vaginal, dado que su primer contacto es con estructuras que no benefician la microbiota, aunque esta puede enriquecerse con el contacto de la piel de la madre y, en menor medida, con el entorno nosocomial. En los neonatos de parto por cesárea con un contenido más bajo de lipopolisacáridos, a consecuencia de la menor carga de bacterias gramnegativas, el potencial inmunoestimulador del microbioma intestinal es más bajo (Uberos, 2020).

Al tener un microbioma menos diverso, hay mayor propensión a padecer enfermedades y alergias, lo que se relaciona con el número creciente de cesáreas en el mundo. En los nacidos por cesárea se identifican bacterias que se asemejan más a la microbiota cutánea de la madre, como *Staphylococcus*. Aun así, en la composición general, se ha observado escasez en cantidad y diversidad, sobre todo en bifidobacterias. Esto repercute de manera directa en el desarrollo del sistema inmune (Cryan et al., 2019).

Transmisión horizontal de la microbiota

Tamaño de la familia

La microbiota del hogar, que incluye superficies, personas y mascotas, introduce microbios que colonizan el cuerpo del recién nacido. Los bebés con hermanos mayores cuentan con más bifidobacterias y menos anaerobios en relación con los que no cuentan con ellos. Los lactantes menores de cuatro meses que viven rodeados de mascotas (gatos) poseen en mayor medida *Peptostreptococcaceae* y una menor población de bifidobacterias, a diferencia de los que vivían sin ellas (Fernández-Becerra et al., 2023).

Lactancia materna

La leche materna humana (LMH) es un fluido fisiológico complejo y la fuente óptima de nutrición posnatal. Contribuye a una colonización microbiana saludable, gracias a sus factores antimicrobianos y su papel en el desarrollo del sistema inmunológico. La LMH contiene bacterias que pueden afectar el establecimiento de la microbiota neonatal: lactobacilos, estafilococos, enterococos y bifidobacterias, que van desde 10¹-10⁷ unidades formadoras de colonias/mL (Tochitani, 2021). La LMH se compone de oligosacáridos que inhiben la adhesión de patógenos a las superficies de la mucosa y actúan como antimicrobianos. El calostro, secretado por la glándula mamaria unos días antes y después del parto, contiene de 20 a 25 g/l de HMO. A medida que pasan los días posparto, las concentraciones de HMO

disminuyen de 5 a 20 g/l. La LMH de mujeres que dan a luz a bebés prematuros tiene concentraciones de HMO más altas que las madres que dan a luz en término (Sánchez, 2024).

El análisis de muestras, mediante técnicas de cultivo, ha revelado un predominio de *Lactobacillus gasseri* y *fermentum*, que tienen la capacidad de inhibir el crecimiento de organismos potencialmente patógenos en el tracto gastrointestinal, al producir acetato y lactato a partir del metabolismo de los azúcares ingeridos. Además, actúan como fuente de bifidobacterias en el intestino de los lactantes al estimular las células T reguladoras, que fortalecen la resistencia a microorganismos patógenos (González-Rodríguez et al., 2023).

Los filos bacterianos habitualmente presentes en la LMH son *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria*. Los gérmenes intestinales a los que la madre lactante ha desarrollado tolerancia pueden ser transportados por vía linfática a la glándula mamaria, modulando la microbiota del infante. Este proceso de translocación se ve facilitado por factores fisiológicos y hormonales durante el final del embarazo, así como el aumento de la permeabilidad del revestimiento epitelial del intestino (Uberos, 2020).

Es posible que algunas bacterias en la LMH provengan de la transferencia de la piel y la boca que ingresan a los conductos mamarios durante la succión en un proceso llamado flujo retrógrado. Los factores que modifican la LMH son: peso materno, modo de parto, antibióticos y quimioterapia, etapa de lactancia e incluso la ubicación geográfica (González-Rodríguez et al., 2023).

El bacterioma ductal mamario se ha descrito analizando el líquido aspirado del pezón (NAF). Este se secreta regularmente por las células epiteliales de los conductos mamarios que se pueden recolectar de forma no invasiva y refleja la interacción microbiana entre los compartimientos del medio mamario (González-Rodríguez et al., 2023).

Sanitización del ambiente

La hipótesis de la higiene, propuesta por David P. Strachan, sugiere que la falta de exposición a gérmenes e infecciones, con un ambiente extremadamente limpio durante la primera infancia, puede no ser capaz de desafiar al sistema inmunológico lo suficiente como para estar preparado para futuras infecciones. Este desarrollo inadecuado puede amenazar la salud de los niños al elevar el riesgo de alergias y otras hipersensibilidades inmunes (Kumbhare et al., 2019).

Uso de antibióticos

La administración directa de antibióticos a recién nacidos o indirecta a través de la circulación fetoplacentaria tiene efectos generalizados en la composición de la microbiota y se asocia con resultados neurológicos adversos como alergias, atopias, y resultados de salud metabólica como la obesidad. La administración de antibióticos a recién nacidos a término condujo a un aumento relativo de proteobacterias fecales y una disminución de actinobacterias, particularmente bifidobacterias, que representa una desviación del desarrollo normal de la microbiota (Fernández-Becerra et al., 2023). Los estudios longitudinales durante los primeros años de vida revelaron que los niños que recibieron antibióticos presentan una menor diversidad tanto en especies como en cepas. El proceso de restauración del equilibrio bacteriano interespecie tras la antibioterapia está influido por el espectro del antibiótico en cuestión (Uberos, 2020).

Dieta

La transición de la leche materna a los alimentos sólidos introduce carbohidratos no digeribles, proteínas animales y grasas en la dieta del lactante. Estos nuevos componentes proporcionan sustratos adicionales que favorecen la supervivencia y crecimiento de especies bacterianas que no estaban presentes. Así, la microbiota del bebé evoluciona hacia una más similar a la de un adulto, influyendo en su nutrición y en su salud futura (Quishpe, 2018).

El infante también experimenta cambios funcionales al estar expuesto a estos primeros sustratos metabólicos. Su intestino adquiere genes funcionales, especialmente aquellos relacionados con el metabolismo de carbohidratos y piruvatos, similares a los presentes en el intestino adulto. Esto facilita la obtención de energía a partir de estos sustratos. Se ha observado que, en bebés alimentados previamente con leche materna, la introducción de alimentos sólidos condujo a un incremento de especies bacterianas como *Eggerthella*, *Blautia*, *Neisseria*, *Peptostreptococaceae* y *Bacteroidetes*; y después del destete dio lugar a una abundancia de *Lactobacillus* y *Ruminococaceae* (Quishpe, 2018).

Por otro lado, los lactantes de leche de fórmula como aquellos que se alimentaban de manera mixta (leche materna + leche de fórmula) tuvieron aumentos importantes en *Actinobacteria* de especies como *Bifidobacterium*, *Ruminococaceae* y *Blautia* durante la introducción de sólidos; además presentaron mayores tasas de *Faecalibacterium*, *Eubacterium* y *Blautia* después del destete, en comparación con los bebés que habían sido amamantados solo con leche materna (Quishpe, 2018).

La introducción de alimentos sólidos se ha asociado con un aumento en la diversidad alfa, lo que indica una transición hacia una comunidad microbiana

intestinal más compleja, con incremento en los filos bacterianos *Bacteroides* (*Bacteroidetes*) y *Firmicutes*; especies como *Clostridium leptum*, *Clostridium coccoides*, *Eubacterium halli* y *Roseburia*; filos productores de butirato; la disminución de *Bifidobacterias*, *Lactobacillus*, *Enterobacterias* y algunas especies de *Crostridium* como *C. Difficile* y *C. Perfringens* (Quishpe, 2018).

Interacción de los factores

A lo largo de este capítulo, se han analizado los factores que influyen en el desarrollo de la microbiota. A continuación, en la Tabla 1 se resume la interacción entre ellos.

Tabla 1. Interacción de factores

Factores	Descripción	Interacción
Genéticos	Base biológica heredada que influye en el desarrollo.	Pueden ser modificados por factores ambientales y maternos, aumentando el riesgo de trastornos inflamatorios.
Maternos	Salud y comportamientos de la madre durante el embarazo.	Influye en el desarrollo fetal y puede influir en la predisposición genética.
Transmisión vertical	Microbiota heredada de la madre a través del parto.	Determina la colonización inicial del neonato, con diferencias entre el parto vaginal y cesárea.
Ambientales	Condiciones externas que afectan la salud, como la contaminación y nutrición.	Alteran la diversidad y composición microbiana, influyendo en la salud y desarrollo del sistema inmune a lo largo de la vida.
Transmisión horizontal	Interacción entre individuos de la misma generación que comparten características, como los familiares y mascotas.	Introduce una variedad de microbios que colonizan el cuerpo del neonato, aumentando la diversidad y estabilidad.

Conclusión

El microbioma humano es una comunidad microbiana que desempeña un papel crucial en la salud y el bienestar del huésped. Su caracterización es fundamental para entender la relación entre la microbiota y las diversas enfermedades. El tracto gastrointestinal (TGI) alberga el microbioma, que se configura como un “mini ecosistema” densamente poblado. Desde la vida intrauterina, se ve influenciado por la dieta materna, la salud de la madre, el microbioma vaginal y placentario. Estos factores pueden modificar el microbioma del recién nacido; su colonización inicial puede estar afectada por bacterias comensales maternas presentes en el canal de parto, la piel y el intestino. Tras el nacimiento, su composición puede cambiar debido a la genética, el entorno, los estilos de vida y el uso de terapia antimicrobiana.

El ensamblaje del microbioma en los primeros años de vida no sigue un patrón determinista estricto, pero se observa una direccionalidad general hacia una composición más similar a la de un adulto. La transición del consumo de LMH a alimentos sólidos durante el destete marca un cambio significativo en el microbioma de los dos a tres años siguientes al nacimiento, que gradualmente se asemeja al de un adulto. Esta adaptación microbiana es esencial para el desarrollo de una microbiota saludable.

En cuanto a los factores genéticos, la interacción entre el genotipo del huésped y la composición microbiana es compleja. Ahora bien, el índice de masa corporal (IMC) y la dieta materna impactan en el microbioma. Las madres con sobrepeso u obesidad pueden experimentar alteraciones en la diversidad y composición de su microbiota, lo que puede afectar la salud metabólica y cognitiva, así como la del recién nacido. La dieta materna, por su parte, puede modificarlo, con patrones alimentarios específicos que influyen en la composición microbiana. Las grasas saturadas pueden promover la proliferación de ciertas bacterias, mientras que una dieta alta en fibra puede fomentar el crecimiento de especies beneficiosas como *Lactobacillus* y bifidobacterias.

El uso de antibióticos durante el embarazo también puede alterar el microbioma del recién nacido. Los medicamentos pueden afectar la colonización de bifidobacterias y alterar el equilibrio microbiano del intestino. Su impacto puede variar dependiendo del espectro utilizado, y la restauración del equilibrio bacteriano posterior a la terapia puede ser influenciada por este. Las infecciones maternas, como la vaginosis bacteriana, pueden aumentar el riesgo de parto prematuro y de infecciones en el recién nacido. El consumo de alcohol durante el embarazo está vinculado a trastornos en el microbioma y puede aumentar la susceptibilidad a infecciones y enfermedades en etapas posteriores de la vida.

La transmisión vertical de la microbiota, a través del parto y la lactancia, es otra forma crucial en la que el microbioma del recién nacido se establece. La leche materna, rica en bacterias vivas y oligosacáridos beneficiosos, contribuye a la colonización microbiana del recién nacido y al desarrollo de un sistema inmunológico saludable.

Finalmente, el entorno y las prácticas de higiene también juegan un papel en la formación del microbioma. Además, el tamaño de la familia, el contacto con mascotas y las prácticas de lactancia materna pueden influir en la diversidad y composición del microbioma del bebé.

Referencias

- Álvarez, J., Real, J. M., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J. M., De Pípaon, M. S. et al. (2021). Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*, 44(7), 519-535. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
- Brooks, B., Olm, M. R., Firek, B. A., Baker, R., Geller-McGrath, D., Reimer, S. R. et al. (2018). The developing premature infant gut microbiome is a major factor shaping the microbiome of neonatal intensive care unit rooms. *Microbiome*, 6(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0493-5>
- Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C. S., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F., Boehme, M. et al. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews*, 99(4), 1877-2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- Fernández-Becerra, F. J., Miranda-García, L. y Briseño-Sahagun, P. (2023). El papel de la microbiota en el desarrollo neurológico de prematuros. *Revista Médica de la UAS*, 13(4), 440-452. <https://doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v13.n4.011>
- Fishbein, S. R., Mahmud, B. y Dantas, G. (2023). Antibiotic perturbations to the gut microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 21, 772-788. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00933-y>
- Garza-Velasco, R., Garza-Manero, S. y Perea-Mejía, L. (2021). Microbiota intestinal: aliada fundamental del organismo humano. *Educación Química*, 32(1), 10-19. <https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2021.1.75734>
- González-Rodríguez, R., Jiménez-Escobar, I. y Gutiérrez-Castrellón, P. (2023). Microbiota de la leche humana y su impacto en la salud humana. *Gaceta Médica de México*, 156(Supl 3), S58-S66. <https://doi.org/10.24875/gmm.m20000439>
- Imhann, F., Vich Vila, A., Bonder, M., Fu, J., Gevers, D., Visschedijk, M. et al. (2018). Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. *BMJ Journals. Gut*, 67(1), 108-119. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312135>
- Kumar, H., Collado, M., Wopereis, H., Salminen, S., Knol, J. y Roeselers, G. (2020). The Bifidogenic Effect Revisited-Ecology and Health Perspectives of Bifidobacterial Colonization in Early Life. *Microorganisms*, 8(12), 1855-1855. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8121855>
- Kumbhare, S. V., Patangia, D. V., Patil, R. H., Shouche, Y. S. y Patil, N. P. (2019). Factors influencing the gut microbiome in children: from infancy to childhood. *Journal of Biosciences*, 44(2), 49. <https://doi.org/10.1007/s12038-019-9860-z>
- Márquez, A., Mariscal, B., González, A. y Valbuena, E. (2023). Cambios en la microbiota durante el embarazo: revisión narrativa *Ginecología y Obstetricia de México*, 91(7), 499-515. <https://doi.org/10.24245/gom.v9i7.8684>

- Martínez, J., Ormaza, B. y Pucha, K. (2023). Relación de la microbiota intestinal con enfermedades autoinmunes. *Vive. Revista de Investigación en Salud*, 6(16), 142-153. <https://doi.org/10.33996/revistavive.v6i16.213>
- Pinto, G. D., Arial, L. F., Barreto, D. S., Henriques, B. D., Cardoso, M. R. y Dos Passos, C. M. (2021). Acquisition of microbiota according to the type of birth: an integrative review. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 29, e3446. <https://doi.org/10.1590/1518.8345.4466.3446>
- Quishpe, P. (2018). *Efectos de la nutrición en el desarrollo de la microbiota intestinal en la infancia* [Trabajo de grado, Universitat de les Illes Balears]. Repositorio DSpace UIB. https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/148039/Quishpe_Paola_Elizabeth.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Ramírez, J., Guarner, F., Fernandez, L., Maruy, A., Sdepanian, V. L. y Cohen, H. (2020). Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10(572912), 1-10. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.572912>
- Rühlemann, M. C., Hermes, B. M., Bang, C., Doms, S., Moitinho-Silva, L., Thingholm, B. et al. (2021). Genome-wide association study in 8,956 German individuals identifies influence of ABO histo-blood groups on gut microbiome. *Nature Genetics*, 53, 147-155. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00747-1>
- Sánchez, E. S. (2024). Establecimiento del microbiota intestinal del recién nacido durante la lactancia materna. *Acta Pediátrica de México*, 45(S3), S27-S32. <https://doi.org/10.18233/apm.v45is3.2792>
- Tochitani, S. (2021). Vertical transmission of gut microbiota: Points of action of environmental factors influencing brain development. *Neuroscience Research*, 168, 83-94. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2020.11.006>
- Uberos, J. (2020). Microbiota perinatal: Revisión de su importancia en la salud del recién nacido. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 118(3), e265-e270. <https://doi.org/10.5546/aap.2020.e265>
- Wang, Y., Xie, T., Wu, Y., Liu, Y., Zou, Z. y Bai, J. (2021). Impacts of Maternal Diet and Alcohol Consumption during Pregnancy on Maternal and Infant Gut Microbiota. *Biomolecules*, 11(3), 369. <https://doi.org/10.3390/biom11030369>

CAPÍTULO 3

El papel de la microbiota en la maduración del sistema inmune en la infancia temprana

Raúl de León Escobedo¹

Erick Eduardo Hernández Molina²

Introducción

La microbiota participa en la maduración del sistema inmunológico durante los primeros años de vida. Desde el nacimiento, el tracto gastrointestinal comienza a colonizarse con bacterias que influyen en el desarrollo de la inmunidad innata y adaptativa. Este proceso de colonización es esencial para la inmunidad local y sistémica. Las señales derivadas de la microbiota modulan la actividad de las células inmunes en todo el organismo (Houghteling y Walker, 2015).

La interacción entre la microbiota y el sistema inmune se establece desde el nacimiento, siendo modulada por factores perinatales como el tipo de parto, la alimentación en los primeros meses de vida extrauterina y la exposición a antibióticos. Por ejemplo, los neonatos nacidos por vía vaginal adquieren una

¹ Doctor en Ciencias de la Salud. Profesor de Tiempo Completo. Director de la Facultad de Medicina de Tampico “Dr. Alberto Romo Caballero”, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Contacto: raul.deleon@docentes.uat.edu.mx

² Médico Cirujano en la Facultad de Medicina de Tampico “Dr. Alberto Romo Caballero”, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Contacto: erick.hernandez.99392@gmail.com

microbiota distinta en contraste con aquellos nacidos por cesárea, lo que puede tener implicaciones relevantes en su desarrollo inmunológico (Gensollen et al., 2016).

La microbiota modula la inmunidad a través de la diferenciación de linfocitos T reguladores, que son fundamentales para el mantenimiento y la tolerancia inmunológica. La exposición temprana a una diversidad microbiana contribuye al entrenamiento del sistema inmune para discriminar entre patógenos y antígenos inocuos (Belkaid y Hand, 2014).

La disbiosis, definida como un desequilibrio en la composición microbiana, se ha relacionado con un mayor riesgo de enfermedades inmunológicas como alergias, asma y enfermedades autoinmunes. Esta relación destaca la importancia de mantener una microbiota equilibrada desde las primeras etapas de vida (Berding & Donovan, 2016).

Asimismo, se ha observado que una microbiota saludable puede mejorar la respuesta inmunológica a las vacunas, mientras que una alterada podría comprometer su eficacia. Esta línea de investigación sugiere que las intervenciones dirigidas a la salud intestinal podrían optimizar la inmunización infantil (Ardura-García et al., 2024). La comprensión de esta relación simbiótica podría abrir nuevas vías para prevenir y tratar enfermedades inmunológicas en la infancia y en la adultez (Gensollen et al., 2016; Berding y Donovan, 2016).

Maduración de los linfocitos T

Durante la infancia temprana, la maduración de estos linfocitos representa un proceso clave en la consolidación del sistema inmune. Esta etapa crítica está profundamente influenciada por la interacción entre la microbiota y las células inmunológicas del huésped. En particular, los linfocitos T reguladores (*Tregs*) son esenciales en la regulación de la inmunidad y la tolerancia a los antígenos externos, ayudando a prevenir respuestas inflamatorias excesivas, como las reacciones alérgicas y enfermedades autoinmunes (Ruohtula et al., 2019).

La exposición temprana a una microbiota intestinal diversa facilita la diferenciación y activación de estas células inmunes. Modelos experimentales han demostrado que metabolitos derivados de la microbiota, como los ácidos grasos de cadena corta, promueven la activación y diferenciación de linfocitos T en subtipos efector y regulador (Robertson et al., 2019). Este equilibrio resulta crucial para mantener la homeostasis inmunológica.

Durante los primeros meses de vida, los linfocitos T reguladores se encuentran en mayor frecuencia en la sangre circulante de los lactantes, fenómeno que coincide con la adquisición de una microbiota dominada por géneros como *Bifidobacterium*, asociados con una menor incidencia de enfermedades alérgicas.

A medida que el niño crece, se observa un aumento de bacterias productoras de butirato, lo que coincide con una maduración en el fenotipo de los linfocitos T reguladores y una disminución en su frecuencia (Ruohtula et al., 2019).

Por otro lado, la microbiota participa en la selección tímica de linfocitos T específicos. En esta etapa, la exposición a antígenos bacterianos permite el desarrollo de repertorios T que contribuyen a la vigilancia inmunológica y a la contención de respuestas excesivas frente a estímulos ambientales inofensivos, como los alérgenos (Abdi y Dent, 2024).

La disbiosis, entendida como un desequilibrio en la composición y función del microbioma, puede alterar procesos de maduración, favoreciendo una respuesta inmune desregulada. La falta de una microbiota diversa y funcional se ha vinculado con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes y alergias en etapas posteriores de la vida (Martínez et al., 2023).

Frente a este panorama, diversas estrategias han propuesto la modulación temprana del microbioma mediante probióticos, prebióticos u otras intervenciones dirigidas, con el fin de promover un entorno inmunológico tolerante y funcional desde los primeros años de vida (Ruohtula et al., 2019). Aunque los resultados aún son preliminares, esta línea de investigación ofrece un campo prometedor para la prevención de trastornos inmunomediados.

Maduración de la función leucocitaria

La maduración de la función leucocitaria en la infancia temprana es un proceso clave para la respuesta inmunitaria innata y adaptativa; está profundamente influenciada por la microbiota intestinal. Desde el nacimiento, los leucocitos, como neutrófilos, macrófagos y linfocitos, comienzan a desarrollarse y adquirir funciones críticas en la protección del organismo contra infecciones. La microbiota, a través de la producción de metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta, modulan estas funciones mejorando la capacidad de los leucocitos para responder a patógenos (Zhou et al., 2020).

Durante el periodo neonatal, los neutrófilos (primeros efectores de la inmunidad innata) presentan limitaciones en su capacidad migratoria, fagocítica y microbicida. No obstante, la exposición progresiva a señales microbianas, incluyendo metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta, favorece su maduración funcional. Estos compuestos actúan sobre vías de señalización que potencian la quimiotaxis y la producción de especies reactivas de oxígeno, esenciales para la eliminación de patógenos (Zhou et al., 2020; Zhang et al., 2023).

Los macrófagos son esenciales para la inmunidad innata y son influenciados por la microbiota intestinal en la infancia temprana. Los productos de la microbiota,

como el butirato, regulan la actividad de los macrófagos, promoviendo una respuesta inflamatoria equilibrada y una adecuada fagocitosis de patógenos. Esta regulación microbiana es clave para mantener la integridad de las mucosas y para la resolución eficiente de procesos infecciosos (Sim et al., 2023).

Alergias

La aparición de enfermedades alérgicas durante la infancia ha sido vinculada con la composición y diversidad de la microbiota intestinal, influyendo en la programación del sistema inmune. Esta relación se establece en un periodo crítico del desarrollo inmunológico conocido como la *ventana de oportunidad*, en donde la exposición a una microbiota adecuada propicia mecanismos de tolerancia inmunológica frente a alérgenos ambientales y alimentarios (Tunivazi et al., 2022).

La teoría de microbiota postula que una menor exposición en los primeros meses de vida (como en entornos excesivamente higiénicos o tras el uso indiscriminado de antibióticos) favorece un estado de disbiosis. Este desequilibrio microbiano puede alterar la maduración del sistema inmune, promoviendo respuestas inmunológicas de tipo alérgico. La evidencia señala que los niños nacidos por cesárea o alimentados con fórmula presentan una menor diversidad microbiana, lo que se asocia con un mayor riesgo de desarrollar afecciones como asma, dermatitis atópica o alergias alimentarias (Bierła et al., 2020).

Las bacterias comensales del género *Bifidobacterium*, especialmente *Bifidobacterium breve*, ejercen un efecto protector en el desarrollo de alergias. Están presentes en mayor abundancia en los intestinos de los bebés amamantados, favoreciendo la producción de células T reguladoras y promoviendo un entorno inmunológico tolerante (Bierła et al., 2020; Tunivazi et al., 2022).

Interacción de microbiota y vacunas

La influencia de la microbiota intestinal sobre la eficacia de las vacunas es un campo de estudio relevante dentro de la inmunología pediátrica. La composición microbiana no solo modula la maduración de este sistema, sino que también condiciona la magnitud y calidad de respuesta inmunitaria tras la vacunación, tanto a nivel sistémico como en las mucosas.

Uno de los mecanismos más estudiados en esta interacción es el papel de los metabolitos microbianos como adyuvantes endógenos. Compuestos como los ácidos grasos de cadena corta derivados de la fermentación bacteriana, pueden potenciar la activación de células presentadoras de antígenos y la expansión clonal de linfocitos específicos, mejorando la respuesta inmunológica frente a las vacunas. En modelos animales, se ha observado que ratones sin microbiota (*germ-free*) o

tratados con antibióticos tienen una respuesta atenuada frente a vacunas como la del virus de la influenza, lo que subraya la importancia de un microbioma sano (Lynn et al., 2021).

Asimismo, estudios clínicos han evidenciado que ciertas composiciones están asociadas a respuestas más robustas. Por ejemplo, la presencia de *Bifidobacterium* o *Clostridium* se ha relacionado con mayor eficacia de vacunas como la del cólera, mientras que una mayor proporción de *Enterobacteriaceae* puede comprometer la respuesta inmune esperada (Huda et al., 2019; Ray et al., 2023). Estos resultados sugieren que la composición de la microbiota puede determinar la magnitud de la respuesta inmune tras la vacunación (Ardura-García et al., 2024).

Otro aspecto crucial es la influencia de la microbiota en la inmunidad de mucosas, como en el caso de vacunas administradas por vía oral. Microorganismos como los del género *Lactobacillus* pueden estimular la producción de inmunoglobulina A (IgA), fundamental para la protección de mucosas y la eficacia de vacunas dirigidas a patógenos entéricos (Ray et al., 2023).

La microbiota también interviene en la generación de memoria inmunológica a largo plazo. Un microbioma diverso puede aumentar la durabilidad de los anticuerpos y reducir la necesidad de dosis de refuerzo, como se ha sugerido en el caso de vacunas recientes, incluyendo la vacuna contra el SARS-CoV-2 (Ray et al., 2023).

Además, los estudios pediátricos han encontrado correlaciones entre la composición del microbioma intestinal y las respuestas efectivas a vacunas como la BCG, la poliomielitis y la hepatitis B (Huda et al., 2019). Esta evidencia abre la posibilidad de intervenir sobre el microbioma para mejorar los programas de inmunización en la infancia.

Conclusiones

La microbiota es esencial en la maduración del sistema inmunológico durante la infancia temprana, regulando mecanismos tanto innatos como adaptativos. Desde el nacimiento, la colonización del tracto gastrointestinal por bacterias comensales modula procesos clave como la diferenciación de linfocitos T, la función leucocitaria y la tolerancia a antígenos ambientales.

Una microbiota diversa, equilibrada y funcional promueve un entorno inmunológico regulado, mientras su alteración se asocia con un mayor riesgo de enfermedades alérgicas y autoinmunes. Factores como la vía de nacimiento, la alimentación en los primeros meses de vida y el uso de antibióticos influyen en la composición microbiana y afectan la programación inmunológica. Asimismo, los metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta mejoran la función de los

leucocitos y contribuyen a una respuesta inflamatoria controlada para defenderse de infecciones.

La interacción entre microbiota y vacunas ofrece oportunidades relevantes en salud pública. Al modular la respuesta a las vacunas podría ser aprovechada mediante intervenciones dirigidas, como el uso de probióticos o prebióticos en poblaciones pediátricas. En este sentido, la comprensión de esta relación simbiótica abre nuevas vías para fortalecer la inmunidad desde etapas tempranas, mejorar la eficacia de la vacunación y prevenir enfermedades inmunomediadas.

Referencias

- Abdi, A. y Dent, A. (2024). Mechanisms of TFR cell-mediated regulation of microbiota-reactive IgA responses. *The Journal of Immunology*, 212(1_Supplement), 1041. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.212.suppl.1041.5510>
- Ardura-Garcia, C., Curtis, N., & Zimmermann, P. (2024). Systematic review of the impact of intestinal microbiota on vaccine responses. *Npj Vaccines*, 9(254), 1-17. <https://doi.org/10.1038/s41541-024-01000-0>
- Belkaid, Y. y Hand, T. W. (2014). Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 157(1), 121-141. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>
- Berding, K. y Donovan, S. M. (2016). Microbiome and nutrition in autism spectrum disorder: Current knowledge and research needs. *Nutrition Reviews*, 74(12), 723-736. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw048>
- Bierła, J. B., Zakrzewska, M., Klukowski, M. y Maciorkowska, E. (2020). The relationship between the infant gut microbiota and allergy: The role of *Bifidobacterium breve* and prebiotic oligosaccharides in the activation of anti-allergic mechanisms in early life. *Nutrients*, 12(4), 946. <https://doi.org/10.3390/nu12040946>
- Gensollen, T., Iyer, S. S., Kasper, D. L. y Blumberg, R. S. (2016). How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*, 352(6285), 539-544. <https://doi.org/10.1126/science.aad9378>
- Houghteling, P. D. y Walker, W. A. (2015). Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 60(3), 294-307. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000597>
- Huda, M. N., Ahmad, S. M., Alam, M. J., Khanam, A., Kalanetra, K. M., Taft, D. H. et al. (2019). *Bifidobacterium* Abundance in Early Infancy and Vaccine Response at 2 Years of Age. *Pediatrics*, 143(2), e20181489. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-1489>
- Lynn, D. J., Benson, S. C., Lynn, M. A. y Pulendran, B. (2021). Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms. *Nature Reviews Immunology* 22(1), 33-46. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00554-7>
- Martínez, J., Ormaza, B. y Pucha, K. (2023). Relación de la microbiota intestinal con enfermedades autoinmunes. *Vive. Revista de Investigación en Salud*, 6(16), 142-153. <https://doi.org/10.33996/revistavive.v6i16.213>
- Robertson, R., Manges, A., Finlay, B. y Prendergast, A. (2019). The Human Microbiome and child growth: First 1,000 days and beyond. *Trends in Microbiology*, 27(2), 131-147. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.09.008>
- Ruohtula, T., De Goffau, M., Nieminen, J., Honkanen, J., Siljander, H., Peet, A. et al. (2019). Maturation of Gut Microbiota and Circulating Regulatory T Cells and

- Development of IgE Sensitization in Early Life. *Frontiers in Immunology*, *10*(2494), 1-12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02494>
- Sim, K., Powell, E., Cornwell, E., Simon Kroll, J. y Shaw, A. G. (2023). Development of the gut microbiota during early life in premature and term infants. *Gut Pathogens*, *15*(3), 1-16. <https://doi.org/10.1186/s13099-022-00529-6>
- Tuniyazi, M., Li, S., Hu, X., Fu, Y. y Zhang, N. (2022). The ole of early life microbiota composition in the development of allergic diseases. *Microorganisms*, *10*(6), 1190. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10061190>
- Zhang, L., Agrawal, M., Ng, S. y Jess, T. (2023). Early-life exposures and the microbiome: implications for IBD prevention. *BMJ Journals. Gut*, *72*(2), 222-234. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330002>
- Zhou, H., Sun, L., Zhang, S., Zhao, X., Gang, X. y Wang, G. (2020). Evaluating the causal role of gut microbiota in type 1 diabetes and its possible pathogenic mechanisms. *Frontiers in Endocrinology*, *11*, 125. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00125>

CAPÍTULO 4

La microbiota y el sistema digestivo

Gerardo Rivera Fernández¹

Introducción

El intestino humano alberga 10^{14} bacterias con más de 1 000 diferentes especies; algunas son protectoras y otras potencialmente patógenas. En condiciones normales, existe una constante interacción y regulación entre el epitelio intestinal y la microbiota residente, creando un balance homeostático esencial para un tracto gastrointestinal “sano” y libre de sobrecrecimiento bacteriano nocivo.

Una alteración en el equilibrio de la microbiota significa la pérdida de organismos habituales residentes, sobrecrecimiento de otros potencialmente agresores y disminución de la diversidad de especies; este proceso, denominado disbiosis, es implicado en un numeroso rango de enfermedades intra y extradi digestivas (DeGruttola et al., 2016).

En el 99 % de los individuos sanos, la composición de la microbiota está compuesta por especies de *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* y *Actinobacteria*, siendo los dos primeros responsables del 90 % de la composición total del microbioma. Estas

¹ Profesor de Horario Libre. Gastroenterólogo Pediatra. Facultad de Medicina de Tampico “Dr. Alberto Romo Caballero”, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Tampico, Tamaulipas, México. Contacto: gfernandez@uat.edu.mx

especies cumplen funciones cruciales en el mantenimiento de la homeostasis intestinal y en la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como el butirato y propionato, derivados de la fermentación de componentes dietéticos no digeribles como fibra vegetal (Santana et al., 2022).

La composición de la microbiota infantil es influenciada por la edad gestacional al nacimiento, por vía de nacimiento (parto o cesárea), exposición a microorganismos maternos, antibióticos, inhibidores de bomba de protones, tipo de alimentación (leche materna o fórmula) y bióticos (pre, pos, pro, sinbióticos) (Hofman et al., 2022).

Trastornos funcionales gastrointestinales (TFGI)

Antes denominados de esta forma, actualmente se reconocen como trastornos del eje intestino cerebro (Rosa et al., 2024). Se trata de un conjunto amplio de alteraciones del tracto digestivo que no pueden explicarse por anomalías estructurales o bioquímicas. Se estima que hasta el 50 % de los lactantes presenta al menos un TFGI durante los primeros meses de vida. Aunque la mayoría de estos casos son transitorios, pueden tener repercusiones a corto y largo plazo tanto en los lactantes como en los cuidadores. Las consecuencias a corto plazo son alteraciones en la alimentación, el retiro del seno materno y estrés parental. A largo plazo, incluye problemas del comportamiento, trastornos del sueño y mayor predisposición a presentar TFGI en etapas posteriores (como el síndrome de intestino irritable) (Hofman et al., 2022).

El eje intestino cerebro-microbiota es objeto de investigación continua. Esta comunicación bidireccional entre el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central ocurre a través de múltiples redes: neuronal, neuroendocrina, inmune y metabólica. Adicionalmente, estos cambios influyen sobre la fisiología cerebral de la cognición y del comportamiento (Suganya et al., 2020; Hofman et al., 2022).

Alteraciones en la composición de la microbiota influye en el desarrollo, función y desórdenes del sistema nervioso central como del sistema nervioso entérico. Esta interacción ocurre a través receptores de reconocimiento de patrones como el tipo Toll 2 y 4 (TLR2 y TLR4). La disbiosis se asocia con pérdida de la integridad de la barrera intestinal y aumento de la permeabilidad, facilitando la traslocación de metabolitos microbianos hacia el tejido linfoide mesentérico, resultando en la progresión y desarrollo de enfermedades de compromiso neurológico (Suganya et al., 2020). El descubrimiento de características claves del microbioma que intervienen en el metabolismo de carbohidratos y aminoácidos ofrece nuevas perspectivas terapéuticas y estrategias preventivas de los TFGI (Rosa et al., 2024).

Cólico infantil

Es un trastorno común de los lactantes que induce llanto excesivo en los primeros meses de vida, y cuya etiología aún permanece parcialmente incierta, ya que los estudios hasta este momento proponen alteraciones multidisciplinarias, entre estas: biológicas, gastrointestinales y psicosociales. De las múltiples etiologías, mecanismos asociados con pérdida de la homeostasis del tracto digestivo como la producción de gas, dismotilidad, disbiosis e inflamación intestinal juegan un importante rol en la fisiopatología del cólico y del estreñimiento funcional, debido a la elevación de la calprotectina fecal y reconocimiento de alteraciones del microbioma (Banks et al., 2023; Hofman et al., 2022). En lactantes que presentan cólicos se ha reportado menor abundancia de *Actinobacteria*, *Bifidobacteria*, *Lactobacillus*, así como mayor cantidad de *Proteobacteria* (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *ocytoca*, *Enterobacter aerogenes*, *cloacae*, *faecalis*), *Veillonella* y *Eubacterium hallii* (Hofman et al., 2022).

Mientras que en lactantes sanos la diversidad microbiana aumenta progresivamente durante los primeros 100 días de vida, en los infantes con cólico esta diversidad permanece baja. Aunque no se han encontrado diferencias consistentes en los niveles de lactosa, glucosa, lactato o AGCC, se ha detectado mayor producción de hidrógeno espirado en el 50% de lactantes con cólico, en comparación con el 25% de quienes no lo padecen (Hofman et al., 2022). Los pacientes que presentan cólico y calprotectina fecal elevada también muestran niveles séricos elevados de IL-8 y disminución de IL-17, lo que refuerza la hipótesis de un componente inflamatorio en su fisiopatología.

La Sociedad Europea de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) provee guías actualizadas para el uso de probióticos en TFGI pediátricos específicos. La información debe validarse a través de, mínimo, dos estudios de ensayos clínicos controlados aleatorizados con una cepa bien definida probiótica; en el caso del cólico infantil. Así, se sugiere que el uso de *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938 por una duración de por lo menos 21 días y de *Bifidobacterium lactis* BB-12 en lactantes alimentados a través de leche materna por 21 a 28 días (ambos estudiados a una dosis mínima de 10^8 UFC/día) pueden ser recomendados como tratamiento del cólico infantil con moderado grado de evidencia, aunque los resultados no han podido ser replicados exactamente. Además, no todos los estudios muestran mejoría absoluta del cólico ante dicha suplementación (Rosa et al., 2024).

Síndrome de intestino irritable (SII)

El SII es reconocido como un trastorno del eje intestino cerebro en el que se manifiestan síntomas como diarrea, estreñimiento, dolor abdominal y manifestaciones psicológicas que exacerba la sintomatología; aunque la relación causal es incierta, ya que presenta mayor asociación al estrés, ansiedad, depresión, manifestaciones emocionales diversas y eventos de la infancia temprana traumáticos como cirugías digestivas (Rosa et al., 2024).

La microbiota de pediátricos con SII y controles sanos presenta notables similitudes; sin embargo, se ha observado una mayor prevalencia de dolor abdominal en aquellos con incremento del género *Alistipes*. En la variante con predominio de diarrea, se han revelado aumentos de *Veillonella*, *Prevotella*, *Lactobacillus* y *Parasporo*, con disminución de *Bifidobacterium* y *Verrucomicrobium*. En adultos se identifica menor cantidad de *Clostridioides*, *Faecalibacterium* y *Bifidobacterium* en quienes presentan SII, así como menor producción de butirato (un AGCC) y el vínculo de la presencia de *Methanobrevibacter smithii* con el subtipo de constipación del SII. Entre los probióticos más estudiados en el manejo de dolor abdominal en el SII se encuentran *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 (LGG) y *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938 a dosis $1-3 \times 10^9$ UFC dos veces al día. Esta suplementación reduce la frecuencia e intensidad del dolor en SII, con un grado de evidencia moderado y recomendación aún limitada, debido a la heterogeneidad en los resultados (Rosa et al., 2024).

En otro estudio, a niños con criterios positivos para SII se les suplementó *Bacillus coagulans* IS2 en tabletas masticables o placebo una vez al día por 8 semanas, mostrando reducción significativa en dolor abdominal, mejoría en la consistencia de las evacuaciones, reducido malestar abdominal, globus, pujo excesivo, urgencia defecatoria, evacuaciones incompletas, flatulencias y un estado de aceptación de su hábito defecatorio en general (Rosa et al, 2024).

La suplementación con *Bacillus coagulans* LBSC, comparada con placebo, muestra mejoría significativa en todos los síntomas gastrointestinales -dolor abdominal, cefalea y percepción de la motilidad intestinal-. No obstante, los resultados han sido menos concluyentes respecto al alivio del estreñimiento en quienes lo manifiestan como principal síntoma de SII (Gupta et al., 2021).

La rifaximina es un antibiótico no absorbible aprobado para el tratamiento de SII con predominio de diarrea, cuya terapia debe ser de dos semanas, repetida hasta en tres ocasiones con intervalos de 10 semanas. Este medicamento ha mostrado mejoría en síntomas como dolor y globus en SII, sin mejoría respecto a frecuencia de las evacuaciones y urgencia defecatoria a la primera vez que se da el tratamiento, con beneficio en las dos ocasiones adicionales, separadas entre sí por

10 semanas. No hay evidencia de efectos adversos con rifaximina comparado con placebo y no hay riesgo incrementado de infección por *C. difficile* (Camilleri, 2018).

Estreñimiento funcional

Se define como la presencia de evacuaciones duras asociadas a dolor, pujo y frecuencia de defecación menor a 3 veces por semana. Hay discrepancias entre los estudios de microbiota en pacientes con estreñimiento funcional, se ha evidenciado menor concentración de *Lactobacillus* en estreñidos que en quienes no lo padecen, sin diferencia de niveles de *Bifidobacterias* (Hofman et al., 2022), y, por el contrario, evidencia de aumento de concentración en *Lactobacillus* reconociendo ausencia de diferencia en niveles de *Bifidobacterias* (Rosa et al., 2024).

La ESPGHAN no recomienda el uso de probióticos para el manejo de estreñimiento funcional en niños debido a la ausencia de eficacia en ensayos clínicos (Rosa et al., 2024). No se ha demostrado mejoría ante la suplementación con *Bacillus coagulans* en el estreñimiento funcional en los adultos; sin embargo, en pacientes con SII con subtipo de estreñimiento, es justificada su recomendación por la mejoría en la consistencia y frecuencia de las evacuaciones (Gupta et al., 2021).

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

La colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC) son subtipos clínicos de la EII, ambas caracterizadas por inflamación crónica y recidivante del tracto gastrointestinal. Los síntomas comunes incluyen diarrea persistente, dolor abdominal y hematoquecia. Aunque la EC presenta una mayor carga genética que la CU, en esta última se ha reconocido mayor impacto de la disbiosis en su fisiopatología (Zhu et al., 2022).

Desde hace dos décadas, la microbiota es el objetivo de mayor interés en el estudio de la patogenia de EII. Los avances tecnológicos han permitido caracterizar las anomalías del microbioma intestinal en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU). En ambas condiciones hay una pérdida de la diversidad bacteriana entérica con expansión de *Enterobacteriaceae*. Además, se ha identificado pérdida de *Faecalibacterium prausnitzii* en contexto de enfermedad de Crohn, que al suplementar *Lactococcus lactis* se expresa una molécula antiinflamatoria asociada a *F. prausnitzii* reduciendo inflamación intestinal, no obstante, la asociación más consistente entre EII y las bacterias residentes ha sido descrita en modelos animales (Durack et al., 2019).

La microbiota de los pacientes con EII se caracteriza por un incremento en la abundancia de *Bacteroidetes* y *Proteobacteria* (en su mayoría *Enterobacteriaceae* y *Bifidobacteria*) con disminución de *Firmicutes* en comparación con los individuos controles.

Por medio de un análisis longitudinal filogenético de muestras fecales que diferentes subtipos de microbiomas en pacientes con EII, se han reportado géneros como *Lachnospira*, *Clostridium*, *Oscillospira* y *Ruminococcaceae*, con mayor fluctuación que en individuos sanos. El rol de los componentes patogénicos de la microbiota en EII también se mantiene en estudio y se identifica que hay mayor prevalencia de *E. coli* enteroagregativa en la mucosa de pacientes con EC de predominio ileal que en colitis exclusiva. Asimismo, se ha observado un incremento de *Mycobacterium avium* subespecie *paratuberculosis*, *L. monocitogenes* y arqueas como el *Methanobrevibacter smithii*, cuya abundancia se encuentra disminuida en la EII (Santana et al., 2022).

Con la evidencia del rol de la microbiota en EII, la manipulación de este microambiente puede impactar en el proceso inflamatorio. En particular, el uso de antibióticos puede alterar el curso de EII, en lo que respecta a concentración luminal bacteriana, reducción de actividad enzimática bacteriana, invasión tisular intestinal, trata de microabscesos enterales, disminución de la traslocación bacteriana y prevención de la diseminación sistémica (Ledder, 2019).

Mientras que la manipulación del microbioma, a través de antibióticos, tiene influencia positiva sobre la inflamación de la mucosa a corto plazo e inicia una cascada inflamatoria a largo plazo. La exposición a los antibióticos, antes del primer año de vida, se asocia al desarrollo de EII y con mayor relación si existe incremento de estos durante ese tiempo, los cuales pueden dar paso a proliferación de bacterias como *Campylobacter* y *Salmonella* que predisponen a EII. Estos pacientes presentan una baja incidencia de infección por *Clostridium difficile* a pesar de que es prevalente en ellos. Se han llevado múltiples estudios aleatorizados sobre el uso de antibióticos (metronidazol, ciprofloxacino, rifaximina, claritromicina y anti *Mycobacterium avium* subespecies) como terapia inductora a la remisión en EII, con más resultados positivos que negativos. Los antibióticos en dichas combinaciones presentan beneficio clínico y antiinflamatorio, sin definir al paciente, antibiótico o tiempo de tratamiento. En CU pediátrica, estudiado a cinco días de inicio del tratamiento, el uso de metronidazol, amoxicilina, doxiciclina y vancomicina en combinación reduce el índice de actividad de colitis ulcerosa de manera significativa. Los pacientes con CU que reciben antibióticos en terapia adyuvante con esteroides intravenosos tienen menor posibilidad de requerir tratamiento intrahospitalario de rescate; sin embargo, en los pacientes ya hospitalizados no muestra diferencia en tiempo de duración, necesidad de cirugía o rehospitalizaciones (Ledder, 2019).

Se propone para EII el tratamiento con metronidazol con azitromicina por 8 semanas para EC, amoxicilina, metronidazol, doxiciclina y vancomicina por tres semanas para CU aguda, severa o crónica, ciprofloxacino con metronidazol por tres semanas en EC perianal, metronidazol por 12 semanas en recurrencia

posoperatoria y vancomicina con gentamicina en EII de inicio temprano (*Very early onset of inflammatory bowel disease-VEO-IBD*) (Ledder, 2019).

Enfermedad celiaca

En 1950 se reconoció que el gluten es el agente causal de enfermedad celiaca. Los factores que detonan la pérdida de tolerancia inmunológica al gluten, en pacientes genéticamente predispuestos aún son inciertos. Desde su descripción original, la enfermedad celiaca se ha percibido como una condición pediátrica cuyo pico de incidencia es en niños menores de 2 años y el de manifestación a los 5 años.

La prevalencia mundial de enfermedad celiaca va del 1 al 2 % y la mayoría de los pacientes se mantienen sin diagnóstico debido a que la sintomatología es menor. La permeabilidad intestinal es un elemento adicional en esta patogenia, y es la que inicia la activación de la inmunidad innata seguida de un tráfico exagerado de fragmentos de gluten no digeridos desde la luz intestinal hacia la lámina propia.

No se ha podido determinar la relación causal de una disbiosis con enfermedad celiaca, ya que los modificadores principales de la microbiota (vía de nacimiento, antibióticos, método de alimentación del lactante) no se han vinculado directamente como factor de riesgo, no obstante, existen enzimas que degradan el gluten derivadas del microbioma; los péptidos de gliadina pueden ser tóxicos y eventualmente cruzar la barrera intestinal con facilidad. *In vitro* se ha revelado que especies de *Bifidobacteria* pueden degradar péptidos proinflamatorios del gluten, disminuyendo el potencial inmunogénico. Además, ciertas cepas de *Lactobacilli* pueden digerir inhibidores de amilasa-tripsina, proteínas ajenas al gluten pero que inducen respuestas inmunes a través de la activación de TLR 4.

Los estudios más recientes sugieren una asociación entre la microbiota alterada y la enfermedad celiaca, pero no se han identificado microorganismos específicos en quienes la padecen (Valitutti et al., 2019). Estas observaciones refuerzan la hipótesis de que, aunque el gluten es el desencadenante principal, el entorno microbiano intestinal puede ser modulador en la susceptibilidad y expresión clínica de la enfermedad.

Enterocolitis necrosante

La enterocolitis necrosante (EN) es una enfermedad gastrointestinal que se presenta en recién nacidos en las salas de terapia intensiva neonatal a nivel mundial. Durante el curso de EN, segmentos del tracto presentarán isquemia y subsecuente necrosis, representando una emergencia gastrointestinal neonatal, con una incidencia del 8 % de los prematuros y mortalidad del 25 %. Los factores de riesgo para presentar EN no han sido completamente descritos, pero los más identificados son: peso por debajo

de 1 500 g al nacer, edad gestacional menor a 32 semanas e isquemia perinatal (Tarracchini et al, 2021).

La isquemia digestiva altera la composición de la microbiota e impacta en la recuperación posterior, con sobrecrecimiento de *Enterobacteriaceae*, aumentando la permeabilidad intestinal y afectando la motilidad (Gwak et al., 2021).

Dentro de la fisiopatología de EN, los lipopolisacáridos de la microbiota se unen a los TLR4 en las células epiteliales intestinales y detonan un proceso que conlleva a apoptosis del enterocito y disrupción de la barrera intestinal, permitiendo el acceso bacteriano a tejidos más profundos y lleva a una respuesta inflamatoria intensa mediada por TNF-a, IL-1b y otras citocinas proinflamatorias, adicionalmente, hay traslocación bacteriana hacia los vasos mesentéricos, que se acompañan por vasoconstricción e isquemia, exacerbada por una producción excesiva de endotelina 1 y disminución de óxido nítrico en el intestino de los recién nacidos, que conlleva finalmente a necrosis.

Los factores prenatales de riesgo para EN se dividen en los que presentarán hipoxia (hipertensión gestacional, flujo anormal umbilical, alteraciones placentarias, entre otras) y los que alterarán la microbiota inicial (tipo de nacimiento, forma de alimentación, corioamnionitis, ruptura prematura de membranas, sepsis, infección bacteriana). A los recién nacidos de término que presentan EN se les atribuye más la etiología hipóxico-isquémica. A los pretérmino se les asocia con inmadurez intestinal y microbioma aberrante. La EN se desarrolla en la primer semana de vida y se localiza en colon proximal en los de término e íleon terminal en los prematuros (Kaplina et al., 2023).

El estrés oxidativo provocado por hipoxia patológica conlleva a la disfunción de las glicosiltransferasas intestinales y disrupción del glicocálix celular, que es una de las manifestaciones principales en EN. Los glicanos de las células epiteliales y el moco interactúan y protegen al cuerpo ante la adhesión de cepas patogénicas de virus y bacterias. Una de las más grandes modificaciones de los glicanos es la sialización y fucosilación terminal, catalizada por las glicosiltransferasas, que cambian dinámicamente a través de la vida; en el periodo neonatal la sialización promueve la colonización de *Clostridioides* e inhibe colonización de *Helicobacter* y *Bilophila*.

La leche materna contiene oligosacáridos fucosilados que funcionan como moduladores de microorganismos en el intestino del recién nacido y protectores de EN. Los lactantes que no reciben estos oligosacáridos presentan menor colonización por *Bifidobacteria* (Kaplina et al., 2023). Existe diferencia entre la leche materna de un recién nacido de término y pretérmino, en cuanto a los oligosacáridos fucosilados, tienen mayor abundancia en los de término, justificando una disminución de

Bifidobacterias en los recién nacidos prematuros y aumentando la susceptibilidad a EN (Kaplina et al., 2023).

Los recién nacidos pretérmino tienen abundancia de *Proteobacteria*, incluyendo *Klebsiella* y *Enterobacter*, con disminución de *Firmicutes*, entre estos, las *Bifidobacterias*. El uso de antibióticos genera el mismo efecto, disminuyendo aún más la cantidad de *Firmicutes* y facilitando el incremento de especies de *Clostridium* (Seghesio et al., 2021).

Los probióticos interactúan con diversos sitios del intestino, funcionan como protectores de EN, el más importante en la modulación de los TLR, incluido el TLR4 que al activarse conlleva a isquemia y necrosis; las *Proteobacterias* son conocidas por activar este TLR4. Cuando el intestino de un pretérmino es colonizado por bacteria patogénica, los probióticos compiten y limitan el sobrecrecimiento de dichos agentes, además, favorecen la maduración y función de la pared intestinal (Seghesio et al., 2021). Los primeros estudios con probióticos para EN fueron utilizando *B. infantis* y *L. acidophilus* en Bogotá, Colombia, hace 20 años, mostrando una significativa disminución de EN y de mortalidad por EN, posterior a este estudio, inician aquellos con adición de *Bacillus*, *Lactobacillus* y *Saccharomyces*, la mayoría de ellos con suplementación de por lo menos 28 días desde el nacimiento o hasta el alta hospitalaria.

Actualmente existe una recomendación con bajo grado de evidencia de suplementar *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 o la combinación de *B. infantis* BB-02, BB-12 y *S. thermophilus* TH-4 para reducir la probabilidad de EN. Aunque se ha reportado sepsis asociada a *B. infantis* y *L. rhamnosus* GG en algunos casos, el balance riesgo-beneficio sigue favoreciendo su empleo con supervisión clínica adecuada (Seghesio et al., 2021).

Carcinoma colorrectal

El carcinoma colorrectal (CCR) es un problema de incremento mundial y la disbiosis es reconocida como un importante precursor de la iniciación y progreso de este. Se ha encontrado asociación directa del microbioma contribuyendo a la formación del tumor en ratones; patógenos como *Fusobacterium nucleatum* y *Bacteroides fragilis* fueron abundantes durante la progresión de los adenomas al CCR (Zhao et al., 2021).

El CCR se caracteriza por una alta heterogeneidad y variabilidad molecular, que se engloba en cuatro subtipos, del CMS1 al CMS4, definidos por el Colorectal Cancer Subtyping Consortium (CRCSC) en los que los pacientes con CMS1 tienen activación inmune fuerte, CMS2 presentan diferenciación tumoral, CMS3 son subtipos genómicamente estables con una disregulación metabólica y CMS4

presentan los peores escenarios clínicos, con invasión estromal y angiogénesis. La microbiota en la heterogeneidad del CCR se ha investigado e identificado el incremento de *F. mnuclatum* en CMS1 junto con especies de *Prevotella* en CMS2. Hay una disminución en la diversidad de *Proteobacterias*, con aumento en *Firmicutes* y *Fusobacterias* (Zhao et al., 2021).

El uso de probióticos como tratamiento adyuvante del CCR puede restringir el crecimiento de células cancerosas al inducir vías apoptóticas, confirmado por numerosos experimentos *in vitro*, generalmente acompañados por la expresión o supresión de proteínas relacionadas con apoptosis como procaspasa, caspasa-3, -8, -9, proteínas Bax/Bak, Bcl-2, Bcl-x. Se ha observado que los dos probióticos *Propionibacterium acidipropionici* y *Propionibacterium freudenreichii* producen AGCC como propionato y acetato que inducen apoptosis celular en las células del colon Caco-2, por activación de la enzima caspasa-3. El consumo regular de fibra incrementa indirectamente la producción de AGCC por modulación de la microbiota intestinal; los probióticos *L. rhamnosus GG* y *B. lactis Bb12*, cuando se agregan a muestras fecales, mejoran la eficiencia de fermentación, por aumento de producción de AGCC (Tripathy et al., 2021).

Existen efectos adversos de probióticos usados en inmunocomprometidos, despertando la necesidad de estudiar la suplementación con probióticos inactivados, entre estos: *Saccharomyces cerevisiae* PTCC 5052, *L. paracasei* y *rhamnosus*, matados con calor previamente y con resultados prometedores. Los probióticos pueden potenciar la eficacia de tratamientos quimioterapéuticos. En particular, *L. acidophilus* y *casei* han incrementado la sensibilidad de las células tumorales al 5-fluorouracil, aumentando su efecto apoptótico hasta en un 40 % (Tripathy et al., 2021).

Esteatohepatitis no alcohólica

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es la manifestación hepática de un síndrome cardiometabólico, frecuentemente asociada a obesidad, diabetes y dislipidemia, que se caracteriza por depósitos de grasa en la arquitectura hepática, a diferencia de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) que se caracteriza por cambios inflamatorios que conllevan a daño hepático progresivo, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Dado que EHGNA y EHNA coexisten con factores metabólicos, resulta complejo aislar el papel del microbioma intestinal en su patogenia.

Las bacterias entéricas tienen influencia en la homeostasis hepática, interacción anatómica denominada eje intestino-hígado, el cual es el primer órgano en contacto con el intestino a través de la vena porta, en la circulación portal, además de nutrientes, existen moléculas que activa y pasivamente pasan por la barrera intestinal y esto vuelve al hígado, aparte del intestino, al órgano más

expuesto a metabolitos bacterianos. Una alteración en esta comunicación forma parte de la patogenia de EHGNA, que incluye traslocación bacteriana, respuesta inflamatoria hepática, señalización por el TLR y activación del inflamasoma.

Independiente del evento detonante, una alteración en la permeabilidad intestinal progresará EHGNA a EHNA, por ejemplo, la llegada del lipopolisacárido a la circulación sistémica empeora la inflamación hepática y cicatrización progresiva que será precursora de cirrosis. La absorción de grasas es modificable por la microbiota. Los AGCC son obtenidos de carbohidratos complejos como la fibra y almidones resistentes a las enzimas digestivas humanas. La mayoría de los AGCC son utilizados en el intestino y otros son transportados por la vena porta al hígado, donde pueden ser utilizados para formar energía en el ciclo de Krebs, formar colesterol, precursores de ácidos biliares, siendo así los AGCC potentes mediadores de la comunicación entre el microbioma y el hígado.

Como se ha explicado con anterioridad, el reconocimiento de LPS por el TLR4 y sus correceptores, activa una cascada inflamatoria y acúmulo de lípidos, este receptor es expresado en células inmunes y parenquimatosas del hígado, donde se formarán especies reactivas de oxígeno y ocasionará daño hepático progresivo (Kolodziejczyk et al., 2019).

Modelos experimentales de EHGNA han brindado importante información respecto al uso de probióticos como tratamiento; la suplementación con LGG y *Lactobacillus acidophilus* (estudios por separado) por ocho semanas tiene efecto en la reducción de enzimas hepáticas, pero no en los depósitos grasos por biopsia o ultrasonográficos. Efectos de probióticos en combinación como *L. acidophilus* ATCC B3208, *B. lactis* DSMZ 32 369, *B. bidifum* ATCC SD6576 y *L. rhamnosus* DSMZ 21 690 por 12 semanas con disminución significativa de enzima alanino aminotransferasa, mejora en el perfil de lípidos y grasa intrahepática ultrasonográfica en comparación con placebo. La eficacia de probióticos en EHGNA/EHNA aún no ha podido ser replicada en todos los estudios (Meroni et al., 2019).

Conclusiones

Numerosas enfermedades digestivas tienen como común denominador a la disbiosis, con un conocimiento profundo sobre el mecanismo lesivo que afecta al epitelio intestinal, aumenta la permeabilidad, disminuye la producción de moco y aumenta el contacto con productos bacterianos. Este proceso estimula receptores que reclutan mediadores inflamatorios intradigestivos y extradigestivos, justificando la etiología disbiótica de las diversas entidades.

Algunos estudios se han llevado a cabo con el uso de antibióticos, pre y probióticos para el tratamiento de estas entidades, únicamente el uso de rifaximina

es evidenciado en síndrome de intestino irritable y de antibióticos como terapia inductora a la remisión en enfermedad inflamatoria intestinal que pudieran ser recomendadas con un adecuado grado de evidencia.

Hasta la fecha ningún probiótico puede ser indicado con un alto grado de recomendación/evidencia. El conocimiento de la terapéutica con pobre recomendación hace mayor hincapié a favorecer naturalmente la microbiota digestiva humana, que incluye: nacer por parto, recibir leche materna exclusiva y evitar a la

mayor medida el contacto con antibióticos e inhibidores de bomba de protones.

Referencias

- Banks J. B., Rouster, A. S. y Chee, J. (2023). Infantile Colic. En *StatPearls. Treasure Island (FL)*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518962/>
- Camilleri, M. (2018). Management Options for irritable bowel syndrome. *Mayo Clinic Proceedings*, 93(12), 1858-1872. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.04.032>
- DeGruttola, A. K., Low, D., Mizoguchi, A. y Mizoguchi, E. (2016). Current Understanding of dysbiosis in Disease in human and animal models. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(5), 1137-1150. <https://doi.org/10.1097/mib.0000000000000750>
- Durack, J. y Lynch, S. V. (2019). The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *The Journal of Experimental Medicine*, 216(1), 20-40. <https://doi.org/10.1084/jem.20180448>
- Gupta, A. K. y Maity, C. (2021). Efficacy and safety of *Bacillus coagulans* LBSC in irritable bowel syndrome: A prospective, interventional, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study [CONSORT Compliant]. *Medicine*, 100(3), e23641. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000023641>
- Gwak, M. G. y Chang, S. Y. (2021). Gut-brain connection: Microbiome, Gut Barrier, and Environmental Sensors. *Immune Network*, 21(3), e20. <https://doi.org/10.4110/in.2021.21.e20>
- Hofman, D., Kudla, U., Miqdady, M., Nguyen, T. V., Morán-Ramos, S. y Vandenplas, Y. (2022). Faecal Microbiota in infants and young children with functional gastrointestinal disorders: A systematic review. *Nutrients*, 14(5), 974. <https://doi.org/10.3390/nu14050974>
- Kaplina, A., Kononova, S., Zaikova, E., Pervunina, T., Petrova, N. y Sitkin, S. (2023). Necrotizing Enterocolitis: The Role of Hypoxia, Gut Microbiome, and Microbial Metabolites. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2471. <https://doi.org/10.3390/ijms24032471>
- Kolodziejczyk, A. A., Zheng, D., Shibolet, O. y Elinav, E. (2019). The role of the microbiome in NAFLD and NASH. *EMBO Molecular Medicine*, 11(2), e9302. <https://doi.org/10.15252/emmm.201809302>
- Ledder, O. (2019). Antibiotics in inflammatory bowel diseases: do we know what we're doing? *Translational Pediatrics*, 8(1), 42-55. <https://doi.org/10.21037/tp.2018.11.02>
- Meroni, M., Longo, M. y Dongiovanni, P. (2019). The role of probiotics in nonalcoholic fatty liver disease: A new insight into therapeutic strategies. *Nutrients*, 11(11), 2642. <https://doi.org/10.3390/nu11112642>
- Rosa, D., Zablah, R. A. y Vazquez-Frias, R. (2024). Unraveling the complexity of Disorders of the Gut-Brain Interaction: the gut microbiota connection in children. *Frontiers in*

- Pediatrics*, 11, 1-11. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1283389>
- Santana, P. T., Rosas, S. L., Ribeiro, B. E., Marinho, Y. y De Souza, H. S. (2022). Dysbiosis in inflammatory bowel disease: Pathogenic role and potential therapeutic targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3464. <https://doi.org/10.3390/ijms23073464>
- Seghesio, E., De Geyter, C. y Vandenas, Y. (2021). Probiotics in the prevention and treatment of necrotizing enterocolitis. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, 24(3), 245-255. <https://doi.org/10.5223/pghn.2021.24.3.245>
- Suganya, K. y Koo, B. -S. (2020). Gut-brain axis: Role of gut Microbiota on neurological disorders and how probiotics/prebiotics beneficially modulate microbial and immune pathways to improve brain functions. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 7551. <https://doi.org/10.3390/ijms21207551>
- Tarracchini, C., Milani, C., Longhi, G., Fontana, F., Mancabelli, L., Pintus, R. et al. (2021). Unraveling the microbiome of necrotizing enterocolitis: Insights in novel microbial and metabolomic biomarkers. *Microbiology Spectrum*, 9(2), e0117621. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01176-21>
- Tripathy, A., Dash, J., Kancharla, S., Kolli, P., Mahajan, D., Senapati, S. et al. (2021). Probiotics: A promising candidate for management of colorectal cancer. *Cancers*, 13(13), 3178. <https://doi.org/10.3390/cancers13133178>
- Valitutti, F., Cucchiara, S. y Fasano, A. (2019). Celiac Disease and the Microbiome. *Nutrients*, 11(10), 2403. <https://doi.org/10.3390/nu11102403>
- Zhao, L., Cho, W. C. y Nicolls, M. R. (2021). Colorectal Cancer-Associated Microbiome Patterns and Signatures. *Frontiers in Genetics*, 12(787176), 1-15. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.787176>
- Zhu, S., Han, M., Liu, S., Fan, L., Shi, H. y Li, P. (2022). Composition and diverse differences of intestinal microbiota in ulcerative colitis patients. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 1-13. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.953962>

CAPÍTULO 5

La microbiota y enfermedades cardiovasculares

Oscar Xavier Hernández Rodríguez¹

Anehely Loya Hernández²

Introducción

Al nacer, todo individuo carece de microbiota intestinal; sin embargo, la continua exposición al medioambiente y a los alimentos permite la colonización paulatina de trillones de microorganismos en asociación simbiótica con el hospedero, generando metabolitos beneficiosos en diversos procesos fisiológicos. El desequilibrio de las poblaciones bacterianas provoca diferentes enfermedades. La microbiota varía con el ambiente y la edad; está constituida por 100 trillones de bacterias, virus, hongos y procariotas (archaea) que participan en la regulación de diversos mecanismos homeostáticos.

De los más de 100 trillones de microorganismos solo se han reconocido alrededor del 0.00001 % de ellos mediante codificación genética (Qin et al., 2010), gracias a los resultados del Proyecto del Microbioma Humano y Metagenómica

¹ Especialista en Anatomía Patológica. Subespecialidad en Patología Oncológica. Profesor de Horario Libre en la Facultad de Medicina de Tampico, “Dr. Alberto Romo Caballero”, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Contacto: xhernandez@uat.edu.mx

² Médica Especialista en Medicina Familiar. Servicio de Atención Familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social. Tampico, Tamaulipas, México. Contacto: anehely.pz92@gmail.com

del tracto Gastrointestinal Humano (Meta-HIT) (Arumugam et al., 2011; Turnbaugh et al., 2007). La microbiota está constituida por cuatro géneros bacterianos (phyla): *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria*. La alteración del contenido bacteriano intestinal, conocido como disbiosis, está condicionada por factores genéticos, ambientales, farmacológicos y dietéticos. Si la dieta es alta en azúcares o grasas, puede alterar la permeabilidad ocasionada por modificación de las proteínas de unión intercelular en los enterocitos como claudina, ocludina 1 y proteínas de la zona occludens-1. Estos filtran las bacterias de la microbiota y los metabolitos hacia la circulación sistémica, provocando una endotoxemia crónica; esto conduce a la producción de metabolitos proinflamatorios que conllevan al desarrollo de obesidad, resistencia a la insulina y otras enfermedades (Wang et al., 2012; Kitai y Wilson, 2018).

La dieta destaca como factor de impacto en la microbiota. Mientras los carbohidratos complejos no digeribles actúan como prebióticos al ser fermentados en el colon, los simples favorecen la disbiosis. Si este desequilibrio se establece en la infancia por una alimentación rica en azúcares puede predisponer a enfermedades en la adultez (Costabile et al., 2008).

Las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Se asocian a factores de riesgo como dislipidemia, hipertensión arterial, inflamación crónica, tabaquismo, sedentarismo y dieta inadecuada; sin embargo, la microbiota intestinal se ha convertido en un factor modulador clave en la aparición y progresión de estas enfermedades. Algunas alteraciones en su composición se han vinculado con patologías como aterosclerosis, infarto de miocardio, trombosis y arritmias, abriendo nuevas posibilidades para su prevención y tratamiento (Kazemian et al., 2020).

Entre los microorganismos implicados, los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes* tienen un papel relevante, ya que participan en la producción de ácidos grasos de cadena corta y en la regulación del metabolismo de los ácidos biliares y sistema inmune. Asimismo, metabolitos microbianos como el N-óxido de trimetilamina se han relacionado con procesos proinflamatorios, disfunción endotelial y eventos cardiovasculares (Arumugam et al., 2011).

Metabolitos de la microbiota implicados en las enfermedades cardiovasculares

TMAO

Los alimentos de productos animales como carnes rojas, pescado, lácteos y huevos contienen altas concentraciones de colina, fosfatidilcolina y L-cartinitina, los cuales son metabolizados por la microbiota intestinal a trimetilamina (TMA) metabolizada en el hígado para producir N-óxido-trimetilamina (TMAO), metabolito con

propiedades proaterogénicas (Tang et al., 2013; Koeth et al., 2013). Uno de los mecanismos que favorece el desarrollo de las placas de ateroma es el incremento de la endocitosis de lipoproteínas de baja densidad (LDL), generando macrófagos espumosos característicos de las placas de ateroma (Koeth et al., 2013).

Por otro lado, el TMAO interfiere con el metabolismo del colesterol al inhibir las enzimas hepáticas CYP7A1 y CYP27A1, esenciales para la síntesis de ácidos biliares. Esta inhibición reduce el flujo reverso del colesterol, elevando sus niveles en sangre (Wang et al., 2011). El TMAO tiene un efecto de agregación plaquetaria al liberar calcio endoplasmático de las plaquetas, favoreciendo la trombosis en modelos *in vitro* de animales y disminuyendo la expresión de trombosmodulina por parte de las células endoteliales.

El TMAO provoca hiperreactividad plaquetaria ocasionando liberación de citocinas proinflamatorias que lesionan el endotelio vascular, lo que conlleva un riesgo de desarrollar aterosclerosis e hipertensión arterial (Zhu et al., 2016; Jansen et al., 2021). Estudios previos han demostrado una relación positiva entre familias de *Clostridiaceae* y *Peptostreptococcaceae* con niveles elevados de TMAO en sangre en pacientes con falla cardíaca (Kitai y Wilson, 2018; Jansen et al., 2021). Numerosos metaanálisis sugieren que los pacientes con cifras elevadas de TMAO tienen un 60 % de probabilidad de padecer algún evento mayor cardiovascular (Schiattarella et al., 2017; Belli et al., 2023). Otra de las acciones del TMAO se asocia con hiperreactividad del sistema nervioso simpático cardíaco favoreciendo arritmias cardíacas (Fan et al., 2023; Tabla 1).

Toxinas urémicas

Las toxinas urémicas más reconocidas, como el indoxil sulfato, el indoxil glucurónido y el ácido indolacético, son derivados del proceso de fermentación del triptófano de la dieta por parte de la microbiota intestinal (Yang et al., 2017; Tumur y Niwa, 2009). En particular, el indoxil sulfato se ha correlacionado positivamente con la aterosclerosis coronaria, fibrosis cardíaca, hipertrofia de cardiomiocitos, fibrilación auricular, lesión al endotelio vascular, inducción de especies reactivas de oxígeno, incremento de actividad plaquetaria, mayor respuesta al colágeno y trombina. Estos mecanismos favorecen la trombosis junto con un incremento de expresión de proteínas de adhesión celular endotelial (ICAM), propiciado por la activación de la vía NF- κ B, un paso inicial para la formación de la placa de ateroma (Yang et al., 2017; Tumur y Niwa, 2009).

Ácidos biliares

La microbiota regula el metabolismo y la cantidad de colesterol a nivel sistémico interviniendo en el metabolismo de los ácidos biliares. Lo conjugado en ellos, responde a una circulación enterohepática que los preserva en un 95 % en el hígado. Sin embargo, una pequeña porción escapa a la resorción intestinal y al llegar al íleon terminal son metabolizados por la microbiota para formar los ácidos biliares secundarios (ácidos biliares no conjugados) que son excretados por las heces y sintetizados a partir de colesterol, disminuyendo sus niveles en la sangre. Por otro lado, los ácidos biliares tienen un efecto hormonal para reducir la acumulación de triglicéridos, oxidación de ácidos grasos y la producción de citocinas proinflamatorias mediante la inactivación de vía NF KB (Levi, 2016).

La disbiosis disminuye el metabolismo de los ácidos biliares no conjugados (secundarios) incrementando los niveles de colesterol (Joyce y Gahan, 2016).

El taurocolato, un ácido biliar que se incrementa con la disbiosis, interviene con la homeostasia del calcio iónico, utilizado por las células musculares del miocardio para contraerse de forma sincrónica, disminuyendo su contractilidad y actividad de marcapasos; esto último favorece la aparición de arritmias cardíacas al inducir cambios en el potencial de membrana en el intercambio de sodio-calcio en los cardiomiocitos (Williamson et al., 2001; Zhang et al., 2024). El ursodesoxicólico es un ácido biliar hidrofílico con efecto contrario que regula la conductancia del potasio, previniendo arritmias (Miragoli et al., 2011).

Ácidos grasos de cadena corta

La fermentación en el colon distal de productos alimenticios no digeribles, como el almidón, la fibra dietética y los polisacáridos, se lleva a cabo mediante una vía secuencial de glucólisis de la glucosa a piruvato y, de ahí, a Acetil-CoA, produciendo ácidos grasos de cadena corta como el acetato, el propionato y el butirato. El acetato es el más abundante, representando hasta un 60 % de estos metabolitos en las heces fecales. Estos son fuente de energía para diversas células, incluyendo los enterocitos, además de estimular la motilidad intestinal en el íleon, la producción de moco, el mantenimiento de la barrera intestinal y la inhibición de la proliferación de bacterias patógenas. Además, se han descrito efectos del acetato y butirato en la reducción de la presión arterial, previniendo la hipertensión arterial, enfermedades renales, fibrosis y arritmias cardíacas (Marques et al., 2017; Yang et al., 2015; Mell et al., 2015). Estos ácidos grasos de cadena corta mantienen la integridad de las uniones intercelulares intestinales y regulan los procesos inflamatorios al incrementar la producción de la antiinflamatoria interleucina 10 y disminuir los proinflamatorios

como interleucina 12 y factor de necrosis tumoral alfa (Peng et al., 2009; Roelofsen et al., 2010; Saemann et al., 2000).

Es decir, los ácidos grasos de cadena corta tienen efectos protectores y preventivos en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. En condiciones normales, todos los metabolitos comentados son excretados por los riñones. Por lo tanto, cualquier enfermedad renal crónica incrementa su concentración en plasma, favoreciendo así el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Tabla 1. Relación de la microbiota intestinal con las enfermedades cardiovasculares

Enfermedad cardiovascular	Microbiota asociada		Metabolito de la microbiota	Mecanismo de acción
	Aumentada	Disminuida		
Aterosclerosis	<i>Collinsera</i>	<i>Roseburiam</i>	TMAO	Incrementa la endocitosis de LDL en macrófagos favoreciendo la génesis de las células (macrófagos) espumosos. Baja concentraciones de HDL. Produce serotonina (proaterogénico). Provocan hiperreactividad plaquetaria liberando citocinas proinflamatorias que lesionan el endotelio.
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Eubacterium</i>		
	<i>Escherichia</i>	<i>Bacterioides</i>		
	<i>Streptococcus</i> spp.	<i>Ruminococcaceae</i>	Toxinas urémicas (indoxil sulfato)	
	<i>Lactobacillus salivarius</i>	spp.		
	<i>Clostridiaceae</i>	<i>Prevotella</i>		
	<i>Peptostreptococcace</i>	<i>Faecalibacterium</i>		
	<i>Eggerthella</i>			
	<i>Proteobacteria</i>			
<i>Ruminococcus</i>				
Hipertensión arterial	<i>Firmicutes (Prevotella, Klebsiela)</i>	<i>Bacteroides (Bifidobacterium, Roseburia) Lactobacillus</i>	TMAO	Disminuye la microbiota productora de ácidos grasos de cadena corta. Produce serotonina. Aumento permeabilidad intestinal y aumenta endotoxinas.
	<i>Proteobacteria</i>			
Falla cardiaca	<i>Escherichia coli</i>	<i>Eubacterium</i>	TMAO	Remodelación ventricular inadecuada. Fibrosis miocárdica. Hipertrofia de cardiomiocitos: Fibrilación auricular. Inactiva fármacos como la digoxina en pacientes cardiopatas.
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ,	<i>Dorea</i>	LPS	
	<i>streptococcus viridans</i>	<i>Faecalibacterium</i>		
	<i>Eggerthella lenta</i>			

Enfermedad cardiovascular	Microbiota asociada		Metabolito de la microbiota	Mecanismo de acción
	Aumentada	Disminuida		
Ataque isquémico	<i>Enterobacter</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Oscillibacter</i>		TMAO	Provocan hiperreactividad plaquetaria favoreciendo la trombosis.
Arritmias	<i>Ruminococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Veillonella</i> <i>Enterococcus</i> <i>Parabacteroides</i> <i>Lachnoclostridium</i> <i>Streptococcus</i> <i>Alistipes</i>	<i>Enterobacter</i>	Ácidos biliares (Ac. Taurocolico)	Cardiomiopatía hipertrófica. Fibrosis cardíaca. Interviene en la homeostasia del calcio iónico.
			Toxinas urémicas (indoxil sulfato)	

Fuente: elaboración propia.

Ateroesclerosis, enfermedad coronaria e infarto al miocardio

La ateroesclerosis es un proceso multicausal que involucra el incremento de lípidos, el proceso inflamatorio, la presión arterial y el daño al endotelio vascular. Este último es conocido como el inicio de la formación de la placa de ateroma característica de la enfermedad. Los ácidos grasos de cadena corta actúan como agentes preventivos de las enfermedades cardiovasculares. Además, especies bacterianas que preservan la barrera intestinal tienen un efecto protector contra la ateroesclerosis al evitar el proceso inflamatorio causado por bacterias.

Algunos estudios han comparado la microbiota en muestras fecales de pacientes con enfermedades ateroescleróticas con las de individuos de control, observando una disminución de *Bacteroides*, *Alistipes shahii*, *Prevotella copri*, *Roseburia intestinalis* y *Faecalibacterium prausnitzii*; y un aumento de *Escherichia*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter aerogenes* y microbiota de la cavidad oral como *Streptococcus* spp., *Lactobacillus salivarius*, *Solobacterium moorei* y *Atopobium parvulum*. Asimismo, la bacteria asociada con la enfermedad inflamatoria intestinal, *Ruminococcus gnavus* y *Eggerthella lenta*, que tiene actividad enzimática para inactivar fármacos cardíacos como la digoxina (Jie et al., 2017; Karlsson et al., 2012; Liu et al., 2019; Wilson et al., 2017).

Se ha demostrado en muestras fecales de pacientes con ateroesclerosis y placas inestables un incremento de *Collinsella*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcaceae* y *Klebsiella* spp., así como una disminución de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta como *Eubacterium*, *Roseburia*, *Bacteroides* y *Ruminococcaceae* spp., comparados con pacientes sanos, según estudios metagenéticos (Jie et al., 2017; Karlsson et al., 2012; Liu et al., 2019; Wilson et al., 2017). También se ha detectado

ADN de bacterias de la microbiota en las placas de aterosclerosis (Ott et al., 2006; Koren et al., 2011; Lanter et al., 2014). Existe una diferencia en los contenidos bacterianos en placas de aterosclerosis sintomática (abundancia de las familias *Helicobacteraceae*, *Neisseriaceae* y *Thiotrichaceae*) comparada con placas asintomáticas (familias *Porphyromonadaceae*, *Bacteroidaceae*, *Micrococcaceae* y *Streptococcaceae*) (Mitra et al., 2015).

El TMAO es un metabolito producido por cierta microbiota intestinal que con su efecto proaterogénico propicia el inicio de la placa de aterosclerosis (Lakio et al., 2006; Wiesner et al., 2010).

Hipertensión arterial

Los mecanismos fisiológicos que participan en la regulación de la presión arterial son diversos, destacando la actividad del sistema nervioso simpático en la constricción del músculo liso vascular, la homeostasis hídrica y de sodio mediante el sistema renina-angiotensina-aldosterona (Mancia y Grassi, 2014; Verhaar et al., 2020).

La microbiota está ligada al sistema nervioso entérico en el eje cerebro-intestino, que también involucra al sistema nervioso central. Además de regular la presión arterial, tiene una relación directa con la patogénesis de la hipertensión arterial (Santisteban et al., 2017). Esto ocurre mediante la estimulación directa de las células enterocromafines del epitelio intestinal para producir serotonina, una hormona con efectos diversos como la secreción intestinal, motilidad y reflejos nerviosos locales.

Además, la microbiota puede favorecer el incremento de la permeabilidad intestinal (Yano et al., 2015). En ratones, se ha identificado una disbiosis caracterizada por una relación incrementada de *Firmicutes Bacteroidetes* y una disminución en la diversidad bacteriana en sujetos hipertensos (Yang et al., 2015). Algunos estudios han demostrado una disminución de las cifras tensionales con el uso de una combinación de antibióticos para alterar la microbiota (Qi et al., 2015); sin embargo, se deben considerar otras complicaciones asociadas con el uso de la antibioticoterapia antes de implementarla como tratamiento convencional. Por otro lado, se han descrito efectos del acetato en la reducción de la presión arterial, previniendo enfermedades renales y fibrosis cardíaca (Marques et al., 2017; Mell et al., 2015; Fan et al., 2023).

Falla cardíaca

Los pacientes con este tipo de fallas experimentan una disminución del gasto cardíaco que ocasiona un edema generalizado. Esta disminución tiene implicaciones directas en el intestino, donde provoca eventos de hipoxia-isquemia en el epitelio intestinal, lo que altera la microbiota y aumenta la presencia de bacterias anaerobias. Esto

condiciona un aumento en los metabolitos tóxicos, particularmente TMAO, que se ha relacionado con una remodelación ventricular inadecuada, evolucionando hacia un fenotipo de falla cardíaca y provocando un círculo vicioso que puede conducir al infarto del miocardio (Organ et al., 2016).

Además de ser un factor de riesgo directo en las enfermedades cardiovasculares, la microbiota intestinal también actúa como un factor indirecto en las dislipidemias, al participar en el metabolismo de los lípidos, modificando los niveles circulantes de triglicéridos y lipoproteínas de alta densidad (HDL), mediante la producción de ácidos biliares secundarios; de igual manera favorece el desarrollo de la obesidad, al promover el almacenamiento lipídico, la síntesis de novo de lípidos y disminuir la lipólisis (Backhed et al., 2004; Joyce y Gahan, 2016) (Tabla 2).

Tabla 2. Factores que favorecen y protegen contra las enfermedades cardiovasculares

Factores y mecanismos que favorecen las enfermedades cardiovasculares	<p>Toxinas urémicas. TMAO.</p> <p>Proteobacteria que producen serotonina: proaterogénico y pro hipertensivo.</p> <p>Aumento permeabilidad intestinal con aumento de endotoxinas en sangre periférica desencadenando una respuesta inflamatoria (hipertensión y aterosclerosis). <i>Eggerthella</i> (disminuye niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL).</p> <p>Disminución de microbiota que metaboliza ácidos biliares secundarios, aumentando así los niveles de colesterol en sangre (efecto proaterogénico).</p>
Factores y mecanismos que protegen contra las enfermedades cardiovasculares	<p>Bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (Disminuyen la secreción de renina e inhibe la enzima convertidora de angiotensina). Bacterias productoras de Vitamina K, vitamina B y GABA (contra estados hipertensivos): <i>Bacterioides</i>. <i>Bifidobacterium</i>. <i>Roseburia</i>. <i>Eubacterium</i>. <i>Ruminococcaceae</i>. <i>Lachnospiraceae</i>. <i>Anaerobutyricum hallii</i>. <i>Anaerostipes</i> spp. <i>Lactobacillus reuteri</i> (aumenta concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL). <i>Akkermansia muciniphila</i> (mejora la barrera intestinal).</p> <p>Aceite de oliva. Dieta mediterránea (eleva ácidos grasos de cadena corta).</p>

Fuente: elaboración propia.

Opciones terapéuticas blanco

Modificación de la dieta

El consumo de aceite de oliva, tanto normal como extravirgen, promueve una microbiota saludable. Su perfil lipídico contribuye al equilibrio en la proporción *Firmicutes/Bacteroidetes* y favorece el incremento de *Clostridium XIVza*, grupo bacteriano responsable de la producción de butirato. Este ácido graso de cadena corta posee propiedades antiinflamatorias y contribuye a la reducción del colesterol total, lo cual refuerza su papel protector en enfermedades cardiovasculares (Hohmann et al., 2016; Estruch et al., 2006).

Asimismo, los alimentos ricos en omega-3, ácido linoleico y ácidos grasos poliinsaturados, como las nueces, benefician la protección del sistema cardiovascular. El aceite de oliva ha sido asociado con la prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiometabólicas debido a sus efectos sobre la sensibilidad a la insulina, la estabilidad oxidativa, la mejora en los componentes inflamatorios y el control de la presión arterial (Hohmann et al., 2016; Estruch et al., 2006).

Estudios en ratones con diferentes regímenes alimentarios han demostrado que los veganos-vegetarianos reducen la capacidad de la microbiota para producir metabolitos de TMA a partir de la L-carnitina de la dieta. Es decir, la ingesta proteica derivada de vegetales se ha asociado con una disminución de *Bacteroides* y un incremento de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, mientras que la ingesta proteica derivada de carnes tiene un efecto contrario y se asocia con una producción aumentada de metabolitos de TMAO (De Filippo et al., 2010; Koeth et al., 2013; Swiatecka et al., 2011). Por lo tanto, estos regímenes alimentarios podrían disminuir los riesgos ateroscleróticos en estos pacientes. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar otras posibles complicaciones derivadas de estos regímenes alimenticios (Koeth et al., 2013).

Transplante de microbiota intestinal (TMI)

El interés en el uso del TMI surge de los efectos terapéuticos benéficos observados en pacientes con enfermedades intestinales. El trasplante alogénico incrementa la diversidad de la microbiota, en especial de *Roseburia*, productora de butirato, que favorece el metabolismo lipídico y participa en la estabilidad de la placa ateromatosa (Lam et al., 2012). Sin embargo, el TMI tiene sus limitaciones: altera de forma indiscriminada tanto la microbiota protectora como la nociva. A pesar de los reportes de infecciones sintomáticas posteriores al TMI (De León et al., 2013; Schwartz et al., 2013; Konstantinov y Peppelenbosch, 2013), parece ser una opción prometedora si se regula el trasplante de bacterias específicas, lo que podría convertirlo en un tratamiento prometedor en el futuro (Wymore et al., 2015).

Prebióticos, probióticos y simbióticos

Los prebióticos, en su mayoría carbohidratos complejos de difícil digestión (como inulina o almidón), mejoran la composición y función de la microbiota y se ha visto que disminuyen el indoxil sulfato (Vaziri et al., 2013). Están presentes en frutas, cereales y vegetales.

Los polifenoles, metabolitos producidos por especies como *Bacteroides*, actúan como prebióticos e inhiben la proliferación de *E. coli*, estimulando la proliferación de bacterias probióticas como *Bifidobacterium*, lo que les confiere un efecto cardioprotector al disminuir la permeabilidad intestinal y, por consecuencia, los lipopolisacáridos circulantes (Wiesner et al., 2010). Además, favorecen la inmunidad del individuo (Jie et al., 2017).

Los probióticos son microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren beneficios a la salud del hospedero. *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* son los géneros más utilizados que se pueden consumir en yogur, alimentos lácteos fermentados o suplementos (cápsulas) resistentes al ácido gástrico. Su acción incluye la regulación del pH intestinal, la producción de metabolitos benéficos para la salud y la competencia con microorganismos patógenos (Santisteban et al., 2017). En modelos de ratones, la administración de *Lactobacillus plantarum* se asocia con una limitación en el tamaño del infarto al miocardio, así como una mejoría de la función ventricular posterior al infarto (Lam et al., 2012).

Ante esta evidencia, se sugiere que el uso de probióticos junto con la farmacoterapia habitual podría tener un efecto positivo en la disminución de la falla cardíaca posterior a un infarto, especialmente cuando se emplean junto a la farmacología estándar (Karlsson et al., 2012; Gan et al., 2014; Companys et al., 2020).

Los suplementos enriquecidos con *Lactobacillus reuteri* administrados a pacientes con obesidad previenen la resistencia a la insulina y el desarrollo de diabetes. Además, disminuyen la producción de metabolitos tóxicos en individuos con enfermedades renales crónicas y modifican los niveles de ácidos grasos de cadena corta en sujetos con aterosclerosis. En general, estos suplementos ayudan a prevenir enfermedades cardiovasculares (Zhang et al., 2024; Karlsson et al., 2010; Gan et al., 2014; Companys et al., 2020). Por otro lado, el consumo de probióticos disminuye las cifras tensionales diastólicas y sistólicas; también reduce las concentraciones de LDL en sangre y el riesgo de aterosclerosis (Khalesi et al., 2014; Shimizu et al., 2015; Chan et al., 2016).

Los ácidos grasos de cadena corta están implicados en la regulación de la tensión arterial al disminuir la secreción de renina (Pluznick et al., 2013). Se ha observado la disminución de la tensión arterial en pacientes tratados con probióticos con *Lactobacillus* productores de ácidos grasos de cadena corta que

mantienen la barrera intestinal, producen mucina y reducen la síntesis de citocinas proinflamatorias (Kawase et al., 2000).

Los suplementos con *Lactobacillus murinus* bloquean la activación de ciertas vías inflamatorias en las que están involucrados los linfocitos Th17, disminuyendo así las cifras tensionales de individuos hipertensos. De igual manera, los suplementos lácteos (yogur, leche y queso) enriquecidos con *Lactobacillus helveticus* tienen propiedades antihipertensivas al producir tripéptidos inhibidores de la ECA (Korhonen, 2009; Nesci et al., 2023).

De hecho, los ensayos desarrollados en humanos con estos suplementos han mejorado las presiones diastólicas y sistólicas de manera modesta pero significativa. Sin embargo, el grado de efectividad está relacionado con el tipo de cepa utilizada, la duración, la dosis y la edad del individuo (Nesci et al., 2023; Chi et al., 2020). Sin embargo, el consumo indiscriminado, sin tomar en cuenta las deficiencias bacterianas de la microbiota, podría no dar los resultados esperados (Battson et al., 2018). Dado que los efectos de algunas cepas aún no han sido completamente validados, los probióticos son clasificados como suplementos alimenticios y no como medicamentos (Verhaar et al., 2020; Quigley, 2019).

Otros estudios han demostrado que el resveratrol puede funcionar como probiótico, al aumentar la cantidad de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, que conlleva una neosíntesis de ácidos biliares que tienen un efecto minimizante en la generación de TMAO en plasma, disminuyendo el riesgo de aterosclerosis (Chen et al., 2016). Los simbióticos son una combinación de prebióticos y probióticos, con potencial sinérgico en la modulación de la microbiota.

Terapia de absorción

El ejemplo más claro de este tipo de tratamientos es el polímero de carbón activado AST-120, que restaura las uniones intercelulares intestinales, disminuyendo así la bacteremia, las endotoxinas y los marcadores inflamatorios. También reduce el metabolito indoxil sulfato, favoreciendo una vasodilatación dependiente del endotelio, lo cual podría ser beneficioso en estados hipertensivos (Vaziri et al., 2013; Niwa et al., 1997); sin embargo, se necesitan más estudios para confirmarlo.

Intervención terapéutica

Consiste en la administración de antibióticos con la finalidad de modificar la microbiota intestinal causante de las enfermedades (Qi et al., 2015). No obstante, se necesita más investigación para lograr un esquema definido de antibióticos que logren disminuir solamente las bacterias que condicionan las enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, en el futuro podría ser una opción terapéutica

prometedora, aunque uno de los resultados no deseados es la resistencia bacteriana a los antibióticos (Gieffers et al., 2001).

Ácido ursodesoxicólico

Es un ácido biliar hidrofílico que estimula la secreción de ácidos biliares para disminuir las reservas de colesterol. Su administración ha tenido un impacto positivo en pacientes con falla cardíaca crónica, ya que previene arritmias al mejorar la dinámica de calcio en el músculo cardíaco, además de tener efectos vasodilatadores y antiinflamatorios. Los tratamientos de afecciones que preceden a enfermedades cardiovasculares, en particular en pacientes con hipertensión tratados con inhibidores de la ECA, pueden modificar su microbiota de manera positiva, disminuyendo así las cepas que producen metabolitos que favorecen las enfermedades cardiovasculares, reduciendo la permeabilidad intestinal y el grosor de las paredes vasculares. Por otro lado, estudios experimentales en animales han demostrado que el tratamiento con estatinas, para disminuir las concentraciones de colesterol, incrementa la población de microbiota que protege contra las enfermedades cardiovasculares (Santisteban et al., 2017; Nesci et al., 2023).

Terapia blanco de enzimas microbianas

Desarrollar inhibidores enzimáticos para disminuir la formación de TMA por la microbiota podría ser una solución práctica. El análogo de colina dimetilbutanol (DMB), un beneficio natural identificado en dietas mediterráneas en productos como vinagres balsámicos, vinos rojos y aceite de oliva extra virgen, tiene un efecto inhibidor de la liasa-TMA para disminuir la TMAO circulante y el riesgo de aterosclerosis (Wang et al., 2015). Otros compuestos que modifican los niveles de TMAO son la aspirina y el resveratrol, aunque aún se desconoce el mecanismo exacto de su efecto (Chen et al., 2016). En general, la microbiota es menos fermentativa y más proinflamatoria en pacientes con enfermedades cardiometabólicas; por lo tanto, la restauración de la microbiota, combinada con un tratamiento antiinflamatorio, podría ser una solución (Zhuye et al., 2017).

Conclusiones

A pesar de que existen diversas opciones para mejorar la microbiota con el fin de disminuir los riesgos de enfermedades cardiovasculares, es necesario tomar en cuenta todos los factores de riesgo. Variables intrínsecas del individuo, como la transición en la infancia (edad gestacional, nacimiento, tipo de leche durante el periodo de lactancia), edad, estado nutricional, factores ambientales y hábitos (uso de medicamentos antibióticos) son importantes. Además, las variables

externas como el sexo, índice de masa corporal, estilo de vida, actividad física, etnia, dieta y hábitos culturales también con cruciales (Weersma et al., 2020; Curini y Amedei, 2021).

Recientemente se ha aplicado al área cardiovascular la farmacomicrobiómica, que describe la relación entre una determinada microbiota intestinal y el metabolismo; disponibilidad y bioactividad de fármacos consumidos por los pacientes con distintas enfermedades. Por ejemplo, la ineficiencia de la digoxina en pacientes con falla cardíaca se debe al tipo de microbiota que tienen, en particular la presencia de *Eggerthella lenta*, que convierte la digoxina en su forma inactiva: la dihidrodigoxina (Weersma et al., 2020; Curini y Amedei, 2021).

Referencias

- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. et al. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 473(7346), 174-180. <https://doi.org/10.1038/nature09944>
- Bäckhed, F. (2013). Meat-metabolizing bacteria in atherosclerosis. *Nature Medicine*, 19(5), 533-534. <https://doi.org/10.1038/nm.3178>
- Bäckhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L., Koh, G., Nagy, A. et al. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(44), 15718-15723. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>
- Battson, M., Lee, D., Weir, T. y Gentile, C. (2018). The gut microbiota as a novel regulator of cardiovascular function and disease. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 56, 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.12.010>
- Belli, M., Barone, L., Longo, S., Prandi, F. R., Lecis, D., Mollace, R. et al. (2023). Gut Microbiota Composition and Cardiovascular Disease: A Potential New Therapeutic Target? *International Journal of Molecular Sciences*, 24(15), 11971. <https://doi.org/10.3390/ijms241511971>
- Chan, Y. K., El-Nezami, H., Chen, Y., Kinnunen, K. y Kirjavainen, P. V. (2016). Probiotic mixture VSL#3 reduces high fat diet-induced vascular inflammation and atherosclerosis in ApoE(-/-) mice. *AMB Express*, 6(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s13568-016-0229-5>
- Chen, M., Yi, L., Zhang, Y., Zhou, X., Ran, L., Yang, J. et al. (2016). Resveratrol Attenuates Trimethylamine-N-Oxide (TMAO)-Induced Atherosclerosis by Regulating TMAO Synthesis and Bile Acid Metabolism via Remodeling of the Gut Microbiota. *mBio*, 7(2), e02210-15. <https://doi.org/10.1128/mBio.02210-15>
- Chi, C., Li, C., Wu, D., Buys, N., Wang, W., Fan, H. et al. (2020). Effects of probiotics on patients with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Current Hypertension Reports*, 22(5), 34-37. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01042-4>
- Companys, J., Pla-Pagà, L., Calderón-Pérez, L., Llauradó, E., Solà, R., Pedret, A. et al. (2020). Fermented Dairy Products, Probiotic Supplementation, and Cardiometabolic Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Advances in Nutrition*, 11(4), 834-863. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa030>
- Costabile, A., Klinder, A., Fava, F., Napolitano, A., Fogliano, V., Leonard, C. et al. (2008). Whole-grain wheat breakfast cereal has a prebiotic effect on the human gut microbiota: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *The British Journal of Nutrition*, 99(1), 110-120. <https://doi.org/10.1017/S0007114507793923>

- Curini, L. y Amedei, A. (2021). Cardiovascular Diseases and Pharmacomicrobiomics: A Perspective on Possible Treatment Relevance. *Biomedicines*, 9(10), 1338. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101338>
- De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poulet, J. B., Massart, S. et al. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(33), 14691-14696. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005963107>
- De Leon, L. M., Watson, J. B. y Kelly, C. R. (2013). Transient Flare of Ulcerative Colitis after Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11(8), 1036-1038. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.045>
- Duttaroy, A. K. (2021). Role of Gut Microbiota and Their Metabolites on Atherosclerosis, Hypertension, and Human Blood Platelet Function: A Review. *Nutrients*, 13(4), 1-17. <https://doi.org/10.3390/nu13010144>
- Estruch, R., Martínez-González, M. A., Corella, D., Salas-Salvadó, J., Ruiz-Gutiérrez, V., Covas, M. I. et al. (2006). Effects of a Mediterranean-Style Diet on Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, 145(1), 1-11. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-1-200607040-00004>
- Fan, H., Liu, X., Ren, Z., Fei, X., Luo, J., Yang, X. et al. (2023). Gut microbiota and cardiac arrhythmia. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1-18. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1147687>
- Gan, X. T., Ettinger, G., Huang, C. X., Burton, J. P., Haist, J. V., Rajapurohitam, V. et al. (2014). Probiotic Administration Attenuates Myocardial Hypertrophy and Heart Failure After Myocardial Infarction in the Rat. *Circulation: Heart Failure*, 7(3), 491-499. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000978>
- Gieffers, J., Fullgraf, H., Jahn, J., & et al. (2001). *Chlamydia pneumoniae* Infection in Circulating Human Monocytes is Refractory to Antibiotic Treatment. *Circulation*, 103(3), 351-356. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.3.351>
- Hidalgo, M., Prieto, I., Abriouel, H., Villarejo, A. B., Ramírez-Sánchez, M., Cobo, A. et al. (2018). Changes in Gut Microbiota Linked to a Reduction in Systolic Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats Fed an Extra Virgin Olive Oil-Enriched Diet. *Plant Foods for Human Nutrition*, 73(1), 1-6. <https://doi.org/10.1007/s11130-017-0650-1>
- Hohmann, C. D., Cramer, H., Michalsen, A., Kessler, C., Steckhan, N., Choi, K. et al. (2015). Effects of high phenolic olive oil on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 22(6), 631-640. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.03.019>

- Jansen, V., Gerdes, V., Middeldorp, S. y Mens, T. (2021). Gut microbiota and their metabolites in cardiovascular disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 35(3), 101492. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101492>
- Jie, Z., Xia, H., Zhong, S. L., Feng, Q., Li, S., Liang, S. et al. (2017). The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature Communications*, 8(1), 845. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00900-1>
- Joyce, S. A. y Gahan, C. G. (2016). Bile acid modifications at the microbe-host interface: Potential for nutraceutical and pharmaceutical interventions in host health. *Annual Review of Food Science and Technology*, 7, 313-333. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-041715-033159>
- Karlsson, C., Ahrné, S., Molin, G., Berggren, A., Palmquist, I., Fredrikson, G. et al. (2010). Probiotic therapy to men with incipient arteriosclerosis initiates increased bacterial diversity in colon: A randomized controlled trial. *Atherosclerosis*, 208(1), 228-233. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.019>
- Karlsson, F., Fåk, F., Nookaew, I., Tremaroli, V., Fagerberg, B., Petranovic, D. et al. (2012). Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nature Communications*, 3(1), 1-13. <https://doi.org/10.1038/ncomms2266>
- Kawase, M., Hashimoto, H., Hosoda, M., Morita, H. y Hosono, A. (2000). Effect of Administration of Fermented Milk Containing Whey Protein Concentrate to Rats and Healthy Men on Serum Lipids and Blood Pressure. *Journal of Dairy Science*, 83(2), 255-263. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(00\)74872-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(00)74872-7)
- Kazemian, N., Mahmoudi, M., Halperin, F., Wu, J. C. y Pakpour, S. (2020). Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. *Microbiome*, 8(36), 1-17. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00821-0>
- Khalesi, S., Sun, J., Buys, N. y Jayasinghe, R. (2014). Effect of probiotics on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*, 64(4), 897-903. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03469>
- Kitai, T. y Wilson, T. (2018). Gut microbiota in cardiovascular disease and heart failure. *Clinical Science*, 132(1), 85-91. <https://doi.org/10.1042/CS20171090>
- Koeth, R. A., Wang, Z., Levison, B. S., Buffa, J. A., Org, E., Sheehy, B. T. et al. (2013). Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature Medicine*, 19(5), 576-585. <https://doi.org/10.1038/nm.3145>
- Konstantinov, S. y Peppelenbosch, M. (2013). Fecal microbiota transfer may increase irritable bowel syndrome and inflammatory bowel diseases-associated bacteria. *Gastroenterology*, 144(6), e19-e20. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.12.040>
- Koren, O., Spor, A., Felin, J., Fåk, F., Stombaugh, J., Tremaroli, V. et al. (2011). Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences of the United States of America*, 108(Suppl 1), 4592-4598. <https://doi.org/10.1073/pnas.1011383107>
- Korhonen, H. (2009). Milk-derived bioactive peptides: From science to applications. *Journal of Functional Foods*, 1(2), 177-187. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2009.01.007>
- Lakio, L., Lehto, M., Tuomainen, A., Jauhiainen, M., Malle, E., Asikainen, S. et al. (2006). Pro-atherogenic properties of lipopolysaccharide from the periodontal pathogen *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Journal of Endotoxin Research*, 12(1), 57-64. <https://doi.org/10.1179/096805106X89099>
- Lam, V., Su, J., Koprowski, S., Hsu, A., Tweddell, J., Rafiee, P. et al. (2012). Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *FASEB Journal: Federation of American Societies for Experimental Biology*, 26(4), 1727-1735. <https://doi.org/10.1096/fj.11-197921>
- Lanter, B., Sauer, K. y Davies, D. (2014). Bacteria Present in Carotid Arterial Plaques Are Found as Biofilm Deposits which may contribute to Enhanced Risk of Plaque Rupture. *mBio*, 5(3), 1206-1214. <https://doi.org/10.1128/mBio.01206-14>
- Levi, M. (2016). Role of Bile Acid-Regulated Nuclear receptor FXR and G protein-coupled receptor TGR5 in regulation of cardiorenal syndrome (Cardiovascular Disease and Chronic Kidney Disease). *Hypertension*, 67(6), 1080-1084. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06417>
- Liu, H., Chen, X., Hu, X., Niu, H., Tian, R., Wang, H. et al. (2019). Alterations in the gut microbiome and metabolism with coronary artery disease severity. *Microbiome*, 7(68), 1-14. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0683-9>
- Mancia, G. y Grassi, G. (2014). The autonomic nervous system and hypertension. *Circulation Research*, 114, 1804-1814. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302524>
- Marques, F., Nelson, E., Chu, P. Y., Horlock, D., Fiedler, A., Ziemann, M. et al. (2017). High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice. *Circulation*, 135(10), 964-977. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024545>
- Mell, B., Jala, V. R., Mathew, A. V., Byun, J., Waghulde, H., Zhang, Y. et al. (2015). Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat. *Physiological Genomics*, 47(6), 187-197. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00136.2014>
- Miragoli, M., Kadir, S., Sheppard, M., Salvarani, N., Virta, M., Wells, S. et al. (2011). A protective antiarrhythmic role of ursodeoxycholic acid in an in vitro rat model of the cholestatic fetal heart. *Hepatology*, 54(4), 1282-1292. <https://doi.org/10.1002/hep.24492>
- Mitra, S., Drautz-Moses, D. I., Alhede, M., Maw, M. T., Liu, Y., Purbojati, R. W. et al. (2015). In silico analyses of metagenomes from human atherosclerotic plaque samples. *Microbiome*, 3(38), 1-14. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0100-y>

- Nesci, A., Carnuccio, C. y Ruggieri, M. (2023). Gut Microbiota and Cardiovascular Disease: Evidence on the Metabolic and Inflammatory Background of a Complex Relationship. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(10), 9087. <https://doi.org/10.3390/ijms24109087>
- Niwa, T., Nomura, T. y Sugiyama, S. (1997). The protein metabolite hypothesis, a model for the progression of renal failure: An oral adsorbent lowers indoxyl sulfate levels in undialyzed uremic patients. *Kidney International*, 62(Suppl), S23-S28. <https://doi.org/10.1038/ki.1997.406>
- Organ, C. L., Otsuka, H., Bhushan, S., Wang, Z., Bradley, J., Trivedi, R. et al. (2016). Choline Diet and Its Gut Microbe-Derived Metabolite, Trimethylamine N-Oxide, Exacerbate Pressure Overload-Induced Heart Failure. *Circulation. Heart Failure*, 9(1), e002314. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002314>
- Ott, S., El Mokhtari, N., Musfeldt, M., Hellmig, S., Freitag, S., Rehman, A. et al. (2006). Detection of diverse bacterial signatures in atherosclerotic lesions of patients with coronary heart disease. *Circulation*, 113(7), 929-937. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579979>
- Peng, L., Li, Z., Green, R., Holzman, I. y Lin, J. (2009). Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *The Journal of Nutrition*, 139(9), 1619-1625. <https://doi.org/10.3945/jn.109.104638>
- Pluznick, J. L., Protzko, R. J., Gevorgyan, H., Peterlin, Z., Sipos, A., Han, J. et al. (2013). Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(11), 4410-4415. <https://doi.org/10.1073/pnas.1215927110>
- Qi, Y., Aranda, J. M., Rodriguez, V., Raizada, M. K. y Pepine, C. J. (2015). Impact of antibiotics on arterial blood pressure in a patient with resistant hypertension - A case report. *International Journal of Cardiology*, 201, 157-158. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.07.078>
- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K., Manichanh, C. et al. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464(7285), 59-65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>
- Quigley, E. M. (2019). Prebiotics and probiotics in digestive health. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(2), 333-344. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.09.028>
- Roelofsen, H., Priebe, M. y Vonk, R. (2010). The interaction of short-chain fatty acids with adipose tissue: Relevance for prevention of type 2 diabetes. *Beneficial Microbes*, 1(4), 433-437. <https://doi.org/10.3920/BM2010.0028>

- Säemann, M. D., Böhmig, G. A., Osterreicher, C. H., Burtscher, H., Parolini, O., Diakos, C. et al. (2000). Anti-inflammatory effects of sodium butyrate on human monocytes: potent inhibition of IL-12 and up-regulation of IL-10 production. *FASEB Journal: Federation of American Societies for Experimental Biology*, 14(15), 2380-2382. <https://doi.org/10.1096/fj.00-0359fje>
- Santisteban, M. M., Qi, Y., Zubcevic, J., Kim, S., Yang, T., Shenoy, V. et al. (2017). Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut. *Circulation Research*, 120(2), 312-323. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309006>
- Schiattarella, G., Sannino, A., Toscano, E., Giugliano, G., Gargiulo, G., Franzone, A. et al. (2017). Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: A systematic review and dose-response meta-analysis. *European Heart Journal*, 38(39), 2948-2956. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx342>
- Schulman, G., Berl, T., Beck, G.J., Remuzzi, G., Ritz, E., Arita, K. et al. (2015). Randomized Placebo-Controlled EPPIC Trials of AST-120 in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 26(7), 1732-1746. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014010042>
- Schwartz, M., Gluck, M. y Koon, S. (2013). Norovirus gastroenteritis after fecal microbiota transplantation for treatment of *Clostridium difficile* infection despite asymptomatic donors and lack of sick contacts. *American Journal of Gastroenterology*, 108(8), 1367. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.164>
- Shimizu, M., Hashiguchi, M., Shiga, T., Tamura, H. O. y Mochizuki, M. (2015). Meta-analysis: Effects of probiotic supplementation on lipid profiles in normal to mildly hypercholesterolemic individuals. *PLoS ONE*, 10(10), e0139795. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139795>
- Swiatecka, D., Narbad, A., Ridgway, K. P. y Kostyra, H. (2011). The study on the impact of glyated pea proteins on human intestinal bacteria. *International Journal of Food Microbiology*, 145(3), 267-272. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2011.01.002>
- Tang, W. H., Wang, Z., Levison, B. S., Koeth, R. A., Britt, E. B., Fu, X. et al. (2013). Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *The New England Journal of Medicine*, 368(17), 1575-1584. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal109400>
- Tang, W., Kitai, T. y Hazen, S. (2017). Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circulation Research*, 120(7), 1183-1196. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309715>
- Tumur, Z. y Niwa, T. (2009). Indoxyl sulfate inhibits nitric oxide production and cell viability by inducing oxidative stress in vascular endothelial cells. *American Journal of Nephrology*, 29(6), 551-557. <https://doi.org/10.1159/000191468>

- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C., Knight, R y Gordon, J. (2007). The Human Microbiome Project. *Nature*, 449(7164), 804-810. <https://doi.org/10.1038/nature06244>
- Vaziri, N. D., Yuan, J., Khazaeli, M., Masuda, Y., Ichii, H. y Liu, S. (2013). Oral activated charcoal adsorbent (AST-120) ameliorates chronic kidney disease-induced intestinal epithelial barrier disruption. *American Journal of Nephrology*, 37(6), 518-525. <https://doi.org/10.1159/000351171>
- Verhaar, B., Prodan, A., Nieuwdorp, M. y Muller, M. (2020). Gut microbiota in hypertension and atherosclerosis: A review. *Nutrients*, 12, 2982-3004. <https://doi.org/10.3390/nu12102982>
- Wang, F., Jiang, H., Shi, K., Ren, Y., Zhang, P y Cheng, S. (2012). Gut bacterial translocation is associated with microinflammation in end-stage renal disease patients. *Nephrology*, 17(8), 733-738. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2012.01647.x>
- Wang, Z., Roberts, A., Buffa, J., Levison, B., Zhu, W., Org, E. et al. (2015). Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis. *Cell*, 163(7), 1585-1595. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.11.055>
- Wang, Z., Klipfell, E., Bennett, B., Koeth, R., Levinson, B., DuGar, B. et al. (2011). Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*, 472(7341), 57-63. <https://doi.org/10.1038/nature09922>
- Weersma, R. K., Zhernakova, A. y Fu, J. (2020). Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut*, 69, 1510-1519. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320204>
- Wiesner, P., Choi, S. H., Almazan, F., Benner, C., Huang, W., Diehl, C. J. et al. (2010). Low doses of lipopolysaccharide and minimally oxidized low-density lipoprotein cooperatively activate macrophages via nuclear factor kappa B and activator protein-1: possible mechanism for acceleration of atherosclerosis by subclinical endotoxemia. *Circulation Research*, 107(1), 56-65. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.218420>
- Williamson, C., Gorelik, J., Eaton, B. M., Lab, M., de Swiet, M. y Korchev, Y. (2001). The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. *Clinical Science*, 100(4), 363-369.
- Wymore Brand, M., Wannemuehler, M. J., Phillips, G. J., Proctor, A., Overstreet, A. M., Jergens, A. E. et al. (2015). The Altered Schaedler Flora: Continued Applications of a Defined Murine Microbial Community. *ILAR Journal*, 56(2), 169-178. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilv012>
- Yang, K., Du, C., Wang, X., Li, F., Xu, Y., Wang, S. et al. (2017). Indoxyl sulfate induces platelet hyperactivity and contributes to chronic kidney disease-associated thrombosis in mice. *Blood*, 129(19), 2667-2679. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-744060>

- Yang, T., Santisteban, M. M., Rodriguez, V., Li, E., Ahmari, N., Carvajal, J. M. et al. (2015). Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*, 65(6), 1331-1340. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315>
- Yano, J., Yu, K., Donaldson, G., Shastri, G., Ann, P., Ma, L. et al. (2015). Indigenous Bacteria from the Gut Microbiota Regulate Host Serotonin Biosynthesis. *Cell*, 161(2), 264-276. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047>
- Zhang, Z., Lv, T., Wang, X., Wu, M., Zhang, R., Yang, X. et al. (2024). Role of the microbiota-gut-heart axis between bile acids and cardiovascular disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 174, 116567. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116567>
- Zhu, W., Gregory, J. C., Org, E., Buffa, J. A., Gupta, N., Wang, Z. et al. (2016). Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*, 165(1), 111-124. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.011>

CAPÍTULO 6

La microbiota y el sistema musculoesquelético

José Eugenio Guerra Cárdenas¹

Jaime Paz Ávila²

Jaidy Michel Bautista Sánchez³

Introducción

El sistema inmunológico desempeña funciones complejas y fundamentales para la defensa de agentes patógenos que pueden desencadenar infecciones y enfermedades. Sin embargo, hay ocasiones en que erróneamente ataca a los propios tejidos del organismo, originando así enfermedades autoinmunes (EA). La etiología de las EA se debe a aspectos genéticos y ambientales. Se le ha asociado con la genética debido a la histocompatibilidad y la progresión de nuevas enfermedades. Entre los factores ambientales destacan los cambios en la dieta, la exposición a contaminantes, infecciones y alteraciones en la microbiota intestinal (Miller, 2023).

Aunque los autoanticuerpos no explican por sí solos la totalidad del proceso patológico, son un marcador temprano y predictor del desarrollo de EA

¹ Profesor de Tiempo Completo. Secretario Técnico en Facultad de Medicina de Tampico “Dr. Alberto Romo Caballero”, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Contacto: jguerra@docentes.uat.edu.mx

² Profesor de Tiempo Completo. Secretario Académico en Facultad de Medicina de Tampico “Dr. Alberto Romo Caballero”, Universidad Autónoma de Tamaulipas.

³ Médica Cirujana en la Facultad de Medicina de Tampico “Dr. Alberto Romo Caballero”, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Contacto: a2203310159@alumnos.uat.edu.mx

(Miller, 2023). El aumento en la prevalencia de autoinmunidad y enfermedades autoinmunes se ha debido a la DM1, AR, enfermedad de Crohn y más. Su incidencia irá incrementando en los próximos años, impulsada por el estilo de vida, la genética y la exposición ambiental (Pisetsky, 2023). Este panorama plantea un desafío creciente para los sistemas de salud, por lo que resulta indispensable establecer estrategias de intervención que incluyan una adecuada educación para pacientes y profesionales; diagnósticos oportunos, tratamientos personalizados y medidas de prevención (Miller, 2023).

En este contexto, la microbiota intestinal ha cobrado especial relevancia. Más allá de su papel en la digestión y metabolismo, es un regulador clave de vías inmunológicas y metabólicas que impactan sobre la salud musculoesquelética. Estudios en murinos han demostrado que la ausencia de microbiota puede inducir atrofia muscular y disfunción mitocondrial (Pisetsky, 2023). Por tanto, comprender mejor el papel de la microbiota en la fisiopatología de las EA, así como su influencia en el sistema musculoesquelético, puede abrir nuevas vías para la prevención y tratamiento de estas condiciones. Para ello, es fundamental contar con definiciones clínicas claras, promover la investigación científica y establecer sistemas de monitoreo que permitan reducir su prevalencia en la salud pública (Lahiri et al., 2019).

Desarrollo

Microbiota

Es un extenso conjunto de microorganismos que van desde bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos que residen en el cuerpo humano. Pueden desarrollar diferentes funciones y se clasifican en comensales, mutualista y patógenos. El hábitat en el que se encuentran se denomina microbioma (El-Sayed et al., 2021). Sus principales funciones son: cuidar al sistema inmune y realizar funciones homeostáticas con base en células eucariotas humanas. En el ambiente, el individuo está continuamente expuesto a factores que podrían alterar su composición o estabilidad (El-Sayed et al., 2021).

En el organismo existen ecosistemas microbianos de los cuales el más complejo y diverso es el digestivo, ya que puede regular el sistema inmunológico; modular el compartimiento y comunicación del eje microbiota-intestino-cerebro; o realizar funciones para el sistema musculoesquelético (Del Campo-Moreno et al., 2018).

Músculo esquelético

Es un tejido especializado en la generación de fuerza, contracción y movimiento. Se caracteriza por una estructura organizada basada en sarcómeros (unidad contráctil) formados por proteínas como actina, miosina, tropomiosina y troponina. Estas proteínas confirman la miofibrilla y permiten la contracción a través de patrones repetitivos. La matriz extracelular que lo rodea proporciona soporte estructural y participa en la transducción de señales necesarias para la función muscular (Sui et al., 2020). El músculo esquelético, con relación al cuerpo humano, constituye del 30 % al 40 % del peso corporal en individuos sanos (Yamakawa et al., 2020). Las células madre musculares son fundamentales en los procesos de crecimiento, regeneración y reparación (Sui et al., 2020).

En ocasiones, estos procesos pueden sufrir modificaciones que van desde la atrofia, hipertrofia o distrofia muscular. Aunado a esto, puede surgir la sarcopenia, que es más usual en el adulto mayor. Se caracteriza por una constante reducción en la masa y fuerza del músculo a raíz de su edad, lo que limita su autonomía y deteriora su cognición, hasta llegar a la demencia. Sin embargo, también la falta de actividad física combinada con una baja o mala ingesta de alimentos pueden desencadenar una pérdida muscular. Por esto mismo, es recomendable implementar ejercicios de fuerza de acuerdo con las necesidades de cada paciente para prevenir o retrasar a la sarcopenia (Daoud et al., 2010).

Relación microbiota - músculo esquelético

A lo largo de los años, la investigación biomédica ha dirigido su atención a la relación entre los microorganismos del cuerpo humano y el sistema musculoesquelético. Aunque este sistema no ha sido históricamente reconocido como un sitio de colonización microbiana, estudios recientes han identificado la presencia de colonias microbianas en tejidos musculares, óseos y articulares, abriendo nuevas líneas de investigación sobre su papel en enfermedades inflamatorias y autoinmunes (Xu et al., 2022).

En esta comunidad microbiana destacan las bacterias comensales; sin embargo, se han encontrado *Staphylococcus epidermidis*, *Cutibacterium acnes* y especies del género *Corynebacterium*. Algunas, como *Staphylococcus epidermidis*, son consideradas inofensivas, pero pueden ser oportunistas, especialmente en personas inmunocomprometidas o en presencia de dispositivos médicos implantados. Aunado a esto, su resistencia a antibióticos dificulta aún más su tratamiento. Por otro lado, *Cutibacterium acnes* puede causar infecciones cuando penetra en tejidos profundos, por lo cual, junto con *S. epidermidis* son consideradas oportunistas en entorno hospitalario (Belvoncikova et al., 2022).

El estudio de la microbiota trata de comprender de qué manera los microorganismos que habitan en el organismo influye en los diferentes procesos como la reparación tisular, la inflamación y la respuesta inmunológica. Por ejemplo, *Cutibacterium acnes* es una bacteria relacionada con la patogénesis de la espondilodiscitis (Jiang et al., 2023).

En este sentido, la microbiota del sistema musculoesquelético desempeña funciones esenciales en la regulación inmunológica y en la homeostasis del tejido. A partir de estos descubrimientos y al avance de la tecnología se podría estar más cerca de manipular las vías metabólicas microbianas y tratar enfermedades musculoesqueléticas (H. Xu et al., 2020).

Enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes (EA) comprenden un grupo de trastornos en los cuales el sistema inmunológico ataca erróneamente los tejidos propios del organismo. Este fenómeno se origina por un desequilibrio en la producción y regulación de células inmunitarias, particularmente linfocitos B y T, fundamentales en la defensa contra patógenos, y pueden afectar cualquier órgano o sistema del cuerpo humano. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, pues van desde alteraciones leves en estudios de laboratorio hasta fallos orgánicos graves, potencialmente mortales. Ahora bien, los autoanticuerpos son biomarcadores valiosos para el diagnóstico de las EA, así como predictores de estas patologías. Sin embargo, no todos los casos clínicos presentan correlación directa entre la presencia de anticuerpos y los síntomas, lo que sugiere la participación de otros mecanismos inmunopatológicos, como la activación de células T, neutrófilos y macrófagos, responsables del daño tisular (Pisetsky, 2023).

La etiología de estas enfermedades es multifactorial. Se ha documentado que factores genéticos -mutaciones que afectan la función inmunológica- y ambientales -infecciones o alteraciones en la microbiota- pueden desencadenar la autoinmunidad. Algunos estudios han demostrado asociaciones genéticas con EA, pero estas no siempre predicen su aparición, destacando la relevancia del entorno y del estilo de vida. Las células T desempeñan un papel central en la regulación de la respuesta inmunitaria y en el mantenimiento de la tolerancia inmunológica. La pérdida de esta tolerancia es un componente esencial en la fisiopatología de las EA (Pisetsky, 2023).

Artritis reumatoide

Dentro de las EA, una de las afecciones más conocidas es la artritis reumatoide (AR), que es sistémica, inflamatoria y crónica. Este padecimiento se encuentra con mayor prevalencia en mujeres, y su cuadro clínico se manifiesta con dolor, hinchazón, rigidez, pérdida progresiva de la función articular y una notable reducción de la calidad de vida del paciente (Jang et al., 2022).

Es una enfermedad articular autoinmune crónica poliarticular sistémica pues, aunque existe una alta tasa de consulta médica por afectaciones en manos y pies, este padecimiento puede desencadenar afectaciones en corazón, riñones, pulmones, sistema digestivo, ojos, piel y sistema nervioso, llevando así a un sinfín de patologías que aumentan el riesgo de mortalidad en los pacientes (O’Neil et al., 2024).

Actualmente es complicado explicar el desarrollo de la AR; sin embargo, se le ha relacionado con factores genéticos y ambientales. Desde un punto de vista patogénico, se ha observado una fuerte asociación con la presencia de anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA), pues estos pueden llevar a la inflamación crónica y daño articular (Xu et al., 2022).

Fisiología y patogenia

Se postula que el desarrollo de la AR requiere la combinación de dos elementos: 1) predisposición genética del paciente y 2) un acontecimiento desencadenante, como infecciones bacterianas y virales o lesiones tisulares. Antes del inicio de la presentación clínica de AR puede existir un periodo denominado “pre-AR”, donde influyen factores genéticos y ambientales, los cuales interactúan para impulsar rupturas tempranas en la tolerancia inmunológica. El riesgo de desarrollar AR aumenta por la obesidad, el tabaquismo, la exposición a la luz UV, los cambios en el microbioma del intestino, boca y pulmones, periodontitis e infecciones (O’Neil et al., 2024).

En la actualidad se han identificado autoanticuerpos que se elevan de 3 a 5 años antes de un diagnóstico clínico, como RF, ACPA, antiproteína carbamílada (anti-CarP), 17 anticuerpos antimalondialdehído-acetaldehído (anti-MAA) y 18 anticuerpos antipeptidil arginina deiminasa (anti-PAD). En cuanto a la base genética, destaca el “epítipo compartido” (SE), una secuencia codificada por ciertos alelos de HLA que se ha asociado con positividad para ACPA y con mayor riesgo de desarrollar AR en individuos predispuestos. En cuanto a los factores ambientales, el tabaquismo es el más relevante, mientras que la obesidad también es un factor de riesgo. Por otro lado, el consumo moderado de alcohol parece ejercer un efecto protector (AR) (O’Neil et al., 2024).

Diversos procesos metabólicos y/o inmunológicos influyen en la aparición de la AR, incluyendo las rutas metabólicas de los ácidos grasos que podrían verse alteradas por la dieta. La influencia de los factores hormonales -incluida la terapia hormonal- en el desarrollo de la AR sigue siendo un tema debatido (O'Neil et al., 2024).

Microbiota intestinal en la patogenia de la AR

Durante el curso de la AR se han identificado cambios específicos en la composición de la microbiota intestinal. En etapas tempranas se observa un aumento de *Prevotella copri* y *Lactobacillus*, junto con una disminución de *Bacteroidetes*, *Bifidobacteria* y *Eubacterium rectale*. En fases activas, se ha documentado un incremento de *Lactobacillus salivarius*, *Collinsella* y *Akkermansia*, mientras que *Haemophilus* spp. disminuye (Mueller et al., 2021).

La microbiota puede causar daño al epitelio y la apertura de la vía paracelular, al atravesar el epitelio y hacer contacto con las células inmunitarias situadas debajo de su capa, provocando inflamación. Aunado a esto, los antígenos bacterianos promueven la activación de las células B y T en los tejidos linfoides, desequilibrando las células Th17 y las T reguladoras, así como una expansión de la respuesta inflamatoria. Las B activadas producen autoanticuerpos contra proteínas citrulinadas y factor reumatoide, útiles como indicadores séricos en pacientes con AR; sin embargo, la utilidad de estos marcadores es cuestionada debido que un tercio de los pacientes son seronegativos (Mueller et al., 2021).

Un desequilibrio en la microbiota intestinal puede desencadenar la migración de células autorreactivas y provocar daño en el cartílago y articulaciones. El RF de alta afinidad en el líquido sinovial contribuye a la inflamación y al atrapamiento de antígenos. Además, puede inducir localmente la formación de complejos inmunes en sitios inflamatorios sinoviales, activar el complemento y atraer leucocitos. En primer lugar, los antígenos bacterianos inflaman la membrana sinovial, atrayendo leucocitos al tejido, después, las células autorreactivas activan los macrófagos, lo que da lugar a la producción de citocinas inflamatorias, las cuales, inducen a los fibroblastos a producir MMP (metaloproteinasas de matriz) y RANKL (ligando activador del receptor del factor nuclear κ B), que median la destrucción del tejido óseo y cartilaginoso, lo que conduce al desarrollo de AR (Mueller et al., 2021).

La citrulinación es un proceso fisiológico en el que una gran cantidad de proteínas se transforman. Sin embargo, este proceso también ocurre durante la inflamación, cuando la enzima peptidil arginina deiminasa (PAD) modifica los sitios de arginina en las proteínas a citrulina. Entre las cinco isoenzimas PAD, solo PAD2 y PAD4 son relevantes para la AR, ya que están sobreexpresadas en células

inmunes. La citrulinación requiere calcio; cuando las PAD se activan, modifican varias proteínas como fibrinógeno, α -enolasa, filagrina, vimentina, colágeno tipo II (CII) y fibronectina. Este proceso altera la estructura proteica, afecta la interacción iónica y de hidrógeno; y desestabiliza la proteína (Mueller et al., 2021).

Microbiota y artritis reumatoide

La microbiota tiene un papel relevante en la patogenia de la AR. La disbiosis intestinal modula el sistema inmunológico, promoviendo un entorno proinflamatorio y la activación de células T autorreactivas. Estas migran desde el intestino hacia las articulaciones, donde contribuyen a los procesos inflamatorios y al daño articular (Xu et al., 2022).

Una de las especies más implicadas en la AR es la *Prevotella copri*. Es una bacteria anaerobia gramnegativa, su principal localización es el intestino y es parte de la microbiota normal, el problema comienza a partir de una producción excesiva que desencadena diferentes enfermedades hasta llegar a esta afección. Sin duda, el desequilibrio de la microbiota perjudica la permeabilidad intestinal llevando a una “fuga” de productos microbianos en el torrente sanguíneo que originan inflamación sistémica ligada a la AR (Xu et al., 2022).

Cuadro clínico

Las manifestaciones de la AR varían de acuerdo con la fase en que se encuentre la enfermedad; se caracterizan por desarrollar inflamación sinovial que lleva a la destrucción total del cartílago y hueso, lo que resulta en alguna discapacidad importante (Radu y Bungau, 2021). El síntoma cardinal que orienta el diagnóstico es la artritis, en donde las principales zonas de afectación simétrica serán las articulaciones pequeñas de manos y pies. Al inicio del cuadro, los pacientes refieren dolor articular, rigidez matutina prolongada e hinchazón (Wu et al., 2022).

En estadios avanzados, la enfermedad puede provocar deformidades articulares severas, pérdida de la función motora y limitación para realizar actividades de la vida diaria. En estos casos, es frecuente la aparición de nódulos reumatoides, que se localizan en áreas sometidas a presión, como codos y dorsos de las manos (Radu y Bungau, 2021).

Por consiguiente, las manifestaciones sistémicas incluyen fatiga, debilidad, fiebre en bajo grado y pérdida notoria de peso. El sistema inmunológico no se encuentra trabajando eficientemente y es más susceptible a complicaciones (Lin et al., 2020). Al ser una EA, tiende a afectar a todo el cuerpo humano, con manifestaciones como la neuropatía periférica la cual se manifiesta como hormigueo

o dolor en las extremidades. En etapas más avanzadas, pueden presentarse déficits neurológicos severos (Wu et al., 2022).

Manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide

Una de las manifestaciones extraarticulares más comunes en la AR es la enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, en la aterosclerosis se presenta una inflamación que afecta la pared de los vasos sanguíneos, desarrollando placas ateroscleróticas. Los procesos inflamatorios en AR y las enfermedades cardiovasculares tienen vías similares que implican citoquinas proinflamatorias como IL-1 y IL-6. La IL-1 induce la expresión de moléculas de adhesión celular y quimiocinas. Las enfermedades cardiovasculares que más se llegan a registrar son la aterosclerosis, infarto al miocardio y accidentes cerebrovasculares (Weber et al., 2023).

Otra complicación frecuente es la enfermedad pulmonar intersticial. La inflamación crónica produce fibrosis pulmonar, en tanto los individuos con mayor tasa de afectación son hombres que tengan hábitos como tabaquismo, factor reumatoide y anticuerpos antipéptidos citrulinada cíclicos positivos. La asociación entre los mecanismos patogénicos de AR y EPI requiere atención especializada (Kadura y Raghu, 2021).

Igualmente, la AR tiene asociación con la osteoporosis, la inflamación aumenta las citoquinas proinflamatorias TNF- α , IL-6 que activan los osteoclastos -responsables de la resorción ósea-. Este círculo inflamatorio provoca un desequilibrio en la resorción y formación ósea; fomenta la pérdida de la masa ósea y la osteoporosis. Un diagnóstico oportuno es esencial para que los individuos puedan tener una buena calidad de vida (Pietschmann et al., 2022).

Por último, el síndrome de Sjögren es una manifestación extraarticular que, al inflamar las glándulas exocrinas, produce sequedad en boca y ojos. Es común que los dos trastornos presenten factor reumatoide y anticuerpos anti SSA/Ro, lo que asume una superposición en los mecanismos autoinmunes subyacentes. Evaluar estas patologías es un desafío. Además, los pacientes tienen mayor probabilidad de desarrollar linfadenopatía y linfoma (Wang et al., 2021).

Diagnóstico

Su valoración requiere de hallazgos clínicos, serológicos y radiológicos. La exploración física se combina con una historia clínica correcta al registrar los síntomas, para que al unir con los resultados de laboratorio tenga congruencia y llegue al diagnóstico correcto. Los métodos para evaluar la clasificación del padecimiento en el individuo toman en cuenta las pruebas del Colegio Americano de Reumatología y de la Liga Europea contra el Reumatismo. Estos criterios

reúnen la evaluación de afectación articular, serología, reactivos de fase aguda, así como la duración de los diferentes síntomas. Al final de la evaluación, si se registra un puntaje de seis o más, se encuentra presente la AR. Un dato fundamental es la presencia de sinovitis en al menos una articulación y no tener otra razón para estar padeciéndola (Wu et al., 2022).

Por otra parte, las pruebas de laboratorio sobre autoanticuerpos específicos confirman si la historia clínica es correcta. El anticuerpo antipéptido cíclico citrulinada es predictor de una AR agresiva, con mayor daño estructural. Por ello, detectar estos factores en etapas tempranas es esencial para los individuos. Por último, los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) son necesarios para evaluar la actividad inflamatoria en curso (Radu y Bungau, 2021).

Tratamiento

Su objetivo principal es reducir el proceso inflamatorio, prevenir el daño articular, preservar la función física y evitar manifestaciones sistémicas. El abordaje terapéutico ha evolucionado en paralelo con los avances en el conocimiento de su fisiopatología. Actualmente, el proceso combina terapias farmacológicas y no farmacológicas, siempre individualizadas para cada paciente (Radu y Bungau, 2021).

Tratamiento farmacológico

Este tratamiento tiene una serie de combinaciones, por ejemplo, el uso de los antiinflamatorios no esteroideos, los glucocorticoides y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos inhiben la ciclooxigenasa, alteran la síntesis de prostaglandinas -mediadoras de la inflamación- y proveen alivio sintomático del dolor. Los más usados son el ibuprofeno y el diclofenaco, pero estos no previenen la progresión de la enfermedad y pueden desencadenar efectos secundarios gastrointestinales (Radu y Bungau, 2021). Los glucocorticoides son antiinflamatorios potentes de corta duración, su principal función es controlar brotes agudos de la enfermedad. Su uso es limitado, pues desarrolla efectos secundarios graves como la osteoporosis e infecciones (Lin et al., 2020). Por último, los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad son el estándar en el tratamiento de la artritis reumatoide, porque alivian los síntomas y son modificadores en cuanto al curso de la enfermedad; se dividen entre FAME sintéticos convencionales -por ejemplo, el metotrexato, que es eficaz y seguro- y FAME biológicos y biosimilares -como etanercept y adalimumab-, aunque estos fármacos se han asociado con mayor recurrencia a infecciones (Wu et al., 2022).

Tratamiento no farmacológico

Este se basa en intervenciones personalizadas de terapia ocupacional y fisioterapia, con la intención de mantener una movilidad articular sin forzar al individuo y adaptar sus funciones diarias. De igual forma, la educación del paciente y el apoyo familiar, le permite afrontar el estrés que pudiera generar la falta de actividad. Por último, las intervenciones quirúrgicas solo se emplean en casos de AR avanzada y daño articular severo (Lin et al., 2020).

Conclusión

La AR es una enfermedad autoinmune que afecta a todos los órganos y tejidos del cuerpo humano. Es complejo encontrar la etiología que mejor explique este suceso, pues se puede producir a raíz de múltiples factores genéticos y ambientales. Debido a que nadie está excluido de cursar con esta patología, es importante hacer énfasis en la medicina preventiva. La nueva investigación arroja que la microbiota tiene un impacto profundo en la patogénesis y progresión de esta AR. Esta relación evidencia una notable necesidad de tener un mejor enfoque para estudiar, tratar y prevenir esta enfermedad.

Referencias

- Belvoncikova, P., Maronek, M. y Gardlik, R. (2022). Gut Dysbiosis and Fecal Microbiota Transplantation in Autoimmune Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18), 10729. <https://doi.org/10.3390/ijms231810729>
- Daoud, H., Belzil, V., Desjarlais, A., Camu, W., Dion, P. A. y Rouleau, G. A. (2010). Analysis of the UNC13A Gene as a Risk Factor for Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Archives of Neurology*, 67(4), 516-517. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.46>
- Del Campo-Moreno, R., Alarcón-Cavero, T., D'Auria, G., Delgado-Palacio, S. y Ferrer-Martínez, M. (2018). Microbiota en la salud humana: técnicas de caracterización y transferencia. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 36(4), 241-245. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.02.007>
- El-Sayed, A., Aleya, L. y Kamel, M. (2021). Microbiota's role in health and diseases. *Environmental Science and Pollution Research*, 28, 36967-36983. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14593-z>
- Jang, S., Kwon, E. y Lee, J. J. (2022). Rheumatoid Arthritis: Pathogenic Roles of Diverse Immune Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), 905. <https://doi.org/10.3390/ijms23020905>
- Jiang, Z., Zeng, S., Huang, T., Lin, Y., Wang, F., Gao, X. et al. (2023). Sinomenine ameliorates rheumatoid arthritis by modulating tryptophan metabolism and activating aryl hydrocarbon receptor via gut microbiota regulation. *Science Bulletin*, 68(14), 1540-1555. <https://doi.org/10.1016/J.SCIB.2023.06.027>
- Kadura, S. y Raghu, G. (2021). Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *European Respiratory Review*, 30(160), 210011. <https://doi.org/10.1183/16000617.0011-2021>
- Lahiri, S., Kim, H., Garcia-Perez, I., Reza, M. M., Martin, K. A., Kundu, P. et al. (2019). The gut microbiota influences skeletal muscle mass and function in mice. *Science Translational Medicine*, 11(502), 5662. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan5662>
- Lin, Y., Anzaghe, M. y Schülke, S. (2020). Update on the Pathomechanism, Diagnosis and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*, 9(4), 880. <https://doi.org/10.3390/cells9040880>
- Miller, F. W. (2023). The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: an urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention. *Current Opinion In Immunology*, 80, 102266. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102266>
- Mueller, A., Payandeh, Z., Mohammadkhani, N., Mubarak, S., Zakeri, A., Bahrami, A. et al. (2021). Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: New Treatment Strategies. *Cells*, 10(11), 3017. <https://doi.org/10.3390/cells10113017>

- O'Neil, L. J., Alpízar-Rodríguez, D. y Deane, K. D. (2024). Rheumatoid Arthritis: The Continuum of Disease and Strategies for Prediction, Early Intervention, and Prevention. *The Journal of Rheumatology*, 51(4), 337-349. <https://doi.org/10.3899/jrheum.2023-0334>
- Pisetsky, D. S. (2023). Pathogenesis of autoimmune disease. *Nature Reviews Nephrology*, 19(8), 509-524. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00720-1>
- Pietschmann, P., Butylina, M., Kerschán-Schindl, K. y Sipos, W. (2022). Mechanisms of Systemic Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8740. <https://doi.org/10.3390/ijms23158740>
- Radu, A. y Bungau, S. G. (2021). Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*, 10(11), 2857. <https://doi.org/10.3390/cells10112857>
- Sui, S. X., Williams, L. J., Holloway-Kew, K. L., Hyde, N. K. y Pasco, J. A. (2020). Skeletal Muscle Health and Cognitive Function: A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 255. <https://doi.org/10.3390/ijms22010255>
- Wang, Y., Xie, X., Zhang, C., Su, M., Gao, S., Wang, J. et al. (2021). Rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome shared megakaryocyte expansion in peripheral blood. *Annals of The Rheumatic Diseases*, 81(3), 379-385. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220066>
- Weber, B. N., Giles, J. T. y Liao, K. P. (2023). Shared inflammatory pathways of rheumatoid arthritis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature Reviews Rheumatology*, 19(7), 417-428. <https://doi.org/10.1038/s41584-023-00969-7>
- Wu, D., Luo, Y., Li, T., Zhao, X., Lv, T., Fang, G. et al. (2022). Systemic complications of rheumatoid arthritis: Focus on pathogenesis and treatment. *Frontiers in Immunology*, 13, 1-13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1051082>
- Xu, H., Zhao, H., Fan, D., Liu, M., Cao, J., Xia, Y. et al. (2020). Interactions between Gut Microbiota and Immunomodulatory Cells in Rheumatoid Arthritis. *Mediators of Inflammation*, 20(1), 1-14. <https://doi.org/10.1155/2020/1430605>
- Xu, Q., Ni, J., Han, B., Yan, S., Wei, X., Feng, G. et al. (2022). Causal Relationship between Gut Microbiota and Autoimmune Diseases: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Immunology*, 12, 1-10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.746998>
- Yamakawa, H., Kusumoto, D., Hashimoto, H. e Yuasa, S. (2020). Stem Cell Aging in Skeletal Muscle Regeneration and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5), 1830. <https://doi.org/10.3390/ijms21051830>

CAPÍTULO 7

La microbiota y el sistema neurológico

Elizabeth Reyna-Beltrán¹

David Flores-Guzmán²

Introducción

Los mamíferos viven en asociación con la plétora de microorganismos (bacterias, arquea, fungí y virus) que residen en los microambientes de los tejidos de superficies internas y externas. Esta comunidad microbiana se encuentra influenciada por factores génicos y nutricionales que repercuten directamente en la salud del huésped o en la presentación de alguna enfermedad. Por ejemplo, el microbioma participa en la homeostasis inmunitaria periférica y puede favorecer la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes del sistema nervioso central -SNC-, como la esclerosis múltiple, cáncer y enfermedades inflamatorias (Wang y Kasper, 2014; Ma et al., 2019).

¹Profesora de Tiempo Completo. Doctora en Ciencias con Especialidad en Biología Celular en la Facultad de Medicina de Tampico “Dr. Alberto Romo Caballero”, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Contacto: ereyna@docentes.uat.edu.mx

²Médico Cirujano en la Facultad de Medicina de Tampico “Dr. Alberto Romo Caballero”, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Programa Institucional para el Fortalecimiento de la Investigación y el Posgrado del Pacífico (Programa DELFÍN, “Por una Cultura Científica”). Contacto: a2173270077@alumnos.uat.edu.mx

En el intestino, el microbioma cumple funciones clave como la fermentación de fibras y carbohidratos complejos, generando ácidos grasos de cadena corta esenciales para el equilibrio intestinal. Asimismo, produce neurotransmisores y compuestos neuroactivos como la serotonina y el ácido gamma-aminobutírico (GABA). Por tanto, alteraciones en la microbiota podrían influir en trastornos metabólicos, obesidad, estado de ánimo, comportamiento, función cognitiva del huésped -trastorno del espectro autista (TEA), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)- o fibrosis quística (Chattopadhyay y Malayil, 2024).

En adultos, se han descrito tres enterotipos bacterianos predominantes: *Bacteroides*, *Prevotella* o *Ruminococcus*. Además, cada hábitat corporal tiene una microbiota dominante específica; por ejemplo, en la piel predominan *Actinobacteria*, *Firmicutes* y *Protobacteria* (Arumugam et al., 2011).

Un microbioma saludable puede modular la respuesta inmune, la permeabilidad intestinal, la producción de moco, la función epitelial, la inmunidad innata y adaptativa, la motilidad y la neurotransmisión (Figura 1; Hollister et al., 2014). Por otro lado, la composición y sucesión posnatal de la microbiota difiere significativamente entre neonatos de término y pretérmino (Lu et al., 2019).

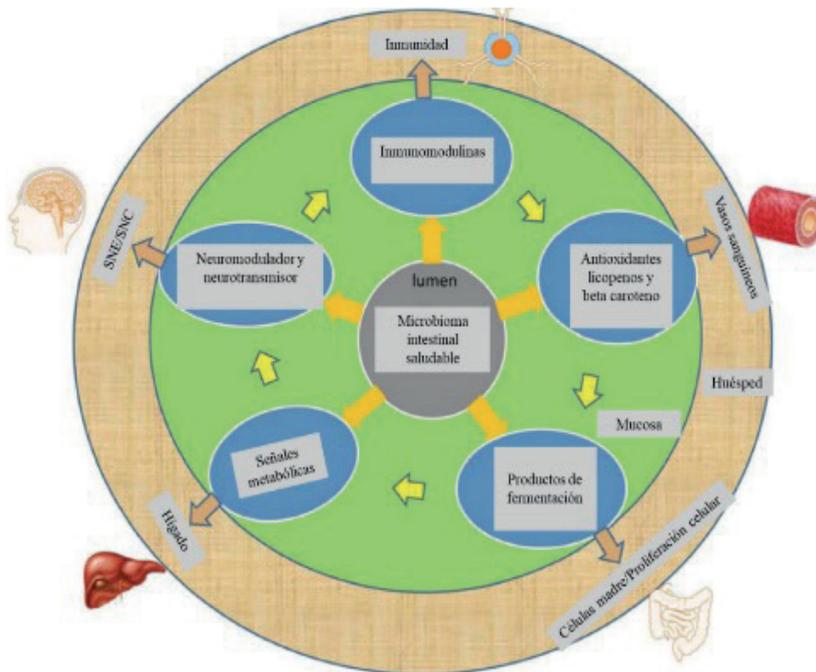


Figura 1. El microbioma y sus efectos en la mucosa intestinal

Fuente: Hollister (2014).

Eje intestino-cerebro

La comunicación entre la microbiota y el cuerpo humano es bidireccional mediante diversos ejes (Hill y Round, 2021). El sistema de comunicación entre el tracto gastrointestinal (GI) y el cerebro es conocido como el “eje microbiota-intestino-cerebro” o simplemente “eje intestino-cerebro”, que incluye al sistema nervioso entérico (SNE), el sistema nervioso autónomo (SNA), así como vías de señalización neuroinmunológica y neuroendocrina. Este eje afecta la función cerebral mediante la modulación de neurotransmisores como la serotonina, noradrenalina, dopamina, glutamato y GABA (Cryan et al., 2019; Generoso et al., 2021; Socała et al., 2021).

El eje intestino-cerebro transmite información específica al SNC mediante los nutrientes que viajan a través del tracto gastrointestinal. Cuando este no recibe la información, produce una respuesta sistémica. De este modo, en condiciones de disbiosis, las señales que se producen desde el intestino hasta el cerebro causan estrés proinflamatorio, un incremento del estrés oxidativo, desequilibrio de la homeostasis energética y un aumento en la regeneración celular (Foster y McVey, 2013).

La interocepción es la capacidad del cerebro para detectar y procesar información sobre el estado interno del cuerpo. Tradicionalmente se pensaba que las señales transmitidas por las fibras nerviosas vagales y simpáticas eran la única fuente de esta información, pero los microbios intestinales y sus metabolitos también son cruciales en este proceso. Estas señales microbianas pueden influir en la estructura, función y desarrollo del cerebro mediante mecanismos neuroinmunes o neuroendocrinos. La interocepción es fundamental para los estados motivacionales, las reacciones emocionales y los reflejos que mantienen la homeostasis del cuerpo. Estos reflejos se generan en diferentes niveles del sistema nervioso, desde el entérico hasta el cerebro; y son modulados por el autónomo en respuesta a emociones o estrés. Las señales microbianas pueden afectar estos reflejos actuando localmente en el intestino o viajando al cerebro a través de la circulación sanguínea (Büttiker et al., 2021; Mayer et al., 2022).

Los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) son moléculas señalizadoras producidas exclusivamente por los microbios intestinales a través de la fermentación de la fibra dietética, ya que los humanos carecen de las enzimas necesarias para digerir la fibra. Los SCFA actúan sobre diversos receptores, como FFA2, FFA3, GPR109a y Olfr78; y están implicados en procesos fisiológicos que incluyen la neuroplasticidad, la expresión génica, la ingesta de alimentos y la modulación del sistema inmunológico (Dicks, 2022; Mayer et al., 2022).

El microbioma puede interactuar con el sistema nervioso a través de la modulación de neurotransmisores del huésped, un área de estudio conocida como endocrinología microbiana. Los microbios intestinales son capaces de producir

varios neurotransmisores importantes, como la dopamina, la norepinefrina, la serotonina y el GABA, lo que puede influir en diversas funciones fisiológicas y comportamentales. La producción y actividad de la dopamina y la norepinefrina, involucradas en el comportamiento motivado por la recompensa y la alerta, pueden estar influidas por las bacterias de la microbiota en el huésped (Strandwitz, 2018).

La serotonina también está vinculada al microbioma. Aunque la serotonina es producida principalmente por células del tracto gastrointestinal, su regulación parece estar mediada por señales microbianas, como los SCFA, que estimulan la producción de serotonina en el intestino en las células enterocromafines (ECCs) (Mayer et al., 2022; Strandwitz, 2018).

El GABA, principal neurotransmisor inhibitorio del SNC, es producido por algunas bacterias intestinales; se ha relacionado con la modulación del comportamiento y la reducción del dolor visceral en modelos animales. En humanos, la manipulación del microbioma a través de dietas específicas o trasplantes fecales ha mostrado potencial para alterar los niveles de GABA, lo que podría tener implicaciones para la salud y el tratamiento de enfermedades.

Desarrollo nervioso

El desarrollo del cerebro de mamíferos inicia en el útero. Los periodos prenatales y posnatales son caracterizados por rápidos cambios en la organización neuronal (Al-Asmakh et al., 2012). Diversos autores señalan que el neurodesarrollo es un proceso complejo influenciado por señales pre y posnatales. Además, el microbioma es crucial en los procesos neurogenerativos, como en la formación de la barrera hematoencefálica, la mielinización, la neurogénesis y la maduración de la microglía. La microbiota materna participa en el desarrollo del sistema inmunitario en el recién nacido (Sekirov et al., 2010; Al-Asmakln et al., 2012; Sharon et al., 2016).

El proceso de desarrollo cerebral implica una amplia migración de células a regiones específicas para construir circuitos específicos que subyacen al compartimiento. Muchos de los mecanismos que rigen el desarrollo cerebral están favorecidos por eventos extrínsecos que moldean el desarrollo cerebral a través de eventos generativos y regresivos. Además, algunos componentes de la dieta interactúan directamente con el cerebro en desarrollo e inducen alteraciones funcionales a futuro (Sharon et al., 2016).

Etapa prenatal

El desarrollo intrauterino fetal está relacionado con la susceptibilidad a una amplia variedad de enfermedades metabólicas, neurológicas y psiquiátricas en etapas posteriores al nacimiento. Estudios experimentales en ratones demostraron

que la exposición a patógenos microbianos durante el desarrollo fetal promueve alteraciones en el comportamiento, así como deterioro del desarrollo cognitivo y conductas asociadas a ansiedad. En ratones libres de gérmenes (RLG) se demostró un incremento de actividad motora y una menor ansiedad en comparación con sujetos convencionales. La colonización materna con microbiota, al menos 30 días antes del apareamiento, fue suficiente para revertir estas alteraciones conductuales en la descendencia, lo que sugiere que la composición materna es fundamental en la programación neurológica fetal (Diaz et al., 2011; Jašarević y Bale, 2019).

Es posible que los metabolitos microbianos maternos atraviesen la placenta y afecten el desarrollo cerebral fetal (Figura 2). Algunos estudios indican la detección de microorganismos en el meconio de neonatos sanos. Por ejemplo, inicialmente el intestino fetal es estéril, lo cual cambia al ser colonizado después del nacimiento. Otras condiciones que influyen en la colonización y diversidad microbiana son la dieta, el uso de antibióticos y los estímulos medioambientales (Sekirov et al., 2010).

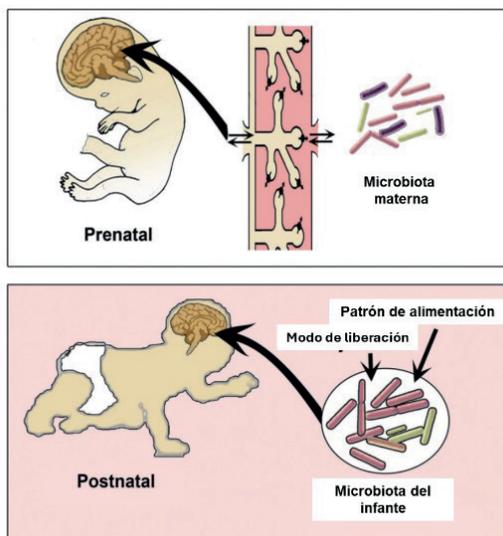


Figura 2. Comunicaciones entre la microbiota intestinal y el cerebro durante el desarrollo pre y posnatal

Fuente: Al-Asmakh et al. (2014).

En modelos experimentales, la suplementación materna con probióticos durante el embarazo y lactancia ha demostrado beneficios moduladores, al normalizar los niveles elevados de corticosterona y restaurar la producción de hormona liberadora de corticotropina en ratones (Al-Asmakln et al., 2012).

Posnatal

El tracto gastrointestinal en los bebés es colonizado por la microbiota después del nacimiento. Este proceso es influenciado por el modo de parto y la alimentación. Estudios clínicos demostraron que los bebés amamantados tienen mejores resultados en el desarrollo neurológico y puntajes más altos en las pruebas de inteligencia. Esto podría ser favorecido por la diversidad en la microbiota de los lactantes que fueron amamantados con leche materna a diferencia de los que fueron alimentados con fórmula. Además, el estrés en el embarazo se identificó como un componente que podría influir en la composición transferida a la descendencia al nacer (Al-Asmakln et al., 2012; Jašarević y Bale, 2019).

Trastornos psiquiátricos: depresión, autismo, estrés

La conexión entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central tiene implicaciones importantes en la patogénesis y tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos como la ansiedad, la depresión y el autismo.

La microbiota y los trastornos de ansiedad y estrés

La ansiedad es un trastorno caracterizado por una respuesta exacerbada al estrés y la microbiota intestinal influye en este proceso a través de múltiples vías. Una de las rutas principales es la producción de metabolitos microbianos, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que incluyen butirato, propionato y acetato. Estos metabolitos, al atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), pueden actuar como moduladores epigenéticos, influyendo en la expresión de genes relacionados con la inflamación y la plasticidad sináptica en el cerebro. El butirato ejerce efectos ansiolíticos al reducir la inflamación en el SNC y mejorar la función de la BHE (Cryan et al., 2019).

Además, la microbiota modula la síntesis y liberación de neurotransmisores. *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son bacterias productoras de GABA, un neurotransmisor inhibitorio crucial en la regulación de la ansiedad. La disbiosis, o alteración en la composición microbiana, puede llevar a una reducción en la producción de GABA, aumentando la susceptibilidad a los trastornos de ansiedad. La microbiota influye en la activación del sistema hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), que regula la respuesta al estrés. La disbiosis puede desregular este sistema, resultando en una respuesta al estrés hiperactiva y un aumento en los niveles de cortisol, lo que exacerba la ansiedad (Foster y McVey, 2013).

Las intervenciones clínicas dirigidas a la microbiota para tratar la ansiedad incluyen el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos. Los probióticos, como *Lactobacillus rhamnosus*, han reducido los síntomas de ansiedad en ensayos clínicos,

posiblemente mediante la restauración del equilibrio de GABA en el cerebro y la modulación de la respuesta inflamatoria. Los prebióticos, que son fibras que fomentan el crecimiento de bacterias beneficiosas, también han demostrado efectos ansiolíticos al incrementar la producción de AGCC (Sarkar et al., 2016).

Microbiota y depresión

La depresión mayor está asociada con alteraciones en la microbiota intestinal que afectan al cerebro a través de múltiples mecanismos. Un hallazgo clave es la reducción de bacterias productoras de butirato, como *Faecalibacterium prausnitzii*, en individuos con depresión. El butirato no solo actúa como un antiinflamatorio, sino que influye en la neurogénesis y la plasticidad sináptica, procesos que son fundamentales para la resiliencia emocional y la capacidad de adaptación al estrés (Valles-Colomer et al., 2019).

La microbiota también afecta la señalización de serotonina, un neurotransmisor implicado en la regulación del estado de ánimo. El 90 % de la serotonina del cuerpo se produce en el intestino, y las bacterias intestinales influyen en la disponibilidad del triptófano, un precursor de la serotonina. Una disbiosis puede alterar el metabolismo del triptófano, reduciendo la síntesis de serotonina y contribuyendo a los síntomas depresivos. Otra vía importante es la modulación de la inflamación sistémica. La disbiosis puede activar el sistema inmunitario innato, liberando citoquinas proinflamatorias que pueden cruzar la BHE e inducir neuroinflamación, un factor clave en la patogénesis de la depresión (Clarke et al., 2013).

Los estudios en animales y humanos muestran que la microbiota está relacionada con la respuesta al estrés y la depresión. En animales, el tratamiento con fluoxetina puede reducir cambios inducidos por el estrés. Sin embargo, los hallazgos en humanos son mixtos algunos estudios sugieren que la disbiosis intestinal y el “intestino permeable” podrían estar involucrados en la depresión, mientras que otros muestran cambios contradictorios en la diversidad microbiana en pacientes deprimidos (Socafá et al., 2021).

Las estrategias clínicas para tratar la depresión, a través de la modulación de la microbiota, incluyen el uso de probióticos específicos, como *Bifidobacterium longum* y *Lactobacillus helveticus*, que han mostrado eficacia en la reducción de síntomas depresivos en ensayos clínicos. Además, se están explorando intervenciones más avanzadas como la terapia de trasplante fecal (FMT), que ha mostrado resultados prometedores en pacientes con depresión resistente al tratamiento (Kazemi et al., 2019).

El receptor $\alpha 7$ de la acetilcolina nicotínica (nAChR) desempeña un papel clave en el sistema inmune colinérgico tanto en el cerebro como en la periferia. La

ausencia de este receptor en modelos de ratones *knock-out* (KO) se ha asociado con comportamientos depresivos mediados por inflamación sistémica. Estudios han demostrado que el FMT de ratones KO con fenotipos depresivos a ratones tratados con antibióticos puede inducir comportamientos similares a la depresión. Sin embargo, este efecto puede bloquearse con el uso de la vagotomía subdiafrágica (SDV). Esto sugiere que el nervio vago juega un papel crucial en la comunicación funcional entre el cerebro, el intestino y la microbiota en la depresión (Chang et al., 2022).

Microbiota y trastornos del espectro autista (TEA)

Los TEA se caracterizan por deficiencias persistentes en la comunicación y la interacción social en múltiples contextos, junto con patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades. Estos síntomas están presentes desde una edad temprana y causan un deterioro significativo en la función social, ocupacional o en otras áreas importantes de la vida. La etiología del TEA es multifactorial, involucrando interacciones complejas entre factores genéticos y ambientales que afectan el desarrollo cerebral temprano (*Psychiatry Online*, s.f.). Los TEA se asocian con una disbiosis significativa, con menor diversidad microbiana y aumento en bacterias proinflamatorias como *Clostridium* y *Desulfovibrio*. Estos cambios pueden influir en el neurodesarrollo y la función cerebral a través de varios mecanismos, como la alteración en la producción de AGCC. Mientras que el butirato tiene efectos beneficiosos, el propionato, en altas concentraciones, ha sido implicado en el autismo debido a su capacidad para inducir neuroinflamación, alterar la función mitocondrial y afectar el desarrollo neuronal-comportamental (Macfabe, 2013).

La disbiosis también afecta la síntesis de serotonina, alterando la señalización en el cerebro que es crucial para el comportamiento social y la comunicación. Además, la microbiota intestinal influye en la respuesta inmune del sistema nervioso, donde una respuesta inmunitaria alterada puede contribuir a la neuroinflamación y la disfunción sináptica, exacerbando los síntomas autistas (Hsiao et al., 2013).

Las intervenciones para el manejo del TEA han incluido el uso de probióticos, prebióticos y la terapia de trasplante fecal (FMT). En estudios clínicos, la FMT ha mejorado los síntomas gastrointestinales y los comportamientos autistas, sugiriendo una relación directa entre la microbiota y los síntomas de TEA (Kang et al., 2017).

Los probióticos también han mostrado efectos positivos en la modulación del comportamiento en niños con TEA. Un estudio reciente encontró que la administración de *Bacteroides fragilis* no solo mejoró la microbiota, sino que también normalizó comportamientos asociados con el autismo en modelos animales, destacando su potencial como intervención terapéutica (Hsiao et al., 2013).

Perspectivas futuras

La comprensión de la interacción entre la microbiota y el cerebro está en una etapa incipiente, pero ofrece prometedoras oportunidades para desarrollar nuevos enfoques terapéuticos para trastornos neuropsiquiátricos. Las investigaciones futuras se centrarán en identificar perfiles microbianos específicos asociados con diferentes trastornos. Además, el uso de dietas concretas, probióticos, prebióticos y simbióticos se perfila como una herramienta terapéutica no invasiva y segura. Las investigaciones en curso están explorando la posibilidad de desarrollar “psicobióticos”, cepas probióticas diseñadas para modular el estado de ánimo y la función cognitiva, abriendo nuevas vías para el tratamiento de la ansiedad, la depresión y el TEA. Finalmente, la FMT se está investigando como una intervención más directa y eficaz para restaurar la salud microbiana en trastornos severos, aunque se requieren más estudios para establecer su seguridad y eficacia a largo plazo.

Conclusiones

Investigaciones recientes demuestran la importancia de la comunidad microbiana en el desarrollo neurológico y la función conductual, por lo cual es necesario reevaluar el entorno materno en el desarrollo neurológico del bebé, en donde la composición de la microbiota materna influye en el crecimiento prenatal, siendo los metabolitos derivados los que provocan cambios en el desarrollo cerebral.

El eje intestino-cerebro es fundamental para la comprensión de diversas patologías neuropsiquiátricas como la ansiedad, la depresión y el autismo. Los mecanismos de acción incluyen la modulación de neurotransmisores, la producción de metabolitos microbianos como los ácidos grasos de cadena corta, y la influencia sobre la respuesta inmunológica y neuroendocrina. La disbiosis intestinal o desequilibrio en la composición de la microbiota, se ha relacionado con un aumento de la inflamación neurogénica, alteraciones en la neuroplasticidad y la señalización sináptica, todos ellos factores que contribuyen al desarrollo y exacerbación de estos trastornos.

Intervenciones clínicas, como el uso de probióticos, prebióticos y la terapia de trasplante fecal (FMT), tienen potencial para mejorar los síntomas. Las perspectivas futuras en este campo son prometedoras, con la posibilidad de desarrollar terapias personalizadas basadas en la modulación de la microbiota para tratar trastornos neuropsiquiátricos. Sin embargo, es necesario estudiar a largo plazo la eficacia y seguridad de estas intervenciones en la práctica clínica.

Referencias

- Al-Asmakh, M., Anuar, F., Zadjali, F., Rafter, J. y Pettersson, S. (2012). Gut microbial communities modulating brain development and function. *Gut Microbes*, 3(4), 366-373. <https://doi.org/10.4161/gmic.21287>
- American Psychiatric Association. (2014). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. DSM Library. <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. R. et al. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 473(7346), 174-180. <https://doi.org/10.1038/nature09944>
- Büttiker, P., Weissenberger, S., Ptacek, R. y Stefano, G. B. (2021). Interoception, Trait Anxiety, and the Gut Microbiome: A Cognitive and Physiological Model. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 27, e931962. <https://doi.org/10.12659/MSM.931962>
- Chang, L., Wei, Y. y Hashimoto, K. (2022). Brain-gut-microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. *Brain Research Bulletin*, 182, 44-56. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.02.004>
- Chattopadhyay, S. y Malayil, L. (2024). Editorial: Reviews in microbiome in health & disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1423386. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1423386>
- Clarke, G., Grenham, S., Scully, P., Fitzgerald, P., Moloney, R. D., Shanahan, F. et al. (2013). The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Molecular Psychiatry*, 18(6), 666-673. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.77>
- Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C. S., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F., Boehme, M. et al. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews*, 99(4), 1877-2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- Diaz Heijtz, R., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Björkholm, B., Samuelsson, A. et al. (2011). Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(7), 3047-3052. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010529108>
- Dicks, L. M. (2022). Gut Bacteria and Neurotransmitters. *Microorganisms*, 10(9), 1838. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10091838>
- Foster, J. A. y McVey Neufeld, K.-A. (2013). Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*, 36(5), 305-312. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>

- Generoso, J. S., Giridharan, V. V., Lee, J., Macedo, D. y Barichello, T. (2021). The role of the microbiota gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 43(3), 293-305. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0987>
- Hill, J. H. y Round, J. L. (2021). Microbiota effects on host physiology. *Cell*, 184(10), 2796-2796.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.026>
- Hollister, E. B., Gao, C. y Versalovic, J. (2014). Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology*, 146(6), 1449-1458. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.052>
- Hsiao, E. Y., McBride, S. W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E. R., McCue, T. et al. (2013). Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders. *Cell*, 155(7), 1451-1463. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.024>
- Jašarević, E. y Bale, T. L. (2019). Prenatal and postnatal contributions of the maternal microbiome on offspring programming. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 55, 100797. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100797>
- Kang, D.-W., Adams, J. B., Gregory, A. C., Borody, T., Chittick, L., Fasano, A. et al. (2017). Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: An open-label study. *Microbiome*, 5(10), 1-16. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7>
- Kazemi, A., Noorbala, A. A., Azam, K., Eskandari, M. H. y Djafarian, K. (2019). Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*, 38(2), 522-528. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.010>
- Ma, Q., Xing, C., Long, W., Wang, H. Y., Liu, Q. y Wang, R. F. (2019). Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. *Journal of Neuroinflammation*, 16(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1434-3>
- Macfabe, D. (2013). Autism: Metabolism, mitochondria, and the microbiome. *Global Advances in Health and Medicine*, 2(6), 52-66. <https://doi.org/10.7453/gahmj.2013.089>
- Mayer, E. A., Nance, K. y Chen, S. (2022). The Gut-Brain Axis. *Annual Review of Medicine*, 73, 439-453. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042320-014032>
- Sarkar, A., Lehto, S. M., Harty, S., Dinan, T. G., Cryan, J. F. y Burnet, P. W. (2016). Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends in Neurosciences*, 39(11), 763-781. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.09.002>
- Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C. y Finlay, B. (2010). Gut microbiota in health and disease. *Physiological Reviews*, 90(3), 859-904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009>

- Sharon, G., Sampson, T. R., Geschwind, D. H. y Mazmanian, S. K. (2016). The Central Nervous System and the Gut Microbiome. *Cell*, 167(4), 915-932. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.027>
- Socafa, K., Doboszevska, U., Szopa, A., Serefko, A., Włodarczyk, M., Zielińska, A. et al. (2021). The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacological Research*, 172, 105840. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105840>
- Strandwitz, P. (2018). Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Research*, 1693(Part B), 128-133. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015>
- Valles-Colomer, M., Falony, G., Darzi, Y., Tigchelaar, E. F., Wang, J., Tito, R. et al. (2019). The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nature Microbiology*, 4(4), 623-632. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0337-x>
- Wang, Y. y Kasper, L. H. (2014). The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, 38, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.12.015>

CAPÍTULO 8

La microbiota y el sistema respiratorio

Josefina Altamira García¹
Josué Isai Zumaya García²

Introducción

En los últimos años, la microbiota del sistema respiratorio ha captado la atención de la investigación médica de manera considerable, pues los avances tecnológicos han logrado reconocer su papel en las enfermedades respiratorias, la homeostasis del sistema inmune y su contribución en la patogénesis de diversas enfermedades respiratorias crónicas, como el asma (Aogáin et al., 2022). La colonización microbiana del tracto respiratorio empieza en la etapa neonatal, cuyas principales fuentes son el parto, el tipo de alimentación (lactancia o fórmula) y la exposición ambiental (Miravittles et al., 2022). Posteriormente, la composición de la microbiota se modula por factores como la exposición a contaminantes, la dieta, el uso de antibióticos e incluso por infecciones recurrentes (Aogáin et al., 2022).

¹Doctora en Ciencias de la Salud. Profesora de Tiempo Completo en Facultad de Medicina de Tampico “Dr. Alberto Romo Caballero”, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Contacto: jaltamira@docentes.uat.edu.mx

²Médico Cirujano en la Facultad de Medicina de Tampico “Dr. Alberto Romo Caballero”, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Contacto a2183390035@alumnos.uat.edu.mx

La medicina respiratoria se enfocaba en identificar patógenos específicos que eran causantes de las enfermedades. No obstante, con los recientes avances tecnológicos, se ha sugerido que no solo los agentes patógenos modulan la inflamación y el daño tisular, sino que también el microbioma del tracto respiratorio (Miravittles et al., 2022). Las alteraciones en la microbiota sirven como biomarcadores potenciales para el diagnóstico temprano, estratificación y personalización de tratamientos (Aogáin et al., 2022).

Pese a los avances en la comprensión que se tiene del microbioma, existen varios obstáculos para su aplicación clínica. Uno de ellos es la estandarización de las técnicas de muestreo, secuenciación e interpretación de datos complejos que resultan de sus estudios. La interacción entre la microbiota pulmonar y la intestinal sugiere la existencia de un eje intestino-pulmón que podría tener implicaciones profundas en la fisiopatología respiratoria y sistémica (Miravittles et al., 2021).

Es probable que investigaciones futuras se centren en la integración de múltiples disciplinas que incluyan datos microbiológicos, inmunológicos y genéticos, con el fin de mejorar el diagnóstico de enfermedades, identificar nuevos métodos terapéuticos e implementar estrategias más eficaces (Aogáin et al., 2022).

Los desarrollos acelerados de las secuencias tecnológicas del DNA han demostrado la existencia de un microbioma respiratorio. Los estudios sobre las observaciones de microaspiraciones realizadas en sujetos saludables revelan que su desbalance ocasiona enfermedades respiratorias. Dichos ecosistemas encontrados están constituidos por bacterias, hongos y virus que afectan los estados de enfermedad respiratoria crónica. El tracto respiratorio y el intestino son sitios clave de interacción entre el microbioma y el huésped. Las experiencias de la dinámica ventilatoria y la continua exposición microbial en la respiración influyen en el desarrollo de la microaspiración subclínica para el microbioma que reside en la vía aérea superior.

El microbioma respiratorio existe como un gradiente ecológico de la vía aérea superior, que interactúa como un balance entre el epitelio del huésped, la homeostasis inmune y la enfermedad. Las aberraciones microbiales son indicadores tempranos del deterioro respiratorio en varias enfermedades crónicas (asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las bronquiectasias, la fibrosis quística, infecciones) encontradas en pacientes en cuidados intensivos y con trasplante (Miravittles et al., 2021).

Eje intestino-pulmón

En los últimos años el concepto del eje intestino-pulmón (EIP) ha tomado gran importancia en el área de investigación biomédica. Consiste en una relación bidireccional entre la microbiota intestinal y la pulmonar, debido a que se comunican e interactúan por medio de tres mecanismos, muy similar a lo que ocurre con el eje intestino-cerebro la microaspiración y migración de células inmunes; metabolitos microbianos y traslocación bacteriana (Castañeda, 2021).

Microbiota intestinal

La microbiota intestinal (MI) está conformada por billones de microorganismos de diferentes géneros (bacterias, arqueas, virus y hongos), donde la mayoría residen en el colon. El género bacteriano más abundante en el intestino humano es el *Bacteroides*, que son bacterias gramnegativas fundamentales para la digestión de polisacáridos complejos. Entre sus especies más destacables se encuentran la *Bacteroides fragilis* y *Bacteroides thetaiotaomicron*, que descomponen carbohidratos no digeribles en ácidos grasos de cadena corta (Castañeda, 2021). También se encuentra el género *Firmicutes*, que incluye el *Lactobacillus*, *Clostridium* y *Ruminococcus*. Las especies reconocidas de *Lactobacillus* son el *Lactobacillus rhamnosus* y *Lactobacillus casei*, que fermentan la lactosa, producen ácido láctico para mantener el pH intestinal en un nivel estable y previenen la colonización de patógenos (Song et al., 2024). Igualmente, el *Clostridium difficile* es un patógeno normal en varios escenarios. En el género *Ruminococcus*, las especies *Ruminococcus* spp. y *Ruminococcus bromii*, descomponen fibra y producen butirato (Castañeda, 2021). Del mismo modo, *Escherichia coli* es conocida por sus cepas patógenas, aunque se presenta en la microbiota normal. Estas bacterias anaerobias gramnegativas apoyan en el equilibrio microbiano y en la síntesis de la vitamina K2 -esencial para la coagulación sanguínea-. Los microorganismos mencionados son las especies más abundantes en el microbioma de pacientes sanos.

La MI es fundamental para varios procesos: la digestión, la síntesis de vitaminas y el desarrollo del sistema inmunológico (Song et al., 2024). Es de gran importancia que esté compuesta por una gran gama de microorganismos diversos que se encuentren en armonía, ya que un desequilibrio -disbiosis- se asocia con varias enfermedades crónicas no transmisibles como la obesidad, diabetes *mellitus* tipo 2, enfermedades vasculares y trastornos neuropsiquiátricos.

Cada individuo presenta una composición única de su microbiota, pero algunas especies son comunes en la mayoría de las personas. Además, aquella puede interactuar con el sistema inmune por medio de la producción de diversos metabolitos,

como los ácidos grasos de cadena corta que tienen efectos antiinflamatorios y que pueden ajustar la función de las células T reguladoras (Enaud et al., 2020).

Microbiota pulmonar

El descubrimiento de la microbiota pulmonar (MP) ha representado un cambio de paradigma en la medicina respiratoria, al desmentir la antigua creencia de que los pulmones eran órganos estériles. Hoy se sabe que la MP está compuesta por distintos géneros de bacterias, hongos, virus y bacteriófagos que residen en la superficie epitelial del tracto respiratorio inferior. Si se compara la MP con la MI, esta presenta una menor biomasa, pero con una gran diversidad. Los géneros bacterianos predominantes son el *Streptococcus*, *Veillonella*, *Prevotella*, *Fusobacterium* y *Porphyromonas* (Castañeda, 2021).

El *Streptococcus* es el género más abundante en la MP. Son bacterias grampositivas que forman parte de la microbiota normal de las vías respiratorias tanto superiores como inferiores. Las especies más destacadas son el *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus mitis*, estos llegan a participar en la regulación del sistema inmune pulmonar, así como en la prevención de colonización de agentes patógenos más agresivos. A pesar de ello, el *Streptococcus pneumoniae* también puede asociarse con infecciones respiratorias como la neumonía. Otro género relevante es *Fusobacterium*, conformado por bacterias anaerobias gramnegativas como *Fusobacterium nucleatum* que interactúan con otras especies microbianas y células del sistema inmune. Aunque están más comúnmente asociadas con enfermedades periodontales, en el contexto pulmonar podrían contribuir a procesos inflamatorios e inmunomoduladores (Castañeda, 2021).

Haemophilus influenzae, perteneciente al género *Haemophilus*, también forman parte de la microbiota normal del tracto respiratorio. Aunque esta especie suele mantenerse equilibrada en individuos inmunocompetentes contribuyendo a la diversidad y estabilidad del ecosistema pulmonar, puede generar infecciones en pacientes inmunocomprometidos. Así pues, la MP tiene un papel de suma importancia en la inmunomodulación pulmonar. Estos microorganismos, que conforman la MP, interactúan con las células inmunes que residen en las vías respiratorias, como los macrófagos alveolares o las células dendríticas, que regulan la respuesta inmune local. Por lo tanto, la disbiosis se asocia con diferentes enfermedades respiratorias crónicas como el asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y fibrosis quística (Enaud et al., 2020).

Mecanismos del eje intestino-pulmón

El eje intestino-pulmón se basa en la interacción microbiana y la respuesta inmune que puede afectar localmente y a distancia (Castañeda, 2021). La MI puede influir en la inmunidad pulmonar a través de varios mecanismos:

Microaspiración y migración de células inmunes: este mecanismo indica que múltiples microorganismos que provienen de la parte superior del tracto respiratorio pueden aspirarse y dirigirse hacia los pulmones, o incluso las células inmunes que se encuentran sensibilizadas pueden migrar del intestino al pulmón por medio de la linfa o de la circulación sanguínea. Por consiguiente, puede ocasionarse una inflamación pulmonar y afectar la composición de la MP.

Metabolitos microbianos: la MI origina distintos metabolitos que poseen una variedad de funciones, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) cuyo propósito es regular la función inmunitaria en órganos distales, entre ellos el pulmón (Castañeda, 2021). A parte de esto, los AGCC tienen efectos antiinflamatorios que pueden influir en la función de los macrófagos alveolares, llegar a modificar la composición de la MP o exacerbar infecciones respiratorias que se encuentren presentes.

Traslocación bacteriana: cuando existe alguna condición crítica, como sepsis o síndrome de dificultad respiratoria aguda, los agentes bacterianos que se encuentren en el intestino pueden translocarse al pulmón debido a la generación de una disbiosis. Como resultado, se altera tanto la MP como la respuesta inmune. La traslocación bacteriana puede ocasionar una respuesta inflamatoria sistémica que compromete de manera drástica la función pulmonar (Castañeda, 2021).

La comprensión del eje intestino-pulmón abre nuevas vías para el diagnóstico y tratamiento oportuno de enfermedades respiratorias a través de la modulación de la MI. En ello reside la importancia de futuras investigaciones centradas en identificar mecanismos específicos y desarrollar intervenciones terapéuticas.

Asma

Es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea que se caracteriza por una hiperreactividad bronquial (HRB), una limitación reversible del flujo de aire y remodelación de las vías respiratorias. Están involucradas diversas células inflamatorias como eosinófilos, mastocitos y linfocitos T, encargados de generar los síntomas, como la tos, disnea, sibilancias e incluso ataques paroxísticos (Song et al., 2024).

Fisiopatología asma

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que se caracteriza por tener una hiperreactividad bronquial, obstrucción variable del flujo aéreo y también una remodelación estructural de la vía aérea. Estos procesos se impulsan debido a una respuesta inmune compleja, donde se involucran varios tipos celulares y mediadores inflamatorios.

La fisiopatología del asma se debe a una inflamación de tipo 2 (T2). En esta respuesta inflamatoria, las células T helper 2 (Th2) son fundamentales para la producción de diversas citocinas, como las IL-4, IL-5 e IL-13. Estas producen IgE; activan eosinófilos y mastocitos; aumentan la secreción de moco (Gereda et al., 2024).

El papel de la IL-4 es la diferenciación de las células Th2 y la síntesis de IgE, que se une a los receptores de alta afinidad en mastocitos y basófilos, para facilitar su activación y liberar mediadores inflamatorios como histamina y leucotrienos. Por otro lado, la IL-5 sirve para la diferenciación y supervivencia de eosinófilos, los cuales liberan proteínas tóxicas como la proteína catiónica eosinofílica y la proteína básica mayor, que dañan el epitelio bronquial y perpetúan la inflamación. Mientras que la IL-3 contribuye a la hiperplasia de células caliciformes y a la fibrosis subepitelial para exacerbar la obstrucción bronquial (Gereda et al., 2024).

La remodelación de la vía aérea es un proceso patológico que se caracteriza por cambios estructurales como la hiperplasia e hipertrofia del músculo liso; engrosamiento de la membrana basal; hipersecreción de moco y angiogénesis. Para empezar, la hiperplasia e hipertrofia del músculo liso ocurre cuando las células del músculo liso bronquial aumentan en número y tamaño, para contribuir al engrosamiento de la pared bronquial y a la resistencia al flujo aéreo. Posteriormente ocurre el engrosamiento de la membrana basal debido a un aumento en la deposición de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular. Esto logra aumentar la rigidez de las vías respiratorias y disminuir su capacidad para dilatarse. De esta manera, la hipersecreción de moco es una respuesta a la inflamación crónica mediada por IL-13. La consistencia viscosa puede obstruir las vías respiratorias, agravando la dificultad respiratoria e incrementando el riesgo de infecciones secundarias. Finalmente, el aumento de la vascularización de las vías respiratorias debido a la angiogénesis puede llevar a la hipersensibilidad bronquial (Gereda et al., 2024).

Tratamiento del asma

Se enfoca en controlar los síntomas, prevenir las exacerbaciones y mejorar la calidad de vida del paciente. El manejo se basa en terapia farmacológica, así como el control de factores ambientales desencadenantes y de sus comorbilidades. En la actualidad, el desarrollo de terapias biológicas ha transformado el manejo del asma, especialmente en pacientes con asma grave. El tratamiento farmacológico incluye una amplia gama de medicamentos para controlar la inflamación crónica y prevenir la hiperreactividad bronquial. En primer lugar, los corticosteroides inhalados (CI) reducen la inflamación y previenen las exacerbaciones. En casos de asma grave, se combinan con broncodilatadores de acción prolongada (LABA) para mejorar el control de los síntomas (Gereda et al., 2024).

Además de los CI y LABA, se utilizan los antagonistas de los receptores de leucotrienos (ej. *montelukast*) y la teofilina, especialmente en pacientes que no responden a la terapia estándar. En exacerbaciones graves se recurre a corticosteroides sistémicos, aunque su uso prolongado está limitado por los efectos secundarios, como: osteoporosis, hipertensión y riesgo de infecciones. En pacientes con asma que no responden a tratamientos convencionales, se utilizan las terapias biológicas dirigidas a mecanismos inmunitarios involucrados en su patogénesis, como el omalizumab (anti-IgE), el primer anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento del asma alérgica grave. Actúa al unirse a la inmunoglobulina E (IgE) libre; previene su interacción con los receptores de alta afinidad en los mastocitos y basófilos, reduciendo la liberación de mediadores inflamatorios. Este fármaco reduce las exacerbaciones, controla los síntomas y disminuye la dosis de corticosteroides (Gereda et al., 2024).

Los anti-IL-5 y anti-IL-5R α (mepolizumab, reslizumab y benralizumab) son anticuerpos monoclonales dirigidos contra la IL-5 o su receptor, IL-5R α . Estos fármacos son eficientes en pacientes con asma eosinofílica, reduciendo el número de eosinófilos y la frecuencia de las exacerbaciones. El benralizumab induce la apoptosis de los eosinófilos a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos para controlar el asma grave. El dupilumab (Anti IL-4/IL-13) bloquea la señalización de IL-4 e IL-13; esto reduce las exacerbaciones y mejora la función pulmonar en pacientes con asma grave, incluso aquellos con fenotipos difíciles de tratar como el asma eosinofílica y el asma alérgica (Gereda et al., 2024).

El control ambiental es fundamental para pacientes con asma alérgica. Se recomienda minimizar la exposición a alérgenos conocidos, como los ácaros del polvo, polen, moho, epitelios de animales (mascotas), humo del tabaco y otros irritantes respiratorios. Las comorbilidades como la rinitis alérgica, el reflujo gastroesofágico y la obesidad, deben ser manejadas de manera integral, debido a

que pueden exacerbar el cuadro clínico y complicar el tratamiento. En concreto, la obesidad se asocia con un peor control de los síntomas, por lo que se recomienda un enfoque multidisciplinario para la pérdida de peso en estos pacientes (Gereda et al., 2024).

El tratamiento del asma sigue evolucionando con el desarrollo de nuevos fármacos y estrategias terapéuticas. Las terapias biológicas siguen investigándose. La modulación de la microbiota pulmonar e intestinal tiene gran potencial como una estrategia terapéutica, debido a la función que tienen en la fisiopatología del asma (García, 2021).

En las últimas décadas se le ha dado más atención al papel que tiene la microbiota y el EIP en la fisiopatología del asma, al igual que el mecanismo por el cual la MI afecta la homeostasis y la susceptibilidad del asma. Se espera que, al investigar la interacción entre los factores inmunológicos, la MI y el EIP tengan nuevas oportunidades diagnósticas y mejoras en el tratamiento del asma (Song et al., 2024).

Microbiota intestinal y asma

La MI es clave en la regulación de la respuesta inmune local y el sistema respiratorio. Alteraciones en su composición (o la ausencia de una adecuada colonización bacteriana durante los primeros años de vida) se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar asma en etapas posteriores. La ausencia de *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium* y *Lachnospira* en la MI de lactantes está conectada con un mayor riesgo de asma en la etapa infantil, debido a que estos se encargan de producir metabolitos como butirato, propionato, acetato y lactato que mantienen la integridad de la barrera intestinal y modulan la respuesta inmune (Kozik y Huang, 2019).

Estos microorganismos producen ácidos grasos de cadena corta (SCFAa) por medio de la fermentación de fibra. Al mismo tiempo, los SCFA regulan la respuesta inflamatoria y la producción de IgE. Estas inmunoglobulinas se ocupan de las reacciones alérgicas (SEPAR, 2021). Por lo tanto, la microbiota es importante para el sistema inmunológico. La disbiosis de la MI o MP se relaciona con la disminución de la diversidad bacteriana y la alteración en la producción de SCFAa, lo cual aumenta el riesgo de padecer asma (Kozik y Huang, 2019).

Microbiota pulmonar y asma

La MP inflama la vía respiratoria por medio de varios mecanismos, como la activación del sistema inmune innato mediante la detección de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), gracias a los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) ubicados en las células epiteliales, así como por los macrófagos alveolares (SEPAR,

2021). Esta activación puede desencadenar una cascada de señales inflamatorias que contribuyen a la patogénesis del asma (Kozik y Huang, 2019).

Además, la MP puede modular la respuesta inmune adaptativa mediante el uso de antígenos, así como la activación de linfocitos T y linfocitos B. Las bacterias comensales pueden competir con patógenos por los recursos y el espacio en las vías respiratorias. Esto previene la colonización del área por microorganismos patógenos y la exacerbación del asma (SEPAR, 2021).

Fenotipos del asma

El asma es una enfermedad heterogénea compleja con múltiples fenotipos. El asma eosinofílica, el asma neutrofílica y el asma resistente a los corticosteroides son los fenotipos principales, con mecanismos fisiopatológicos diferentes:

Asma eosinofílica

El asma eosinofílica tiene una respuesta inflamatoria mediada por Th2 y una infiltración de eosinófilos en la vía respiratoria. La exposición a alérgenos y la sensibilización a aeroalérgenos son factores desencadenantes. Aunque la disbiosis bacteriana en las vías respiratorias no se relaciona de manera directa con la inflamación eosinofílica, los hongos tienen un papel más importante. Ya que las proteasas fúngicas, como las de *Aspergillus fumigatus*, pueden inducir una respuesta inflamatoria eosinofílica en las vías respiratorias (Kozik y Huang, 2019).

Dicho de otra manera, la MP repercute en la gravedad del asma eosinofílica por medio de la producción de metabolitos inmunomoduladores y la regulación de la respuesta inflamatoria. En concreto, los pacientes con asma eosinofílica tienen una menor diversidad bacteriana en la vía respiratoria, pero presentan una mayor abundancia de *Proteobacteria*, lo que ayuda a la inflamación crónica y a la hiperreactividad bronquial (SEPAR, 2021).

Asma neutrofílica

El asma neutrofílica está asociada con una inflamación mediada por neutrófilos y una pobre respuesta a los corticosteroides. Este fenotipo se observa con mayor frecuencia en casos de asma severa y está relacionado con un mayor número de bacterias del género *Proteobacteria*, como lo son *Haemophilus*, *Moraxella*, *Pseudomonas* y *Klebsiella*. La disbiosis en el asma neutrofílica fomenta la activación de vías relacionadas con la interleucina 17 (IL-17), lo que conduce a que sea una enfermedad más grave y que haya menor estabilidad del control del asma. Los pacientes con asma neutrofílica tienen un aumento en la carga bacteriana de *Proteobacteria* y una disminución en la diversidad microbiana. Esta disbiosis

contribuye a la inflamación neutrofílica y a la resistencia a los corticosteroides (SEPAR, 2021).

Asma resistente a los corticosteroides

El asma resistente a los corticosteroides es otro fenotipo donde las alteraciones en la MP tienen un papel importante. Los pacientes con asma resistente a los corticosteroides tienen una mayor carga de proteobacterias *Neisseria* y *Haemophilus*, mientras que los pacientes sensibles a los corticosteroides presentan una mayor abundancia de *Bradyrhizobium* y *Fusobacterium*. Así, la microbiota influye en la respuesta a los tratamientos y en la progresión de la enfermedad (SEPAR, 2021). Dado que el tratamiento con corticosteroides puede alterar la composición de la MP, su uso prolongado reduce la diversidad bacteriana y aumenta la abundancia de bacterias patógenas, lo que puede conllevar complicaciones severas (Kozik y Huang, 2019).

Intervenciones terapéuticas

Las intervenciones terapéuticas cuyo objetivo es modificar la microbiota están fundamentadas en la relación que la MI y la MP presentan por medio del EIP. En particular, las dietas ricas en fibra y el uso de probióticos pueden ayudar a restaurar el equilibrio microbiano y mejorar la salud respiratoria (Kozik y Huang, 2019).

Dieta y probióticos

Una dieta rica en fibra promueve la producción de SCFA por parte de la MI, lo que puede modular la respuesta inmune. Los probióticos como *Lactobacillus rhamnosus* GG han mostrado efectos positivos al reducir la inflamación de las vías respiratorias y mejorar la función pulmonar. Sin embargo, los resultados de estudios clínicos sobre la eficacia de probióticos para el tratamiento del asma aún no son claros (Kozik y Huang, 2019).

Antibióticos

Los macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina, etcétera) pueden reducir las exacerbaciones en pacientes con asma severa. Estos pueden alterar la composición de la MP al disminuir la carga bacteriana de *Proteobacteria*. A pesar de ello, su uso prolongado puede conducir al desarrollo de resistencia microbiana, lo que limita su efectividad a largo plazo (Kozik y Huang, 2019). Por lo tanto, el asma es una enfermedad inflamatoria crónica influenciada de manera significativa por la MI y MP. Cuando se presenta disbiosis en estos contextos, hay un aumento en la gravedad del asma. Algunas intervenciones como la dieta rica en fibra, probióticos y el uso de antibióticos son estrategias terapéuticas eficientes para mejorar la salud

del sistema respiratorio. Es de suma importancia la comprensión del tema para abrir nuevas oportunidades diagnósticas y terapéuticas que aumenten la calidad de vida de los pacientes.

COVID-19

La pandemia de COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2 provocó un gran interés en la función de la microbiota que modula la respuesta inmune, así como en la fisiopatología de la enfermedad. La MI y la MP influyen en la susceptibilidad que tiene el paciente ante la infección, en la severidad de la enfermedad y en la respuesta al tratamiento.

Fisiopatología COVID-19

La familia de coronavirus se conforma por cuatro grupos generales: α , β , γ , δ . La infección en seres humanos se da en siete especies de la familia α y en cinco de la familia β , entre ellos el SARS-CoV-2. El mecanismo de acción de esta especie es el reconocimiento del receptor celular ECA2 por medio de la proteína S. Esta glicoproteína se clasifica en dos dominios. El dominio S1 es la que se une al receptor ECA2 y el S2 genera la fusión de membranas para que el virus pueda ingresar a la célula huésped. En concreto, la infección del sistema respiratorio sucede en un proceso de tres fases. En primer lugar, la infección de la cavidad nasofaríngea no produce respuesta inmune severa y cursa de manera asintomática en la mayoría de los casos. La segunda etapa implica las vías respiratorias mayores, bronquios y bronquiolos; se manifiestan síntomas típicos de la enfermedad, inflamación pulmonar e incluso hipoxia. Por último, en la tercera fase los neumocitos tipo II, mediante los cuerpos lamelares, secretan factor surfactante para evitar el colapso alveolar de manera normal. Cuando estas células se infectan, disminuye la expresión de genes involucrados en la producción de surfactante pulmonar y aumenta la expresión de los implicados en la respuesta antiviral (Manta et al., 2022).

El aumento de esta respuesta antiviral puede llevar a un exceso en la secreción de mediadores inflamatorios. Estos repercuten en los neumocitos tipo I, generan una rotura en la barrera alveolar y fomentan que diversos componentes celulares del plasma y proteicos se infiltren desenfrenadamente. Por lo tanto, el alveolo afectado comienza a llenarse de exudado, incrementando el volumen del intersticio pulmonar y disminuye la capacidad del intercambio gaseoso, finalmente produciendo disfunción respiratoria. Esta cascada inflamatoria puede culminar en una *tormenta de citoquinas*, fenómeno caracterizado por una producción excesiva de mediadores proinflamatorios, hiperinflamación sistémica, hipercoagulabilidad, daño endotelial y potencial falla multiorgánica (Manta et al., 2022).

Por otra parte, es frecuente que la infección por SARS-CoV-2 también se acompañe de infecciones bacterianas, presentes de forma más usual en pacientes que requieren usar ventiladores mecánicos o que se encuentran intubados. Debido a la alteración en el microbioma de la vía aérea, los patógenos oportunistas generan las infecciones secundarias y causan complicaciones en pacientes con COVID-19 (Manta et al., 2022). El COVID-19 es una enfermedad infecciosa que afecta principalmente al sistema respiratorio, pero también se puede presentar diversas implicaciones sistémicas, como el del tracto gastrointestinal. La interacción que comparte el SARS-CoV-2 con la microbiota llega a influir en una amplia gama de aspectos de la enfermedad, desde el medio de entrada del virus al organismo, hasta la respuesta inmune e inflamatoria.

Microbiota intestinal y COVID-19

La MI, conformada por los géneros bacterianos anteriormente mencionados, es importante en la respuesta inmunitaria. Cuando se presenta una infección por SARS-CoV-2, existe una disbiosis intestinal con una disminución de la diversidad microbiana y un aumento en los microorganismos oportunistas o con cepas patógenas (Zuo et al., 2020).

Dentro de la fisiopatología del COVID-19, se ha descubierto que el SARS-CoV-2 usa la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para ingresar a las células del paciente. Esta enzima ACE2 se expresa de manera abundante en las células epiteliales del intestino, por lo que el intestino es el sitio principal de la replicación viral. Entonces, el paciente puede estar más susceptible a la infección por este virus a causa de una disbiosis intestinal que influya en la expresión de ACE2 (Fanos et al., 2020). Por el contrario, una microbiota saludable puede modular la expresión de la enzima y afectar la entrada del virus, alentando o impidiendo el ingreso. Así, el ACE2 no solo es un receptor para la entrada del SARS-CoV-2, sino que también tiene el objetivo de regular la función cardiovascular, la función renal y la homeostasis de la MI. La expresión de ACE2 es modulada de manera directa por la composición microbiana, que pueden influir en la susceptibilidad y severidad de la infección por el virus (Zuo et al., 2020).

Respuesta inmunitaria

La MI logra influir en la respuesta inmune mediante la producción de metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) que presentan propiedades antiinflamatorias. En el contexto de la infección por SARS-CoV-2, la disbiosis intestinal puede contribuir a que haya una respuesta inmune ineficiente y

desregulada, así como una tormenta de citoquinas con liberación excesiva de citoquinas proinflamatorias como IL6 y TNF- α (Fanos et al., 2020).

Por tanto, estos SCFA que son producidos por bacterias comensales presentes en el intestino, ayudan a modular la respuesta inmune. Estos metabolitos pueden promover la diferenciación de las células T reguladoras (Tregs) que forman parte de la respuesta inmune adquirida. Los Tregs previenen las respuestas inmunes excesivas y evitan contribuir a la patogénesis del COVID-19 (Zuo et al., 2020).

Inflamación sistémica

En relación con la respuesta inflamatoria, la disbiosis y las alteraciones en la barrera intestinal llegan a permitir la traslocación de bacterias, así como de sus productos a circulación sanguínea. Esta traslocación puede exacerbar la inflamación pulmonar y otros síntomas sistémicos propios de la enfermedad. Por consiguiente, es fundamental mantener la integridad de dicha barrera (Fanos et al., 2020).

Además, la translocación y endotoxemia puede desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica exagerada, caracterizada por una gran liberación de citoquinas proinflamatorias y activación de células inmunes. Así, entonces, esta respuesta inflamatoria sistémica puede contribuir a la disfunción multiorgánica que se observa en los casos graves de COVID-19, como en los casos de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y sepsis (Zuo et al., 2020).

Microbiota pulmonar y COVID-19

Aunque menos diversa que la intestinal, la MP es esencial para la defensa respiratoria. La disbiosis pulmonar, caracterizada por disminución de bacterias comensales y aumento de especies patógenas como *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*, puede agravar la inflamación y aumentar la severidad de la infección (Budden et al., 2021; Fanos et al., 2020).

El uso indiscriminado de antibióticos, la infección viral directa y la inflamación sistémica pueden inducir disbiosis pulmonar. Esto conlleva una mayor producción de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas; activación de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), y reclutamiento de células inmunes al tejido pulmonar, intensificando el daño tisular (Budden et al., 2021).

Intervenciones terapéuticas

Dieta y probióticos

Las dietas ricas en fibra pueden ser la primera opción terapéutica para promover la producción de SCFA por parte de la MI, ya que tiene efectos antiinflamatorios. La inclusión de alimentos fermentados y prebióticos en la dieta ayuda a mantener la diversidad microbiana y la integridad de la barrera intestinal. Los SCFA más comunes son el butirato, propionato y acetato, que pueden ejercer efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios a nivel sistémico y pulmonar. En particular, los SCFA tienen múltiples beneficios para la salud. El butirato sirve como fuente de energía para las células epiteliales del colon y promueve la integridad de la barrera epitelial, además de tener efectos antiinflamatorios. De igual manera, pueden influir en la diferenciación y función de las células inmunes, incluyendo las Tregs y las células dendríticas (Merra et al., 2022).

Por otra parte, el uso de probióticos como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* puede ayudar a restaurar el equilibrio microbiano y mejorar la respuesta inmune. Estos reducen la gravedad de los síntomas gastrointestinales y aumentan la función inmunológica durante la infección por SARS-CoV-2. Estos probióticos pueden promover la producción de SCFAs, acrecentar la integridad de la barrera intestinal, modular la respuesta inmune y reducir tanto inflamación como la susceptibilidad a infecciones secundarias. De esta manera, los probióticos pueden ser beneficiosos por medio de una variada gama de mecanismos, incluyendo la competencia de patógenos por los nutrientes y el espacio; la producción de metabolitos antimicrobianos y la modulación de la respuesta inmune adaptativa del paciente. Asimismo, los probióticos pueden influir en la comunicación entre el intestino y los pulmones, modulando la respuesta inmune y la inflamación en ambos órganos (Fanos et al., 2020).

Antibióticos y antiinflamatorios

Respecto a la terapia antibiótica, los macrólidos pueden ser útiles en el manejo de infecciones bacterianas secundarias en pacientes con COVID-19. Sin embargo, su uso debe monitorizarse para evitar la resistencia antimicrobiana. Los macrólidos pueden alterar la composición de la MP, reduciendo la carga bacteriana de patógenos como proteobacteria y mejorando el control de la inflamación. Algunos macrólidos, como azitromicina, tienen efectos antiinflamatorios y antimicrobianos; también pueden inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias y reducir la migración de neutrófilos al sitio de la inflamación, disminuyendo la respuesta inflamatoria en los pulmones. No obstante, su prolongado uso conlleva a desarrollar resistencia y limitar su capacidad a largo plazo (Budden et al., 2021).

Por otro lado, el uso de terapias antiinflamatorias, como los corticosteroides y los inhibidores de citoquinas, puede controlar la inflamación excesiva, así como la tormenta de citoquinas en pacientes con COVID-19 grave. Estas intervenciones terapéuticas pueden influir en la composición de la microbiota y la respuesta inmune. Los corticosteroides pueden reducir la inflamación pulmonar y mejorar la función respiratoria, mientras que los inhibidores pueden bloquear la señalización de citoquinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α (Merra et al., 2022).

Conclusión

Por lo tanto, los corticosteroides como la dexametasona o prednisona reducen la mortalidad en pacientes con COVID-19 grave, al disminuir la inflamación pulmonar y mejorar la oxigenación (Merra et al., 2022). Los inhibidores de citoquinas, como el tocilizumab, que bloquea el receptor de IL-6, también pueden ser útiles en el manejo de la tormenta de citoquinas, reduciendo la inflamación sistémica y mejorando los resultados clínicos. La pandemia por COVID-19 ha demostrado la influencia de la MI y MP en la respuesta inmune. Dado que la disbiosis puede aumentar la susceptibilidad y las complicaciones de esta infección, algunas intervenciones como la dieta, probióticos y el uso controlado tanto de antibióticos como de antiinflamatorios, pueden sanar el equilibrio microbiano y la respuesta al tratamiento, renovando las oportunidades de manejo de la enfermedad de forma eficaz.

Referencias

- Aogáin, M. M., Jaggi, T. K. y Chotirmall, S. H. (2022). The Airway Microbiome: Present and Future Applications. *Archivos de Bronconeumología*, 58(1), 8-10. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.08.003>
- Budden, K. F., Gellatly, S. L., Wood, D. L., Cooper, M. A., Morrison, M., Hugenholtz, P. et al. (2021). Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nature Reviews Microbiology*, 15(1), 55-63. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.142>
- Castañeda, C. (2021). Microbiota pulmonar y el eje intestino-pulmón. *Revista Cubana de Pediatría*, 93(4), e1403. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475312021000400012&lng=es&tlng=es
- Enaud, R., Prevel, R., Ciarlo, E., Beaufls, F., Wieërs, G., Guery, B. et al. (2020). The Gut-Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A Place for Inter-Organ and Inter-Kingdom Crosstalks. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10(9), 1-11. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00009>
- Fanos, V., Pintus, M. C., Pintus, R. y Marcialis, M. A. (2020). Lung microbiota in the acute respiratory disease: From coronavirus to metabolomics. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*, 9(1), e090139. <https://doi.org/10.7363/090139>
- Kozik, A. J. y Huang, Y. J. (2019). The microbiome in asthma: Role in pathogenesis, phenotype, and response to treatment. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 122(3), 270-275. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.12.005>
- Manta, B., Sarkisian, A. G., García-Fontana, B. y Pereira-Prado, V. (2022). Fisiopatología de la enfermedad COVID-19. *Odontostomatología*, 24(39), e312. <https://doi.org/10.22592/ode2022n39e312>
- Merra, G., Capacci, A., Cennamo, G., Esposito, E., Dri, M., Di Renzo, L. et al. (2022). The “Microbiome”: A Protagonist in COVID-19 Era. *Microorganisms*, 10(2), 296. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020296>
- Miravittles, M., Calle, M., Molina, J., Almagro, P., Gómez, J., Trigueros, J. et al. (2022). Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Archivos de Bronconeumología*, 58(1), 69-81. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.03.005>
- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). (2021, 18 de enero). *La microbiota respiratoria tiene un papel clave para mantener la salud y evitar la aparición y empeoramiento del asma* [Nota de prensa]. <https://www.separ.es/sites/default/files/SEPAR%20NP%20asma%20y%20microbiota%20%2818%20ene%2021%29.pdf>
- Song, X. L., Liang, J., Lin, S., Xie, Y. W., Ke, C. H., Ao, D. et al. (2024). Gut-lung axis and asthma: A historical review on mechanism and future perspective. *Clinical and Translational Allergy*, 14(5), e12356. <https://doi.org/10.1002/ctt2.12356>

Zuo, T., Zhang, F., Lui, G., Yeoh, Y., Li, A., Zhan, H. et al. (2020). Alterations in Gut Microbiota of Patients with COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*, 159(3), 944-955. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>

CAPÍTULO 9

La microbiota y el sistema endocrino

Ricardo Salas Flores¹

Brian González Pérez²

Francisco Emanuel Calvillo Guerrero³

Hannia Rocío González Quiroz³

Introducción

El término “microbiota intestinal” se refiere a una comunidad microbiana compleja que reside en el intestino, compuesta por bacterias, arqueas, hongos, virus y bacteriófagos (Rastelli et al., 2019). Este campo emergente de investigación ha revelado cómo los microorganismos en el intestino influyen en la regulación hormonal del cuerpo, con implicaciones profundas para la inmunidad, salud metabólica, reproductiva y el comportamiento (Hampl y Stárka, 2020). Esta conexión es bidireccional, es decir, las hormonas pueden modificar la composición y función microbiana, mientras que los metabolitos producidos por estas bacterias inciden en la función endocrina (Rastelli et al., 2019).

¹Endocrinólogo Pediatra, coordinador de Posgrado e Investigación de la Facultad de Medicina de Tampico “Dr. Alberto Romo Caballero”, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Contacto: risalas@docentes.uat.edu.mx

²Doctor en Ciencias de la Salud. Profesor de Tiempo Completo. Facultad de Medicina de Tampico “Dr. Alberto Romo Caballero”, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Servicio de Atención Familiar. Unidad de Medicina Familiar No. 38 del Instituto Mexicano del Seguro Social. Tampico, Tamaulipas, México. Contacto: bgperez@docentes.uat.edu.mx

³Médicos Cirujanos en la Facultad de Medicina “Dr. Alberto Romo Caballero”, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Contacto a2213310016@alumnos.uat.

La microbiota intestinal es crucial en la digestión de nutrientes que no son procesados por las enzimas humanas -fibras dietéticas-, al fermentar estos compuestos en ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como acetato, propionato y butirato, que inciden en la secreción de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y péptido YY (PYY), la inflamación, el metabolismo de la glucosa y la homeostasis energética (Rastelli et al., 2019).

Según un estudio de Portincasa et al. (2022), estos AGCC mejoran la sensibilidad a la insulina y modulan la producción de glucosa hepática. El butirato se asocia con la mejora de la función de las células beta pancreáticas, la reducción de la inflamación, un mejor control de la glucosa en sangre, producción de vitamina K y complejo B; así como en la absorción de minerales esenciales, incluyendo calcio, hierro y magnesio (Macfarlane y Macfarlane, 2003).

En segundo lugar, la microbiota regula el metabolismo lipídico y la función del tejido adiposo a través de múltiples mecanismos, tales como la modulación de la absorción de ácidos grasos y la producción de AGCC. Estos actúan como fuentes de energía y modulan la secreción de hormonas como la leptina y la adiponectina, las cuales modifican el apetito y el metabolismo de lípidos. Además, participa en la expresión de genes relacionados con la lipogénesis y la lipólisis en el tejido adiposo, afectando el almacenamiento de grasa y la sensibilidad a la insulina (Castaner et al., 2018).

Otro aspecto relevante es la regulación de la respuesta inflamatoria, la cual afecta tanto a la inmunidad innata como la adaptativa. Esto se logra mediante la producción de metabolitos como AGCC, que ejercen función sobre receptores específicos en las células inmunitarias al promover un ambiente antiinflamatorio. Además, la microbiota contribuye al equilibrio entre células proinflamatorias y antiinflamatorias, incluidas las células T reguladoras (Tregs) desempeñando un papel crucial en la prevención de respuestas inmunitarias excesivas y la aparición de enfermedades autoinmunes (Ma et al., 2019).

Durante el desarrollo infantil, la microbiota juega un papel clave en la regulación del inicio de la pubertad y la maduración del sistema endocrino. El equilibrio de los AGCC favorece un ambiente antiinflamatorio que permite el desarrollo normal del eje hipotálamo-pituitario-gonadal (HPG) al sincronizar el metabolismo energético -esencial para el desarrollo puberal- y la respuesta inmunitaria -crucial para evitar infecciones que podrían afectar el crecimiento- (Yuan et al., 2020). De igual manera, modula la función tiroidea, sobre todo en la conversión periférica de la tiroxina (T4) en triyodotironina (T3), su forma activa.

Estudios recientes sugieren que ciertos metabolitos microbianos pueden influir en la actividad de la deiodinasa tipo 1 (DIO1) y tipo 2 (DIO2), enzimas cruciales para la conversión al metabolito activo (Virili y Centanni, 2015).

El metabolismo óseo también se ve intervenido al afectar la producción de hormonas esenciales para la salud de los huesos, como los esteroides sexuales y los péptidos intestinales (De Meyts y Delzenne, 2021). Esta interacción impacta en la densidad y fortaleza del esqueleto, por lo que la microbiota es un mediador fundamental para la homeostasis ósea (Cryan et al., 2019).

Además, tiene un impacto significativo en la salud reproductiva femenina al interactuar con hormonas sexuales como el estrógeno y los andrógenos, esenciales para procesos de maduración folicular, fertilización y mantenimiento del embarazo (Quigley, 2020). De forma bidireccional, las hormonas sexuales también influyen en la composición y función del microbiota. Por ejemplo, se ha observado que los niveles fluctuantes de estrógenos y progesterona durante el ciclo menstrual, el embarazo y la menopausia pueden cambiar la diversidad microbiana (Guo y Zhang, 2024).

El eje intestino-cerebro es una vía de comunicación bidireccional que conecta el sistema nervioso central con el tracto gastrointestinal. Los metabolitos producidos por la microbiota, como los AGCC, el GABA y el triptófano, pueden cruzar la barrera hematoencefálica o actuar a nivel del nervio vago, modulando la función neuroendocrina (Cryan et al., 2019). Dicho efecto influye en la secreción de hormonas del estrés, como el cortisol, y en la regulación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), afectando el comportamiento y el estado emocional del huésped (De Palma et al., 2020).

La conexión entre la microbiota y el sistema endocrino fomenta el mantenimiento de la salud integral del organismo. Esta conexión regula diversas funciones, como el metabolismo, la respuesta inmunitaria y la producción hormonal. Cuando se altera, puede desencadenar diversas patologías que se describen a continuación:

Obesidad

La microbiota intestinal es un factor clave en la regulación del metabolismo y la obesidad. Esta compleja comunidad de microorganismos contribuye a la digestión de nutrientes, la modulación de la inflamación, la producción de hormonas y el control del apetito. Por ejemplo, los individuos obesos presentan una menor diversidad microbiana y una predominancia de *Firmicutes* sobre *Bacteroidetes*. Esta alteración puede incrementar la capacidad de extracción de calorías de los alimentos, contribuyendo al desarrollo de la obesidad. La sobreabundancia

de *Firmicutes* está relacionada con una mayor fermentación de carbohidratos no digeribles en AGCC, los cuales estimulan la acumulación de grasa en el tejido adiposo (Castaner et al., 2018).

Además, la microbiota influye en la regulación de hormonas que afectan el apetito y el metabolismo. Yuan et al. (2020) revisan cómo los péptidos intestinales como GLP-1 y PYY, cuya secreción impacta en el control del apetito y la regulación de la ingesta energética. GLP-1, en particular, tiene efectos anorexígenos y mejora la sensibilidad a la insulina, mientras que PYY reduce el apetito posprandial. Las alteraciones en la microbiota afectan la producción de estos péptidos, exacerbando la desregulación del apetito y contribuyen al aumento de peso. Por otro lado, regulan la inflamación sistémica, un factor clave en la obesidad. Dicha inflamación puede promover el desarrollo de resistencia a la insulina, un precursor importante de la obesidad y sus complicaciones metabólicas (De Meyts y Delzenne, 2021). Actualmente se realizan nuevas líneas de investigación sobre el uso de prebióticos y probióticos, cambios dietéticos específicos y trasplantes fecales como posibles tratamientos (Castaner et al., 2020).

Diabetes

En los últimos años, ha surgido evidencia sólida que apunta una relación significativa entre la composición de la microbiota y el desarrollo de la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Esta relación se manifiesta a través de múltiples mecanismos, incluyendo la inflamación sistémica, la homeostasis de la glucosa y la función del sistema inmunológico. Vrieze et al. (2012) muestra que una disbiosis induce inflamación crónica de bajo grado, un factor clave en la patogénesis de la diabetes tipo 2. Esta conduce a una mayor permeabilidad intestinal y a la translocación de lipopolisacáridos bacterianos al torrente sanguíneo con la finalidad de actuar como endotoxinas para desencadenar una respuesta inflamatoria. Estas deterioran la sensibilidad a la insulina y promueven su resistencia, un precursor fundamental de la diabetes.

El segundo mecanismo consiste en la disminución de la producción de AGCC por la pérdida de las bacterias productoras. Esta disminución puede llevar a una serie de efectos patológicos en el huésped. Primero, la falta de butirato contribuye a la inflamación crónica de bajo grado, genera un entorno proinflamatorio, altera las señales de la insulina, vuelve menos sensibles a las células del cuerpo e incrementa los niveles de glucosa en sangre (Portincasa et al., 2022).

Además, los AGCC actúan sobre el hígado para reducir la gluconeogénesis. Sin embargo, en un estado de disbiosis, su disminución puede llevar a una

desregulación -producción excesiva de glucosa por el hígado- que contribuya a la hiperglucemia característica de la diabetes tipo 2. Esta disrupción en el equilibrio metabólico subraya la importancia de una microbiota sana para la regulación glucémica. La falta de AGCC también afecta la función de las células beta pancreáticas, responsables de la producción de insulina. El butirato tiene efectos protectores sobre estas células, mejorando su función y promoviendo la secreción de insulina en respuesta a niveles elevados de glucosa en sangre. Sin una cantidad adecuada de AGCC, las células beta pueden volverse disfuncionales, reduciendo la producción de insulina y exacerbando la hiperglucemia (Portincasa et al., 2022).

La comprensión de la relación entre la microbiota y la diabetes ha impulsado el desarrollo de terapias novedosas. El uso de prebióticos, probióticos y trasplantes fecales, está siendo investigado como tratamiento potencial para la diabetes tipo 2 (Vrieze et al., 2012; Portincasa et al., 2022; Zhang et al., 2021).

Síndrome metabólico

Es un conjunto de condiciones que aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares, diabetes *mellitus* tipo 2, la resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia y obesidad central. En los últimos años, la microbiota intestinal ha emergido como un factor clave en la patogénesis del síndrome metabólico, la inflamación sistémica y la homeostasis energética. La disbiosis reduce la producción de AGCC, que tienen propiedad antiinflamatoria y mejoran la sensibilidad a la insulina. Por lo tanto, su disminución exagera la resistencia a la insulina y promueve la inflamación crónica de bajo grado, un estado proinflamatorio que contribuye a la patogénesis del síndrome metabólico (Portincasa et al., 2022).

La microbiota influye en la homeostasis energética y la acumulación de tejido adiposo, factores determinantes en el desarrollo de la obesidad central, una característica clave del síndrome metabólico. Estudios han mostrado que individuos con síndrome metabólico suelen presentar una menor diversidad microbiana y una alteración en la relación *Firmicutes/Bacteroidetes*, con un predominio de *Firmicutes*. En particular, la sobreabundancia de *Firmicutes* está asociada con una mayor fermentación de carbohidratos en AGCC, lo que puede aumentar las calorías disponibles para el huésped, contribuyendo al exceso de almacenamiento de grasa, a la obesidad y al síndrome metabólico (Zhang et al., 2021).

Otro mecanismo que predispone al síndrome metabólico es la inflamación sistémica crónica de bajo grado tras el aumento de la permeabilidad intestinal e ingreso de endotoxinas bacterianas al torrente sanguíneo (endotoxemia metabólica),

factor crucial en la resistencia a la insulina y en la disfunción endotelial. Dicho lo anterior, Vrieze et al. (2012) mostraron que la transferencia de microbiota de donantes delgados a individuos con síndrome metabólico mejoró la sensibilidad a la insulina, lo que revela su potencial terapéutico.

Alteraciones del crecimiento

El crecimiento humano es un proceso complejo que abarca desde la infancia hasta la pubertad; está influenciado por factores genéticos, hormonales, nutricionales y ambientales. Alteraciones en su composición durante la infancia pueden estar asociadas con trastornos puberales como la pubertad precoz o retrasada, subrayando su importancia en las primeras etapas de vida (Yuan et al., 2020).

La pubertad es un periodo de cambios hormonales significativos. La microbiota intestinal influye en la producción y regulación de estas hormonas. Por ejemplo, los metabolitos microbianos afectan la producción de hormonas sexuales como los estrógenos e impactan en la progresión de la pubertad. Una disbiosis temprana ocurrida por cesáreas, el uso de antibióticos o una dieta pobre en fibras, puede estar asociada con un crecimiento subóptimo y con la aparición de trastornos de crecimiento, como la pubertad precoz o retrasada (Yuan et al., 2020).

Además de su influencia en la pubertad, la microbiota también está involucrada en la regulación de los ejes hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA) e hipotalámico-pituitario-gonadal (HPG), sistemas hormonales clave que regulan tanto el crecimiento como la pubertad. Dicha regulación se realiza mediante moléculas neuroendocrinas y serotonina, un neurotransmisor derivado del triptófano que puede influir en la liberación de la hormona del crecimiento, afectando el crecimiento lineal durante la infancia (Sonnenburg y Bäckhed, 2016).

Enfermedades tiroideas

Estas enfermedades han sido objeto de creciente interés debido a la interacción entre la microbiota y la glándula tiroidea. La primera modula la conversión de tiroxina (T4) en triyodotironina (T3), la hormona tiroidea activa; mientras que la disbiosis disminuye la producción de T3 activa y acumulación de T4, exacerbando síntomas de hipotiroidismo (Virili y Centanni, 2015).

Además, las bacterias intestinales afectan la biodisponibilidad del yodo y selenio, cofactores esenciales en la síntesis y metabolismo de hormonas tiroideas, contribuyendo potencialmente a trastornos tiroideos como el bocio (Clemente-Suárez et al., 2024). De igual manera, la inflamación inducida por una microbiota

desequilibrada provoca una reacción autoinmune contra la glándula tiroidea, como se observa en la tiroiditis autoinmune y en la enfermedad de Hashimoto (Portincasa et al., 2022).

Una sobreabundancia de ciertas especies bacterianas induce hiperactividad tiroidea al influir en la regulación del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo. Esta relación sugiere que la manipulación de la microbiota intestinal podría ofrecer nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de enfermedades tiroideas (Adapa et al., 2023). Los probióticos y prebióticos modulan la inflamación y mejoran la función tiroidea. Sin embargo, se requiere mayor documentación para establecer pautas claras sobre el uso de estos suplementos en el contexto de enfermedades tiroideas (Virili y Centanni, 2015).

Enfermedades gastrointestinales

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, están estrechamente relacionadas con la disbiosis. La diversidad microbiana reducida y la presencia de ciertas especies patógenas pueden contribuir al desarrollo de estas enfermedades promoviendo la inflamación y exacerbación de los síntomas (Shan et al., 2022)

La microbiota modula la inflamación a través de la producción de AGCC con propiedades antiinflamatorias. Una disminución en esta aumenta la inflamación intestinal y deteriora la barrera epitelial, facilitando la entrada de antígenos y la respuesta inflamatoria en enfermedades como la colitis ulcerosa (Nagalingam y Lynch, 2012).

El síndrome del intestino irritable (SII) está asociado con disbiosis, se caracteriza por dolor abdominal, distensión y cambios en el hábito intestinal. Una alteración en la microbiota contribuye al desarrollo de SII a través de mecanismos como la producción de gases y la alteración del tránsito intestinal (Chong et al., 2019). Los pacientes con SII presentan un aumento en las bacterias productoras de gas como el *Methanobrevibacter smithii*, resultado en una mayor producción de metano, que se ha asociado con la constipación. Los probióticos y prebióticos puede reducir los síntomas del SII (Mari et al., 2020).

La microbiota previene enfermedades inflamatorias, funcionales y gastrointestinales. La alteración en su composición puede predisponer a los individuos a infecciones causadas por *Clostridium difficile* (Chen et al., 2021). Su restauración a través de trasplantes de microbiota fecal (TMF) es una estrategia efectiva para tratar infecciones recurrentes por *C. difficile*, restableciendo un equilibrio microbiano, reduciendo la incidencia de infecciones y mejorando la recuperación de los pacientes (Sandhu y Chopra, 2021).

Trastornos mentales

La composición y la diversidad de la microbiota pueden influir en la aparición y el manejo de diversos trastornos mentales, incluyendo la depresión, la ansiedad y el estrés. La conexión entre el intestino y el cerebro demuestra que la disbiosis afecta la producción de neurotransmisores y la respuesta inflamatoria, contribuyendo a la aparición de estos trastornos. Por ejemplo, individuos con depresión presentan una menor diversidad microbiana y una composición alterada de especies bacterianas en comparación con individuos sanos (Cryan et al., 2019). La disbiosis afecta la función del eje intestino-cerebro, un sistema bidireccional de comunicación entre el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central. La disminución en la producción de AGCC influye en la regulación del estado de ánimo y la función cognitiva, ya que estos tienen efectos antiinflamatorios y neuroprotectores que reducen la inflamación cerebral y mejoran los síntomas depresivos (O’Riordan et al., 2022).

Respecto a la ansiedad, los datos sugieren que una alteración en la microbiota contribuye a la desregulación del eje HPA (hipotalámico-pituitario-adrenal), crucial en la respuesta al estrés (Mörkl et al., 2018). El estrés crónico exacerba la ansiedad, en tanto la administración de probióticos y prebióticos ha logrado reducir los síntomas asociados, indicando que la restauración del equilibrio microbiano tiene un impacto positivo en la regulación del estado emocional (Berding y Cryan, 2022). La producción de neurotransmisores por parte de la microbiota, como la serotonina y el GABA, afectan el equilibrio neuroquímico del cerebro. La serotonina es un neurotransmisor clave en la regulación del estado de ánimo y una gran parte de su producción ocurre en el intestino. La alteración de este impacta la síntesis y liberación de serotonina, lo que provoca la aparición de trastornos depresivos y ansiosos (Foster et al., 2013).

Además, la inflamación sistémica de bajo grado, común en la disbiosis, genera efectos negativos sobre la salud mental. La inflamación crónica afecta la función cerebral y está asociada con un mayor riesgo de trastornos mentales. La microbiota intestinal incide en la regulación de la inflamación, y su disbiosis lleva a una mayor producción de citoquinas proinflamatorias que impactan el sistema nervioso central (Rieder et al., 2017).

Enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes, cuya prevalencia ha aumentado en las últimas décadas, son un grupo de trastornos en donde el sistema inmunológico ataca erróneamente los tejidos del propio organismo. Por ello, la microbiota intestinal impacta en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes (De Luca y Shoenfeld, 2019).

Los disruptores endocrinos causan disbiosis y desencadenan procesos inflamatorios crónicos que influyen en la tolerancia inmunológica, la progresión de enfermedades metabólicas y autoinmunes. Esto sugiere que corregir estos desequilibrios es esencial para prevenir y tratar enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo 1 y la tiroiditis de Hashimoto (Ma et al., 2019).

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central en la cual el sistema inmunológico daña la mielina, sustancia que recubre y aísla las fibras nerviosas. Según Chervonsky (2013), las alteraciones en la microbiota influyen en el desarrollo y aumento en la severidad de la EM. Dicha influencia está mediada a través de la regulación de células T y la producción de metabolitos antiinflamatorios.

La artritis reumatoide (AR) es otra enfermedad autoinmune caracterizada por la inflamación crónica de las articulaciones, en donde la disbiosis también es parte de su patogénesis. Ayyadevara et al. (2019) encontraron que las alteraciones en la microbiota intestinal de pacientes con AR se asocian con una mayor severidad de la enfermedad. El desequilibrio microbiano desencadena una respuesta inmune alterada que contribuye a la inflamación articular. Además, ciertos grupos bacterianos -género *Prevotella*- están sobreabundantes en individuos con AR, mientras que otros -género *Firmicutes*- están disminuidos (Yu et al., 2022).

Por último, el lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que puede afectar múltiples sistemas orgánicos y se caracteriza por la producción de autoanticuerpos. La investigación realizada por Toumi et al. (2022) demuestra que los pacientes con LES presentan una microbiota desequilibrada, con una reducción en su diversidad y un aumento en bacterias potencialmente patógenas. Este desequilibrio puede contribuir a la inflamación sistémica y a la alteración de la respuesta inmunitaria, exacerbando la enfermedad.

Enfermedades ginecológicas

La disbiosis puede influir en la salud femenina. Las bacterias intestinales, especialmente aquellas que forman parte del estroboloma, tienen la capacidad de descomponer compuestos estrogénicos a través de la enzima betaglucuronidasa, lo que influye en la recirculación enterohepática de los estrógenos. Esto, a su vez, afecta la concentración de estrógenos en el cuerpo, por lo que representa un impacto directo en la ovulación y el ciclo menstrual. De igual manera, el equilibrio microbiano en el intestino tiene un efecto sobre la inflamación sistémica, que es crucial para la implantación del embrión y la progresión del embarazo (Wang et al., 2022).

La influencia de la microbiota en el síndrome de ovario poliquístico (PCOS), la endometriosis y la preeclampsia ha sido objeto de investigación reciente. Por ejemplo, el PCOS se caracteriza por resistencia a la insulina e inflamación crónica, exacerbadas por un desequilibrio en las condiciones del intestino (Qi et al., 2021). Respecto a la endometriosis, la inflamación crónica es una característica central de esta patología; su severidad es modulada por la composición microbiana intestinal. Guo y Zhang (2024) demostraron que las alteraciones en la microbiota podrían influir en la progresión de la endometriosis al afectar las vías inflamatorias y de estrés oxidativo. Así, la evidencia sugiere que los probióticos o cambios en la dieta constituyen una terapia efectiva para gestionar estas enfermedades.

Wang et al. (2022) señalan que la disbiosis puede alterar el metabolismo de los estrógenos -parcialmente metabolizados en el intestino-, aumentando el riesgo de cánceres hormonodependientes como el de mama y endometrio, debido al incremento en los niveles de estrógenos circulantes y la proliferación de células cancerosas en tejidos sensibles a estas hormonas. También ha sido un área de interés debido al mayor riesgo de complicaciones como la preeclampsia y el parto prematuro. La inflamación sistémica asociada con la disbiosis puede contribuir a estos problemas. Una microbiota equilibrada es importante para una gestación saludable. La investigación en este campo aún explora intervenciones dietéticas, probióticos y otros enfoques para mejorar los resultados del embarazo y la salud reproductiva (Wang et al., 2022).

Conclusión

La microbiota desempeña un papel integral en la regulación del sistema endocrino, afectando una amplia gama de funciones hormonales y metabólicas. Su interacción bidireccional subraya la importancia de mantener un equilibrio microbiano. Los avances en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos ofrecen nuevas perspectivas para el tratamiento y la prevención de dichas enfermedades, sugiriendo que las intervenciones dirigidas a la modulación intestinal podrían ser una estrategia efectiva para su manejo.

En otro tenor, estos microorganismos tienen un papel multifacético en el crecimiento humano, desde la modulación de la digestión, la absorción de nutrientes, la regulación hormonal y la modulación del sistema inmunológico. Las alteraciones en la composición microbiana durante las primeras etapas de la vida pueden tener efectos a largo plazo, incluyendo trastornos de crecimiento y puberales. La comprensión de estas interacciones complejas subraya la importancia de mantener una microbiota intestinal equilibrada desde la infancia para asegurar un desarrollo saludable. Su influencia en la conversión de hormonas tiroideas, la

absorción de yodo y la regulación de la inflamación subraya la importancia de mantener un equilibrio microbiano saludable para la función tiroidea óptima.

Alteraciones en la composición microbiana pueden tener efectos adversos en el ciclo menstrual, la fertilidad, el embarazo y el riesgo de enfermedades ginecológicas. La investigación constante en este ámbito promete revelar más detalles sobre cómo la microbiota puede ser utilizada para mejorar la salud femenina y prevenir complicaciones ginecológicas y obstétricas.

La evidencia acumulada sugiere que la disbiosis puede contribuir al desarrollo y a la exacerbación de trastornos mentales como la depresión y la ansiedad, así como el envejecimiento neurológico temprano. Aunque se ha establecido una conexión entre la disbiosis y el desarrollo de enfermedades autoinmunes, se necesitan más estudios para comprender los mecanismos subyacentes. Las futuras investigaciones podrían abrir nuevas vías para la prevención y tratamiento de afecciones autoinmunes a través de la modulación de la microbiota intestinal, ofreciendo estrategias terapéuticas innovadoras. El uso de probióticos, prebióticos y TMF muestra un potencial prometedor para el manejo de estos padecimientos. Sin embargo, se requieren más investigaciones para desarrollar tratamientos y medidas preventivas efectivas.

Referencias

- Adapa, V., Kada, V. y Nunna, J. (2023). The Microbiome-Thyroid Link: A Review of the Role of the Gut Microbiota in Thyroid Function and Disease. *Journal of Clinical and Pharmaceutical Research*, 3(3), 4-10. <https://doi.org/10.61427/jcpr.v3.i3.2023.89>
- Berding, K. y Cryan, J. (2022). Microbiota-targeted interventions for mental health. *Current Opinion in Psychiatry*, 35(1), 3-9. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000758>
- Castaner, O., Goday, A., Park, Y. M., Lee, S. H., Magkos, F., Shioh, S. T. et al. (2018). The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. *International Journal of Endocrinology*, 2018(1), 4095789. <https://doi.org/10.1155/2018/4095789>
- Chen, Y., Zhou, J., & Wang, L. (2021). Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11(625913), 1-12. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.625913>
- Chong, P. P., Chin, V. K., Looi, C. Y., Wong, W. F., Madhavan, P. e Yong, V. C. (2019). The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome - A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Frontiers in Microbiology*, 10(1136), 1-23. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01136>
- Chervonsky A. V. (2013). Microbiota and autoimmunity. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(3), a007294. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007294>
- Clemente-Suárez, V., Redondo-Flórez, L., Rubio-Zarapuz, A., Martín-Rodríguez, A. y Tornero-Aguilera, J. (2024). Microbiota Implications in Endocrine-Related Diseases: From Development to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines*, 12(1), 221. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010221>
- Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C., Sandhu, K., Bastiaanssen, T., Boehme, M. et al. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews*, 99(4), 1877-2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- De Luca, F. y Shoenfeld, Y. (2019). The microbiome in autoimmune diseases. *Clinical and Experimental Immunology*, 195(1), 74-85. <https://doi.org/10.1111/cei.13158>
- De Meyts, P. y Delzenne, N. (2021). Editorial: The brain-gut-microbiome network in metabolic regulation and dysregulation. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 760558. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.760558>
- Foster, J. A. y McVey, K. A. (2013). Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*, 36(5), 305-312. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>
- Guo, C. y Zhang, C. (2024). Role of the gut microbiota in the pathogenesis of endometriosis: a review. *Frontiers in Microbiology*, 15, 1-17. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1363455>
- Hamp, R. y Stárka, L. (2020). Endocrine disruptors and gut microbiome interactions. *Physiological Research*, 69(Suppl. 2), S211-S223. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934513>

- Ma, Q., Xing, C., Long, W., Wang, H. Y., Liu, Q. y Wang, R. (2019). Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. *Journal of Neuroinflammation*, 16(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1434-3>
- Macfarlane, S. y Macfarlane, G. T. (2003). Regulation of short-chain fatty acid production. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 62(1), 67-72. <https://doi.org/10.1079/PNS2002207>
- Mari, A., Abu Baker, F., Mahamid, M., Sbeit, W. y Khoury, T. (2020). The Evolving Role of Gut Microbiota in the Management of Irritable Bowel Syndrome: An Overview of the Current Knowledge. *Journal of Clinical Medicine*, 9(3), 685. <https://doi.org/10.3390/jcm9030685>
- Mörkl, S., Wagner-Skacel, J., Lahousen, T., Lackner, S., Holasek, S. J., Bengesser, S. A. et al. (2018). The Role of Nutrition and the Gut-Brain Axis in Psychiatry: A Review of the Literature. *Neuropsychobiology*, 79(1), 80-88. <https://doi.org/10.1159/000492834>
- Nagalingam, N. y Lynch, S. (2012). Role of the Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, 18(5), 968-984. <https://doi.org/10.1002/ibd.21866>
- O'Riordan, K. J., Collins, M. K., Moloney, G. M., Knox, E. G., Aburto, M. R., Fülling, C. et al. (2022). Short chain fatty acids: Microbial metabolites for gut-brain axis signalling. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 546, 111572. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2022.111572>
- Qi, X., Yun, C., Pang, Y. y Qiao, J. (2021). The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. *Gut Microbes*, 13(1), e1894070-2. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1894070>
- Portincasa, P., Bonfrate, L., Vacca, M., De Angelis, M., Farella, I., Lanza, E. et al. (2022). Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids: Implications in Glucose Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1105. <https://doi.org/10.3390/ijms23031105>
- Rastelli, M., Cani, P. y Knauf, C. (2019). The gut microbiome influences host endocrine functions. *Endocrine Reviews*, 40(5), 1271-1284. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00280>
- Rieder, R., Wisniewski, P., Alderman, B. y Campbell, S. (2017). Microbes and mental health: A review. *Brain, Behavior, and Immunity*, 66, 9-17. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.01.016>
- Sandhu, A. y Chopra, T. (2021). Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile*, safety, and pitfalls. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 14, 1-10. <https://doi.org/10.1177/17562848211053105>
- Shan, Y., Lee, M. y Chang, E. B. (2022). The Gut Microbiome and Inflammatory Bowel Diseases. *Annual Review of Medicine*, 73, 455-468. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042320-021020>

- Sonnenburg, J. y Bäckhed, F. (2016). Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*, 535(7610), 56-64. <https://doi.org/10.1038/nature18846>
- Toumi, E., Goutorbe, B., Plauzolles, A., Bonnet, M., Mezouar, S., Militello, M. et al. (2022). Gut microbiota in systemic lupus erythematosus patients and lupus mouse model: a cross species comparative analysis for biomarker discovery. *Frontiers in Immunology*, 13, 943241. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.943241>
- Virili, C. y Centanni, M. (2015). Does microbiota composition affect thyroid homeostasis? *Endocrine*, 49(3), 583-587. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0509-2>
- Vrieze, A., Van Nood, E., Holleman, F., Salojärvi, J., Kootte, R. S., Bartelsman, J. F. et al. (2012). Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*, 143(4), 913-916.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.031>
- Wang, N., Chen, L., Yi, K., Zhang, B., Li, C. y Zhou, X. (2022). The effects of microbiota on reproductive health: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 64(6), 1486-1507. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2117784>
- Yu, D., Du, J., Pu, X., Zheng, L., Chen, S., Wang, N. et al. (2022). The Gut Microbiome and Metabolites Are Altered and Interrelated in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 763507. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.763507>
- Yuan, X., Chen, R., Zhang, Y., Lin, X. y Yang, X. (2020). Gut microbiota: effect of pubertal status. *BMC Microbiology*, 20(334), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02021-0>
- Zhang, L., Chu, J., Hao, W., Zhang, J., Li, H., Yang, C. et al. (2021). Gut Microbiota and Type 2 Diabetes Mellitus: Association, Mechanism, and Translational Applications *Mediators of Inflammation*, 2021(1), 5110276. <https://doi.org/10.1155/2021/5110276>

Algunas obras de los mismos autores:

- Descentralización, municipio y bienestar social: un análisis del noreste de México
- Inteligencia artificial y educación médica: Un análisis futurista
- Enfermedad de hígado graso no alcohólico. Un enfoque multidisciplinario

Consulta estos títulos dentro del catálogo de Libros UAT del Consejo de Publicaciones en el siguiente enlace:



<https://libros.uat.edu.mx>

 <https://publicaciones.uat.edu.mx>

Equipo editorial

Coordinación: Venancio Vanoye Eligio

Gestión y administración: Jessica Abigail Rodríguez Tinajero, María Teresa Maldonado Sada

Revisión y corrección de estilo: José Luis Énder Velarde García, Jorge Alberto Vázquez Herrera

Diseño y maquetación: Erika González Navarro, Wendy Castillo Cruz, Lorena E. Cortez Rodríguez

Microbiota en la infancia temprana y su impacto inmunológico: un enfoque multidisciplinario de Raúl de León Escobedo, Brian González Pérez, Ricardo Salas Flores, José Eugenio Guerra Cárdenas, coordinadores, publicado por la Universidad Autónoma de Tamaulipas y Editorial Fontamara en agosto de 2025. La revisión y diseño editorial correspondieron al Consejo de Publicaciones UAT.

Esta obra explora las profundas implicaciones del ecosistema microbiano en los primeros años de vida con el sistema inmunológico. Además, pone énfasis en el papel crucial de la microbiota en la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT). Ofrece un enfoque integral sobre la influencia de la microbiota en múltiples sistemas del cuerpo humano, desde el digestivo hasta el neurológico.

Los capítulos que contiene el libro son:

1. La microbiota
2. Factores que condicionan la composición y diversidad de la microbiota en la infancia
3. El papel de la microbiota en la maduración del sistema inmune en la infancia temprana
4. La microbiota y el sistema digestivo
5. Microbiota y enfermedades cardiovasculares
6. La microbiota y el sistema musculoesquelético
7. La microbiota y el sistema neurológico
8. El microbioma y el sistema respiratorio
9. La microbiota y el sistema endocrino

La información presentada busca ser un referente para investigadores, médicos y especialistas en microbiología, inmunología y pediatría, que buscan comprender el impacto de la microbiota en la salud infantil y en la prevención de enfermedades a largo plazo.

ISBN UAT: 978-607-8888-87-0

ISBN Fontamara: 978-607-736-997-4

ISBN 978 607 736 997 4

