

Rina María González Cervantes y Gabriela Bravo Ruiseco Sánchez

La microbiota del humano

Miles de millones de microorganismos habitan el cuerpo humano e influyen en su desarrollo, fisiología, inmunidad y nutrición. La composición y los efectos de la microbiota humana –y en especial de las bacterias presentes en el tracto gastrointestinal– están determinados por varios factores desde el momento del nacimiento hasta la vida adulta.

Estamos acostumbrados a pensar en el ser humano como una entidad independiente, que se autorregula y es capaz de nutrirse y reproducirse. No obstante, la verdad es que somos una especie mucho más compleja. Podríamos decir que somos un *superorganismo*, ya que no sólo contamos con nuestras propias cualidades y capacidades, sino que tenemos la ayuda de millones de microorganismos que forman la microbiota humana.

En una persona saludable, las células microbianas superan en número a las células del cuerpo en una proporción de diez a uno (10:1). Tan sólo en el intestino existen aproximadamente 1×10^{12} microbios que forman un consorcio que está íntimamente relacionado con el organismo humano: interactúa con él a través de diferentes mecanismos e influye en su desarrollo, fisiología, inmunidad y nutrición. Este consorcio está compuesto principalmente de bacterias y, en menor medida, hongos, arqueas y virus.

El conocimiento científico sobre esta abundante comunidad de microorganismos se ha desarrollado inicialmente por cultivos en laboratorio, que consisten en la combinación específica de nutrientes y condiciones ambientales adecuados para aislar y estudiar el desarrollo de estos organismos. Sin embargo, la mayoría de las especies de microbios asociadas a los humanos nunca se ha podido aislar de manera exitosa, presumiblemente debido a que su crecimiento depende de sustancias o condiciones muy específicas que no se han podido replicar en el laboratorio. No obstante, el avance en las tecnologías de secuenciación del ADN (con técnicas moleculares) ha impulsado un nuevo campo de investigación llamado metagenómica, el cual permite analizar las comunidades microbianas sin necesidad de cultivarlas; así, se han podido detectar miles de especies de estos microorganismos.



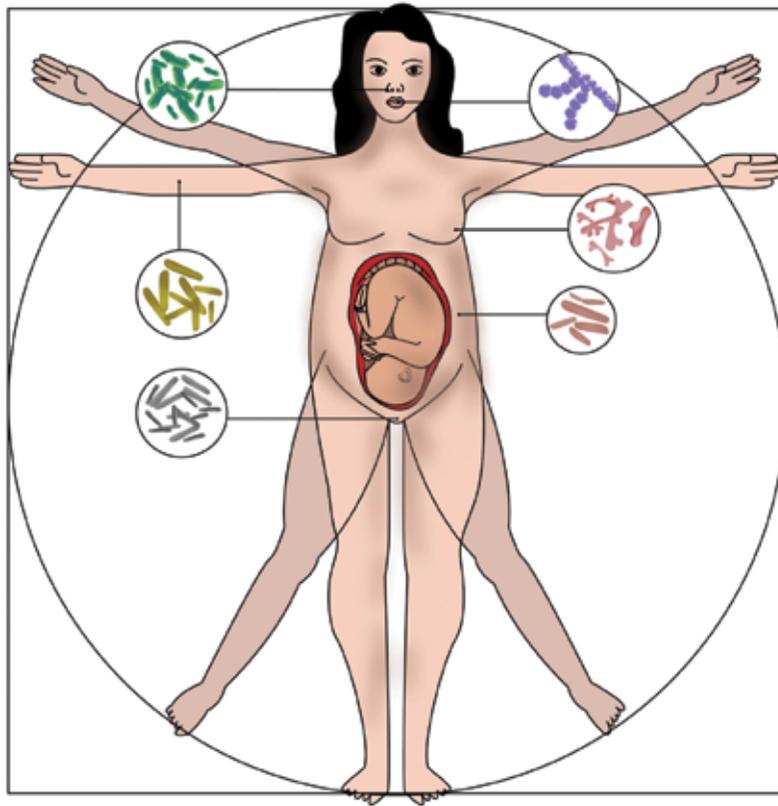


Figura 1. Hábitats de los principales microorganismos en el cuerpo humano. Boca: *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Veillonella*, *Fussobacterium*. Vías respiratorias: *Prevotella*, *Sphingomonas*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*. Intestino: *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*. Piel: *Pseudomonas*, *Microbacterium*, *Staphylococcus*. Leche materna: *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*. Vagina: *Lactobacillus*, *Anaerococcus*, *Prevotella*.

Osmolaridad

Suma de las concentraciones de todas las partículas o moléculas que están en una solución. Por ejemplo, las sales y los nutrientes disueltos en agua permiten el correcto balance de humedad en las células, y evitan tanto la deshidratación como la sobrehidratación.

Los microbios habitan en nuestra piel, boca, áreas genitales y, especialmente, en el intestino (véase la Figura 1). Este último ambiente es el más ampliamente estudiado.

La microbiota intestinal

Uno de los hábitats con mayor diversidad de microorganismos es el tracto gastrointestinal, por características tales como las condiciones estables de temperatura, **osmolaridad** y suministro de alimentos. Otras características a lo largo del tracto, como la cantidad de oxígeno en el interior del tubo digestivo, promueven la creación de nichos específicos; esto es, sitios con cualidades que sólo algunas especies microbianas pueden soportar.

Tal es el caso del estómago: a esta altura, el tracto digestivo tiene un pH 2 (muy ácido), en el que no todas las especies de microorganismos pueden sobrevivir y prosperar. No obstante, en este nicho pueden desarrollarse las especies aerobias y resistentes a la acidez, como *Helicobacter pylori*, bacteria relacionada con gastritis, úlceras y hasta tumores.

Otro ejemplo es el intestino delgado, que tiene un pH 4 (ácido) y poco oxígeno, por lo que ahí se encuentran especies aerotolerantes. A esta altura del tracto digestivo se presentan principalmente bacterias de los géneros *Streptococcus* y *Lactobacillus*, especies utilizadas para la producción de yogur. En la parte más lejana del intestino delgado, la diversidad de microorganismos comienza a aumentar.

Por otra parte, en el intestino grueso, un hábitat que es casi en su totalidad anaerobio, la cantidad de bacterias y su diversidad se dispara, ya que tiene un pH 7 (neutro), favorable para la mayoría de los microorganismos. Además, cuenta con una gran cantidad de alimentos disponibles, como proteínas no digeridas y carbohidratos complejos provenientes de las plantas que consumimos. Se dice que el intestino grueso es un biorreactor, ya que toda la comida no digerida es procesada ahí por las bacterias y degradada en compuestos de fácil asimilación para el cuerpo humano, como los ácidos grasos de cadena corta y los azúcares simples. Las especies bacterianas que podemos encontrar aquí son *Faecalibacterium*, *Escherichia* y *Bifidobacterium*, de relevancia clínica

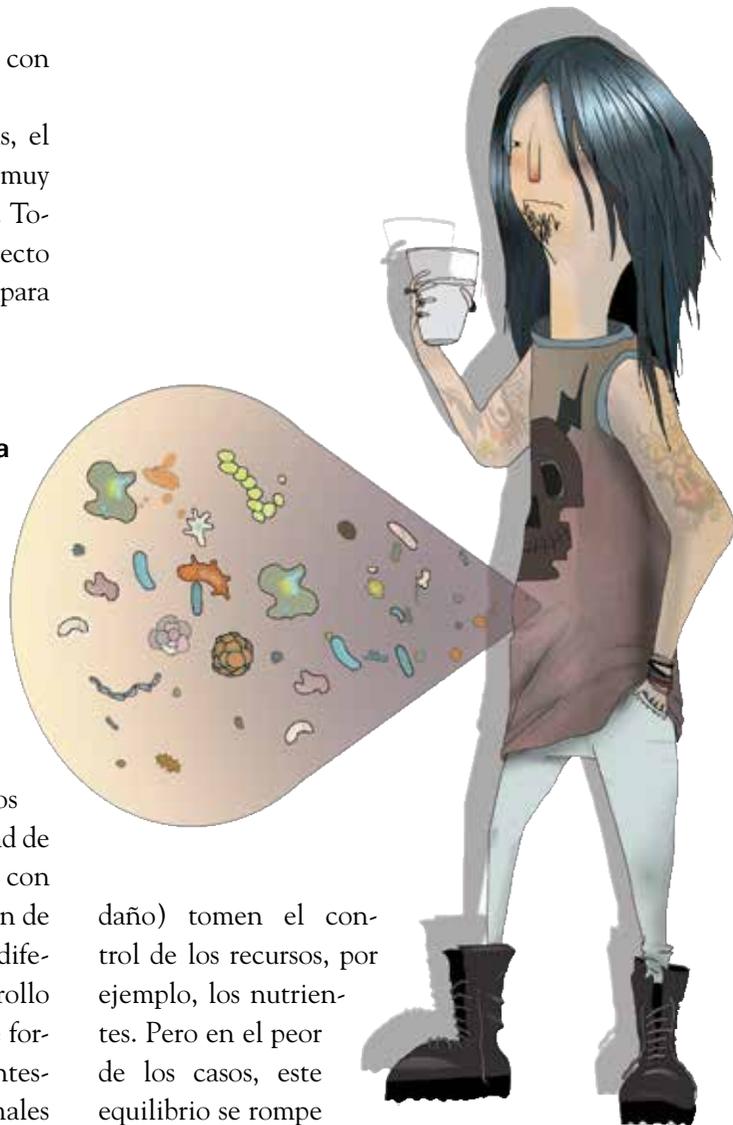
por su relación tanto con enfermedades como con su tratamiento.

Además de las bacterias antes mencionadas, el tracto gastrointestinal también es un hábitat muy poblado por diversas especies de virus y hongos. Todos estos organismos son necesarios para el correcto funcionamiento del sistema digestivo, así como para el cuerpo completo.

■ La microbiota intestinal y la salud humana

■ Durante la última década, la comunidad científica se ha interesado mucho en la relación que tienen estos microorganismos con la salud humana. La microbiota influye en los procesos de salud-enfermedad y otros procesos fundamentales, como el desarrollo y crecimiento. Incluso se ha propuesto que la microbiota intestinal sea considerada un órgano más del cuerpo humano, puesto que, como los otros órganos, está formado por una gran cantidad de células (microorganismos), puede comunicarse con el resto del cuerpo y, a su vez, recibir información de los otros órganos para ofrecer una respuesta a diferentes estímulos. Un ejemplo de esto es el desarrollo del sistema inmune: casi 70% de las células que forman el sistema inmune se encuentra cerca del intestino, y ahora se sabe (por medio del uso de animales experimentales que carecen de microbiota) que en el correcto funcionamiento de la respuesta inmunitaria influyen los microorganismos de la microbiota intestinal.

Es claro que la microbiota no es totalmente como los otros órganos, porque no se trata de una entidad estable que funcione siempre del mismo modo. Esto quiere decir que es una entidad viviente independiente, que se rige por reglas también independientes del cuerpo humano. Una microbiota normal o en equilibrio contiene especies de microbios que funcionan en conjunto con el cuerpo humano; en este caso, representan una ventaja evolutiva y los microorganismos comensales (que no producen daño) conviven y trabajan junto con los oportunistas (que pueden producir daño) para evitar que las bacterias patógenas (las que seguramente producen



daño) tomen el control de los recursos, por ejemplo, los nutrientes. Pero en el peor de los casos, este equilibrio se rompe y los papeles cambian:

los microorganismos patógenos y oportunistas evitan que los comensales se establezcan y ocupen los recursos. A este estado en el que la microbiota es la causa de alguna enfermedad o la fuente de daño hacia el huésped (en este caso, el humano) se le conoce como disbiosis. Bajo esta perspectiva, la microbiota intestinal puede ser un factor determinante en algunas enfermedades, como las alergias, el síndrome del colon irritable y hasta la obesidad.

■ ¿Qué determina la composición de la microbiota intestinal?

■ La composición de la microbiota intestinal en los humanos está determinada por varios factores. Entre ellos está el modo en el que nacemos (por



parto normal o cesárea), la dieta que llevamos desde la infancia, el uso de antibióticos y los hábitos sanitarios.

Desde el nacimiento

La primera colonización de la microbiota ocurre en el momento del nacimiento. El modo en el que se lleva a cabo el parto (ya sea por vía vaginal o por cesárea) determina el predominio de diferentes grupos microbianos en el intestino de los neonatos. Esto se debe a que, durante el paso a través del canal del útero, los microorganismos de la piel y la vagina de la madre entran en contacto con el recién nacido. En varios estudios se han utilizado métodos moleculares y de cultivo para encontrar a las bacterias dominantes en esta etapa: los géneros *Bifidobacterium*, *Clostridium* y *Bacteroides*.

Existe otro frente de colonización que se logra por la transferencia horizontal, la cual se da mediante la interacción del neonato tanto con su entorno como con sus grupos sociales más cercanos. Este proceso es especialmente importante para la maduración del sistema inmune, ya que, al parecer, mientras mayor sea la diversidad de microorganismos a los que esté expuesto un infante, más baja será la probabilidad de que presente reacciones alérgicas. Esto se explica mediante la teoría de la higiene, la cual indica que el reciente incremento en los casos de alergias podría estar determinado por el aumento en los estándares de higiene de la sociedad actual.

Un par de grupos de investigación nos ha provisto de información que apoya esta teoría. En el primer caso se observó qué hacían los padres cuando los infantes tiraban el chupón, y se encontró que aquellos que lo recogían y “limpiaban” chupándolo para luego regresárselo al niño protegían a su hijo de las alergias. En el segundo caso se estudió cómo la interacción del neonato con sus grupos sociales, tanto humanos como animales (considerando que hay familias que cohabitan con mascotas), producía una diferencia en la probabilidad de desarrollar alergias; se encontró que los infantes que más interacciones sociales tenían –tanto con sus hermanos como con las mascotas– eran menos propensos a desarrollar estas enfermedades (véase la Figura 2).

Lo que comemos

La dieta es un factor determinante para la composición de la microbiota intestinal, desde la primera etapa de la vida y hasta la edad avanzada.

Anteriormente, la leche materna se consideraba un ambiente estéril; sin embargo, al analizarla por medio de tecnologías de ADN, se han encontrado algunas especies de lactobacilos y enterococos. Estas bacterias se han localizado tanto en la leche de las madres como en el intestino de sus respectivos bebés. Asimismo, en estudios dependientes de cultivos convencionales y con técnicas moleculares se ha demostrado que las bifidobacterias y bacterias ácido lácticas dominan el intestino grueso de los bebés que son alimentados con leche materna. Ambos grupos de bacterias son considerados benéficos para el humano.

En cambio, la microbiota intestinal de los infantes alimentados con leche de fórmula es más diversa pero menos estable. En este caso, contiene más bacterias de otros grupos, como los bacteroides, clostridia y enterobacterias. Se ha encontrado que la alimentación durante los primeros tres meses de vida con leche de fórmula cambia el perfil de la microbiota intestinal: se promueve la colonización de bacterias anaerobias, como *Clostridium coccooides*, *C. leptum*, *Prevotella* y *Atopobium*. Por lo general, estas especies se encuentran en la piel de los padres y se han correlacionado con una mayor tendencia de los infantes a la obesidad, las alergias en la piel y el asma.

Todas estas especies son propias de la flora natural; sin embargo, se cree que poseer una estructura de comunidad bacteriana específica en el intestino es el factor clave para mantenernos “saludables”. Una composición microbiana del intestino que esté alterada puede ser un factor que contribuya para algunas enfermedades comunes.

En este sentido, se considera que la alimentación con leche materna promueve una estructura de comunidad microbiana que conduce a respuestas inmunes más eficaces en contra de posibles infecciones. Es necesario investigar cómo se genera, se mantiene y evoluciona dicha estructura, con el fin de entender mejor cómo es la relación simbiótica y compleja entre el huésped y su microbiota.

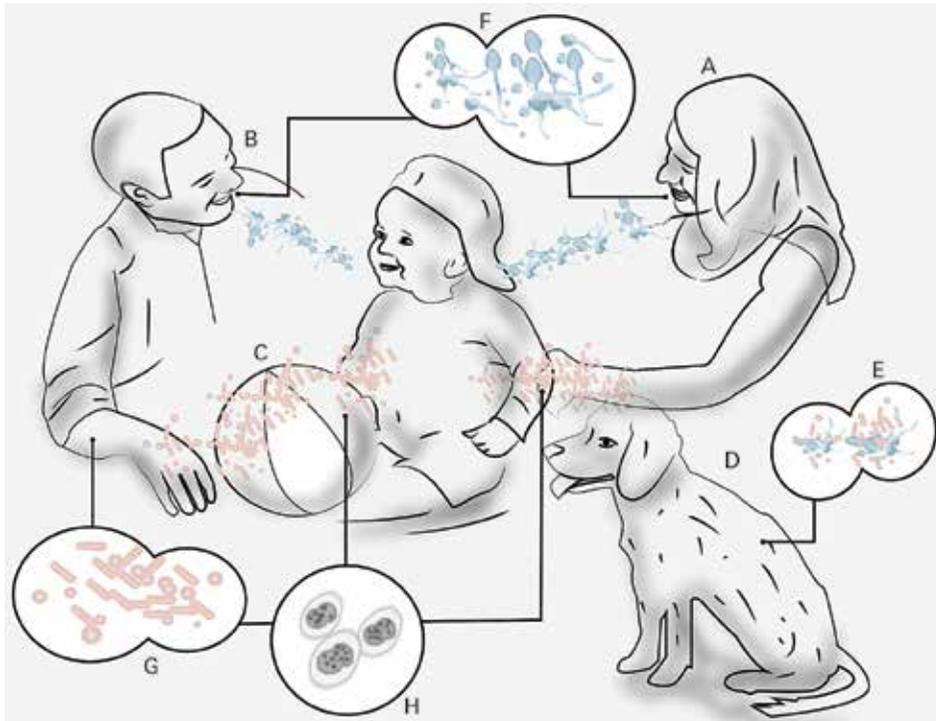


Figura 2. Vías de adquisición y principales géneros de la microbiota. A) Transferencia vertical: de la microbiota materna al neonato. B) Transferencia horizontal: de los grupos sociales humanos al neonato. C) Transferencia horizontal: del ambiente al neonato. D) Transferencia horizontal: de los grupos sociales no humanos al neonato. E) Principales géneros transferidos de los animales de compañía: *Propionibacter*, *Prevotella*, *Streptococcus* y *Pasteurella*. F) Principales géneros transferidos de la madre: *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Bacteroidetes*. G) Las bacterias presentes en la boca y piel de los grupos sociales humanos, así como las presentes en el medio ambiente, se transfieren a la piel y mucosas del neonato. H) Por medio de la transferencia horizontal también se pueden adquirir algunas especies de parásitos intestinales, como *Enterobius*, *Giardia* y *Entamoeba*.

El efecto benéfico de la leche materna se debe a sus componentes bioactivos, tales como las proteínas inmunogénicas, los prebióticos y el microbioma de la leche materna como tal –puesto que es una fuente primaria de microbiota ingerida–. Además, los efectos positivos de su consumo no se limitan exclusivamente a la etapa de lactancia, sino que también se extienden a la niñez e incluso a la edad adulta. A partir de nuevas evidencias, los estudios sugieren que los efectos de este tipo de alimentación pueden ser a largo plazo; en particular, para la protección en contra de enfermedades como la obesidad y la diabetes. De esta forma, la leche materna podría desempeñar un papel importante en la programación de enfermedades metabólicas; estos efectos podrían estar siendo modulados a través de la composición de la microbiota intestinal.

Los beneficios de la leche materna van más allá de la posible inoculación de la microbiota intestinal

del neonato, ya que además hay un efecto regulador. Esto parece estar mediado por los carbohidratos presentes en la leche humana, que incluyen alrededor de 200 oligosacáridos que llegan prácticamente intactos al intestino grueso, en donde tienen dos funciones principales: 1) como prebióticos, es decir, estimulan selectivamente el crecimiento de bacterias benéficas –como las bifidobacterias– sobre otras que pueden ser patógenas –como los clostridiales–; y 2) como agentes antiinfectivos, que inhiben las enfermedades, o bien como inmunomoduladores, que estimulan o deprimen el sistema inmunitario.

Funciones y cambios de la microbiota

Los estudios recientes sobre la leche materna humana hacen énfasis en las secuencias genéticas de las bacterias que están presentes, pero no ofrecen explicaciones directas sobre la función del **microbioma** de

Microbioma humano

Conjunto de genes presentes en todas las células microbianas que habitan el cuerpo humano. A menudo se confunde con el término *microbiota humana*, que son los miles de millones de microorganismos que se encuentran en el cuerpo humano.



la leche humana. Esto se debe a la carencia de datos sobre la capacidad funcional de los microbios dentro de este ambiente o ecosistema. Existe, por lo tanto, la necesidad de entender el metagenoma de la leche materna desde un punto de vista funcional, más que sólo a nivel filogenético; es decir, no sólo qué microorganismos hay, sino cómo funcionan e interactúan.

Una vez que la microbiota se establece en el intestino del neonato, diversos factores pueden influir en ésta, como el consumo de antibióticos. Después de la infancia, otros eventos importantes a lo largo de la vida se relacionan con modificaciones en la microbiota, por ejemplo, la pubertad y el embarazo. Durante la vida adulta, la composición se mantiene relativamente estable, hasta llegar a la edad avanzada, cuando la relación de los comensales –tales como los bacteroides que se encuentran en muestras fecales– disminuye. Los principios que determinan estos cambios pueden estar asociados a diferentes factores, como la disminución en la actividad física, la motilidad intestinal y otros cambios fisiológicos que modifican el hábitat intestinal, por ejemplo, variaciones en la dieta y en las capacidades del organismo para procesar los alimentos, lo que puede afectar la asimilación de la fibra dietética.

Otras consideraciones

Existen todavía muchas interrogantes sobre el modo exacto en que las modificaciones en la microbiota intestinal afectan la salud humana. Asimismo, continúa el debate acerca de si estos cambios son causa o efecto de ciertas condiciones en el organismo.

Los microorganismos generan diferentes productos o metabolitos bajo circunstancias específicas, así como productos derivados de su expresión genética; a su vez, interactúan con el sistema inmunológico y sus componentes, así como con el sistema nervioso central. Todo esto crea una red de interacciones muy compleja y difícil de entender.

En la actualidad, diversos grupos de investigación trabajan para descifrar todas estas interacciones, incluso con modelos matemáticos y mediante mediciones de los metabolitos de los microorganismos, así

como de los cambios en la diversidad de los mismos y su efecto en el organismo humano.

Agradecemos a Francisco Rangel Meza por su contribución en la elaboración de las figuras.

Rina María González Cervantes

Laboratorio de Biotecnología del Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco; División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Lerma. rgonzalez@correo.ler.uam.mx

Gabriela Bravo Ruiseco Sánchez

Estudiante del doctorado en Microbiología Médica y Prevención de Infecciones, Universidad de Groningen; División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Lerma. garyrui@hotmail.com

Lecturas recomendadas

- Domínguez-Bello, M. G., E. K. Costello, M. Contreras *et al.* (2010), “Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns”, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(26):11971-11975.
- Endesfelder, D. *et al.* (2014), “Compromised gut microbiota networks in children with anti-islet cell autoimmunity”, *Diabetes*, 63:2006-2014.
- Everard, A. y P. D. Cani (2013), “Diabetes, obesity and gut microbiota”, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 27:73-83.
- Ley R. E., C. A. Lozupone, M. Hamady *et al.* (2008), “Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota”, *Nature Reviews in Microbiology*, 6:776-788.
- Montiel-Castro, A. J., R. M. González-Cervantes, G. Bravo-Ruiseco y G. Pacheco-López (2013), “The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates health and sociality. Review article”, *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 7(70):1-16.
- Shoaie, S. *et al.* (2015), “Quantifying diet-induced metabolic changes of the human gut microbiome”, *Cell Metabolism*, 22(2):320-331.