

Itzel Elizalde Rodríguez, Dianareli Hernández H. y Eugenia Silva-Herzog

El microbioma humano en la coyuntura entre la salud y la enfermedad

Nuestro cuerpo está compuesto tanto de células humanas como de miles de microorganismos (microbiota) que lo cohabitan, casi en una proporción de 1 a 1 con nuestras células; es decir, somos mitad bacterias y mitad humanos. En la última década se ha estudiado el papel central del microbioma humano en el metabolismo y funcionamiento habitual del cuerpo, así como en el balance entre salud y enfermedad.

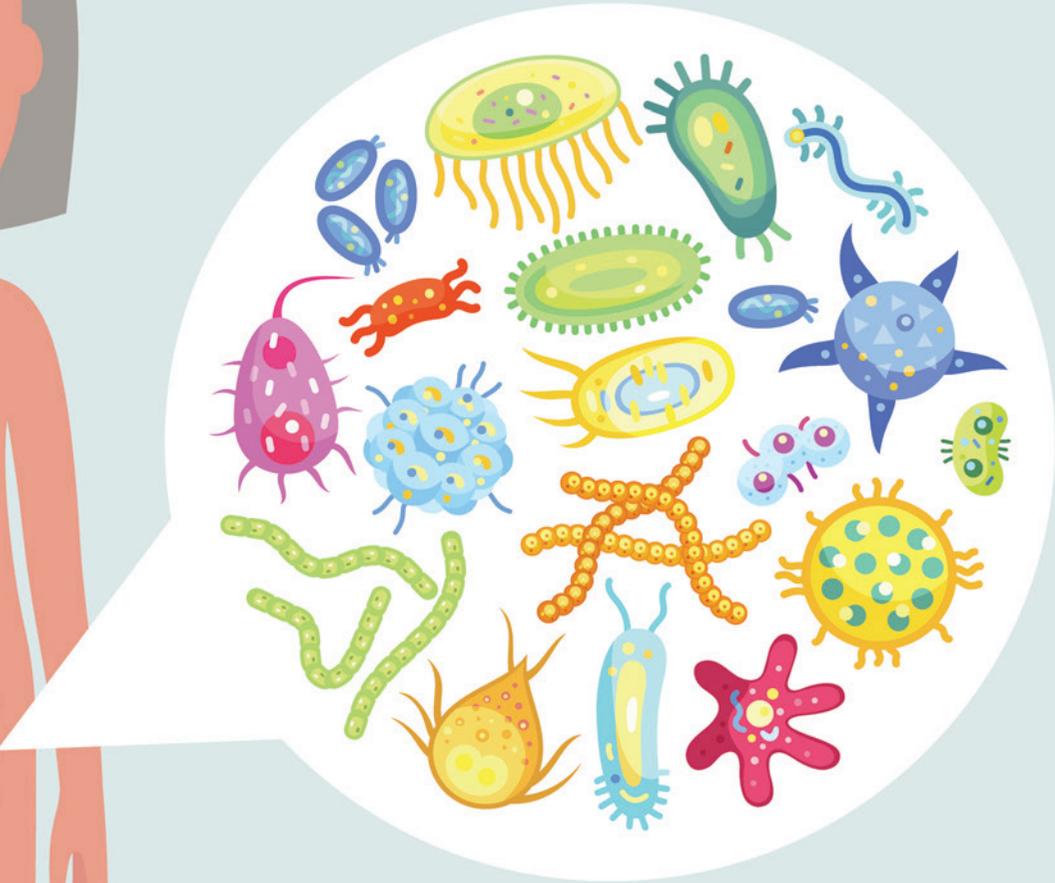
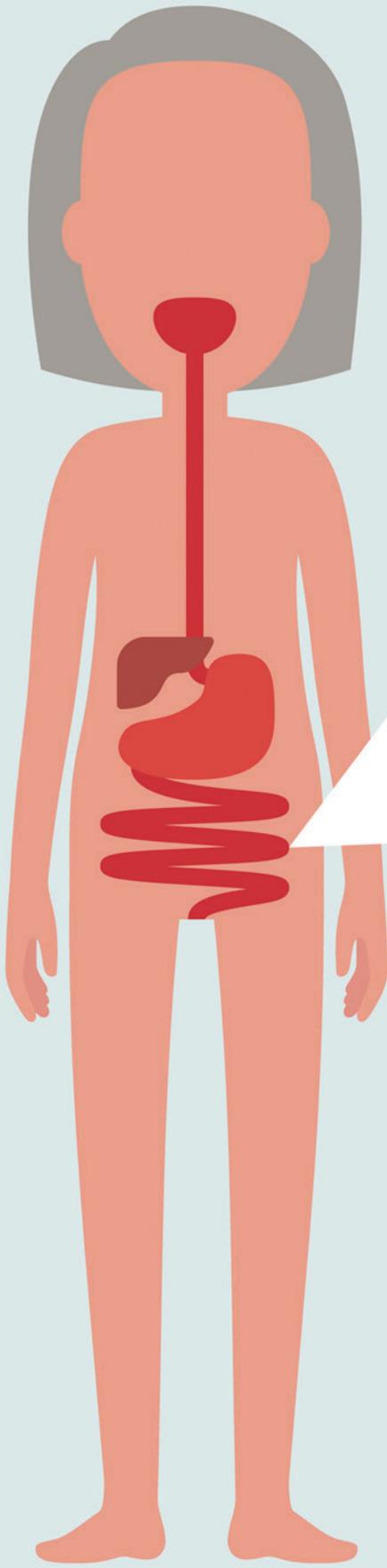
■ Introducción

■ El concepto de enfermedad, e incluso el de salud, ha ido variando en el transcurso de la historia de la humanidad (Volcy, 2007). En el siglo XIX Louis Pasteur y Robert Koch establecieron la teoría de los gérmenes o teoría microbiana de la enfermedad, que atribuye la causa de las enfermedades infecciosas a la presencia de un microorganismo patógeno y no al “miasma” o aire fétido que era común en las épocas anteriores, cuando no había drenaje, agua corriente ni otras medidas de salud pública. En la actualidad, el uso de nuevas tecnologías ha enriquecido y reformulado los conceptos de salud y enfermedad; hoy sabemos que las distintas patologías que afectan al ser humano pueden ser causadas por microorganismos, así como por mutaciones o defectos moleculares, e inclusive por la interacción con el ambiente.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto el concepto de Una Salud para integrar la salud humana, la de otras especies animales y la del entorno natural en un solo ideal de salud. Más aún, la secuenciación genómica de nueva generación ha demostrado que el cuerpo humano incluye microorganismos comensales o microbiota que son fundamentales para la salud del individuo. De esta forma, el concepto de salud debe considerar tanto la interacción con el ambiente externo como con los microorganismos que cohabitan en el cuerpo.

■ Microbioma y microbiota

■ En 1988, John Whipps, Karen Lewis y Rod Cooke sugirieron por primera vez el concepto de microbioma con base en estudios de enfermedades en plantas. Ellos lo



definieron como la comunidad de microorganismos vivos presentes en un hospedero: bacterias, arqueas, hongos, protozoarios y virus, junto con su “escenario de actividad”; esto es, los metabolitos, moléculas de señalización y elementos estructurales producidos tanto por los microorganismos como por el hospedero. De esta forma, en el cuerpo humano como hospedero, el microbioma es el ecosistema interno constituido tanto por las células humanas como por los microorganismos que en él conviven, casi en una proporción de 1 a 1; es decir, somos 50% microbios.

Se estima que más de 10^{14} microorganismos coexisten en el cuerpo humano, los cuales por lo general no son perjudiciales, sino que forman parte de la fisiología normal del organismo. Al conjunto de estos microorganismos se le conoce como microbiota, y al conjunto de los genes de estas microbiotas se le denomina metagenoma. Tanto la microbiota como el metagenoma pueden modular las funciones y capacidades metabólicas e inmunológicas del hospedero (Hernández y Bobadilla, 2017).

En las últimas décadas, las técnicas independientes de cultivo de estos microorganismos han resaltado la importancia de la microbiota para el balance entre salud y enfermedad en el cuerpo humano. La investigación del microbioma humano mediante la secuenciación masiva empezó a partir de dos grandes proyectos: el proyecto MetaHit (Metagenomics of the Human Intestinal Tract) de la Unión Europea y el Human Microbiome Project (HMP) de Estados Unidos de América. Este último formalizó el estudio del microbioma en el contexto de la salud y la enfermedad, centrándose en caracterizar las comunidades microbianas en diferentes sitios del cuerpo humano: conductos nasales, cavidad oral, piel, tracto gastrointestinal y tracto urogenital.

Recientemente se ha propuesto que el microbioma desempeña un rol esencial en la adecuada actividad del organismo, no sólo por su participación en las funciones metabólicas, sino también por su comunicación con el sistema nervioso, el sistema hormonal, el sistema inmunológico, y así como con los diferentes microbiomas del cuerpo. En conjunto, todas estas interacciones determinan el balance entre salud y enfermedad en el hospedero.

■ ■ ■ El microbioma es dinámico

■ El microbioma es un sistema dinámico que ha evolucionado junto con la especie humana y que sigue adaptándose durante la vida de cada individuo. Su composición depende de la vía de nacimiento (vaginal o cesárea), del tipo de alimentación durante y después de la etapa de lactancia (leche materna o fórmula, alta en fibra o en grasas, etc.), así como de otros factores, como género, hábitos de higiene, uso de antibióticos, índice de masa corporal, nivel de actividad física, además del lugar geográfico donde vive (a nivel del mar o en la cima de las montañas, en una zona urbana o rural, entre otros).

El nacimiento es el primer escenario de exposición a las bacterias y donde comienza a hacerse una distinción entre aquellas que predominan en el neonato. Por ejemplo, la microbiota intestinal de los bebés que nacen por cesárea tiene una mayor proporción de especies, como *Bacteroides* spp., *Escherichia-Shigella* y *Clostridium difficile*; en cambio, en los niños nacidos por parto vaginal, los géneros dominantes son *Bifidobacterium*, *Clostridium* y *Bacteroides*. Diversos estudios han demostrado que las bacterias presentes en recién nacidos son similares a las que posee la madre; sin embargo, también han señalado la variación de las poblaciones bacterianas a lo largo de la vida, con lo que se sugiere una modulación de la microbiota conforme se crece.

Por otra parte, el microbioma en los distintos sitios anatómicos varía de acuerdo con las condiciones fisicoquímicas particulares de cada nicho, como la temperatura, concentración de oxígeno, disponibilidad de nutrientes, pH, etc. Estas condiciones favorecen el desarrollo de distintas comunidades microbianas específicas para cada nicho: oral, gastrointestinal, piel, nasal, vaginal, tracto respiratorio, entre otros. A nivel de *phylum* taxonómico, se pueden observar estas diferencias: por ejemplo, la microbiota oral está caracterizada por una prevalencia de Firmicutes y Proteobacterias, con una menor representación de Bacteroidetes, Actinobacteria y Fusobacterium; por otra parte, la microbiota nasal está compuesta principalmente por los *phyla* Actinobacteria y Firmicutes; mientras que la microbiota vaginal presenta Firmicutes; en tanto que la estomacal

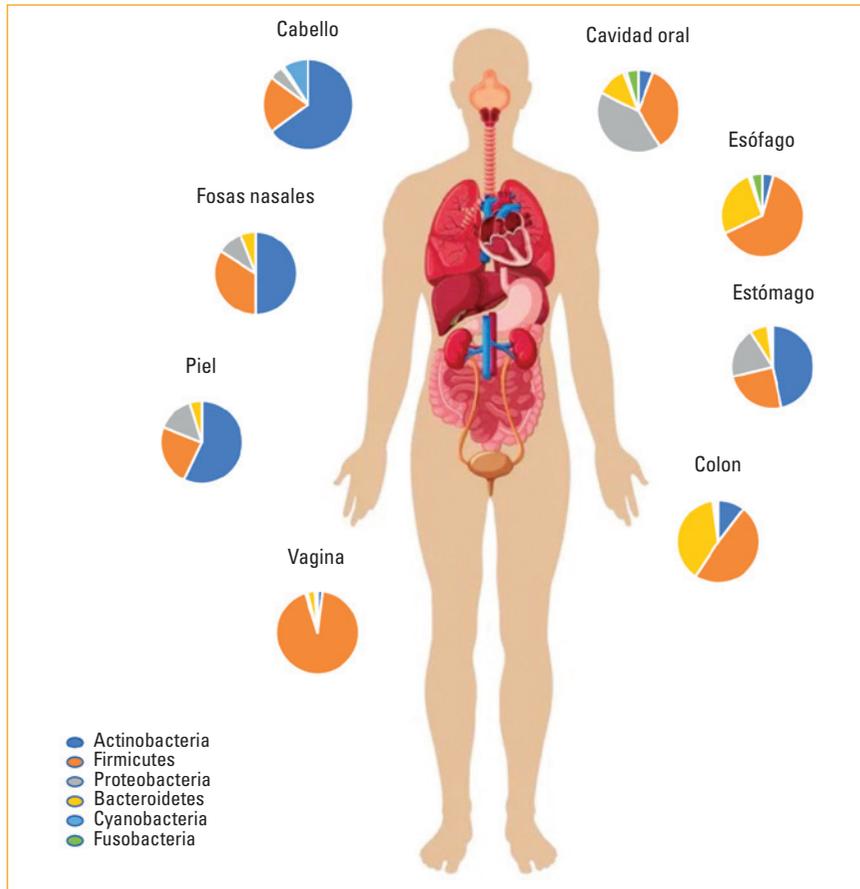


Figura 1. Diferencias en la composición del microbioma por sitio anatómico. Fuente: Wang y cols., 2017.

está caracterizada por la Proteobacteria *Helicobacter pylori* (véase la Figura 1).

El estudio del microbioma se rige por conceptos ecológicos, ya que no se enfoca en el microorganismo como individuo, sino en la comunidad. Entre los conceptos en los que se basa se incluyen simbiosis y antagonismos; estabilidad y resiliencia; extinción y perturbaciones. Todos estos aspectos tienen un impacto en el balance entre salud y enfermedad. Las relaciones simbióticas son interacciones positivas; es decir, ambas especies involucradas obtienen ganancias (mutualismo), como pueden ser nutrientes o hábitat, o bien el beneficio de una no afecta a las otras especies (comensalismo). Por su parte, la resiliencia es la capacidad de la comunidad de regresar a un estado funcional inicial después de una perturbación, mientras que las extinciones pueden suceder después de tratamientos prolongados de antibióticos que resultan en una **disbiosis** que sólo se recupera al restablecer el microbioma.

Como parte de su dinámica, la microbiota forma una parte integral del funcionamiento del cuerpo humano. Entre sus funciones principales están: la digestión, la producción de vitaminas (K, B12, biotina, ácido fólico y pantoténico), la síntesis de aminoácidos a partir de amoníaco o urea, la detoxificación de xenobióticos y la regulación del metabolismo. Por otro lado, también es parte integral de la prevención de la colonización de microorganismos patógenos, al servir como barrera a los microorganismos oportunistas, así como por encargarse de la eliminación de nichos accesibles a patógenos o secreción de inhibidores. Además, se encarga de la “educación” o “entrenamiento” del sistema inmune innato y adaptativo, local y sistémico (Moreno del Castillo y cols., 2018).

Microbiota gastrointestinal

La microbiota gastrointestinal es la comunidad de microorganismos residentes del tubo o tracto diges-

Disbiosis

Desequilibrio entre las distintas especies de la microbiota o en su relación con el hospedero.

tivo, uno de los hábitats más diversos en el cuerpo humano, debido a que tiene distintas características únicas, como temperatura, pH, oxígeno y disponibilidad de nutrientes, las cuales permiten el establecimiento de numerosas bacterias en distintos nichos específicos. La concentración de bacterias incrementa conforme se “avanza” en el tracto gastrointestinal; esto es, en el estómago y el duodeno proximal hay cerca de 10^1 o 10^2 bacterias/g, mientras que el colón llega a tener 10^{12} bacterias/g. Dada su abundancia y fácil acceso, ha sido uno de los espacios inicialmente estudiados; por ejemplo, una muestra de estudio se puede obtener a partir de la materia fecal, que está compuesta por cerca de 50% de bacterias.

La microbiota gastrointestinal lleva a cabo funciones relacionadas con la salud, como mejorar la digestión y estimular el sistema inmune. Estudios recientes han revelado una estrecha interacción entre la microbiota intestinal y diversas patologías gastrointestinales, así como en otros órganos o sistemas del cuerpo. Esta interacción se lleva al cabo por medio de metabolitos microbianos como los ácidos gra-

dos de cadena corta (AGCC), ácidos biliares secundarios, estimulación de la secreción de citocinas y movilización de microorganismos por la circulación (Taibo, 2022). Por ejemplo, la fermentación de fibra dietética por la microbiota gastrointestinal produce AGCC, como acetato, propionato y butirato, que modulan la motilidad del intestino, la respuesta inmune, además de ser la principal fuente de energía de las células epiteliales del tracto digestivo (Álvarez y cols., 2021). El papel de los AGCC en la comunicación entre el intestino y otros tejidos y sistemas es un tema de investigación en curso.

Es interesante señalar que alrededor de un tercio de la microbiota del tracto gastrointestinal es común en la mayoría de la población humana, aunque existe una proporción de microorganismos determinados por geografía y tipo de dieta. En su conjunto, la microbiota gastrointestinal está dominada principalmente por los *phyla* Bacteroidetes y Firmicutes, y en menor proporción por Proteobacteria, Verrucomicrobia, Fusobacteria, Cyanobacteria, Actinobacteria y Spirochaetes. Sin embargo, no sólo la concentra-

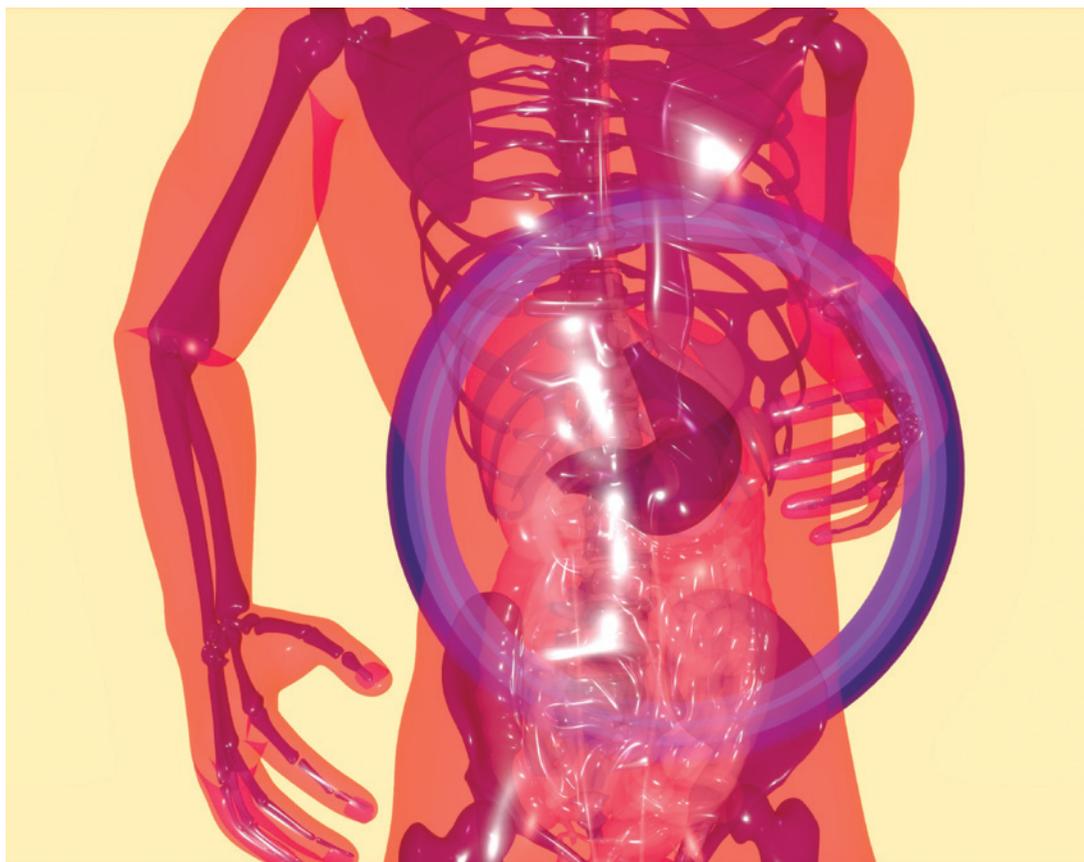


Tabla 1. Funciones de la microbiota y enfermedades relacionadas

Microbiota	Funciones	Enfermedades relacionadas
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> Digestión de alimentos, como xiloglucanos presentes en los vegetales Producción de ácidos grasos de cadena corta (acético, propiónico y ácidos butíricos) Síntesis de vitaminas (K, B2, B12) Estimulación del sistema inmune Protección ante la colonización de patógenos 	<ul style="list-style-type: none"> Obesidad Diabetes tipo 2 Enfermedad inflamatoria intestinal Cáncer colorectal
Eje intestino-cerebro	<ul style="list-style-type: none"> Función cognitiva Estado de ánimo Estimulación hormonal 	<ul style="list-style-type: none"> Autismo Depresión Parkinson Alzheimer
Respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> Inmunidad pulmonar Protección de colonización de patógenos 	<ul style="list-style-type: none"> EPOC Asma Fibrosis quística covid-19

ción, sino también su composición, varían a lo largo del sistema digestivo debido a las diferentes condiciones fisicoquímicas. Por ejemplo, el estómago presenta un ambiente ácido (pH 2), por lo que no hay una gran diversidad de bacterias, sino sólo aquellas que son aerobias y resistentes a la acidez, como *Helicobacter pylori*. En el intestino delgado, donde hay una menor concentración de oxígeno y un pH más alcalino (pH 4), predominan los géneros bacterianos aerobios, como *Streptococcus* y *Lactobacillus*. Conforme nos alejamos del estómago, el ambiente se torna anaerobio y de pH neutro, con lo cual incrementan la concentración y la diversidad bacterianas.

■ Relación con enfermedades

■ El desequilibrio entre las distintas especies de la microbiota o en su relación con el hospedero se conoce como disbiosis. Ésta puede ser resultado de la enfermedad o contribuir a su establecimiento, a partir de tres formas principales:

- **Ganancia de función:** la adquisición de patógenos y sus funciones da como resultado un crecimiento desbordado que puede derivar en una inflamación crónica. Este tipo de disbiosis es característica de enfermedades infecciosas como cólera o neumonía por estreptococo.
- **Pérdida de función:** las bacterias protectoras o sus funciones son suprimidas o eliminadas, lo que resulta en el establecimiento de la enfermedad.

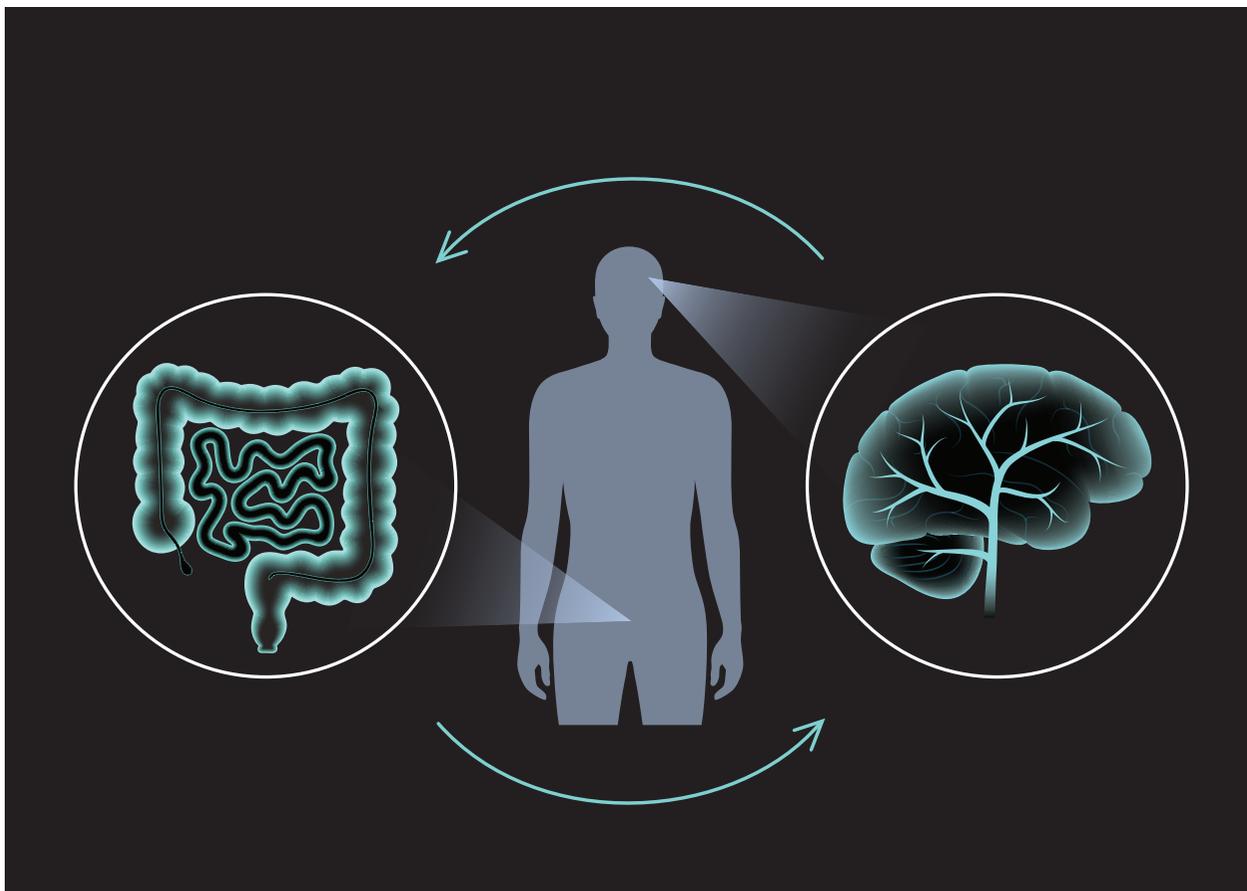
Esta disbiosis se asocia con padecimientos crónicos, como enfermedad intestinal inflamatoria, obesidad y asma (Wilkins y cols., 2019).

- **Combinación de ambas:** es la eliminación de microorganismos “protectores” y el crecimiento excesivo de patógenos. Este tipo de disbiosis es común en la infección por *Clostridium difficile* recurrente, en exacerbaciones de fibrosis quística y en infecciones secundarias después de infecciones virales.

Como mencionamos anteriormente, una de las funciones más importantes de la microbiota gastrointestinal es la modulación de la respuesta inmune. Estudios en pacientes con diversas patologías, tanto infecciosas como no infecciosas, han revelado diferencias en la composición de la microbiota entre individuos sanos y enfermos. Por ejemplo, el síndrome de intestino irritable se correlaciona con una reducción de especies del *phylum* Firmicutes, en particular, especies con actividad antiinflamatoria, como *Faecalibacterium prausnitzii*, así como un incremento en especies de Bacteroidetes, como *Bacteroides fragilis*, además de patógenos oportunistas, como las proteobacterias *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, que provocan la inflamación de la mucosa intestinal.

El uso excesivo de antibióticos se ha correlacionado con el incremento de infecciones por *Clostridium difficile* como resultado de la disbiosis reflejada en la reducción del número de especies y diversidad en la comunidad microbiana. Estos pacientes muestran una disminución de las **especies nucleares**

Especie nuclear o clave
Especie que es fundamental en el mantenimiento de la estructura de la comunidad ecológica.



fundamentales en la estructura del nicho ecológico de la microbiota; entre éstas, *Alistipes* y *Bilophila* compiten con *C. difficile* por el mismo nicho ecológico y en condiciones normales no le permiten establecerse. Una de las terapias más exitosas en el tratamiento de *C. difficile* es el trasplante fecal, que restaura la microbiota residente y combate “naturalmente” a *C. difficile*. Existen también ejemplos que relacionan la microbiota con enfermedades crónicas, como cáncer, alergias e incluso trastornos mentales.

■ **Eje intestino-microbiota-cerebro**

■ A pesar de que la microbiota gastrointestinal reside en el tracto digestivo, tiene efectos sistémicos, que incluyen la modulación del sistema inmune y la relación intestino-cerebro. Es importante recalcar que el eje intestino-microbiota-cerebro conforma una red de conexiones de múltiples sistemas biológicos (sistema nervioso entérico, autonómico, neuroendocrino, neuroinmune y nervioso central) que permite una comu-

nicación bidireccional entre el microbioma intestinal y el cerebro; es decir, la microbiota gastrointestinal modifica el comportamiento, y el comportamiento modifica la microbiota gastrointestinal. Esta interacción fue propuesta desde el siglo XIX; “lo siento en el estómago”, “seguir una corazonada” o “tengo mariposas en la panza” son remanentes de estas ideas.

No obstante, en los últimos años se ha estudiado esta interacción con más rigor y se han encontrado alteraciones en la microbiota durante episodios de ansiedad, autismo, encefalopatía hepática y otros trastornos mentales. En particular, se encontró una asociación entre ansiedad y depresión con una disminución de especies productoras de AGCC (como *Faecalibacterium* spp. o *Coprococcus*) y el incremento en especies asociadas con inflamación (como *Enterobacteriales*, *Desulfovibrio*, etc.). Otros estudios han demostrado que los AGCC modifican la expresión genética de algunos neurotransmisores, lo cual se puede traducir en cambios tanto psiquiátricos como de comportamiento (Castañeda Guillot, 2020).

■ Conclusiones

■ Los seres humanos, y la mayoría de los organismos eucariontes complejos, tenemos 50% de microbios en el cuerpo. La microbiota es parte esencial de lo que somos y de cómo funcionamos, por lo que desempeña un papel fundamental en el entrenamiento o desarrollo del sistema inmune, en el metabolismo y en el comportamiento. El desbalance de estas comunidades microbianas deviene en enfermedades, que a su vez conllevan un desajuste de la microbiota y el hospedero. La manipulación de la microbiota es una terapia alternativa de varias enfermedades, como diabetes y obesidad, así como infecciones gastrointestinales o respiratorias.

Itzel Elizalde Rodríguez

Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco e Instituto Nacional de Medicina Genómica.
itzel.er.cielo@gmail.com

Dianareli Hernández H.

Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco e Instituto Nacional de Medicina Genómica.
dianaren93@gmail.com

Eugenia Silva-Herzog

Unidad de Vinculación Científica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México e Instituto Nacional de Medicina Genómica.
esilvaherzog@inmegen.gob.mx

Referencias específicas

- Álvarez, J., J. M. F. Real, F. Guarner, M. Gueimonde, J. M. Rodríguez, M. S. de Pipaon y Y. Sanz (2021), "Microbiota intestinal y salud", *Gastroenterología y Hepatología*, 44(7):519-535.
- Andreo-Martínez, P., N. García-Martínez y E. P. Sánchez-Samper (2017), "La microbiota intestinal y su relación con las enfermedades mentales a través del eje microbiota-intestino-cerebro", *Revista de Discapacidad, Clínica y Neurociencias*, 4(2):52-58.
- Castañeda Guillot, C. (2020), "Microbiota intestinal y trastornos del comportamiento mental", *Revista Cubana de Pediatría*, 92(2):en línea.
- Maestre, M. E. y E. G. Díaz (2021), "Papel de la microbiota intestinal en la inmunidad", *MoleQla: Revista de Ciencias de la Universidad Pablo de Olavide*, 41:7.
- Moreno del Castillo, M. C., J. Valladares-García y J. Halabe-Cherem (2018), "Microbioma humano", *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 61(6):7-19.
- Taibo Eirea, S. (2022), *Microbiota intestinal en enfermedades inflamatorias intestinales*, Santiago Compostela, Universidad de Santiago Compostela.
- Volcy, C. (2007), "Historia de los conceptos de causa y enfermedad: paralelismo entre la Medicina y la Fitopatología", *Iatreia*, 20(4):407-421.
- Wang, B., M. Yao, L. Lv, Z. Ling y L. Li (2017), "The human microbiota in health and disease", *Engineering*, 3(1):71-82.
- Wilkins, L. J., M. Monga y A. W. Miller (2019), "Defining Dysbiosis for a Cluster of Chronic Diseases", *Sci. Rep.*, 9:12918.
- Zamudio-Vázquez, V. P. et al. (2017), "Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría", *Acta Pediátrica de México*, 38(1):49-62.