

Disbiosis en la microbiota intestinal

Autor Xiomara Moreno Calderón 

Afiliación Bioanalista. MSc en Micología Médica. Microbiólogo del Departamento de Microbiología Instituto Médico la Floresta.
Correo: x.morenoc@hotmail.com ORCID: [0000-0002-5924-6158](https://orcid.org/0000-0002-5924-6158)

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2022; 76(1): 17-23.
© Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Caracas, Venezuela- ISSN 2477-975X.

Resumen

La disbiosis se define como la alteración en la composición de la microbiota intestinal, con un origen multifactorial; valorada de acuerdo a tres tipos de modificaciones como: el incremento de patobiontes, disminución o pérdida de microorganismos comensales y pérdida de la diversidad microbiana. Estas variantes suponen un problema para nuestra salud, debilitando el sistema inmune y menos producción de ácidos grasos de cadena corta, los cuales, parecen jugar un papel importante en la prevención de diversas patologías. Elementos externos como la genética, la edad, factores ambientales, la alimentación, el uso de antimicrobianos, entre otros, pueden favorecer la instauración de la disbiosis. Por lo tanto, la alteración del equilibrio de la microbiota se traduce en un empeoramiento de la salud y por consiguiente, un mayor riesgo de sufrir enfermedades crónicas. De hecho, la disbiosis en la microbiota intestinal se asocia a diversos desórdenes, entre los que se encuentra la diabetes, la obesidad, diferentes tipos de cáncer, alergias, síndrome metabólico, la enfermedad inflamatoria intestinal, así como trastornos neurológicos. Pareciera que una buena alimentación y hábitos de vida resultan esenciales para que exista un correcto equilibrio en la microbiota intestinal.

Palabras clave: disbiosis, microbiota intestinal, antibióticos, dieta, enfermedades.

DYSBIOSIS IN THE GUT MICROBIOTA

Summary

Dysbiosis is defined as the alteration in the composition of the gut microbiota, with a multifactorial origin; valued according to three types of modifications such as: the increase of pathobionts, decrease or loss of commensal microorganisms and loss of microbial diversity. These variants pose a problem for our health, weakening the immune system and diminishing the production of short-chain fatty acids, which seems to play an important role in the prevention of various pathologies. External elements such as genetics, age, environmental factors, diet, the use of antimicrobials, among others, can favor the establishment

of dysbiosis. Therefore, the alteration of the balance of the microbiota translates into a disorder of health and, consequently, an increased risk in suffering from chronic diseases. In fact, the dysbiosis is associated with various disorders, including diabetes, obesity, different types of cancer, allergies, metabolic syndrome, inflammatory bowel disease, as well as neurological disorders. It seems that a good diet and lifestyle are essential for there to be a correct balance in the gut microbiota.

Key words: dysbiosis, gut microbiota, antibiotics, diet, diseases.

Introducción

Los cambios en el estilo de vida y los factores ambientales han sido adoptados por las sociedades, posterior a la revolución industrial, progresando con el acervo genético humano. Por consiguiente, el microbioma humano ha coevolucionado con el genoma de su huésped eucariota colonizando las interfaces con el mundo exterior que incluye el tracto gastrointestinal, la piel, el tracto respiratorio y el tracto genitourinario.¹

Desde el punto de vista gastrointestinal la mayoría de los microbios intestinales son inofensivos o beneficiosos para el huésped; y esta microbiota intestinal protege contra enteropatógenos, extrae nutrientes y energía de nuestra dieta, así como también contribuye a la función inmunológica normal.² El primer paso para comprender las relaciones simbióticas de los microbios intestinales con sus anfitriones es caracterizar la microbiota saludable de referencia y las diferencias asociadas con la enfermedad.³

Sin embargo, la complejidad de la microbiota y la variabilidad intra e inter individuo complican la definición de cómo puede ser un estado "deseado" para una población o para un individuo determinado. Los principios ecológicos han ayudado cada vez más a comprender las interacciones huésped-microbio y las funciones microbianas intestinales específicas. Tecnologías de secuenciación mejoradas y otras "ómicas" como la proteómica y la metabolómica, junto con el modelado de redes metabólicas muestran cómo los factores ambientales y del huésped afectan la ecología microbiana intestinal a lo largo del tiempo.^{2,4,5}

Los cambios en las condiciones ambientales ocurren con mayor velocidad que la del genoma del huésped, por lo que en estas últimas décadas enfermedades modernas multifactoriales como enfermedades autoinmunes, inflamatorias intestinales y extraintestinales, metabólicas, cáncer y trastornos neurológicos pueden estar asociadas a una creciente incidencia, relacionadas con una estructura microbiana anormal, denominada disbiosis, que afecta la composición taxonómica, así como la función metagenómica de la comunidad microbiana.²

Una definición de disbiosis se describe como una alteración compositiva y funcional en la microbiota impulsada por un conjunto de factores ambientales relacionados con el individuo.^{1,6} Las adaptaciones del microbioma a condiciones ambientales alteradas o cambios en el estado del huésped, pueden tener consecuencias beneficiosas, neutrales o perjudiciales para el individuo o comunidad. Estos cambios en respuesta a las perturbaciones ambientales pueden volverse perjudiciales en aquellos casos en los que la comunidad microbiana no vuelve al estado anterior después de la normalización de las condiciones ambientales, sino que persiste crónicamente en un estado de "mala adaptación" que tiene consecuencias perjudiciales para el huésped.^{1,7}

Por lo tanto, en esta revisión, describiremos un estado normal de la composición microbiana a nivel intestinal, cómo ésta es afectada por la disbiosis y sus variantes, así como las repercusiones que ocasiona este desbalance microbiano en la salud del individuo, causando enfermedad; ya que una configuración de microbioma disbiótico debería cumplir con los postulados de Koch para la definición de un agente microbiano causante de enfermedades, con la excepción de los requisitos de presencia y ausencia en un individuo sano.

1. Composición microbiana o diversidad taxonómica en sus estándares normales

La colonización microbiana del intestino humano comienza al nacer; pero algunos estudios recientes reportan la presencia de bacterias en placenta, cavidad amniótica, cordón umbilical y meconio, sugiriendo que el proceso de colonización de la microbiota infantil puede haber comenzado en el útero.⁸⁻¹⁰ El primer paso hacia la comprensión de las relaciones simbióticas de los microbios intestinales con sus anfitriones es caracterizar la microbiota saludable de referencia y las diferencias que están asociadas con enfermedad, donde comités a gran escala como el Meta-HIT y el Proyecto Microbioma Humano trabajan con esfuerzo para esclarecer estos aspectos.²

Es bien reconocido que la microbiota fundamental sigue fluctuando durante infancia, especialmente durante los tres primeros años, hasta instaurarse a lo más parecido con la microbiota adulta. La composición de la microbiota intestinal primitiva está influida por variables, como la forma del parto, alimentación, exposición a antibióticos, maternidad, dieta y microbiota del entorno.⁸ Se ha informado que bebés nacidos por vía vaginal tienen una temprana colonización, enriquecida de lactobacilos, bacteroides y *Prevotella*, adquiridos

mayoritariamente de la madre a partir de la microbiota vaginal y fecal durante el parto; mientras que los bebés nacidos por cesárea tienen una colonización retrasada o más baja de bacteroides, bifidobacterias y lactobacilos y son más a menudo colonizados por *Clostridium difficile*, *C. perfringens* y *Escherichia coli*.¹⁰ También se ha observado que, los bebés tratados con antibióticos tienen menor cantidad de lactobacilos, bifidobacterias y enterococos.⁸

Los bebés amamantados tienen más bifidobacterias, lactobacilos, estafilococos y estreptococos; mientras que los lactantes alimentados con fórmula muestran una mayor colonización de bacteroides, clostridios y proteobacterias. Sin embargo, estas diferencias comienzan a disminuir y la composición general de la microbiota intestinal comienza a volverse relativamente estable al destete, es decir, después de introducir alimentos sólidos en la dieta de los bebés.¹¹ A partir de esta etapa, la dieta se convierte en el principal factor que influye fuertemente en la maduración posterior y mantenimiento de la configuración de la microbiota intestinal a lo largo de la vida.⁸

Las incógnitas básicas sobre diversidad microbiana en el intestino sano permanecieron sin respuesta hasta el advenimiento de la secuenciación. Estudios basados en cultivos detallaron que todos los adultos sanos comparten la mayoría de las especies de bacterias intestinales, constituyendo una microbiota central.² Por ejemplo, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* se puede aislar de la mayoría de las personas.^{2,3} Sin embargo, los estudios de secuenciación independientes del cultivo han demostrado reiteradamente una gran diversidad microbiana, a lo largo del tiempo entre las poblaciones humanas, desafiando el concepto de microbiota central.¹² A nivel del intestino humano éste alberga billones de células microbianas como parte esencial de nuestro ecosistema fisiológico saludable incluyendo comunidades de bacterias, hongos, arqueas y virus. La mayoría de la comunidad microbiana intestinal conocida está compuesta por bacterias que conforman los filos *Bacteroidetes*, *Firmicutes* (especialmente especies de Clostridia), *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia* y en menor número especies del reino *Fungi* especialmente levaduras.^{3,13} Comprender o definir lo que constituye un "microbioma normal" es un desafío, y puede abarcar consideraciones del núcleo funcional, la ecología de la comunidad saludable y las perspectivas de resistencia, resiliencia y estabilidad de la ecología microbiana y los metabolitos relacionados. Sin embargo, los taxones en estos filos son relativamente estables a lo largo del tiempo dentro de un individuo, y relativamente consistentes entre los miembros de la familia, mientras que varían ampliamente entre individuos no relacionados que viven en diferentes hogares.^{13,14}

2. Variantes de disbiosis que afectan la microbiota

La disbiosis generalmente presenta una o más variantes con las siguientes características no excluyentes:

a) *Incremento de patobiontes*: Microorganismos bacterianos comensales de la microbiota intestinal con potencial de causar patologías se han denominado patobiontes; suelen estar presentes en cantidades relativamente bajas, pero pueden proliferar al producirse alguna anomalía en el ecosistema intestinal.^{1,3} Un ejemplo prototípico es el sobrecrecimiento del orden Enterobacteriales, que se observa con frecuencia en infecciones e inflamaciones entéricas. Es importante destacar que esta proliferación de enterobacteriales se observa constantemente tanto en pacientes como en modelos de ratón con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII).^{15,16} Sin embargo, este sobrecrecimiento puede relacionarse como una consecuencia y no como una causa de inflamación del ecosistema intestinal.¹

b) *Disminución o pérdida de comensales*: Los microorganismos patobiontes pueden causar disbiosis con frecuencia, debido a una reducción en la proliferación o muerte microbiana. La pérdida de comensales puede ser funcionalmente importante, y la restauración de las bacterias abolidas o sus metabolitos tiene el potencial de revertir los fenotipos asociados con la disbiosis.¹ Por ejemplo, en dos modelos de ratones con trastorno del espectro autista, la reconstitución de *Lactobacillus reuteri* en un modelo inducido por dieta¹⁷ y de *Bacteroides fragilis* en un modelo de transmisión materna redujo la gravedad de la condición.¹⁸ La reposición de bacterias comensales disminuidas también ha demostrado ser eficaz contra la infección entérica, como en el caso de la inflamación inducida por *Clostridium difficile*, que mejoró colonizando con la especie *Clostridium scindens*.¹⁹

c) *Pérdida de la diversidad microbiana*: La disbiosis asociada a enfermedad, recurrentemente presenta una reducción en su diversidad microbiana inicial.^{1,3} El caudal de la microbiota intestinal aumenta durante los primeros años de vida,²⁰ pero puede verse influenciada por los patrones alimentarios, asociándose con la salud metabólica. De igual manera, se ha documentado una baja diversidad bacteriana en el contexto de disbiosis inducida por una composición alimentaria anormal,²¹ en EII, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH), diabetes tipo 1, entre otras condiciones.¹

3. Principales causas de disbiosis

3.1. Factores individuales

a) *Factores genéticos*: La genética del huésped da forma a la composición del microbioma intestinal en conjunto con factores ambientales como la dieta y el estilo de vida. Ciertas variantes genéticas del huésped predisponen a un individuo hacia la disbiosis del microbioma, que es un factor importante en las enfermedades del metabolismo y la inmunidad. Un subconjunto de especies en el microbioma intestinal es heredables, especialmente representantes de los filos *Firmicutes* y *Verrucomicrobia*. Las variantes en genes individuales (por ejemplo: LCT (gen que codifica para enzima que digiere la lactasa), NOD2 (proteína relacionada con enfermedades inflamatorias como la enfermedad de Crohn) y FUT2 (gen que

codifica para enzimas secretoras) afectan la composición del microbioma intestinal.^{20,22,23}

En contexto, los estudios clásicos de gemelos muestran que el microbioma intestinal de los gemelos monocigóticos es significativamente más similar que el de los gemelos dicigóticos.¹ Un estudio de gemelos identificó la cantidad de múltiples taxones de la microbiota intestinal influenciados por la genética del huésped, así como la asociación del género *Bifidobacterium* y el locus del gen humano que codifica la lactasa.²² Además, el foco que codifica el receptor de vitamina D humano y varios otros loci humanos, involucrados en funciones inmunitarias y metabólicas se destacaron como posibles impulsores del control microbiano a través de la genética del huésped. Las contribuciones relativas de la dieta frente a la genética del huésped en humanos esperan un mayor esclarecimiento. Sin embargo, el impacto de la dieta parece superar los antecedentes genéticos del huésped en modelos de ratón, lo que sugiere que una dieta particular puede compensar la predisposición genética del huésped a la colonización intestinal con un microorganismo particular.^{21,23}

b) *Edad*: Los microorganismos intestinales no envejecen, pero las incidencias de las comorbilidades asociadas con la microbiota intestinal tienden a aumentar a medida que el huésped envejece; incluso, aunque no está claro si las alteraciones de la microbiota son causa o consecuencia del envejecimiento del huésped.^{2,8} Pero a nivel infantil la microbiota es relativamente etérea, como se pudo observar en un estudio en poblaciones africanas rurales de Malawi, poblaciones amerindias venezolanas, y en poblaciones metropolitanas de ascendencia europea y africana en los EE.UU.²

En la escala de edad pediátrica, de 0 a 18 años se ha representado con un esquema de etapas de desarrollo infantil, donde el nacimiento, la alimentación y los factores ambientales, sociales, biológicos y genéticos influyen progresivamente en el individuo con un desarrollo psicossomático, íntimamente relacionado con el inicio de la microbiota intestinal y la modulación.²⁴ Durante la infancia, factores externos, como la forma de parto y la modalidad de alimentación (materna o fórmula), en el contexto del eje madre/bebé, ejercen de forma electiva y masiva la primera acción sustancial sobre la aparición y posterior modulación de la microbiota intestinal. Durante la niñez, la ingesta de alimentos sólidos y la maduración del sistema inmunitario modifican profundamente los perfiles de la microbiota intestinal hacia la edad adulta,⁸ jugando un papel crucial en el almacenamiento de energía y el metabolismo, la función inmune, la integridad de la barrera, desarrollo del sistema nervioso autónomo, proliferación de células epiteliales y motilidad intestinal a lo largo de la vida.²⁴

Se ha comprobado que las personas mayores tienen un intestino con un perfil diferente de microbiota en comparación con adultos sanos, probablemente asociada a la senescencia que involucra un cambio en el estilo de vida y horario dietético, menor movilidad, fuerza inmunológica debilitada, reducción general de la funcionalidad y morfología intestinal, infecciones recurrentes, hospitalizaciones y uso de medicamentos, entre otros.²⁵ En general, en los ancianos la diversidad de la

microbiota intestinal y el transporte de comensales como bacteroides, bifidobacterias y los lactobacilos se encuentran reducidos, mientras que, los niveles de oportunistas como los enterobacteriales, *C. perfringens* y *C. difficile* están aumentados.^{25,26} Sin embargo, estos cambios en la microbiota intestinal asociados con el envejecimiento pueden variar según la ubicación geográfica ya que se han observado diferentes resultados en poblaciones de edad avanzada de diferentes lugares.⁸

Thevaranjan et al., demostraron que la inflamación asociada con la edad y la disbiosis microbiana impulsan la permeabilidad intestinal y la translocación de bacterias; lo que aumenta aún más la inflamación y deterioro de las células intestinales. También observó que la integridad del intestino cambia con la edad y concluyó que “es indudable, por lo tanto, que los microbios intestinales o sus toxinas puede alcanzar el sistema en general y causar daño”.²⁷

c) *Ciertas enfermedades y lesiones*: Dado que la microbiota intestinal tiene un fuerte impacto en numerosos aspectos de la salud del huésped y que las diferencias en la diversidad y funcionalidad de la microbiota están asociadas con varias condiciones inflamatorias, parece plausible observar la biología humana desde la perspectiva de la microbiota y prever ciertas desviaciones de la microbiota dirigidas a ciertas patologías.^{3,8}

El primer caso de infección entérica causado por disbiosis se observó en modelos de ratón infectados por *Citrobacter rodentium*²⁸ y *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovariedad *Typhimurium*,²⁹ donde la inflamación comprometía la capacidad de la microbiota para proporcionar resistencia a la colonización contra los microorganismos invasores. En estos estudios la inflamación inducida por sulfato de sodio dextrano o deficiencia genética de interleucina-10 en los ratones provocaron cambios similares en la comunidad microbiana y favorecieron el crecimiento de patógenos entéricos.^{28,29}

Además de la infección intestinal, la inflamación inducida por el sobrecrecimiento de especies del orden Enterobacterial pueden promover el desarrollo de cáncer colorrectal y sepsis.^{30,31} Los mecanismos moleculares que conducen al establecimiento de enterobacteriales en el intestino inflamado son múltiples, e incluyen la liberación de nutrientes, el uso de iones metálicos, competencia intermicrobiana y transferencia horizontal de genes, la explosión de péptidos antimicrobianos, así como el aprovechamiento de la actividad aeróbica y respiración celular anaeróbica.¹

En los seres humanos, la endotoxemia transitoria ocurre naturalmente después de la ingestión de comidas ricas en grasas, el ejercicio vigoroso y, en muchas enfermedades.²⁷ Estudios han demostrado que la translocación microbiana ocurre en pacientes con VIH, debido a una pérdida del control inmunológico en la mucosa intestinal, y ésta translocación conduce a un estado de activación inmunitaria e inflamación sistémica que se asemeja al deterioro normal durante el envejecimiento.^{27,32} Este aumento de la inflamación crónica se correlaciona con la mortalidad temprana, que a menudo se debe

al desarrollo prematuro de enfermedades de la edad, como las enfermedades cardiovasculares.²⁷

3.2. Factores ambientales

a) *Antibióticos*: Es inminente que el uso de antibióticos como tratamiento pueda perturbar la composición de la microbiota intestinal favoreciendo la disbiosis,³³ pero sus efectos pueden ser muy complejos de entender. Numerosos estudios han demostrado que los antibióticos podrían interrumpir de forma directa e indirecta la barrera intestinal, que comprende componentes físicos, secretores e inmunológicos.³³⁻³⁵

Las comunidades microbianas a nivel del intestino se encuentran en un equilibrio idóneo, por lo que la eliminación de una especie clave ejercería grandes efectos sobre otras especies, que incluye aumento en las proporciones de algunos taxones similares a la especie afectada y la desaparición de varias especies dependientes de la especie clave. Consecuentemente, los efectos de los antibióticos se extienden más allá de las especies bacterianas sensibles a los antimicrobianos, ya que éstos también son otro riesgo para la salud asociado con la propagación de bacterias con genes de resistencia.³³

El tracto gastrointestinal es el órgano más susceptible a la administración de antimicrobianos que incluyen betalactámicos, glucopéptidos, macrólidos, quinolonas y aminoglucósidos, por lo que se ha prestado más atención en cuanto a los efectos de estos fármacos en la ecología intestinal. ³³ La evidencia respalda un papel causal de los antimicrobianos en el intestino, tales como lesiones histopatológicas, destrucción del tejido epitelial, hinchazón y descamación cecal.³⁶ Las terapias con antimicrobianos pueden inducir diarrea asociada, lo que puede atribuirse a la interrupción no intencionada de la microbiota intestinal, lo que lleva a la adquisición de infección oportunista por parte de *Clostridium difficile*, *C. perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae* complex, *Klebsiella oxytoca* y *K. pneumoniae*; provocando trastornos inmunitarios de las mucosas y enfermedades diarreicas, además de la formación de biopelículas.^{37,38}

b) *Estilo de vida*: En otro contexto existen otros elementos como las exposiciones ambientales, higiene y factores culturales, especialmente la dieta, que pueden ser cruciales en la configuración de la microbiota intestinal. La proporción de dos géneros bacterianos como *Prevotella* y *Bacteroides*, se correlacionan sorprendentemente con la diversidad microbiana en adultos sanos.² Un estudio en niños de un pueblo africano rural de Burkina Faso e Italia,³⁹ y niños y adultos indígenas de Malawi y Venezuela con una dieta alta en fibra mayoritariamente constituida por maíz, mandioca y otros polisacáridos derivados de plantas,⁴⁰ el género *Prevotella* fue el más sobresaliente; en comparación con personas sanas de EE. UU, donde el género *Bacteroides* era el más dominante. Las diferencias en la dieta a largo plazo en este estudio se correlacionaron con estos mismos géneros, donde el género *Bacteroides* se asoció con una dieta rica en proteína animal, varios aminoácidos y grasas saturadas (EE. UU., y Europa),

mientras que el género *Prevotella* se asoció con carbohidratos y azúcares simples (comunidades agrícolas).^{39,40}

La importancia relativa para la salud de los cambios en la microbiota con respecto a la dieta sigue siendo un tema de investigación activa. Tomando como ejemplo la incidencia de EII y alergias, son mayores en los países occidentales industrializados, donde las culturas agrícolas tradicionales son escasas.² Estudios transversales asocian una mayor ingesta de fibra con un aumento de los niveles fecales de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y el enriquecimiento de bacterias productoras de AGCC como *Eubacterium rectale*, *Roseburia spp.* y *Faecalibacterium prausnitzii*.^{41,42}

La dieta afecta múltiples aspectos de la salud humana. Está bien documentado que los patrones de nutrición inadecuados, por ejemplo, una dieta de estilo occidental o una dieta alta en grasas, están relacionados con enfermedades crónicas de la civilización, como la obesidad, la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares. Los hábitos nutricionales a largo plazo son esenciales no solo para determinar el estado de salud humana, sino también para mantener una alta diversidad y abundancia de poblaciones microbianas en el tracto gastrointestinal, denominada "eubiosis".⁴³

Las enfermedades multifactoriales habituales en los países industrializados como en los países en vías de desarrollo frecuentemente están relacionadas con la dieta, sin embargo, su tratamiento y prevención son limitados. Pero la nutrición personalizada es un enfoque emergente basado en datos, que potencialmente permite dietas adaptadas al individuo en diversos contextos clínicos.⁴⁴

4. Repercusiones de un desequilibrio de la microbiota sobre la salud

No siempre existe una relación de causalidad entre la disbiosis y la enfermedad, o viceversa. Pero estudios recientes empiezan a perfilar la asociación entre la disbiosis y enfermedades gastrointestinales. En cuanto a patologías intestinales encontramos la EII (con cuadros de diarrea crónica, colon irritable, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, entre otras), caracterizándose por un descenso global en la diversidad microbiana, con un incremento de bacterias patobiontes y bacterias patógenas facultativas y, una disminución en las bacterias beneficiosas.⁴⁵

Además, la disbiosis se relaciona con infecciones a repetición que involucran un funcionamiento anormal del sistema inmune de mucosas, asociada al intestino, como las afecciones crónicas del sistema otorrinolaringeo (otitis, rinitis, faringitis, etc.), cavidad bucal, vía respiratoria inferior, área vulvovaginal y sistema genitourinario.⁴⁵⁻⁴⁸

Enfermedades asociadas a reacciones inmunológicas como alergias alimentarias, enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, etc), dermatitis atópica, urticaria y asma, también han sido descritas.^{3,45,49}

Otro tipo de patologías como la obesidad y enfermedades metabólicas que involucran la diabetes tipo 2, síndrome metabólico y algunas dislipidemias presentan una clara relación con la alteración de la microbiota.^{3,45} De igual manera, investigaciones relacionan la alteración de la microbiota en patologías como trastorno del espectro autista, depresión, fibromialgias, entre otras.⁵⁰

Estas afecciones o condiciones mencionadas conducen a una mayor expresión de citoquinas proinflamatorias (proteínas que desempeñan un papel importante en la defensa inmune), una alteración del hábitat, intestinal y una modificación sustancial de la microbiota intestinal.

En conclusión, el análisis sobre la microbiota intestinal es sumamente interesante, ya que ha permitido evaluar el desbalance que ocurre a nivel intestinal y su expresión a través de diferentes patologías. La evidencia demuestra que la microbiota, es estable durante el tiempo, y que algunos efectos de la colonización del ser humano en etapas tempranas no son reversibles. De igual manera conociendo los factores externos que conllevan a este desbalance se podría manipular la microbiota de un individuo enfermo de manera permanente, o por lo menos a largo plazo para tratar de minimizar o restablecer esta disbiosis.

Referencias

1. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system Nat Rev Immunol. 2017;17(4):219-232. doi: 10.1038/nri.2017.7.
2. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature. 2012;489(7415):220-30. doi: 10.1038/nature11550.
3. Moreno-Calderón X, Vialva-Guerrero A, Núñez-Bello M, et al. Estudio observacional de la microbiota intestinal aeróbica. Kasma. 2020;48(2): e48231547. doi: 10.5281/zenodo.4053038.
4. Borenstein E, Kupiec M, Feldman MW, Ruppin E. Large-scale reconstruction and phylogenetic analysis of metabolic environments. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(38):14482-7. doi: 10.1073/pnas.0806162105.
5. Freilich S, Kreimer A, Borenstein E, et al. Metabolic-network-driven analysis of bacterial ecological strategies. Genoma Biol. 2009;10(6): R61. doi: 10.1186/gb-2009-10-6-r615.
6. Stappenbeck TS, Virgin HW. Accounting for reciprocal host-microbiome interactions in experimental science. Nature. 2016 ;534(7606):191-9. doi: 10.1038/nature18285.
7. Thaiss CA, Itav S, Rothschild D, et al. Persistent microbiome alterations modulate the rate of post-dieting weight regain. Nature. 2016;540(7634):544-551. doi: 10.1038/nature20796.
8. Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, et al. Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. Nutrition and Healthy Aging. 2018;4(4):267-285. Doi: 10.3233/NHA-170030.

9. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep.* 2016; 6:23129. doi: 10.1038/srep23129.
10. Nagpal R, Tsuji H, Takahashi T, et al. Ontogenesis of the gut microbiota development in healthy fullterm vaginally-born breast-fed infants over the first 3 years of life: A quantitative bird's-eye view. *Front Microbiol.* 2017; 8:1388. doi: 10.3389/fmicb.2017.01388.
11. Favier CF, Vaughan EE, De Vos WM, Akkermans AD. Molecular Monitoring of Succession of Bacterial Communities in Human Neonates. *Appl Environ Microbiol.* 2002;68(1):219-26. doi: 10.1128/AEM.68.1.219-226.2002.
12. Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(16):2959-2977. doi: 10.1007/s00018-017-2509-x.
13. Tang WHW, Bäckhed F, Landmesser U, Hazen SL. Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Abr 30;73(16):2089-2105. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.024.
14. Schmidt TSB, Raes J, Bork P. The Human Gut Microbiome: From Association to Modulation. *Cell.* 2018;172(6):1198-1215. doi: 10.1016/j.cell.2018.02.044.
15. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(34):13780-5. doi: 10.1073/pnas.0706625104.
16. Garrett WS, Lord GM, Punit S, et al. Communicable ulcerative colitis induced by T-bet deficiency in the innate immune system. *Cell.* 2007;131(1):33-45. doi: 10.1016/j.cell.2007.08.017.
17. Buffington SA, Di Prisco GV, Auchtung TA, Ajami NJ, Petrosino JF, Costa-Mattioli M. Microbial Reconstitution Reverses Maternal Diet-Induced Social and Synaptic Deficits in Offspring. *Cell.* 2016;165(7):1762-1775. doi: 10.1016/j.cell.2016.06.001.
18. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell.* 2013;155(7):1451-63. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.024.
19. Buffie CG, Bucci V, Stein RR, et al. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*. *Nature.* 2015;517(7533):205-8. doi: 10.1038/nature13828.
20. Milani C, Duranti S, Bottacini F, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017;81(4): e00036-17. doi: 10.1128/MMBR.00036-17.
21. Sommer F, Anderson JM, Bharti R, Raes J, Rosenstiel P. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(10):630-638. doi: 10.1038/nrmicro.2017.58.
22. Hall A, Tolonen A, Xavier R. Variación genética humana y el microbioma intestinal en la enfermedad. *Nat Rev Genet.* 2017;18: 690–699. <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.63>.
23. Wang J, Thingholm LB, Skieceviciene J, et al. Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota. *Nat Genet.* 2016 Nov;48(11):1396-1406. doi: 10.1038/ng.3695.
24. Putignani L, Del Chierico F, Petrucca A, Vernocchi P, Dallapiccola B. The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood. *Pediatr Res.* 2014;76(1):2-10. doi: 10.1038/pr.2014.49. Epub 2014 Abr 14. PMID: 24732106.
25. Mitchell EL, Davis AT, Brass K, et al. Reduced intestinal motility, mucosal barrier function, and inflammation in aged monkeys. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(4):354-61.
26. Rea MC, O'Sullivan O, Shanahan F, et al. *Clostridium difficile* Carriage in Elderly Subjects and Associated Changes in the Intestinal Microbiota. *J Clin Microbiol.* 2011; 867-875. doi:10.1128/JCM.05176-11.
27. Thevaranjan N, Puchta A, Schulz C, et al. Age-Associated Microbial Dysbiosis Promotes Intestinal Permeability, Systemic Inflammation, and Macrophage Dysfunction. *Cell Host Microbe.* 2017;21(4):455-466.e4. doi: 10.1016/j.chom.2017.03.002.
28. Lupp C, Robertson ML, Wickham ME, et al. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell Host Microbe.* 2007;2(2):119-29. doi: 10.1016/j.chom.2007.06.010.
29. Stecher B, Robbiani R, Walker AW, et al. *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium Exploits Inflammation to Compete with the Intestinal Microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5(10):2177-89. doi: 10.1371/journal.pbio.0050244.
30. Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Ciencia.* 2012;338(6103):120-3. doi: 10.1126/science.1224820.
31. Ayres JS, Trinidad NJ, Vance RE. Lethal inflammasome activation by a multidrug-resistant pathobiont upon antibiotic disruption of the microbiota. *Nat. Med.* 2012;18(5):799-806. DOI: 10.1038/nm.2729.
32. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med.* 2006; 12(12):1365-1371. doi: 10.1038/nm1511.
33. Duan H, Yu L, Tian F, Zhai Q, Fan L, Chen W. Antibiotic-induced gut dysbiosis and barrier disruption and the potential protective strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(6):1427-1452. doi: 10.1080/10408398.2020.1843396.
34. Shi Y, Kellingray L, Zhai Q, et al. Structural and functional alterations in the microbial community and immunological consequences in a mouse model of antibiotic-induced dysbiosis. *Frontiers in Microbiology.* 2018; 9:1948. doi: 10.3389/fmicb.2018.01948.
35. Shi Y, Zhao X, Zhao J, et al. A mixture of *Lactobacillus* species isolated from traditional fermented foods promote recovery from antibiotic-induced intestinal disruption in mice. *J App Microbiol.* 2018; 124 (3):842–54. doi: 10.1111/jam.13687.

36. Shi Y, Zhai Q, Dongyao L, et al. Restoration of cefixime-induced gut microbiota changes by *Lactobacillus* cocktails and fructooligosaccharides in a mouse model. *Microbiological Research*. 2017; 200:14–24. doi: 10.1016/j.micres.2017.04.001.
37. Sarah Larcombe, Melanie L. Hutton, Dena L. Involvement of Bacteria Other Than *Clostridium difficile* in Antibiotic-Associated Diarrhoea. *Trends in Microbiol*. 2016; 24(6): 463-476. doi: 10.1016/j.tim.2016.02.001.
38. Moreno X, Armas A, Panizo MM, Garcés MF. Formación de biopelículas por *Klebsiella pneumoniae* aislada en heces de pacientes con Trastorno del Espectro Autista. *RVSM*. 2019; 40:12-18. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_vm/article/view/20382/0.
39. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(33):14691-6. doi: 10.1073/pnas.1005963107.
40. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222-7. doi: 10.1038/nature11053.
41. Song M, Chan AT, Sun J. Influence of the Gut Microbiome, Diet, and Environment on Risk of Colorectal Cancer. *Gastroenterología*. 2020;158(2):322-340. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.048.
42. O'Keefe SJ, Li JV, Lahti L, et al. Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans. *Nat Commun*. 2015; 6:6342. doi: 10.1038/ncomms7342.
43. Moszak M, Szulińska M, Bogdański P. You Are What You Eat—The Relationship between Diet, Microbiota, and Metabolic Disorders—A Review. *Nutrients*. 2020;12(4):1096. doi: 10.3390/nu12041096.
44. Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 16(1):35-56. doi: 10.1038/s41575-018-0061-2.
45. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol México* 2013;78(4):240–248. doi.org/10.1016/j.rgm.2013.04.004
46. Radaic A, Kapila YL. El oralome y su disbiosis: The oralome and its dysbiosis: New insights into oral microbiome-host interactions. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021; 19:1335-1360. doi: 10.1016/j.csbj.2021.02.010.
47. Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, Weintraub AY. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Abr;220(4):324-335. doi: 10.1016/j.ajog.2018.11.1089.
48. Neugent ML, Hulyalkar NV, Nguyen VH, Zimmern PE, De Nisco NJ. Advances in Understanding the Human Urinary Microbiome and Its Potential Role in Urinary Tract Infection. *mBio*. 2020;11(2): e00218-20. doi: 10.1128/mBio.00218-20.
49. Houghteling PD, Walker WA. From birth to 'immuno-health', allergies and enterocolitis. *J Clin Gastroenterol*. 2015 Nov-Dic;49 Suppl 1(0 1):S7-S12. doi: 10.1097/MCG.0000000000000355.
50. Maiuolo J, Gliozzi M, Musolino V, et al. The Contribution of Gut Microbiota–Brain Axis in the Development of Brain Disorders *Neurosci frontal*. 2021; 15:616883. doi: 10.3389/fnins.2021.616883.