

Microbiota intestinal y sus nuevos retos

Intestinal microbiota and its new challenges

 Carlos Castañeda Guillot^{1,2*}

¹Catedrático Emérito. Profesor Principal Titular y Analista de Investigación. Universidad Regional Autónoma de Los Andes (UNIANDES), Ambato, Ecuador.

²Profesor Consultante. Investigador Titular. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba.

Conflictos de interés: los autores no tienen ningún conflicto de interés.

Correspondencia: Carlos Castañeda. Dirección: Universidad Regional Autónoma de Los Andes (UNIANDES), Ambato, Ecuador. Correo electrónico: ua.carloscastaneda@uniandes.edu.ec

Received: 05/26/2021 Accepted: 08/15/2022 Published: 08/25/2022 DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7443084>

Resumen

Introducción: La microbiota intestinal y su disbiosis se ha relacionado con distintas enfermedades sistémicas, como la obesidad, diabetes mellitus, artritis reumatoidea cardiovascular, diabetes mellitus, esteatosis hepática y algunos tipos de cáncer, fundamentados en investigaciones desarrolladas en modelos animales y humanos en especial en el último decenio. **Objetivos:** Analizar el papel de la microbiota intestinal, sus alteraciones por disbiosis y los argumentos relacionados a asociación en la patogenia de la obesidad, artritis reumatoidea y enfermedades cardiovasculares según los mecanismos expuestos, basados en resultados de estudios en ratones y hallazgos en humanos. **Métodos:** Se revisaron publicaciones en español e inglés en Scimago, PubMed, Scielo, desde enero 2005 a septiembre 2020, se usaron los términos: microbiota intestinal, microbioma intestinal, disbiosis intestinal, microbiota intestinal y obesidad, microbiota intestinal y artritis reumatoidea y microbiota intestinal y enfermedades cardiovasculares. **Resultados:** Se actualizaron los principales aspectos de la microbiota intestinal, la disbiosis intestinal y su repercusión en la patogenia de la obesidad, artritis reumatoidea y enfermedades cardiovasculares. Los estudios experimentales en ratones y humanos fueron analizados en dichas afecciones, y la repercusión de la disbiosis intestinal y fueron descritos los mecanismos participantes. **Conclusiones:** Los novedosos conocimientos alcanzados en estudios experimentales y aplicación en humanos en diferentes enfermedades, relacionados con alteraciones de la microbiota intestinal con la participación de disbiosis como factor predisponente en la fisiopatología de la obesidad, artritis reumatoidea y enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial, enfermedad cardioarterosclerótica e insuficiencia cardíaca crónica) fueron revisados. Se argumentaron los resultados descritos en el último decenio, como nuevos retos demostrativos del valor decisivo de la MI en sus mecanismos de producción.

Palabras clave: microbiota intestinal, microbioma intestinal, disbiosis, microbiota intestinal y obesidad, artritis reumatoidea y enfermedades cardiovasculares.

Abstract

Introduction: The intestinal microbiota and its dysbiosis have been related to different systemic diseases, such as obesity, diabetes mellitus, cardiovascular rheumatoid arthritis, hepatic steatosis and some types of cancer, based on research developed in animal and human models, especially in the last decade. **Objective:** To analyze the role of the intestinal microbiota, its dysbiosis alterations and the related arguments in the pathogenesis of obesity, rheumatoid arthritis and cardiovascular diseases according to the mechanisms exposed for these conditions, based on the results of studies in mice and findings in humans. **Methods:** Publications in Spanish and English in Scimago, PubMed, Scielo were reviewed, from January 2005 to September 2020, using the terms: intestinal microbiota, intestinal microbiome, intestinal dysbiosis, intestinal microbiota and obesity, intestinal microbiota and rheumatoid arthritis and intestinal microbiota and cardiovascular diseases. **Results:** The main aspects of the intestinal microbiota, intestinal dysbiosis and its impact on the pathogenesis of obesity, rheumatoid arthritis and cardiovascular diseases were updated. Experimental studies in mice and humans were analyzed in these conditions, and the repercussion of intestinal dysbiosis and the participating mechanisms were described. **Conclusions:** The novel knowledge obtained in experimental studies and application in humans in different diseases, related to alterations of the intestinal microbiota with the participation of dysbiosis as a predisposing factor in the pathophysiology of obesity, rheumatoid arthritis and cardiovascular diseases (arterial hypertension, cardio atherosclerotic disease and insufficiency chronic heart disease) were reviewed. The results described in the last decade were argued as new challenges demonstrating the decisive value of IM in its production mechanisms.

Keywords: intestinal microbiota, intestinal microbiome, dysbiosis, intestinal microbiota and obesity, rheumatoid arthritis and cardiovascular diseases.

Introducción

Los microbiomas del cuerpo humano participan en funciones indispensables relacionadas con la salud y la enfermedad. Las más reconocidas son la intestinal, piel, boca, cavidades nasales y vagina¹. En la última década se han desarrollado investigaciones que han permitido demostrar la presencia de dos nuevos microbiomas, el urinario, localizado en la vejiga y el pulmonar; acontecimientos científicos de trascendencia, pues cuando se iniciaron los estudios del Genoma Humano en el año 2007, no se incluyeron la vejiga y los pulmones, pues había el criterio que ambos eran estériles². Las microbiotas están constituidas por microorganismos comensales residentes, a predominio de bacterias, virus, hongos y arqueas, sus genes y metabolitos que constituyen el microbioma.

La microbiota intestinal (MI) ha sido la más estudiada y demostrado mantiene relaciones a distancia con otros órganos, a través del eje-microbiota-intestino-cerebro³ y el eje microbiota-intestino-pulmón⁴, este último recientemente descrito.

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión de los conocimientos más novedosos relacionados con la MI y relación de su disbiosis con enfermedades sistémicas asociadas a dicha alteración, como acontece en la diabetes, artritis reumatoidea y enfermedades cardiovasculares. Se usaron los términos microbiota intestinal, microbioma intestinal, disbiosis, obesidad, artritis reumatoidea y enfermedades cardiovasculares en asociación con microbiota intestinal

Resultados

Microbiota intestinal

El tracto-gastrointestinal posee una gran y compleja comunidad de bacterias comensales residentes. La comunidad microbiana del intestino (microbiota) participa en una serie de efectos beneficiosos para la digestión, producción de nutrientes, desintoxicación, protección contra agentes patógenos y en la regulación del sistema inmune. El intestino del recién nacido es poblado de forma rápida y densamente por microorganismos que participan en el desarrollo de la barrera epitelial, homeostasis e inmunidad innata, y establece relaciones en la función y desarrollo de otros órganos. La microbiota ostenta una biomasa y diversidad estable y de acuerdo a su constitución, cuya proporción le permite cumplir sus funciones a cabalidad iniciada desde el momento de nacimiento. El desarrollo de la MI llega a alcanzar más de 1 000 diferentes especies bacterianas con algunas células microbianas 10 veces más numerosas que las células eucariotas^{1,5}.

El proceso de implantación y colonización de la microbiota intestinal es dinámico y progresivo a partir de la etapa de recién nacido, con diferencias significativas al mes y seis meses de edad, seguido de transformaciones paulatinas en el primer año de vida hasta alcanzar su estabilidad entre los dos a tres años de edad, influenciado por factores relacionados con el modo de parto (vía vaginal o cesárea), tiempo de gestación (normal o prematuridad), lactancia (materna o leche artificial), momento de introducción de los alimentos

sólidos y exposición a antibióticos (prenatal o postnatal)⁶. La composición bacteriana de la MI a la luz de los conocimientos recientes está compuesta por alrededor de diez dominios o phylum, correspondiendo los principales a *Firmicutes* (60.65%) y *Bacteroidetes* (20-25%), seguidos en menor proporción de *Proteobacterias* (5-10%), *Actinobacterias* (3%) y *Verrumicrobia* (<1%). Los dos primeros son los predominantes en el colon humano, aunque el resto de los dominios intervienen en importantes funciones. Así mismo, se han establecido grupos específicos o enterotipos, basados en las variaciones de los géneros, con propiedades únicas, aunque presentan también un número de funciones comunes. Estas tres variantes por uno de estos tres géneros: *Bacteroides*, *Prevotella* y *Ruminococcus*. El enterotipo 1 tiene un alto poder sacarolítico con genes que codifican enzimas (proteasas, hexoaminidasas y galactosidasas), son muy eficientes en la obtención de energía, con predominio de *Bacteroides* y especies del género *Parabacteroides*. El enterotipo 2 degrada las glucoproteínas de la mucosa, que recubren el epitelio de la mucosa intestinal, como la mucina, con prevalencia de *Prevotella*, asociada al género *Disulfovibrio* y el enterotipo 3, participante en la degradación de la mucina y en el transporte de azúcares por la membrana, lo que sugiere eficiencia metabólica al degradar, captar e hidrolizar estos sustratos, con predominio de *Ruminococcus*, que se asocia al género *Akkermansia*⁷.

Es de interés enfatizar en las enfermedades metabólicas se producen alteraciones en las concentraciones de *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, que evidencian lo demostrado del valor del desequilibrio en la composición bacteriana de dichos dominios en la patogenia de distintas afecciones.

Disbiosis y microbiota intestinal

Los cambios que ocurren en nuestro organismo, relacionados con desequilibrio en la composición de la comunidad microbiana existente en el intestino del sujeto sano, es conocido por disbiosis, concepto antagónico a eubiosis, significativo de equilibrio y estabilidad fisiológica de su biomasa y diversidad⁸. En el intestino normalmente predominan las bacterias comensales, no patógenas, pero cuando es dañado el microbioma, hay disminución de la población microbiana con reducción de la capacidad de resistencia a la colonización, lo cual permite la aparición de bacterias oportunistas y su colonización en nichos ecológicos con la consiguiente afectación de la microbiota, aumento de células inflamatorias a nivel de la mucosa, capaz de desencadenar inflamación a bajo grado y daño en la permeabilidad intestinal, eventos favorecedores de traslocación bacteriana y el paso de metabolitos de este origen a la circulación⁹.

La disbiosis intestinal es de gran importancia en el binomio salud/enfermedad y puede ser causada por mecanismos cuantitativos y cualitativos, relacionados con enfermedades intestinales agudas y crónicas. El mecanismo cuantitativo puede ser producido por pérdida de microorganismos beneficiosos, presencia y multiplicación de patógenos o pérdida de diversidad microbiana⁸, y los eventos cualitativos están relacionados con su funcionalidad, cuyo desequilibrio se discute sea factor predisponente de enfermedades extraintestinales

relacionadas con la microbiota del intestino. Los cambios en la estructura de las comunidades microbianas que la forman se han invocados con respuestas inmunes erróneas del sistema inmunológico que participan en los mecanismos de dichas afecciones¹⁰.

La importancia funcional ha sido descrita bajo el término de disbiosis metabólica, la cual ejerce su influencia a través de llamados núcleos filometabólicos, cuyo efecto a expensas de los microorganismos, produce un dismetabolismo microbiano que conlleva a disbiosis metabólica, expresión funcional de una forma de disbiosis, caracterizada por anomalías metabólicas en la microbiota. Esta disbiosis no significa cambios cuantitativos en su composición ni incluso cualitativos apreciables¹¹.

En la alteración de la MI, el dominio de bacterias comensales no patógenas disminuye en número junto a la capacidad de resistencia a la colonización, con aparición de bacterias oportunista que colonizan los nichos bacterianos y aparece así la infección, cuyo daño determina la disbiosis. Las principales causas de disbiosis son la dieta (con predominio de grasas y carbohidratos), las infecciones, el consumo de antibióticos y los fármacos⁸.

La pérdida de la diversidad de la MI es consecuencia de su desequilibrio y tiene un importante papel en la patogénesis de variadas enfermedades de elevada prevalencia, como la obesidad¹², diabetes mellitus¹³, cardiovasculares y algunos tipos de cáncer¹⁴. Así mismo, otras afecciones han sido argumentadas, como la esteatosis hepática y esteato-hepatitis no alcohólica¹⁵ y neuropsiquiátricas, entre éstas últimas los trastornos del comportamiento mental, producidas por factores hormonales, metabolitos y dietéticos³. Así mismo, la disbiosis se ha relacionado con el origen del asma¹⁶.

Estos importantes aportes son resultado de investigaciones desarrolladas en el curso del último decenio a la luz de los conocimientos aportados por las modernas técnicas de secuenciación de la subunidad 16S del ARN ribosómico presente en bacterias y virus, que han permitido saber la asociación entre la disbiosis de la microbiota intestinal y las referidas enfermedades¹¹.

Obesidad

La obesidad está caracterizada por acúmulo de grasa visceral. Es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), una pandemia global del Nuevo Milenio con gran repercusión para la salud humana, de gran prevalencia en la población mundial y trascendente incremento en niños y adolescentes¹⁷. Distintas afecciones que cursan con síndrome metabólico como diabetes mellitus (tipo 1 y 2), hígado graso, cardiovasculares, hipertensión arterial, dislipidemia, relacionan alteraciones de la MI con la patogenia y factor causal de obesidad¹⁸. Así mismo, causan obesidad moléculas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF- α , sigla en inglés) e interleuquinas¹⁴.

Por otra parte, distintos componentes participan en la composición de la MI, representados principalmente por la dieta, enfermedades, medicamentos y la genética. La dieta inter-

viene de manera decisiva al ser el más importante de los mismos, mientras la genética representa el menor. Así mismo, la alteración de la comunidad microbiana es un evento decisivo para las infecciones intestinales y trastornos metabólicos, causantes de enfermedades sistémicas¹⁹.

El incremento de obtención de energía de la dieta se produce por el efecto de la fermentación de polisacáridos no digeribles, productores de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), a expensas principalmente de la fibra dietética de la dieta. Así mismo, la MI interviene en la regulación de los AGCC, que al ser absorbidos a nivel del colon por el huésped actúan como fuente de energía para el organismo humano²⁰.

Entre los diez dominios (phylum) descritos en la MI, corresponde la mayor proporción a *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, mientras en la obesidad se observa hay desequilibrio entre sus proporciones, con abundancia en los primeros y menor proporción en los segundos respectivamente, según los resultados demostrados en estudios experimentales en animales²¹. En ratones obesos se ha descrito menor proporción de *Bacteroidetes* e incremento de *Firmicutes*, en relación a ratones delgados., similar alteración se halló en el gen de leptina²². Asimismo, los *Bacteroidetes* aumentan con la disminución del peso. Por consumo de dieta baja en calorías, al ser baja en grasas o carbohidratos., lo que es expresión del dinamismo de los *Bacteroidetes* en relación al consumo de calorías.

Los mecanismos de participación de la MI en la obesidad son variables. Entre ellos se destacan el aumento de la acción de la lipoproteína lipasa (LPL), efectos sobre el genoma del huésped, aparición de inflamación de bajo grado, incremento de la permeabilidad intestinal, lipogénesis, el mayor consumo de alimentos y aumento del uso de energía^{23,24}. Resulta de interés la determinación en la absorción de nutrientes y homeostasis de energía, de específicas especies bacterianas como *Methanobrevibacter smithii*, con incremento en la producción de liposacáridos del intestino, con elevada producción de AGCC como causa de obesidad. Se cree *M. smithii* elimina oxígeno que permite aumentar la extracción de energía de los nutrientes al cambiar la fermentación bacteriana a productos finales más oxidados. El hidrógeno en el intestino es principalmente el resultado de la fermentación bacteriana, y la acumulación de hidrógeno posteriormente inhibe este proceso de descomposición de los componentes de los alimentos para obtener energía. Por tanto, la reducción de los niveles de hidrógeno por los metanógenos estimula la fermentación de los alimentos por las bacterias sacarolíticas²⁵.

Artritis reumatoidea

La AR es una enfermedad autoinmune que afecta múltiples articulaciones por destrucción ósea, producida por varios factores, como microbiota intestinal, tabaquismo y hormonas con susceptibilidad hereditaria²⁶. Daños en la mucosa de la cavidad oral por enfermedad periodontal y disbiosis de la microbiota del intestino intervienen en la patogenia como causa de infección. Las bacterias de la microbiota oral se pueden desplazar a distintas localizaciones asociadas a afecciones graves, y además en la periodontitis crónica en

relación al intestino²⁷. Es evidente puede haber conexión microbiana entre la cavidad oral y el intestino, en el contexto de la patogénesis de distintas enfermedades, intestinales y extraintestinales, pues los estudios acumulados indican que las bacterias orales residentes se pueden desplazar por las vías hematogena o enteral²⁸. Así mismo, Kato et al, 2018, evidenció que la administración oral de la bacteria *Porphyromonas gingivalis*, productora de periodontopatía altera el microbioma intestinal...

Así mismo, en los enfermos con AR, Vaahtovuori J et al²⁹, demostraron disminución de la clase *Bifidobacterium*, *Clostridium coccooides* y *Eubacterium rectale*, mientras los subgrupos de *Bacteroides fragilis* son más bajos.

En otros estudios de pacientes con AR se han hallado *Lactobacillus salivarius* en la microbiota intestinal, saliva, boca y diente³⁰ y elevación de *P. copri*, bacteria anaeróbica obligada, inductora de inflamación en las articulaciones en estudios en ratones realizados por Maeda y Takeda, 2017³¹. La monoclonización con dichas bacterias induce artritis al activar los receptores Tipos Toll 2 y 4. (TLR-2 y TLR-4), según estudios en ratones realizados por Abdollah-Roodsaz et al.³²

La tendencia de aumento de ciertos taxones de *Lactobacillaceae* y *lactobacillus* se ha observado en pacientes con AR, contrariamente a los hallazgos en estudios experimentales en ratones en los que se producía mejoría de la artritis al administrar otras especies de *Lactobacillus*, como *L. casei* y *L. delbrueckii*, lo cual permitió evaluar la producción de diferentes efectos, en dependencia de la especie de dichos géneros bacterianos³².

La administración de metrotexate, primer medicamento inmunosupresor de elección en la AR, puede provocar cambios en la microbiota intestinal, aunque resultan insuficientes, es cuando los inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) deben ser usados, los cuales revierten la disbiosis del intestino³³, con efectos beneficiosos en la síntesis de la microbiota¹⁴.

Los estudios experimentales realizados en ratones y hallazgos en humanos evidencian la regulación de la MI y la disbiosis, como factores decisivos de los eventos de naturaleza inflamatoria que acontecen en la AR. Nuevas investigaciones permitirán demostrar el valor de la manipulación de la MI en la fisiopatología de la AR y en su tratamiento³⁴.

Enfermedades cardiovasculares

En análisis reciente del estado del arte de las enfermedades cardiovasculares y la microbiota intestinal se enfatizó la trascendencia del descubrimiento del vínculo de los mecanismos que relacionan la MI y los procesos fisiológicos y fisiopatológicos que intervienen en la salud y enfermedades cardiovasculares. En esta dirección hay suficientes argumentos sobre el papel de la MI como un regulador integral de enfermedades cardiovasculares, que incluye afecciones como, enfermedad de la arteria coronaria, accidente cerebro-vascular, hipertensión arterial (HTA), e incluso insuficiencia cardíaca, caracterizadas en su patogenia por alteraciones vasculares de factores de rigidez arterial y disfunción endotelial³⁵.

La disbiosis por alteración de la MI, según observaciones en estudios experimentales, puede llegar a producir HTA. Este criterio fue respaldado por los resultados de las pioneras investigaciones de Honors, al evidenciar los antibióticos administrados en ratas atenúan la HTA causada por lis esteroides³⁶. Por otra parte, en ratas Wistar-Kyoto, al presentar HTA espontánea se producía reducción en la composición, uniformidad y multiplicación de la biomasa microbiana con alteración de la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* por incremento de los primeros³⁷.

Los estudios experimentales realizados por Li J et al.³⁸ y un grupo de expertos de destacados centros de investigación y universidades en China en ratones y humanos demostraron la influencia directa de la MI sobre la HTA. Entre las investigaciones realizadas, cabe de destacar los efectos del trasplante fecal de donantes humanos hipertensos a ratones libres de gérmenes (LG) que produjo aumento de la presión arterial, lo cual se interpretó era debido a la microbiota. Entre otros resultados, se reportó en la MI en humanos, marcada disminución en riqueza y diversidad, con predominio bacteriano de *Prevotella* y *Klebsiella*, con alteraciones de la propia MI sin diferencia entre los sujetos prehipertensos y los hipertensos. Estos hallazgos han sido de trascendencia sobre la contribución de la MI en la patogénesis de la HTA, incluso sobre la aparición temprana en sus alteraciones en los prehipertensos.

De igual manera, los resultados demostrativos acerca la asociación de la MI en la fisiopatología de la aterosclerosis, afección caracterizada por interrupción del revestimiento endotelial con acúmulo local de lípidos y liberación de macrófagos y otros elementos celulares del sistema inmune de la pared de las arterias han resultado de interés. Se han identificados como fuente inicial de dicha afección fenotipos procedentes de las microbiotas oral e intestinal en los sujetos estudiados³⁹. Además, en estudios en ratones libres de gérmenes (LG) fue destacada la participación de la microbiota bacteriana y micótica, como expresión de las alteraciones de disfunción vascular en la propia disfunción del endotelio, al comparar ratones convencionales con ratones LG. Estos resultados permiten evidenciar las relaciones de las alteraciones del endotelio vascular con la colonización microbiana.

Así mismo, estudios en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECA) se halló cambios característicos de la MI con significativo aumento de *Lactobacillales* (*Firmicutes*) junto con una disminución de *Bacteroidetes* (*Bacteroides* y *Prevotella*) que no se observó en cohorte comparativa de pacientes con diabetes⁴⁰. Por otra parte, Jie et al.⁴¹ observaron una mayor abundancia de enterobacterias y bacterias de procedencia de la cavidad oral e intestino en pacientes con ECA, en comparación a controles sanos.

La insuficiencia cardíaca crónica, es otra entidad en el contexto de las enfermedades cardiovasculares, que ha llamado la atención de los investigadores, al observar en reciente estudio comparativo con controles sanos, la influencia de poblaciones bacterianas y micóticas en el aumento de la permeabilidad intestinal¹⁴.

Discusión

Los resultados obtenidos acerca la vinculación de la MI con enfermedades metabólicas de alta prevalencia como, la obesidad y cardiovasculares, entre las que sobresale la hipertensión arterial y otras como, la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y la insuficiencia cardíaca crónica y autoinmunes, como la artritis reumatoidea, son exponentes demostrativos, que han puesto en evidencia el rol del desequilibrio de la comunidad bacteriana del intestino, basado en los estudios experimentales en animales y humanos, hallazgos de gran trascendencia a la luz de los conocimientos más recientes al representar nuevos retos para sus tratamientos¹⁴.

El significado de “disbiosis” referido a la condición de tener un desequilibrio en las comunidades microbianas, expresión de alteración de la MI y al demostrar su asociación con numerosas enfermedades y / o fenotipos, han sido el motivo de una gran mayoría de estudios de investigación sobre la participación del microbioma intestinal en el binomio salud-enfermedad. De hecho, la importancia de la capacidad de identificar patrones de composición específicos en la microbiota que están asociados con una mayor susceptibilidad a enfermedades crónicas es un concepto que ha resultado de mucho interés para los expertos e investigadores¹⁰.

Los aportes de la secuenciación de la población de la microbiota intestinal con los novedosos métodos de biología molecular establecidos en años recientes han mostrado de manera decisiva la composición de la estructura de los dominios bacterianos de *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, en individuos sanos y enfermedades metabólicas, los cuales contribuyen con la mayoría de la totalidad de las especies bacterianas y su proporción, es expresión de estimación relativa de la estabilidad y estado saludable de la microbiota o alteración por disbiosis.

En las dos últimas décadas, entre las publicaciones relacionadas con estudios e investigaciones con resultados demostrativos de referidos eventos de disbiosis en la MI asociados a enfermedades sistémicas, también sobresalen las comorbilidades de la obesidad, como diabetes mellitus, en especial tipo 2 y esteatosis hepática; trastornos del comportamiento mental, como las afecciones del espectro autista; diferentes enfermedades cardiometabólicas y varios tipos de cáncer. La disbiosis es expresión de microbiota alterada con pérdida de su biomasa y diversidad de la comunidad microbiana, estado de baja inflamación crónica del epitelio de la mucosa intestinal asociado a aumento de la permeabilidad intestinal, con manifiesta repercusión al desarrollo de las referidas enfermedades de elevada prevalencia.

Múltiples son los desafíos fundamentados en los resultados descritos, que abren nuevos caminos para el futuro del tratamiento de las enfermedades metabólicas asociadas a disbiosis, mediante la manipulación de la MI dañada con los llamados Probióticos de Próxima Generación, por su demostrada especificidad para determinadas enfermedades sistémicas, basado en novedoso nuevo reto bioterapéutico⁴².

Conclusiones

En el presente trabajo se ha podido establecer la estrecha relación entre el metabolismo del huésped y la MI. Se ha precisado afecciones diferentes en el huésped cursan con disbiosis, la cual a su vez responde a diversas expresiones patológicas en enfermedades metabólicas y autoinmunes en la producción de diferentes enfermedades humanas, como obesidad y comorbilidades, cardiometabólicas (hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca crónica) y autoinmunes, como la artritis reumatoidea. Se han revisado diversos estudios experimentales y en humanos recientes fundamentados en técnicas moleculares que han permitido evidenciar la composición de la MI con la salud y enfermedad y la asociación con el desequilibrio existente en la población microbiana, expresivo de como los eventos de disbiosis intervienen en la fisiopatología de dichas afecciones.

Referencias

1. Castañeda C. Microbiota intestinal. Capítulo 2. En: Microbiota intestinal humana y sus desafíos. Ed El Siglo, Quito. 2020. ISBN 978-9942-38-077-7.
2. Turnbaugh PJ, Ley R, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight T, Jeffrey I. The Human Microbiome Project. *Nature* 2007;449: 804–810.
3. Andreo P, García N, Sánchez EP. The gut microbiota and its relation to mental illnesses through the microbiota-gut-brain axis. *Rev Dis Clin Neurol* 2017;4(2):52-8.
4. Moffatt MF, Cookson WO. The lung microbiome in health and disease. *Clin Med (Lond)*. 2017;17 (6): 525-529.
5. Yang JY, Kweon MN. The gut microbiota: a key regulator of metabolic diseases. *BMB Reports*. 2016;49(10):536-41.
6. Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ, Wydau-Dematteis S. The developing gut microbiota and its consequences for health. *J Dev Orig Health Dis*. 2018;9(6): 590-597.
7. Arrumagan M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473; 174.180.
8. Castañeda C. Gut dysbiosis, *EC Gastroenterology and Digestive System* 2020;7 (3):01-04.
9. Webb CR, Koboziev I, Furr KL, Hrisham MB. Protective and pro-inflammatory roles of intestinal bacteria. *Pathophysiology*. 2016;23(2):67-80.
10. Belizario JE, Faintuch J, Garay-Malpartida. Gut Microbiome Dysbiosis and Immunometabolism: New Frontiers for Treatment of Metabolic Diseases. *Mediators of Inflammation* 2018;2037838. <https://doi.org/10.1155/2018/2037838>
11. Richard MJ, Sokol H. The gut mycobiota: insights into analysis, environmental interactions and role in gastrointestinal diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16, 331–345.
12. McCann J, Rawls J, Seed P, Armstrong S. The Intestinal Microbiome and Childhood Obesity. *Current Pediatrics Reports* 2017;5:150–155.
13. Sircana A, Framarin L, Leine N, Berrutti M, Castellino F, Parente R. et al. Altered Gut Microbiota in Type 2 Diabetes: Just a Coincidence?. *Curr Diab Rep* 2019;18(10):98.

14. Vandana UK, Barfaskar NH, Gulzar ABM, Laskar IH, Kumar D, Paul P, Pandey Pet al. Linking gut microbiota with the human diseases. *Bioinformatics* 2020;16 (2):196-208.
15. Fukut H. Role of Gut Dysbiosis in Liver Diseases: What Have We Learned So Far? *Diseases* 2019;7(4): 58.
16. Valverde-Molina J, Valverde-Fuentes J. La disbiosis microbiana como origen precoz del asma. *Rev Asma* 2018;3(2):36-45.
17. Castañeda-Guillot C. Microbiota intestinal y obesidad en la infancia. *Rev Cub Ped.* 2020;92(1), e927.
18. Castaner O, Goday A, Park Y-M, Lee S-H, Magikos F, Shioh S-A. T.E et al. The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. *Int J Endocrinol* 2018; 4095789. <https://doi.org/10.1155/2018/4095789>
19. Sun L, Ma L, Ma Y, Zhang F, Zhao C, Ni Y. Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives *Protein Cell* 2018;9(5):397-403.
20. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes* 2016;7(3):189-200.
21. Haro C, Rangel-Zuñiga OA., Alcalá-Díza JF., Gómez-Delgado F, Pérez-Martínez P, Delgado-Lista J, Camargo A. Intestinal Microbiota Is Influenced by Gender and Body Mass Index, *PLoS one* 2016;11(5), e0154090.
22. Meijnikman AS, Gerdes VE, Nieuwdorp M, Herrema H. *Endocrine Reviews* 2018;39 (2):133–153.
23. Harakeh SM, Klan I, Kumosani T, Barbour E, Almasaudi S.B., Bahjiri S.M, et al. Gut Microbiota: A Contributing Factor to Obesity. *Front Cell Infect Microbiol* 2016;30: 6:95.
24. Muscogiuri G, Cantone E, Cassarano S, Yuccinardi D, Barrea L, Savastano S, Colao A. Gut microbiota: a new path to treat obesity. *Int J Obes Suppl.* 2019;2 9(1):10-19.
25. van de Pol JAA., van de Best N, Mbakwa CA, Thijs C, Savelkoul PH, Arts C.W, et al. Gut colonization by methanogenic archaea is associated with organic dairy consumption in children. *Front Microbiol.* 2017;8: 355.
26. Lourenço TGB., Spencer SJ, Alm EJ, Colombo APV. Defining the gut microbiota in individuals with periodontal diseases: an exploratory study. *J Oral Microbiol* 2018;10(1):1487741.
27. Olsen P, Yamazaki K. Can oral bacteria affect the microbiome of the gut? *J Oral Microbiol.* 2019;11(1): 1586422.
28. Kitamoto S, Nagao, Kiatamoto H, Hein R, Schmidt TM, Kamada N. The Bacterial Connection between the Oral Cavity and the Gut Diseases *J Dent Res.* 2020; 99(9): 1021–1029.
29. Vaahtovuori J, Munukka E, Korkeamäki M, Reijo Luukkainen R, Toivanen P. Fecal microbiota in early rheumatoid arthritis *J Rheumatol.* 2008;35 :1500–0.
30. Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, Wu H, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med.* 2015;21:895–905.
31. Maeda K, Takeda K. Role of Gut Microbiota in Rheumatoid Arthritis *J Clin Med.* 2017;6(6):60.
32. Abdollahi-Roodsaz S, Joosten LAB, Koenders MI, Devesa I, Roelofs MF, et al. Stimulation of TLR2 and TLR4 differentially skews the balance of T cells in a mouse model of arthritis. *J Clin Invest* 2008;118(1):205-16.
33. Li H, He J, Jia W. The influence of gut microbiota on drug metabolism and toxicity. *Expert Opin Drug Metabol Toxicol* 2016;12(1):31-40.
34. Bodkhe R, Balakrishnan B, Taneja V. The role of microbiome in rheumatoid arthritis treatment. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019;11:1759720X19844632.
35. Tang-Wilson WH, Backhed F, Landmesser U, Hazen SL. Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(16): 2089–2105.
36. Yang T, Santiesteban M, Rodríguez V, Li E, Ashman N, Narulda-Catvajal J. Mohamadzadeh M. Gut microbiota dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension.* 2015;65:1331–40.
37. Qi YF, Kim S, Richards EM, Raizada MK, Pepine. CJ. Potential for a Unifying Hypothesis for Prevention and Treatment of Hypertension. *Circ Res* 2017;120 (11):1724-1726.
38. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G, Wu S, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome* 2017;5(1):14.
39. Sánchez-Rodríguez E, Egea-Zorrilla A, Plaza-Díaz J, Aragón-Vela J, Muñoz-Quezada S, Tercedor-Sánchez L, Abadia-Molina F. The Gut Microbiota and Its Implication in the Development of Atherosclerosis and Related Cardiovascular Diseases *Nutrients.* 2020;2(3):605.
40. Emoto T, Yamashita T, Sasaki N, Hirota Y, Hayashi T, Anna So A, Kasahara K, et al. Analysis of Gut Microbiota in Coronary Artery Disease Patients: a Possible Link between Gut Microbiota and Coronary Artery Disease-*J Atheroscler Thromb* 2016;23(8):908-21.
41. Jie Z, Xia H, Zhong, Kristiansen K. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nay Commun* 2017;8:845.
42. Lin T-Z, Shu C-C, Lai W-F, Tzeng C-M, Lai H-C, Lu C-C. Investiture of next generation probiotics on amelioration of diseases – Strains do matter- *Med Microecology* 2019;1-2: 100002.

