



## Revisión

# Importancia del microbioma en la salud humana y aplicaciones médicas

## *Importance of the microbiome in human health and medical implications*

**Andrés Zuñiga Orozco**

Docente investigador, Universidad Estatal a Distancia, San José, Costa Rica

**María Mercedes Oreamuno Rodríguez**, Licenciada en Biología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

**Thomaz Satuye Prieto de Lima**, Bachiller en Biología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

**Verónica Arias Pérez**, Licenciada en Biología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

**Keilor Rojas Jiménez**, Investigador, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

### Acceda a este artículo en siicsalud

[www.siicsalud.com/dato/experto.php/170361](http://www.siicsalud.com/dato/experto.php/170361)

Recepción: 20/5/2022 - Aprobación: 23/2/2023  
 Primera edición, [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): 1/3/2023

Enviar correspondencia a: Andrés Zuñiga Orozco, Universidad Estatal a Distancia, San José, Costa Rica  
[azunigao@uned.ac.cr](mailto:azunigao@uned.ac.cr)

+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores



[www.dx.doi.org/10.21840/siic/170361](https://www.dx.doi.org/10.21840/siic/170361)



### Abstract

Recent research has linked gut microbiota to human health in multiple ways. The evolution of lifestyles has determined a change in the composition of intestinal bacteria, as well as the implications that they exert on health. Currently, it is known that most of the bacteria present in the gastrointestinal sector belong mainly to the phylum Firmicutes and Bacteroidetes, although there are also other groups such as proteobacteria and actinobacteria. As it progresses through the gastrointestinal tract, some genera of bacteria and species predominate. The effects of the microbiota can be direct and indirect, and also depend on many factors such as the age of the person, the age group, the individual's genetics, diet, and lifestyle. In recent years, accessibility to sequencing technologies has allowed for a closer approach to the intestinal microbiota. This, added to bioinformatic tools has allowed establishing microbial relationships in terms of quantity and population structure with clinical manifestations in humans. Some of the pathologies studied that are related to intestinal microbiota are obesity, diabetes, cancer, brain-related diseases, cardiovascular diseases, and gastrointestinal diseases. A compilation of scientific information is made regarding relevant studies that describe the microbiota-human health relationship, cases where the organism is affected, as well as proposed therapeutic options and an approach to future perspectives.

**Keywords:** microbiota, precision medicine, prebiotics, probiotics, microbiome

### Resumen

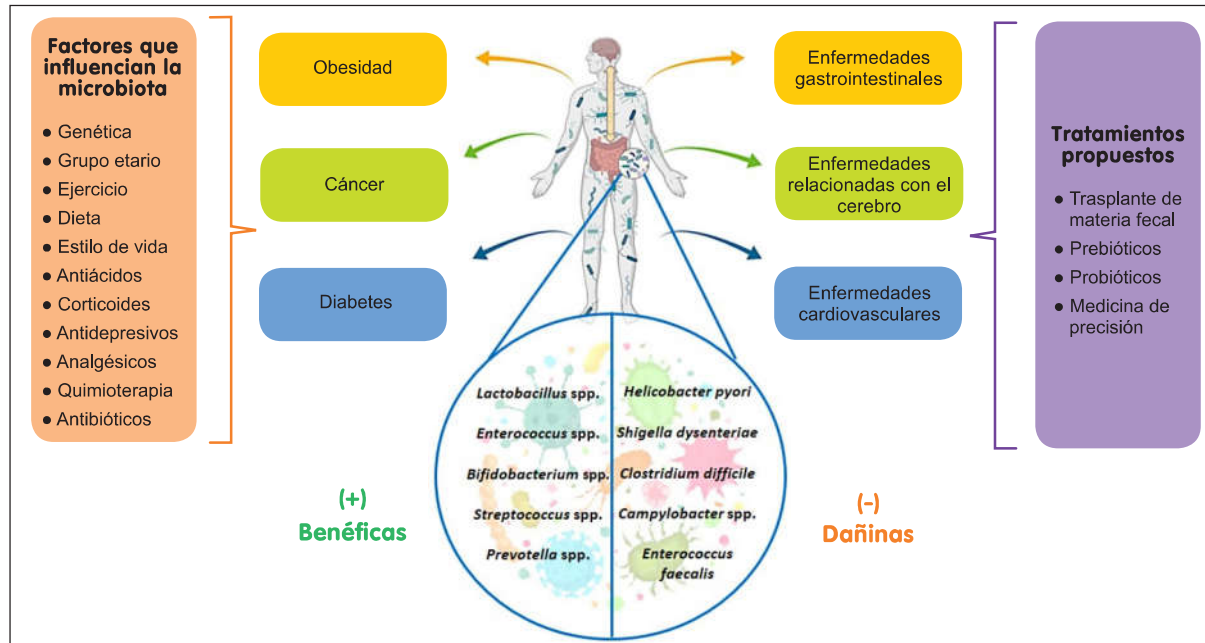
Recientes investigaciones han relacionado la microbiota intestinal con la salud humana en múltiples aspectos. La evolución de los estilos de vida ha determinado un cambio en la composición de las bacterias intestinales, así como la implicación que la comunidad de estas ejerce sobre la salud. Actualmente, se conoce que la mayoría de las bacterias presentes en el sistema gastrointestinal pertenecen principalmente a los filo Firmicutes y Bacteroidetes, aunque también se encuentran otros grupos tales como proteobacterias y actinobacterias. A medida que se avanza en el tracto gastrointestinal predominan algunos géneros de bacterias. Los efectos de la microbiota pueden ser directos e indirectos, además, dependen de muchos factores tales como la edad de la persona, el grupo etario, la genética del individuo, la dieta y el estilo de vida. Durante los últimos años, la accesibilidad a tecnologías de secuenciación ha permitido tener un acercamiento más estrecho a la microbiota intestinal. Esto, sumado a herramientas bioinformáticas, ha permitido establecer relaciones microbiales entre la cantidad y estructura poblacional y las manifestaciones clínicas en el ser humano. Algunas de las afecciones estudiadas y que tienen relación con la microbiota intestinal son: la obesidad, la diabetes, el cáncer, las enfermedades relacionadas con el cerebro, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades gastrointestinales. De acuerdo con lo mencionado, se hizo una recopilación de información de carácter científico en cuanto a estudios relevantes que describen la relación microbiota-salud humana y casos donde se observa compromiso del organismo, al mismo tiempo que se describen opciones terapéuticas propuestas y un abordaje de perspectivas futuras.

**Palabras clave:** microbiota, medicina de precisión, prebióticos, probióticos, microbioma

### Introducción

La microbiota es el conjunto de microorganismos residentes en nuestro cuerpo, los cuales pueden ser comensales, mutualistas o patógenos. Por su parte, el

término microbioma refiere a todo el hábitat, incluidos los microorganismos, sus genes y las condiciones ambientales, aunque en la práctica ambos términos se usan indistintamente.<sup>1</sup>



**Figura 1.** Relación de la microbiota con la salud humana.

Fuente: Elaboración propia.

En cada parte de nuestro organismo se encuentran ecosistemas microbianos complejos. El más complejo, diverso y numeroso es el del aparato digestivo, particularmente del tracto gastrointestinal, donde la densidad microbiana es la mayor, con un área aproximada de 400 m<sup>2</sup> de superficie, lo que constituye la segunda superficie más amplia del cuerpo después del tracto respiratorio. El tracto gastrointestinal alberga una microbiota de 10<sup>14</sup> bacterias, con una densidad de colonización creciente desde el estómago hasta el colon distal.<sup>2</sup>

Estas comunidades tienen relaciones simbióticas y mutualistas con las células humanas; son imprescindibles para el correcto funcionamiento del organismo, mantienen comunicación con el sistema inmunitario y tienen funciones homeostáticas que condicionan nuestra salud.<sup>1,2</sup> Numerosos datos científicos recientes han implicado el microbioma intestinal y su potencial metabólico con diversos estados patológicos, por tanto, se han propuesto nuevas estrategias terapéuticas para controlar y regular este ecosistema.<sup>3</sup>

El conocimiento de los microbiomas se ha ampliado tras la utilización de las técnicas moleculares de secuenciación masiva. Para determinar la composición de la microbiota se han empleado comúnmente cultivos microbiológicos, pero en la actualidad se sabe que la mayor parte de estos microorganismos no pueden ser cultivados con medios tradicionales, por lo que su detección es posible únicamente mediante secuenciación de ADN. Las técnicas moleculares han permitido identificar y asignar taxonómicamente a la mayoría de los microorganismos, sin necesidad de cultivarlos.<sup>4</sup>

Con la secuenciación masiva y el desarrollo de la metagenómica se ha avanzado en la identificación de especies y la ampliación del conocimiento en cuanto a función, simbiosis y metabolismo de la microbiota, así como sus repercusiones en la salud humana.

Actualmente, se conoce que la mayoría de las bacterias presentes en el tracto gastrointestinal humano pertenecen a los filia Firmicutes (64%) y Bacteroidetes (23%), pero también se encuentran otros grupos tales como

proteobacterias (8%) y actinobacterias (3%). Algunos otros representan entre el 1% y el 2%: Verrucomicrobia, Fusobacteria, Cyanobacteria y Spirochaeta. Las especies grampositivas agrupan a las actinobacterias y Firmicutes, mientras que las especies gramnegativas concentran a Bacteroidetes y Proteobacteria. Según cada sección del tracto gastrointestinal hay predominancia de algunas bacterias. Algunos de los géneros más abundantes incluyen *Clostridium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Enterococcus*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium* y *Bacterioides*. Conforme se avanza en el tracto digestivo disminuye el número de bacterias grampositivas y aumenta el de las gramnegativas. El tipo de dieta es importante también para entender la composición de la microbiota intestinal.<sup>5-7</sup>

La microbiota humana experimenta cambios debido a la influencia de múltiples factores, de manera similar a los que experimenta cualquier órgano desde la ontogenia hasta la muerte. Continuamente estamos expuestos a factores que pueden influir, aunque una de sus características más resaltantes es su gran resiliencia,<sup>8</sup> capaz de recuperar inmediatamente su estado natural (eubiosis). El nivel de estos cambios depende no solo de la naturaleza, la fuerza y la duración de la alteración, sino también de la composición y la estabilidad de cada microbiota, asumiendo las particularidades de cada individuo.

En algunas ocasiones, la alteración es tan fuerte que alcanza impactos profundos, lo que genera disbiosis (pérdida de microorganismos beneficiosos). La disbiosis puede producirse en días, en particular tras la ingesta de antibióticos, pero también puede ser consecuencia de otras acciones a largo plazo y fundamentalmente relacionadas con la dieta.<sup>1,9</sup>

En esta revisión de información científica se señalan las principales temáticas relacionadas con el microbioma, su relación con el metabolismo y algunas enfermedades. También, se presentan algunas áreas de estudio emergentes vinculadas con las aplicaciones médicas del microbioma.

Se realizó un análisis de estudios, tanto en inglés como en español, de microbioma, durante el lapso temporal de 1979 a 2021. Se tomó un aproximado de 75 artículos científicos encontrados en bases de datos tales como: Google Académico, Latindex, REDIB, SciELO, PubMed, Ulrich y Redalyc, entre otras. Las palabras clave utilizadas fueron: microbioma humano (*human microbiome*), dieta (*diet*), probióticos (*probiotics*), prebióticos (*prebiotics*), cáncer (*cancer*), obesidad (*obesity*). Cabe destacar que los artículos incluidos comprendían el texto completo y fueron de origen cualitativo y cuantitativo.

## Resultados

### Industrialización y cambios en la salud

De acuerdo con la información revisada, se menciona que, en poblaciones rurales, la microbiota varía muy poco, al contrario que en zonas urbanas, donde existe una pérdida de la diversidad del microbioma intestinal.<sup>10</sup> Algunas causas de la pérdida del microbioma intestinal se asocian con múltiples factores, entre los que se destaca el saneamiento, el consumo de alimentos procesados, el uso abusivo de antibióticos y un estilo de vida más sedentario.<sup>11</sup> Las alteraciones en la microbiota también tienen efecto en el sistema inmunitario, modificando su regulación y con ello la aparición de mecanismos de inflamación crónica y, posteriormente, la aparición de enfermedades no transmisibles, como accidentes cerebrovasculares, enfermedades cardíacas, anomalías crónicas en los riñones, algunos tipos de cánceres, diabetes, obesidad y demencia, por lo que todas estas afecciones pueden conducir, con el tiempo, a fomentar una crisis sanitaria.<sup>12-14</sup>

En la Figura 1 presentamos un esquema en el que se resumen los factores que influyen sobre la microbiota, las alteraciones en la salud y los tratamientos propuestos.

### Microbioma y obesidad

Según menciona el estudio de Tinahones,<sup>7</sup> en las últimas décadas se ha observado un gran incremento en la prevalencia de enfermedades metabólicas en el mundo, entre las cuales la obesidad es una de las más importantes. Factores ambientales como el incremento de la ingesta calórica y el descenso de la actividad física han sido considerados como las causas principales. Asimismo, las alteraciones en la microbiota también juegan un papel importante en la aparición de enfermedades metabólicas, relacionado con la presencia, la disminución o el aumento en la concentración de determinados grupos bacterianos (Firmicutes, Bacteroidetes, *Bacteroides*).<sup>15,16</sup> Sin embargo, se deben tomar en cuenta otros factores como la edad de la persona, la dieta, la predisposición genética, el tipo de parto, el tipo de lactancia, el estilo de vida y, claramente, la composición de la comunidad bacteriana presente en el individuo por un tiempo determinado, ya que algunas especies pueden afectar la cantidad de energía extraída de los alimentos y con ello la deposición de grasa corporal.<sup>17-19</sup>

Entre los tipos de bacterias que aumentan la obesidad en presencia de inulina se pueden mencionar a *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides intestinalis*, *Bacteroides vulgatus* y *Propionibacterium*,<sup>20</sup> mientras el aumento de otras bacterias, como *Roseburia hominis*, produce constipación en presencia de inulina.<sup>21</sup> En los estudios realizados por Nadal *et al.*<sup>22</sup> y Santacruz *et al.*<sup>23</sup> se menciona que, en adolescentes obesos sometidos a dietas para reducir de peso, se encontró una reducción en las especies *Clostridium histolyticum*, *Clostridium litu-*

*seburnense* y *Eubacterium rectale*, mientras que los géneros *Bacteroides*, *Prevotella* y *Lactobacillus* aumentaron.<sup>24</sup>

Tinahones<sup>7</sup> propone cinco formas en las que la microbiota intestinal puede incrementar la obesidad:

El cambio en la microbiota puede favorecer la presencia de bacterias que digieren energía de polisacáridos indigeribles, por tanto, el metabolismo estaría absorbiendo más energía calórica de lo normal. Muchas bacterias del grupo Firmicutes ocasionan este efecto.

La generación de metabolitos activos, como ácidos grasos de cadena corta (SCFA, por su sigla en inglés) o ácidos biliares, implicados en efectos antiinflamatorios y de regulación del metabolismo hidrocarbonado-lipídico.

El incremento del sistema endocannabinoide con su importante papel en la homeostasis energética mediante la regulación del apetito y la motilidad intestinal.

La disminución de la expresión génica intestinal del factor adiposo inducido por el ayuno (FIAP, *fat-induced adipocyte factor*), encargado de inhibir la actividad de la lipoproteína lipasa en relación con el almacenamiento hepático y adiposo de grasas.

La modulación intestinal derivada de la secreción de péptidos (péptido similar al glucagón tipo 1 y tipo 2 [GLP-1 y GLP-2], péptido intestinal YY, entre otros).

En adultos mayores y personas que tienen sobrepeso, la cantidad de Firmicutes aumenta en relación con Bacteroidetes. Para el caso de personas con obesidad, la microbiota cambia hacia un estado "obesogénico" donde se favorecen Firmicutes. Firmicutes se destaca por una elevada capacidad extractiva de energía de los residuos no absorbibles de la dieta, lo que resulta en una liberación mayor de energía nutricional; estas cantidades incrementadas de energía son puestas a disposición de las células de la periferia, y contribuyen a agravar un desequilibrio energético crónicamente presente.<sup>17</sup> La importancia de la microbiota en mamíferos obesos llega a tal punto de influencia que, incluso, al trasplantarla a animales con intestino previamente esterilizado, induce obesidad, lo cual demuestra que la microbiota intestinal puede afectar la cantidad de energía extraída de los alimentos y con ello la deposición de grasa corporal.<sup>18</sup>

De acuerdo con la información indagada, logramos identificar que existe una cantidad considerable de investigaciones relacionadas con la obesidad y la microbiota, incluso con modelos animales, como los intestinos de ratas y cerdos, en las que se obtienen resultados similares. Así, se puede concluir que, en efecto, la microbiota modifica el metabolismo en diferentes rutas y puede inducir obesidad.<sup>25-28</sup> En ocasiones, esta respuesta puede promover la aparición de un conjunto de manifestaciones patológicas como resistencia a la insulina, diabetes, aterosclerosis y enfermedad de hígado graso no alcohólico.<sup>29</sup>

### Microbiota y diabetes

Algunos autores han considerado la microbiota intestinal como un "órgano nuevo" que se asocia con distintos sistemas del cuerpo, como los sistemas inmunitario, nervioso y digestivo, y que ha logrado modificar las funciones metabólicas de forma positiva o negativa en el organismo.<sup>30,31</sup> Algunos de los efectos negativos es el surgimiento de afecciones metabólicas, como la diabetes tipo 2, que es una de las enfermedades endocrinas más prevalentes en la humanidad, lo que la convierte en un trastorno complejo, ya que también está muy influenciada por agentes genéticos y ambientales, así como por modificaciones en la microbiota intestinal.<sup>32</sup> Se ha infor-

mado que en los pacientes con diabetes tipo 2 existe un predominio de las especies de Bacteroidetes, que son bacterias gramnegativas, y una disminución pronunciada de Firmicutes; también se han demostrado niveles altos de *Lactobacillus* spp. y *Clostridium* spp.<sup>33</sup>

### Microbiota y enfermedades mentales

En muchos estudios se ha demostrado una relación clara entre la composición de la microbiota y la presencia de cambios en los mecanismos moduladores de la comunicación entre neuronas.<sup>34</sup> Para estudiar más a fondo cómo se fundamenta esta relación, se ha propuesto un eje funcional: microbiota-intestino-cerebro,<sup>35</sup> y es precisamente cuando se da un desequilibrio en este eje que se presentan ciertas enfermedades, como la presencia de ansiedad generalizada y de episodios depresivos.<sup>36</sup> Por otra parte, en el caso del trastorno autista se han detectado niveles altos de lipopolisacáridos producidos por citoquinas neuromoduladoras alteradas por una respuesta inmune desproporcionada causada por una permeabilidad intestinal muy alta, en comparación con individuos sin trastorno autista.<sup>37</sup> Las pruebas preliminares de trasplante fecal en estos individuos afectados han dado señales muy positivas. Estos estudios han permitido clasificar este trastorno como una posible disbiosis en la que el microbioma juega un papel preponderante.<sup>38</sup>

### Microbiota y cáncer

Trastornos como el cáncer también han sido blanco de estudio en el contexto del microbioma, ya que existen los llamados "oncomicrobios", los cuales son microorganismos que pueden estar involucrados en la activación de carcinogénesis de ciertos tejidos. Es bastante conocido el papel de ciertos virus, tales como el papilomavirus (HPV) en la aparición de cáncer; sin embargo, también existen ciertas pruebas de microorganismos que pueden causar desequilibrios similares a los causados por agentes virales.<sup>39</sup> El papel de estos en procesos de carcinogénesis se ha estudiado, principalmente, en la alteración del balance en la proliferación celular, el desequilibrio a nivel inmunológico y en el suministro de medicamentos a personas afectadas.<sup>40</sup>

### Opciones terapéuticas

La asociación íntima entre el organismo humano y los microorganismos tiene repercusiones muy profundas en la salud humana y hay abundante información que relaciona varios padecimientos o condiciones de salud con procesos directa e indirectamente vinculados con la microbiota.<sup>41</sup> Se ha recomendado el uso de prebióticos y probióticos como medios para potenciar características deseables en la microbiota humana.<sup>42,43</sup> También existen los simbióticos, que son productos que contienen tanto probióticos como prebióticos.<sup>44</sup> También se cuenta con el trasplante de microbiota fecal (TMF), que constituye un trasplante de componentes de heces de un individuo sano a un paciente para el tratamiento de enfermedades específicas.<sup>45</sup>

### Alimentación

Este es un factor crucial en la composición de la microbiota intestinal, en el que se ha visto que la microbiota de poblaciones occidentales es reducida en comparación con poblaciones con estilos de vida más tradicionales. Se ha descubierto que existen carbohidratos accesibles a la microbiota (MAC, por su sigla en inglés) en alimentos ricos en fibra dietaria y que esto tiene un papel crucial en la

incidencia de ecosistemas microbianos.<sup>46,47</sup> Para recuperar la microbiota se requiere no solo incorporar MAC, sino suministrar aquellos grupos de microorganismos que se perdieron. En Occidente, la pérdida de diversidad en la microbiota aumenta con el pasar de las generaciones.<sup>47,48</sup> Existen estudios en los que se observa una correlación positiva entre una alimentación saludable variada y la diversidad de la microbiota.<sup>49</sup>

### Prebióticos

Los prebióticos son sustancias alimenticias que consisten principalmente en polisacáridos (diferentes al almidón) y oligosacáridos poco digeridos por enzimas humanas, y nutren a organismos que viven en el intestino y que son beneficiosos para la salud. Los prebióticos actuales están predominantemente basados en carbohidratos, pero hay otras sustancias como los ácidos grasos poliinsaturados y los polifenoles que pueden ejercer ese efecto.<sup>50</sup> Muchos prebióticos ya se utilizan como ingredientes en las comidas. Además, algunos pueden participar en la modulación de factores de crecimiento neural.<sup>51</sup> También existe evidencia experimental que sugiere que la suplementación con prebióticos es efectiva contra la demencia y la enfermedad de Alzheimer.<sup>52,53</sup> Los prebióticos más conocidos son la oligofruktosa, la inulina, la lactulosa, los oligosacáridos de la leche materna y los galactooligosacáridos.

Se han propuesto algunos mecanismos por medio de los cuales los prebióticos pueden tener efectos favorables en la salud humana:<sup>54</sup>

1. Promueven la defensa contra patógenos al facilitar la producción de ácidos grasos por bacterias benéficas y, al reducir el pH luminal, se inhibe el crecimiento de patógenos.
2. Participan en la modulación inmunitaria al reducir las respuestas de las células T *helper* tipo 2 y con esto afectar la alergia.
3. Aumentan la absorción mineral al incrementar la producción de SCFA y reducir el pH; esto aumenta la solubilidad del calcio y con ello su absorción.
4. Tienen efectos metabólicos ya que benefician la homeostasis de la glucosa, la inflamación y el perfil de lípidos en los seres humanos.
5. Cuentan con efectos en la saciedad debido a que los SCFA producidos por fermentación pueden influir en las vías de la lipólisis. Además, regulan el apetito por varios mecanismos.

### Probióticos

Los organismos probióticos actúan bajo varios mecanismos, entre ellos, su adhesión a la luz intestinal, su competencia con patógenos por nutrientes y su unión a receptores, la fortificación de la barrera de mucosa, la producción de bacterioquinas, la modulación de la cinética celular, la estimulación de la respuesta inmune del hospedero, tanto innata como adaptativa, y la producción de moléculas señalizadoras vía sistema nervioso central (SNC).<sup>55</sup> Algunos probióticos ya están disponibles a nivel comercial, entre ellos *Lactobacillus*, *Streptococcus*, algunas especies de *Saccharomyces* y *Bifidobacterium*.<sup>42</sup> En varios estudios, la ingesta oral de *Lactobacillus* spp., *Escherichia coli* y *Bifidobacterium* spp. ha probado ser beneficiosa para el tratamiento de ciertas enfermedades.<sup>41</sup>

Los probióticos son capaces de ayudar a prevenir las enfermedades cardiovasculares al regular el metabolismo de los lípidos. Individuos tratados con probióticos han presentado reducciones importantes en el colesterol total



**Figura 2.** Áreas de investigación emergentes aplicadas al estudio de microbiomas. Algunas áreas de conocimiento, ingeniería y tecnología con potencial para aplicaciones en el estudio de microbiomas en la medicina.

Fuente: Elaboración propia.

y el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDL).<sup>56</sup> También existe información convincente que señala que los probióticos alivian los síntomas de la depresión, aunque se sugiere realizar más estudios al respecto.<sup>57</sup>

Algunas investigaciones de infecciones por *Clostridium difficile* (ICD) han mostrado disbiosis caracterizada por la desaparición de Bacteroidetes, una alta reducción de Firmicutes y un incremento masivo en la abundancia de Proteobacteria.<sup>58</sup> El tratamiento con TMF aumenta la abundancia de familias de Bacteroidaceae, Rikenellaceae y Porphyromonadaceae bajo Bacteroidetes y Ruminococcaceae; además, reduce las poblaciones de Proteobacteria. El TMF también permite restaurar la composición normal de ácidos biliares en el colon, y este proceso es central en la cura y prevención de la ICD.<sup>59</sup>

Se han descrito diversos mecanismos por los cuales los probióticos pueden beneficiar la salud del organismo:

1. Modulación de las funciones inmunitarias humorales mediadas por células al aumentar la actividad de las células *natural killer* y la actividad fagocítica.

2. Producción de ácidos orgánicos en especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* que producen ácidos acético y láctico; disminuyen el pH luminal y evitan el crecimiento de patógenos.

3. Interacción con la microbiota del intestino al interactuar con la microbiota y competir por nutrientes, mantener relaciones antagónicas y favorecer su estabilidad.

4. Interacciones probiótico-hospedero entre las cepas probióticas y los tejidos del hospedero, en particular con las macromoléculas de la superficie celular.

5. Mejoras en las funciones de barrera: bacterias como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* incrementan la expresión de proteínas de unión estrecha; además, aumentan la expresión de genes secretores de mucosidad y así evitan la unión de patógenos a células epiteliales.

6. Síntesis de moléculas pequeñas con efectos locales y no locales por la producción de moléculas pequeñas que afectan al hospedero y su microbiota.

7. Producción de enzimas y sales biliares que pueden mejorar la digestión de lactosa y el perfil de lípidos de la sangre en el organismo humano.

### Trasplante de microbiota fecal

El trasplante de la comunidad microbiana es una estrategia para el tratamiento de algunas infecciones. Ya es un tratamiento bien establecido para atender ICD y se espera que sus alcances se expandan.<sup>45</sup> Kassam *et al.*<sup>60</sup> informaron el trasplante fecal de donadores saludables a sujetos enfermos, y observaron una mejora hasta de un 90% de las infecciones. En otros estudios, el trasplante de donadores sanos ha permitido erradicar la ICD y ha reducido de forma significativa los genes de resistencia a antibióticos en la microbiota fecal.<sup>61</sup> Actualmente se utiliza de forma experimental para tratar afecciones como constipación, colitis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de fatiga crónica, esclerosis múltiple y enfermedad de Parkinson.<sup>62</sup> También se plantea que esta terapia de trasplante fecal podría tener potencial para el tratamiento del asma.<sup>63</sup>

### Perspectivas a futuro e investigaciones emergentes

En la Figura 2 se mencionan las áreas de investigación emergentes que pueden aplicarse al estudio de microbiomas en el ámbito de la medicina.

### Avances en multiómica

Los avances recientes permiten integrar varias de las ómicas para caracterizar el organismo humano con diversas perspectivas integradoras; estas ómicas incluyen genómica, metabolómica, microbiomas, viomas, proteomas y exposomas, entre otras. Al considerar estas diferentes áreas de forma combinada, se pueden abordar problemas sistémicos, aun cuando los mecanismos no se han dilucidado totalmente.<sup>64</sup> Se espera que los avances en las tecnologías de secuenciación permitan análisis más económicos y con esto recomendaciones terapéuticas más personalizadas.<sup>65</sup> Dentro de esta área se encuentra la rama de la farmacomiobiómica, que estudia el papel del microbioma en la modulación de las respuestas a fármacos y sus efectos terapéuticos.<sup>66</sup> Los estudios farmacomiobiómicos, junto con otras áreas de las ómicas, apuntan a dilucidar interacciones tipo microbioma-fármacos, de

manera tal que se puedan desarrollar más las estrategias de medicina personalizada.<sup>67</sup>

### **Probióticos de nueva generación y biología sintética**

Recientemente ha crecido con rapidez la industria dedicada a los probióticos o a especies microbianas beneficiosas para la salud. Dada la importancia que tiene el microbioma intestinal en la salud humana, se ha visto como un objetivo potencial para la aplicación terapéutica de la biología sintética.<sup>68</sup> Existe una necesidad importante en el desarrollo de probióticos diseñados específicamente para percibir y, a partir de ello, responder a estímulos ambientales basados en condiciones individuales internas.<sup>69</sup> El uso de bacterias diseñadas sintéticamente para la producción de probióticos ha sido exitoso para tratar varias enfermedades en modelos con animales.<sup>68,70</sup> A futuro, se piensan diseñar cada vez más tratamientos para enfermedades complejas y multifacéticas relacionadas con disbiosis intestinales.<sup>68</sup>

### **Inteligencia artificial y machine learning**

El uso de inteligencia artificial permite analizar grandes cantidades de información de forma más ágil. Se plantea también el posible uso de herramientas como *machine learning* (ML) para el desarrollo de terapias basadas en microbiomas, así como para descubrir cómo diseñar y caracterizar las estrategias médicas asociadas con microbiomas.<sup>71</sup> Con ML se facilita el diseño de terapias y también la predicción de interacciones entre los fármacos y el microbioma.<sup>72</sup> Los algoritmos pueden facilitar el diagnóstico de enfermedades, el desarrollo de fármacos, los planes de tratamientos personalizados y la predicción de respuestas de salud.<sup>71,73,74</sup>

### **Nanotecnología**

Existen grandes oportunidades de crear estrategias innovadoras que combinen los microbiomas con la nanotecnología para atender padecimientos como el cáncer. También existe una gran cantidad de herramientas que dispone el área de la nanotecnología que podría ser aplicada para la intervención en el microbioma, como la creación de recubrimientos hidrofílicos, el control de la liberación de fármacos en cápsulas, la modificación de superficies y las propiedades físicas de sustancias, entre otras.<sup>75</sup> Relacionado con esta área, la impresión en 3D podría servir para diseñar tratamientos personalizados, como la impresión de tabletas farmacéuticas.<sup>76</sup>

### **Terapia con bacteriófagos**

La terapia con bacteriófagos también se presenta como una posibilidad para lidiar con bacterias patógenas ya que, en ella, se pueden usar virus para infectar alguna bacteria que pueda ser peligrosa.<sup>41</sup> Se espera que el uso de fagos modificados pueda ser una terapia para enfermedades asociadas con la microbiota.<sup>41</sup> Un reto importante de la fagoterapia es entender mejor la taxonomía de estos virus dentro de la "materia oscura" biológica, es decir, aquellos entes bióticos que no se conocen, y alcanzar estudios más descriptivos que permitan comprender de forma clara la

biología de los fagos y su impacto en comunidades ecológicas complejas como el microbioma humano.<sup>77</sup>

### **Desafíos**

Se espera que para el futuro se requiera aumentar la capacidad de biosíntesis de las especies comunes de probióticos, por lo cual se incrementaría la versatilidad de terapias que pueden disponer de estas especies como mecanismo de distribución de fármacos.<sup>78</sup> También se espera reunir cada vez de forma más integral los aportes y las perspectivas de la química, la farmacia, la biología, la bioinformática, la nutrición, la medicina y otras áreas afines para construir abordajes cada vez más especializados en la medicina de precisión, y tratamientos y diagnósticos clínicos más especializados.

Conforme avanzan los sistemas terapéuticos más complejos, se deben considerar temas de seguridad y estabilidad a largo plazo como el riesgo de transferencia horizontal de genes, además del riesgo de introducir organismos nuevos que sean más difíciles de remover eventualmente.<sup>68</sup> Es importante desarrollar mecanismos que permitan la lisis y destrucción de las bacterias diseñadas para garantizar la seguridad de los pacientes y evitar posibles efectos adversos. Existen aún riesgos y márgenes que deben ser contemplados para diseñar constructos genéticos más robustos y menos susceptibles a errores. Es medular contar con más mecanismos que sirvan para la desactivación de los sistemas de probióticos cuando sea necesario.<sup>68</sup>

Para el uso de biología sintética en abordajes terapéuticos y de diagnóstico de cuadros clínicos asociados con la microbiota, es importante considerar que las enfermedades muchas veces son complejas y no dependen de un único compuesto. Por ello, los probióticos que se utilicen para diagnóstico especialmente, deberían contar con una gran versatilidad que permita ayudar a evaluar diferentes parámetros de manera simultánea.

### **Conclusiones**

Los estudios del microbioma pronto serán parte fundamental en el área médica. Al mismo tiempo, los avances en tecnologías de secuenciación y biología sintética y las aplicaciones de inteligencia artificial en el procesamiento de datos permiten nuevos abordajes en diagnósticos, tratamientos y análisis clínicos de diversas enfermedades. Existe una gran cantidad de evidencia que asocia las características de los microbiomas y sus posibles interacciones con la salud humana, ciertas enfermedades y el procesamiento de fármacos, entre otras.

Aún es un reto diseñar tratamientos y métodos de diagnóstico que sean seguros y confiables. Sería importante estudiar con más detalles los efectos de otro tipo de organismos en el microbioma, como hongos, virus, arqueas y protozoarios. En el área de modificación genética de probióticos será necesario desarrollar mecanismos que prevengan posibles fallas o proliferaciones excesivas de microorganismos introducidos. Sin embargo, lo más probable es que, con el tiempo, estos sistemas sintéticos se logren perfeccionar para atender las necesidades y cumplir con los estándares clínicos y las normas de calidad.

## Bibliografía

1. del Campo-Moreno R, Alarcón-Cavero T, D'Auria G, Delgado-Palacio S, Ferrer-Martínez M. Microbiota en la salud humana: técnicas de caracterización y transferencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 36(4):241-245, 2018.
2. Alarcón P, González M, Castro É. Rol de la microbiota gastrointestinal en la regulación de la respuesta inmune. *Rev Med Chil* 144(7):910-916, 2016.
3. Bull MJ, Plummer NT. Part 1: The human gut microbiome in health and disease. *Integr Med* 13:17-22, 2014.
4. Logares R, Sunagawa S, Salazar G, Cornejo-Castillo FM, Ferrera I, Sarmiento H, et al. Metagenomic 16S rDNA Illumina tags are a powerful alternative to amplicon sequencing to explore diversity and structure of microbial communities. *Environ Microbiol* 16(9):2659-2671, 2014.
5. Ochoa C. La biota intestinal, el metabolismo energético y la diabetes mellitus. *Rev Cubana Aliment Nutr* 23(1):113-129, 2013.
6. Hansen MEB, Rubel MA, Bailey AG, Ranciaro A, Thompson SR, Campbell MC, et al. Population structure of human gut bacteria in a diverse cohort from rural Tanzania and Botswana. *Genome Biol* 20(1):1-21, 2019.
7. Tinahones F. La importancia de la microbiota en la obesidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 8(1):16-20, 2017.
8. Greenhalgh K, Meyer KM, Aagaard KM, Wilmes P. The human gut microbiome in health: establishment and resilience of microbiota over a lifetime. *Environ Microbiol* 18(7):2103-2116, 2016.
9. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan J, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 486(7402):222-227, 2012.
10. Wibowo MC, Yang Z, Borry M, Hübner A, Huang KD, Tierney BT, et al. Reconstruction of ancient microbial genomes from the human gut. *Nature* 594(7862):234-239, 2021.
11. Groussin M, Poyet M, Sistiaga A, Kearney SM, Moniz K, Noel M, et al. Elevated rates of horizontal gene transfer in the industrialized human microbiome. *Cell* 184(8):2053-2067, 2021.
12. Forster SC, Kumar N, Anonye BO, Almeida A, Viciani E, Stares MD, et al. A human gut bacterial genome and culture collection for improved metagenomic analyses. *Nat Biotechnol* 37(2):186-192, 2019.
13. Sonnenburg JL, Sonnenburg ED. Vulnerability of the industrialized microbiota. *Science* 366(6464):eaaw9255, 2019.
14. Groussin M, Poyet M, Sistiaga A, Kearney SM, Moniz K, Noel M, et al. Industrialization is associated with elevated rates of horizontal gene transfer in the human microbiome. *Cell* 184(8):2053-2067, 2021.
15. Andersson AF, Lindberg M, Jakobsson H, Bäckhed F, Nyrén P, Engstrand L. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *PLoS One* 3(7):1-8, 2008.
16. Jang EJ, Park SW, Park JS, Park SJ, Hahm KB, Paik SY, et al. The influence of the eradication of *Helicobacter pylori* on gastric ghrelin, appetite, and body mass index in patients with peptic ulcer disease. *J Gastroenterol Hepatol (Aust.)*:S278-S285, 2008.
17. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 124(4):837-848, 2006.
18. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444(7122):1027-1031, 2006.
19. Klindworth A, Pruesse E, Schweer T, Peplies J, Quast C, Horn M, et al. Evaluation of general 16S ribosomal RNA gene PCR primers for classical and next-generation sequencing-based diversity studies. *Nucleic Acids Res* 41(1):1-11, 2013.
20. Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, Fuentes S, Puylaert PGB, Neyrinck AM, et al. Insight into the probiotic concept: Lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut* 62(8):1112-1121, 2013.
21. Chu JR, Kang SY, Kim SE, Lee SJ, Lee YC, Sung MK. Probiotic UG1601 mitigates constipation-related events in association with gut microbiota: A randomized placebo-controlled intervention study. *World J Gastroenterol* 25(40):6129-6144, 2019.
22. Nadal I, Santacruz A, Marcos A, Warnberg J. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int J Obes* 33(7):758-767, 2009.
23. Santacruz A, Collado MC, Azcona C. Weight loss influences gut microbial composition in 26 overweight adolescents. *Obesity* 23(1):1-10, 2009.
24. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenkov T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 457(7228):480-484, 2009.
25. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 291(5505):881-884, 2001.
26. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 101(44):15718-15723, 2004.
27. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(3):979-984, 2007.
28. Sanz Y, Santacruz A, Dalmau J. Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad y las alteraciones del metabolismo. *Acta Pediatr Esp* 67(9):437-442, 2009.
29. Mukherjee A, Lordan C, Ross RP, Cotter PD. Gut microbes from the phylogenetically diverse genus *Eubacterium* and their various contributions to gut health. *Gut Microbes* 12(1):e1802866, 2020.
30. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: An evolving relationship. *Gut* 63(9):1513-1521, 2014.
31. Blandino G, Inturri R, Lazzara F, di Rosa M, Malaguarnera L. Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 42(5):303-315, 2016.
32. Wang J, Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 490(7418):55-60, 2012.
33. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FWJ, Nielsen DS, Andreassen AS, Pedersen BK, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One* 5(2):e9085, 2010.
34. Van Ameringen M, Turna J, Patterson B, Pipe A, Mao RQ, Anglin R, et al. The gut microbiome in psychiatry: A primer for clinicians. *Depress Anxiety* 36(11):1004-1025, 2019.
35. Sherwin E, Dinan TG, Cryan JF. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. *Ann N Y Acad Sci* 1420(1):5-25, 2018.
36. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil* 23(3):255-264, 2011.
37. Esnafoglu E, Cırnık S, Ayyıldız SN, Erdil A, Ertürk EY, Dağlı A, Noyan T. Increased serum zonulin levels as an intestinal permeability marker in autistic subjects. *J Pediatr* 188:240-244, 2017.
38. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, et al. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: An open-label study. *Microbiome* 5(1):1-16, 2017.
39. Sears CL, Garrett WS. Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell Host Microbe* 15(3):317-328, 2014.
40. Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science* 348(6230):80-86, 2015.

41. Mimeo M, Citorik RJ, Lu TK. Microbiome therapeutics - Advances and challenges. *Adv Drug Deliv Rev* 105:44-54, 2016.
42. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *CMLS* 76(3):473-493, 2019.
43. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 11(8):506-514, 2014.
44. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. World gastroenterology organisation global guidelines: Probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol* 46(6):468-481, 2012.
45. Aldrich AM, Argo T, Koehler TJ, Olivero R. Analysis of treatment outcomes for recurrent *Clostridium difficile* infections and fecal microbiota transplantation in a pediatric hospital. *Pediatr Infect Dis J* 38(1):32-36, 2019.
46. Sonnenburg ED, Sonnenburg JL. Starving our microbial self: The deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates. *Cell Metab* 20(5):779-789, 2014.
47. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature* 529(7585):212-215, 2016.
48. Schnorr SL, Candela M, Rampelli S, Centanni M, Consolandi C, Basaglia G, et al. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat Commun* 5(1):1-12, 2014.
49. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 488(7410):178-184, 2012.
50. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14:1-12, 2017.
51. Savnac HM, Corona G, Mills H, Chen L, Spencer JPE, Tzortzis G, et al. Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-d-aspartate receptor subunits and d-serine. *Neurochem Int* 63(8):756-764, 2013.
52. Messaoudi M, Rozan P, Nejd A, Hidalgo S, Desor D. Behavioural and cognitive effects of oligofructose-enriched inulin in rats. *Br J Nutr* 93(S1):S27-S30, 2005.
53. Waworuntu R, Hain H, Chang Q, Thiede L, Hanania T, Berg B. Dietary prebiotics improve memory and social interactions while reducing anxiety when provided early in life to normally developing rodents (637.5). *FASEB J* 28(637.5), 2014.
54. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, Gibson GR, Rastall RA. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 16(10):605-616, 2019.
55. Sassone-Corsi M, Raffatellu M. No vacancy: How beneficial microbes cooperate with immunity to provide colonization resistance to pathogens. *J Immunol* 194(9):4081-4087, 2015.
56. Cho YA, Kim J. Effect of probiotics on blood lipid concentrations: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 94(43):e1714, 2015.
57. Wallace CJK, Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: A systematic review. *Ann. Gen. Psychiatry* 16(1):1-10, 2017.
58. Weingarden AR, Chen C, Zhang N, Graiziger CT, Dosa PI, Steer CJ, et al. Ursodeoxycholic acid inhibits *clostridium difficile* spore germination and vegetative growth, and prevents the recurrence of ileal pouchitis associated with the infection. *J Clin Gastroenterol* 50(8):624-630, 2016.
59. Weingarden AR, Chen C, Bobr A, Yao D, Lu Y, Nelson VM, et al. Microbiota transplantation restores normal fecal bile acid composition in recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 306(4):G310-G319, 2014.
60. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for *clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 108(4):500-508, 2013.
61. Millan B, Park H, Hotte N, Mathieu O, Burguiere P, Tompkins TA, et al. Fecal microbial transplants reduce antibiotic-resistant genes in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 62(12):1479-1486, 2016.
62. Rossen NG, MacDonald JK, de Vries EM, D'Haens GR, de Vos WM, Zoetendal EG, et al. Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: A systematic review. *World J Gastroenterol* 21(17):5359-5371, 2015.
63. Kang Y, Cai Y. Future prospect of faecal microbiota transplantation as a potential therapy in asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 46(3):307-309, 2018.
64. Vázquez-Baeza Y, Callewaert C, Debelius J, Hyde E, Marotz C, Morton JT, et al. Impacts of the Human Gut Microbiome on Therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 58(1):253-270, 2018.
65. Desrosiers M, Pereira Valera FC. Brave New (Microbial) World: implications for nasal and sinus disorders. *Braz J Otorhinolaryngol* 85:675-677, 2019.
66. Aziz RK, Saad R, Rizkallah MR. Pharmacomicrobiomics or how bugs modulate drugs: an educational initiative to explore the effects of human microbiome on drugs. *BMC Bioinformatics* 12(7):1-2, 2011.
67. Sharma A, Buschmann MM, Gilbert JA. Pharmacomicrobiomics: The Holy Grail to variability in drug response? *Clin Pharmacol Ther* 106(2):317-328, 2019.
68. Dou J, Bennett MR. Synthetic biology and the gut microbiome. *Biotechnol J* 13(5):1700159, 2018.
69. Ruder WC, Lu T, Collins JJ. Synthetic biology moving into the clinic. *Science* 333(6047):1248-1252, 2011.
70. Zhou Z, Chen X, Sheng H, Shen X, Sun X, Yan Y, et al. Engineering probiotics as living diagnostics and therapeutics for improving human health. *Microb Cell Fact* 19(1):1-12, 2020.
71. McCoubrey LE, Elbadawi M, Orlu M, Gaisford S, Basit AW. Harnessing machine learning for development of microbiome therapeutics. *Gut microbe* 13(1):e1872323, 2021.
72. Singhal A, Roy D, Mittal S, Dhar J, Singh A. A New Computational Approach to Identify Essential Genes in Bacterial Organisms Using Machine Learning. In: N Verma, A Ghosh (eds) *Computational Intelligence: Theories, Applications and Future Directions - Advances in Intelligent Systems and Computing*. Springer, Singapore; pp. 67-79; 2019.
73. Khaledi A, Weimann A, Schniederjans M, Asgari E, Kuo T, Oliver A, et al. Predicting antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* with machine learning? enabled molecular diagnostics. *EMBO Mol Med* 12(3):e10264, 2020.
74. Lee MW, de Anda J, Kroll C, Bieniossek C, Bradley K, Amrein KE, et al. How do cyclic antibiotics with activity against Gram-negative bacteria permeate membranes? A machine learning informed experimental study. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 1862(8):183302, 2020.
75. Song W, Anselmo AC, Huang L. Nanotechnology intervention of the microbiome for cancer therapy. *Nat Nanotechnol* 14(12):1093-1103, 2019.
76. Capel AJ, Rimington RP, Lewis MP, Christie SDR. 3D printing for chemical, pharmaceutical and biological applications. *Nat Rev Chem* 2(12):422-436, 2018.
77. Federici S, Nobs SP, Elinav E. Phages and their potential to modulate the microbiome and immunity. *Cell Mol Immunol* 18(4):889-904, 2021.
78. Claesen J, Fischbach MA. Synthetic microbes as drug delivery systems. *ACS Synth Biol* 4(4):358-364, 2015.