

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGIA



TÍTULO:

“Análisis las variantes y la alteración en la composición de la microbiota intestinal que pueden ser un factor de riesgo en el desequilibrio del sistema inmunitario y el desarrollo de enfermedades en población pediátrica y adulta para generar recomendaciones de acerca de su posible abordaje preventivo en el contexto médico costarricense”

Nombre del estudiante:

Elena Arce Herrera

Tutor profesional:

Dr. Giancarlo Jiménez Alfaro.

Año 2023

Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía

IV. TABLA DE CONTENIDOS

CAPÍTULO I –INTRODUCCIÓN	15
1.1 Introducción	16
1.2 Planteamiento del problema	18
1.3 Objetivos	19
1.3.1 Objetivo General	19
1.3.2 Objetivos Específicos	20
1.4 Justificación	20
1.5 Antecedentes	25
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO	30
2. Marco teórico	31
2.1 Microbiota intestinal	31
2.1.1 Funciones de la microbiota intestinal	38
2.1.2 Factores que afectan la microbiota intestinal	41
2.1.3 Enfermedades relacionadas con la microbiota intestinal	44
2.2 Sistema inmunológico y microbiota intestinal	46
2.2.1 Sistema inmune intestinal	48
2.3 Principales enfermedades relacionadas con las alteraciones en la microbiota intestinal	53

2.3.1 Microbioma y enfermedades gastrointestinales	53
2.3.2 Enfermedad inflamatoria intestinal	54
2.3.3 Enfermedad celíaca	57
2.3.4 Diarrea aguda	58
2.3.5 Obesidad	60
2.3.6 Diabetes mellitus tipo 2	61
CAPITULO III – MARCO METODOLÓGICO	72
3.1 Tipo de investigación	73
3.2 Fuentes de información	77
3.3 Criterios de búsqueda	78
3.4 Criterios de inclusión y exclusión	79
3.5 Análisis de la información	80
3.6 Clasificación de la información según niveles de evidencia	82
3.7 Variables de investigación	83
CAPITULO IV– ANALISIS DE LOS RESULTADOS	85
4.1 Sistematización de los estudios analizados	86
4.2 Las principales características de la microbiota intestinal	101
4.3 Principales variantes y alteraciones en la composición de la microbiota intestinal que pueden ser consideradas factores de riesgo	103
4.4 Principales enfermedades relacionadas con las alteraciones en la microbiota intestinal	109

4.5 Abordaje preventivo de pacientes con alteraciones de la microbiota intestinal	112
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	119
5.1 Conclusiones	120
5.2 Recomendaciones	125
CAPITULO VII – REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	130
CAPITULO VII–ANEXOS	140

V. LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de búsqueda que se utilizan según cada objetivo específico	78
Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión para la selección de artículos	79
Tabla 3. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia	82
Tabla 4. Distribución nominal según los artículos analizados y según el nivel de evidencia.	86
Tabla 5. Distribución de frecuencias según el país donde se elaboraron los estudios analizados.....	88
Tabla 6. Distribución de muestras/población de los artículos de casos y controles de estudios observacionales analíticos.....	90
Tabla 7. Características sociodemográficas de los estudios analizados	93
Tabla 8. Distribución de estudios clínicos por nivel de evidencia.....	97
Tabla 9. Distribución de frecuencias de artículos según tipo de estudio y nivel de evidencias.....	98
Tabla 10. Distribución de las características fisiológicas de la microbiota según los artículos analizados.....	102
Tabla 11. Distribución de factores que influyen en la microbiota para el desarrollo de enfermedades	103
Tabla 12. Distribución de factores condicionantes de las alteraciones de la microbiota...	106
Tabla 13. Distribución de enfermedades relacionadas con las alteraciones en la microbiota intestinal.....	109
Tabla 14. Distribución de estudios según el abordaje preventivo para evitar las enfermedades producidas por la alteración de la microbiota.....	112

VI. LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Conceptos relacionados con la microbiota	35
Figura 2 Antibióticos y efecto sobre la microbiota.....	43
Figura 3. Principales relaciones entre la microbiota y el sistema inmune	52
Figura 4. Diagrama de flujo de la investigación bibliográfica	81

VII. LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución nominal según el país donde se elaboraron los estudios analizados	89
Gráfico 2. Distribución nominal según los tipos de estudios analizados.....	90
Gráfico 3. Distribución según el nivel de evidencia y tipo de estudio	99

VIII. LISTA DE ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico

AGCC: ácidos grasos de cadena corta (

ALC: América Latina y el Caribe

ARN: ácido ribonucleico

BA: Buenos Aires

CC: Cáncer colorrectal

Cs: Cesárea

DM1: diabetes mellitus tipo 1

EC: enfermedad celíaca

EHNA: enfermedades inflamatorias crónicas, la obesidad y la esteatohepatitis no alcohólica

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

EII: enfermedades inflamatorias intestinales

GEA: gastroenteritis aguda

HMP: Microbioma Humano

HPA : eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal

MetaHIT: Metagenómica del Tracto Intestinal Humano

MIA: activación inmune materna

NGS: Next Generation Sequencing

NGS: Next Generation Sequencing

OMS: Organización Mundial de la Salud

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos

PRR: receptores de reconocimiento de patrones

SCZ: esquizofrenia

SIBO: Small Intestinal Bacterial Overgrowth

SII: Síndrome de Intestino Irritable

TDAH: déficit de atención con hiperactividad

TEA: Trastorno del Espectro Autista

Resumen

La variabilidad y alteraciones en la composición de la microbiota intestinal se identifican como factores de riesgo para el desequilibrio del sistema inmunológico y el desarrollo de enfermedades tanto en la población pediátrica como en la adulta. En el contexto médico costarricense, la diversidad microbiótica puede variar, influenciada por factores como la dieta tradicional rica en alimentos frescos. Los desequilibrios en la microbiota se asocian con enfermedades gastrointestinales y metabólicas, y su abordaje preventivo implica considerar las particularidades culturales y ambientales del país. Se recomienda promover una dieta equilibrada, implementar programas educativos sobre nutrición, facilitar el acceso a alimentos ricos en probióticos y prebióticos, monitorear la salud intestinal, fomentar la investigación local y promover la colaboración interdisciplinaria entre profesionales de la salud para desarrollar estrategias preventivas adaptadas al contexto costarricense. Estos enfoques personalizados podrían contribuir significativamente a la mejora de la salud de la microbiota y, por ende, al bienestar general de la población.

Por esta razón, el objetivo general de este estudio es analizar cuáles son las variantes y la alteración en la composición de la microbiota intestinal que pueden ser un factor de riesgo en el desequilibrio del sistema inmunitario y el desarrollo de enfermedades en población pediátrica y adulta para generar recomendaciones acerca de su posible abordaje preventivo en el contexto médico costarricense.

Para esto, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en diferentes bases de datos internacionales obteniendo diversos artículos científicos que se relacionan con el tema de investigación. Estos se sometieron a un análisis de información a criterio profesional para responder al problema del proyecto. Por lo tanto, la investigación tiene un enfoque

cualitativo, debido a que se realiza una descripción de las cualidades del fenómeno en estudio a partir de la evidencia científica.

En general, se concluye que la microbiota influye significativamente en el estado de salud. La microbiota se refiere a toda la población de microorganismos que coloniza un lugar determinado; e incluye no solo bacterias, sino también otros microbios como hongos, arqueas, virus y protozoos. Los principales factores condicionantes de las alteraciones de la microbiota intestinal que podría tener implicaciones en el neurodesarrollo asociado con alteraciones del Sistema Inmunológico son: antibióticos, laxantes, hormonas, antidepresivos, benzodiazepinas, antihistamínicos, dieta alta en grasa o en carbohidratos. Además, se recomienda fomentar estilos de vida saludables, incluyendo una dieta equilibrada y la reducción del consumo de alimentos ricos en grasas y carbohidratos, puede contribuir a mantener la salud de la microbiota intestinal. Estas pueden ayudar a contrarrestar los efectos negativos de una dieta poco saludable en la composición de la microbiota.

CAPÍTULO I –INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

El objeto de la investigación es analizar las variantes y la alteración en la composición de la microbiota intestinal como factor de riesgo en el desequilibrio del sistema inmunitario y el desarrollo de enfermedades en la población pediátrica y adulta para la generación de recomendaciones acerca de su posible abordaje preventivo en el contexto médico costarricense.

La microbiota intestinal, también conocida como flora intestinal, es una comunidad diversa y compleja de microorganismos que reside en el tracto gastrointestinal. Esta comunidad está compuesta principalmente por bacterias, pero también incluye virus, hongos y otros microorganismos. Las principales características de la microbiota intestinal son cruciales para comprender su función en el organismo humano.

Primero, la microbiota intestinal despliega una gran diversidad en términos de especies bacterianas, lo que contribuye a su estabilidad y resistencia a cambios ambientales. La diversidad bacteriana es esencial para el mantenimiento de un equilibrio saludable en el sistema digestivo. Estas bacterias realizan funciones esenciales para la salud, como la síntesis de ciertas vitaminas (como la vitamina K y algunas del complejo B), la fermentación de fibras y la digestión de componentes no digeribles de la dieta.

Además, la microbiota intestinal juega un papel crucial en el sistema inmunológico, contribuyendo al desarrollo y mantenimiento de la respuesta inmunitaria. La presencia de

microorganismos beneficiosos ayuda a prevenir la colonización de patógenos perjudiciales, promoviendo así la salud del sistema inmunológico. Sin embargo, diversos factores pueden afectar negativamente la composición y función de la microbiota intestinal, conduciendo a alteraciones que se asocian con diversas enfermedades y trastornos, ¹ sus implicaciones en el neurodesarrollo, las principales enfermedades relacionadas con las alteraciones en la microbiota intestinal en población pediátrica y adulta, así como sus posibles abordajes clínico-terapéuticos y preventivos ².

Se pretende con esta investigación aportar parte de la evidencia científica disponible respecto de la asociación de la microbiota intestinal y el balance de la salud, pudiendo así determinar acciones y estrategias para la modulación positiva y negativa de la misma a partir de la infancia hasta la adultez, creando pautas aplicables en el sistema de salud costarricense.

De tal forma que, analizar las variantes y la alteración en la composición de la microbiota intestinal que se identifiquen como factor de riesgo en el desequilibrio del sistema inmunitario y el desarrollo de enfermedades en la población pediátrica y adulta, lo que permita concretar una serie de recomendaciones para resolver a las principales inquietudes de los profesionales de la salud sobre el abordaje terapéutico de patologías y/o condiciones como la obesidad, el autismo, cáncer, diabetes tipo 2, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades gastrointestinales, estas a su vez se vinculadas también con una deficiente respuestas inmunitarias, esto por la elección del probiótico adecuado, la inocuidad, la dosis y tiempo optimas y por supuesto los efectos adversos, para la creación de terapias más precisas e individualizadas ³.

1.2 Planteamiento del problema

La exposición a las variantes y factores que alteran la homeostasia del microbioma intestinal se vincula a un incremento en la prevalencia de enfermedades como obesidad, autismo, cáncer, diabetes tipo 2, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades gastrointestinales, estas a su vez se vinculadas también con una deficiente respuesta inmunitaria ³.

Los resultados de la investigación en áreas clave como la obesidad, el autismo, el cáncer, la diabetes tipo 2, las enfermedades neurodegenerativas y las gastrointestinales tienen el potencial de transformar radicalmente la atención y prevención de pacientes. Los hallazgos en la obesidad podrían llevar a intervenciones personalizadas y estrategias preventivas más efectivas. En el caso del autismo, la investigación podría mejorar el diagnóstico temprano y llevar al desarrollo de terapias más específicas. En el cáncer, se podrían descubrir terapias personalizadas y estrategias de prevención más eficaces. Para la diabetes tipo 2, la comprensión más profunda de los factores subyacentes podría conducir a estrategias de prevención y manejo más efectivas. Las enfermedades neurodegenerativas podrían beneficiarse de terapias modificadoras y diagnósticos mejorados.

En el ámbito de las enfermedades gastrointestinales, se podrían desarrollar tratamientos específicos y estrategias de prevención informadas. Además, la investigación puede tener un impacto crucial en la respuesta inmunitaria, impulsando avances en la inmunoterapia y la prevención de enfermedades relacionadas con una respuesta inmunitaria deficiente. En conjunto, estos avances pueden mejorar significativamente la salud pública y la calidad de vida de los pacientes. Lo anterior, hace necesario el concientizar sobre un

correcto abordaje preventivo y un adecuado diagnóstico y tratamiento, para así intervenir más eficientemente en la fisiopatogenia de las enfermedades, con el objetivo de adecuar terapias dirigidas al microbioma intestinal y minimizar las complicaciones, sin embargo, una práctica que poco se incluye en los planes y aún faltan directrices médicas, así como algunas recomendaciones acerca de su posible abordaje preventivo en el contexto médico costarricense ⁴.

Debido a lo anterior, se plantea el siguiente problema de estudio ¿Cuáles son las variantes y la alteración en la composición de la microbiota intestinal que pueden ser un factor de riesgo en el desequilibrio del sistema inmunitario y el desarrollo de enfermedades en población pediátrica y adulta para generar recomendaciones de acerca de su posible abordaje preventivo en el contexto médico costarricense? Lo que permita concretar recomendaciones preventivas dirigidas al personal de salud sobre el abordaje terapéutico de pacientes con este tipo de variantes o alteraciones de la microbiota intestinal.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

Analizar cuáles son las variantes y la alteración en la composición de la microbiota intestinal que pueden ser un factor de riesgo en el desequilibrio del sistema inmunitario y el desarrollo de enfermedades en población pediátrica y adulta para generar recomendaciones de acerca de su posible abordaje preventivo en el contexto médico costarricense.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Describir las principales características de la microbiota intestinal, sus funciones en el organismo humano e implicaciones en el neurodesarrollo.
- Identificar las principales variantes y alteraciones en la composición de la microbiota intestinal que pueden ser consideradas factores de riesgo, con el propósito de avanzar en la comprensión de las asociaciones entre cambios en la microbiota y la aparición de enfermedades o condiciones específicas.
- Determinar las principales enfermedades relacionadas con las alteraciones en la microbiota intestinal en población pediátrica y adulta
- Generar recomendaciones sobre el abordaje preventivo de pacientes con alteraciones de la microbiota intestinal.

1.4 Justificación

La investigación sobre la alteración en la composición de la microbiota intestinal, o disbiosis intestinal, emerge como un campo crucial y oportuno debido a su estrecha relación con diversas enfermedades de alcance mundial. La relevancia de este tema se destaca por su conexión con condiciones de alta prevalencia, incluyendo enfermedades metabólicas, gastrointestinales, autoinmunes y neurológicas. Comprender las variantes y alteraciones en la microbiota como factores de riesgo ofrece la posibilidad de desarrollar intervenciones preventivas, abriendo nuevas perspectivas para la gestión y prevención de enfermedades asociadas.

Este enfoque no solo tiene un impacto a nivel individual, permitiendo estrategias de medicina personalizada, sino que también presenta implicaciones significativas para la salud pública al ofrecer posibilidades de reducir la carga de enfermedades y mejorar la calidad de

vida a escala global. En este contexto, la investigación en disbiosis intestinal no solo es pertinente en términos científicos, sino que también promete contribuir de manera concreta al avance de la medicina y al bienestar general de la población mundial. La alteración en la composición de la microbiota intestinal o disbiosis intestinal se ha relacionado con diversas enfermedades de alta prevalencia, con un impacto directo en el equilibrio inmunitario y repercusión en diversos órganos y sistemas humanos, a continuación, exponen los hallazgos más significados al respecto, que son de interés para este estudio:

Según Palmezano *et al.* las enfermedades autoinmunes afectan aproximadamente al 3-5% de las personas, especialmente a las mujeres. Con una incidencia de 90 por 100.000 habitantes y una prevalencia de 3.225 por 100.000 habitantes, el 80% de los casos afectan a mujeres en edad fértil ⁵.

Sicherer *et al.* mencionan que la prevalencia de alergias alimentarias ha aumentado durante las últimas tres décadas, afectando a los países más industrializados; también es más común en niños, afectando al 8% de la población⁶.

Otro dato importante según Moscos *et al.* alrededor del 1% de la población tiene enfermedad celiaca. Sin embargo, existe un gran número de personas que no reciben un diagnóstico, ya sea por el cuadro asintomático o porque no se ha estudiado lo suficiente ⁷.

Sperber *et al.* refieren que la prevalencia mundial del SII es del 8,8 % y del 17,5 % en América Latina. Del análisis discriminante según criterios diagnósticos latinoamericanos, la prevalencia fue de 2,8% según criterios de Manning, 20 % según Roma II y 15,2% según Roma III, esto durante el 2021⁸.

Según la OMS, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones eran obesos, el 39% (un 39% de los hombres y un 40% de las mujeres) tenían sobrepeso. En general, en 2016 alrededor del 13% de la población adulta mundial (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres) eran obesos. Entre 1975 y 2016, la prevalencia mundial de la obesidad se ha casi triplicado ⁹.

En 2016, según las estimaciones de unos 41 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso o eran obesos. Si bien el sobrepeso y la obesidad se consideraban antes un problema propio de los países de ingresos altos, actualmente ambos trastornos aumentan en los países de ingresos bajos y medianos, en particular en los entornos urbanos⁹.

Un nuevo reporte de UNICEF revela que, en América Latina y el Caribe (ALC), el sobrepeso afecta a más de cuatro millones de niños y niñas menores de 5 años, y a casi 50 millones de niños, niñas y adolescentes entre los 5 y 19 años de edad.⁸⁶

A nivel mundial, el sobrepeso y la obesidad están vinculados con un mayor número de muertes que la insuficiencia ponderal.

Así mismo la OMS nos indica que 1 de cada 160 niños tiene un trastorno del espectro autista -TEA. Esta estimación representa una cifra media, pues la prevalencia observada varía considerablemente entre las distintas investigaciones. Según los estudios epidemiológicos realizados en los últimos 50 años, la prevalencia mundial de estos trastornos parece estar aumentando ¹⁰. Se ha observado que algunas personas con trastorno del espectro autista (TEA) tienen alteraciones en la composición de su microbiota intestinal. Se está investigando si estos cambios pueden influir en el desarrollo y la expresión de los síntomas del autismo.

La comprensión de la relación entre el microbioma y el autismo podría ofrecer nuevas estrategias de intervención. Algunos estudios han explorado la posibilidad de utilizar probióticos y prebióticos para modular la microbiota y mejorar los síntomas en individuos con TEA.

El cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo, solo en 2020 se atribuyeron a esta enfermedad casi 10 millones de defunciones por este padecimiento gástrico (1,09 millones de casos) y por cáncer colorrectal (1,93 millones de casos)¹¹.

Según el Ministerio de Salud de Costa Rica, el cáncer colorrectal (CC) es una de las principales causas de muerte por cáncer en Costa Rica. Ocupa el tercer y cuarto lugar en mortalidad por cáncer en mujeres y hombres, respectivamente. Con respecto a la incidencia ocupa el quinto y sexto lugar en hombres y mujeres, respectivamente.¹²

Aproximadamente 62 millones de personas en las Américas (422 millones de personas en todo el mundo) tienen diabetes, la mayoría vive en países de ingresos bajos y medianos, y 244 084 muertes (1.5 millones en todo el mundo) se atribuyen directamente a la diabetes cada año. Tanto el número de casos como la prevalencia de diabetes han aumentado constantemente durante las últimas décadas.¹³

Se estima que, en 2019, el asma afectó a 262 millones de personas y causó 461 000 muertes. Se calcula que cerca de 235 millones de personas sufren de asma en el mundo y, según lo confirma la Organización Mundial de la Salud (OMS), las niñas y los niños son los más afectados.¹³

Bechimol et al.¹⁴ la prevalencia de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) está aumentando en todo el mundo, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. En Canadá, Nueva Escocia tiene la incidencia más alta de EII en adultos con $5,6 \times 100\,000$, y la incidencia pediátrica ha aumentado un 50 % en los últimos 15 años, con un aumento del 8 % en niños menores de 5 años.

Henderson et al.¹⁵ muestra un estudio realizado en Singapur durante las últimas dos décadas mostró que la incidencia de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en niños ha aumentado dramáticamente, casi 10 veces, cada año. En este sentido, existe evidencia que sugiere una conexión entre la EII y la microbiota intestinal. Se ha observado que en personas con EII, hay cambios en la composición y diversidad de la microbiota. Se cree que estos cambios pueden influir en la inflamación intestinal y en la progresión de la enfermedad, de ahí la importancia de mantener un equilibrio adecuado en la microbiota intestinal puede ser crucial para la gestión y prevención de la EII, por lo que se considera relevante este estudio ya que se centra en estrategias que modulan la microbiota para mejorar los síntomas y la progresión de la enfermedad.

La depresión es la condición de salud mental más común y una de las principales causas de discapacidad en el mundo. Globalmente, se estima que el 4,4 % de la población (más de 300 millones de personas) sufre depresión en alguna de sus formas, con mayor prevalencia en mujeres (5,1 %) que en hombres (3,6 %). Se ha descubierto una conexión entre el estado de ánimo y la microbiota intestinal. El intestino y el cerebro están interconectados a través del eje intestino-cerebro, y se cree que la comunicación entre la microbiota y el sistema nervioso central puede influir en la salud mental.

Algunos estudios sugieren que la modulación de la microbiota intestinal a través de probióticos o cambios en la dieta podría tener efectos positivos en la salud mental y en el manejo de la depresión.

La relación entre estas enfermedades con la microbiota intestinal es un campo de investigación en evolución constante. La microbiota intestinal, también conocida como microbioma, se refiere a la comunidad de microorganismos que habitan en el tracto gastrointestinal. En resumen, la investigación en torno a la relación entre la microbiota intestinal, la enfermedad inflamatoria intestinal, la depresión y el autismo está en curso. Aunque se han identificado algunas asociaciones, es importante destacar que la comprensión completa de estos vínculos y la aplicación clínica de estos conocimientos requieren más estudios, es por ello que se hace relevante estudiar la temática expuesta en este documento,

1.5 Antecedentes

Antúnez et al.¹⁷ en su tesis de grado, evaluaron los efectos de la microbiota intestinal como tratamiento para la obesidad, realizaron una revisión bibliográfica, en donde buscó la relación de la microbiota en la obesidad, para lo cual se hizo uso de palabras claves que incluyeran su contenido en diferentes bases de datos. Entre los resultados y conclusiones a las cuales se llegó después de la revisión bibliográfica realizada se identificó que la microbiota desempeña un rol importante en la función del intestino, ya que estimula su desarrollo, mantiene el recambio epitelial, modula la respuesta inmunológica y participa el metabolismo de algunos medicamentos. Por otro lado, mencionan los investigadores que falta evidencias en seres humanos para afirmar que el mantener una microbiota equilibrada

puede reducir la obesidad, por lo que se requiere de nuevos estudios para fundamentar la teoría.

En el estudio de Polykarou⁸⁷ titulado Trastorno del espectro autista y microbiota intestinal, el cual tuvo como objetivo revisar las publicaciones científicas existentes, las hipótesis de trabajo y la evidencia disponible hasta la fecha. Para la realización de esta revisión se emplea el buscador de artículos científicos “PubMed”. Se realiza una selección inicial por títulos y a continuación por abstracts para incluir únicamente los artículos relacionados con el trastorno del espectro autista (TEA), el eje intestino cerebro microbiota y la disbiosis intestinal. Los resultados demuestran que existe evidencia a favor de una relación entre el TEA y la disbiosis intestinal en niños con autismo en comparación a niños sin problemas en el neurodesarrollo. El eje intestino cerebro microbiota consiste en una comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro a través de diferentes vías, hormonal, inmune, neuronal y metabólica en las que intervienen hormonas, neurotransmisores, citoquinas y metabolitos microbiales. Dentro de las conclusiones se tiene que la microbiota presenta un papel principal en el eje intestino cerebro. Su alteración podría estar implicada en la fisiopatología del TEA, siendo por tanto un potencial objetivo terapéutico. Es necesaria más investigación clínica para confirmar esta teoría.

En el estudio de Martin y Palono⁸⁸ se realizó una revisión bibliográfica a través de una búsqueda en la literatura científica desde 2013 hasta 2021. Se han utilizado las bases de datos médicas PubMed, Scielo, Elsevier y Cochrane, obteniendo así 27 artículos finales. La diferencia cardinal entre pacientes obesos en comparación con pacientes con normopeso es el aumento del ratio *Firmicutes/Bacteroidetes*. La microbiota intestinal interviene en la etiopatogenia de la obesidad infantil mediante cinco mecanismos principalmente:

modificaciones en la composición bacteriana, producción de metabolitos, aumento del tono endocannabinoide, reducción de la expresión del factor adipocitario inducido por ayuno y modulación del tracto gastrointestinal.

Las estrategias terapéuticas dirigidas a tratar la obesidad capaces de modificar la disbiosis son la administración de prebióticos y probióticos, el trasplante de microbiota fecal y el ejercicio físico. Las conclusiones se enfocan en que los datos todavía no son concluyentes dada la escasez de estudios. Es necesario realizar nuevas investigaciones de carácter experimental y, una vez obtenidos resultados más concretos, implementar los ensayos clínicos de las opciones terapéuticas frente a grupos bacterianos específicos⁸⁸.

Arroyo ¹⁸, en su investigación bibliográfica, establecen la influencia de la microbiota intestinal en la regulación del sistema inmune la aparición de la enfermedad. La metodología utilizada para la elaboración de la investigación fue a través de una revisión bibliográfica de artículos y publicaciones científicas.

Entre los principales resultados y conclusiones de la investigación se ha logrado establecer una relación entre la alteración de la composición del microbiota intestinal y una desregulación del sistema inmune a nivel de respuesta innata y adaptativa, una breve exposición al consumo de probióticos podría ayudar a mantener la homeostasis intestinal, previniendo las alteraciones y evaluar un nuevo enfoque terapéutico basado en la modificación favorable de la microbiota.

Rosso ¹⁹, en su estudio, analiza la caracterización de la microbiota intestinal mediante Next Generation Sequencing NGS: un estudio de la población Argentina tanto en individuos de población general como en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Para el desarrollo de la investigación como metodología utilizada se estudiaron voluntarios mayores de 18 años de la comunidad. Por un lado, se reclutaron individuos pertenecientes a la población general de Buenos Aires (BA) y por otro individuos asistentes al Servicio de Gastroenterología del Hospital Posadas; realizando mediciones clínicas y antropométricas, se tomaron muestras de sangre y se recibieron muestras de heces de los 30 individuos participantes¹⁹.

Entre las conclusiones a las cuales llegaron luego del análisis entre los individuos seleccionados se puede mencionar: Conocer la composición de la microbiota de la población general de Buenos Aires proporciona un marco de referencia local que permitirá establecer correlaciones futuras entre la salud y la enfermedad. La microbiota de los individuos controles se destaca por la presencia de una bacteria asociada a la degradación del mucus intestinal, *Akkermansia muciniphila*, el único miembro identificado de su género. Los resultados indican que existen diferencias en la microbiota intestinal en pacientes con colitis ulcerosa al compararlo con individuos controles de nuestra población. Estos hallazgos podrían proporcionar las bases para comprender mejor la relación causa-efecto entre comunidades microbianas y colitis ulcerosa en la población Argentina.

Chaves et al.²⁰ en su artículo, refieren que la Microbiota intestinal tiene influencia en el comportamiento y mencionan las siguientes conclusiones: Pocas enfermedades crónicas humanas pueden explicarse de manera exclusiva por factores genéticos, se conoce la participación de múltiples factores ambientales en el desarrollo y progresión de la enfermedad. El conocimiento del microbiota intestinal y su interacción en procesos neuroinmunológicos, abre una gran área de estudio y de terapéutica en el futuro. Se requieren estudios adicionales para determinar con una mayor precisión las consecuencias funcionales

de las vías de señalización conocidas y sus implicaciones en el neurodesarrollo, comportamiento y papel en enfermedades agudas y crónicas.

CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO

2. Marco teórico

A continuación, se muestran los aspectos que guían el marco teórico del presente estudio, teniendo en cuenta los aspectos que afectan la salud de las personas y su impacto en la microbiota intestinal y el sistema inmune.

2.1 Microbiota intestinal

El término microbioma fue introducido en el 2001 por el biólogo molecular estadounidense Joshua Lederberg, quien declaró que los microorganismos simbióticos y los humanos forman una unidad metabólica⁴¹. Las raíces griegas de la palabra microbioma significan micro: pequeño, y biome: vida; y se define como el conjunto de microorganismos y sus productos génicos: ácido desoxirribonucleico (ADN), ácido ribonucleico (ARN) y metabolitos. Se considera que está compuesto por 90 billones de bacterias, arqueas u organismos unicelulares, microorganismos eucariotas y virus⁴². Gracias al estudio del microbioma humano se amplía la teoría tradicional en la que uno o varios microorganismos patógenos son responsables de un proceso infeccioso. Ahora se contempla que el ambiente humano es un ecosistema complejo, donde la pérdida del equilibrio en sus distintos nichos biológicos genera enfermedades y susceptibilidades inmunológicas⁴². La microbiota se refiere a la comunidad de microorganismos que residen en un hábitat específico, con poblaciones de especies estables y otras variables⁴².

Los proyectos Microbioma Humano (HMP por sus siglas en inglés) y Metagenómica del Tracto Intestinal Humano (MetaHIT) establecieron los primeros catálogos de genes microbianos de la microbiota humana adulta. Cada hábitat tiene una variación relativamente baja cuando se compara entre individuos sanos de una misma distribución geográfica, raza, origen étnico y fase de la vida⁴². Clásicamente, la labor y el parto se catalogan como la

primera y mayor exposición al complejo microbiota. Este es un mecanismo primordial de transferencia intergeneracional de microbioma en los mamíferos, conocido como transmisión vertical, extendiéndose directamente de los padres a la descendencia ⁴².

Sin embargo, existe evidencia que sugiere que la primera exposición a microorganismos ocurre en la vida intrauterina. La exposición a factores estresantes durante la gestación altera el microbioma materno. Esto promueve respuestas inflamatorias y traslocación bacteriana a la placenta, conlleva cambios neuroinflamatorios fetales y provoca diferencias en el neurodesarrollo que persisten en el adulto⁴². Las bacterias neonatales preparan el desarrollo de sistemas inmune, metabólico, hormonal y nervioso.

En condiciones naturales, la leche materna tiene una implicación notable en el desarrollo sensorial y motor al contener microbiota comensal. Procesos como la dentición y maduración del sistema gastrointestinal permiten recibir alimentos sólidos aumentando la diversidad⁴². La transmisión horizontal de microbioma comprende las interacciones sociales y cohabitación. También está determinada por factores propios en el individuo como: la dieta que a largo plazo corresponde al determinante primario de la microbiota humana intestinal; la genética del huésped, ejercicio, infecciones, estrés y ciclos de sueño. Una de las formas más dramáticas de influir el microbioma corresponde al uso de antibióticos, aún en ciclos cortos, dado que los genes de resistencia pueden persistir en la comunidad microbiana después del término de la terapia⁴².

La microbiota intestinal se ha venido estudiando desde hace un poco más de 10 años, en donde se puede definir como un conjunto de microorganismos (bacterias, arqueas, eucariotas y virus) presentes en un entorno definido y varía dependiendo de las características de ese entorno. Tiene la capacidad de regular aquellos procesos que convergen en la

fisiología de diversas vías inmunológicas y en la fisiopatología de enfermedades intestinales y extraintestinales.²¹

En el cuerpo humano la mayor parte de los microorganismos residen en el intestino, en donde en un individuo promedio se compone de más de 100 billones de microorganismos; lo cual evidencia en la microbiana se encuentran más tres millones de genes los cuales producen a su vez millares de metabolitos.²¹

El desarrollo de la microbiota intestinal se lleva a cabo a través de varias etapas que van desde el nacimiento hasta que se logra un equilibrio a lo largo de la vida de una persona. En el siguiente cuadro se muestra las diferentes etapas mencionadas²¹:

Cuadro 1.

Etapas de desarrollo de la microbiota intestinal

Fases	Instalación	Características
Período neonatal	Dos primeras semanas de vida	De inicio, <i>E. coli</i> / <i>Streptococcus</i> Influida por tipo de alimentación - Lactancia materna: bifidobacterias - Lactancia artificial: enterobacterias
Período previo a introducción de sólidos	Final segunda semana de vida Hasta inicio de la ablactación	Si lactancia materna, colonización con bifidobacterias hasta un 90 %, con producción de heces ácidas
Introducción de alimentos sólidos	Etapas de introducción de dieta con suplementos sólidos	Microbiota similar a niños alimentados con lactancia artificial Aparecen <i>E. coli</i> , <i>Streptococcus</i> y <i>Clostridium</i> en gran cantidad
Aparición de microbiota tipo adulto	Etapas completas de la ablactación (alrededor 2-3 años)	Se constituye complejo ecosistema intestinal con microbiota de gran diversidad

Fuente: imagen tomada de la referencia²²

Como señalan los investigadores Merino et al.²¹ la formación de la microbiota es un proceso muy dinámico, el cual inicia desde la vida intrauterina, se ha demostrado la presencia de diversas bacterias de predominio intracelular en la placenta, las cuales se caracterizan por compartir taxonomía con las bacterias que formarán parte de la biota de la piel, vagina, cavidad oral y tracto gastrointestinal. En el líquido amniótico y en el meconio se ha encontrado material genético bacteriano relacionado con especies que componen el ecosistema de la microbiota.

La microbiota es considerada como un factor indispensable para el correcto crecimiento corporal humano, el desarrollo de la inmunidad y de la nutrición. Las alteraciones en la microbiota pueden explicar, algunas epidemias de la humanidad como por ejemplo el asma y la obesidad. A las alteraciones de la microbiota intestinal y la respuesta

adversa del hospedero a estos cambios se le ha denominado disbiosis. La disbiosis se ha asociado con afecciones tan disímiles como el asma, las enfermedades inflamatorias crónicas, la obesidad y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).²³

Para una mejor comprensión del concepto microbiota intestinal se presenta el siguiente cuadro 1, en donde se detallan conceptos relacionados:

Figura 1.

Conceptos relacionados con la microbiota

Microbiota	Comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado
Microbioma	Conjunto formado por los microorganismos, sus genes y sus metabolitos
Microbioma humano	Microorganismos, genes y metabolitos del cuerpo humano: tracto gastrointestinal, genitourinario, tracto respiratorio y piel
Disbiosis	Alteraciones de la microbiota intestinal y la respuesta adversa del hospedero a estos cambios
Metagenoma	Complejo formado por el material genético del microbioma y del hospedero
Metagenómica	Análisis del material genético de las bacterias, directamente de una muestra del medio en estudio
Metatranscriptómica	Estudio del ARN total transcrito
Metaproteómica	Estudio de las proteínas
Metabolómica	Estudio de los perfiles metabólicos

Fuente: imagen tomada de la referencia¹¹

La microbiota intestinal, con billones de células microbianas y miles de especies, influye profundamente en la fisiología humana, incluidas diversas enfermedades y trastornos. La microbiota intestinal humana comienza a colonizar durante el período de embarazo⁴³. Colectivamente, el genoma de todos estos microorganismos representa el

microbioma. El proceso de desarrollo y colonización de los microbios intestinales coincide con el desarrollo del cerebro durante el embarazo de forma coordinada hasta los primeros años después del nacimiento^{44,45}. Un desequilibrio en el microbioma intestinal durante la fase crítica de desarrollo puede influir en el proceso de desarrollo general, principalmente en el desarrollo y la maduración neuronal y glial⁴⁶. La composición de la microbiota exhibe la mayor variabilidad intra e interindividual durante los primeros 12 meses de desarrollo posnatal hasta que alcanza una organización estable similar a la de un adulto a la edad de aproximadamente 3 años y puede influir en el proceso asociado con el desarrollo del cerebro y en moldear el perfil inmunológico del individuo⁴⁶. La colonización temprana de las superficies mucosas del huésped es crucial para el desarrollo y la maduración del sistema inmunológico del huésped en un individuo.

Sin embargo, la exposición a factores como la activación inmune materna (MIA), la mala alimentación, las enfermedades/infecciones y la sobredosis de antibióticos pueden provocar disbiosis intestinal en las primeras etapas de la vida⁴⁷. El microbioma intestinal alterado puede causar una activación inmune desregulada, provocando una inflamación sistémica que resulta en un desarrollo cerebral atípico que conduce a síntomas asociados con trastornos psiquiátricos del desarrollo neurológico^{48,49}. De ahí que la presencia de un microbioma equilibrado sea necesaria para el correcto funcionamiento del sistema inmunológico, que a su vez regula las trayectorias del neurodesarrollo.

Los factores de riesgo importantes que afectan los eventos dentro de la ventana del desarrollo humano podrían provocar trastornos psiquiátricos del desarrollo neurológico. La ventana crítica de desarrollo se extiende desde la etapa fetal hasta la niñez, que consiste en la colonización temprana y el desarrollo del microbioma, el desarrollo del cerebro y el sistema

nervioso, y el desarrollo y maduración del sistema inmunológico. Dentro de este período, la composición y diversidad del microbioma intestinal, la genética, la madre y otros factores relevantes pueden alterar la homeostasis general del desarrollo al causar alteraciones en el sistema inmunológico.

La disbiosis intestinal, la alteración inmune y otros factores inducen la activación microglial *a través de* respuesta inflamatoria, que conduce a inflamación sistémica y neuroinflamatoria. Esto afecta negativamente el proceso de desarrollo del cerebro y conduce a un desarrollo y funcionalidad anormales del cerebro, que incluyen ansiedad, depresión, discapacidad intelectual y anomalías del comportamiento que pueden observarse en trastornos psicóticos y del neurodesarrollo⁴⁹.

Los NPD son un espectro de trastornos que surgen del desarrollo cerebral atípico que resulta en déficits cognitivos, emocionales y motores⁴⁷. Estos incluyen los trastornos por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), los trastornos del espectro autista (TEA) y la esquizofrenia (SCZ), que afectan a los niños en su vida diaria durante la adolescencia temprana y períodos posteriores de la vida. Estos NPD también se asocian con síntomas psicóticos y anomalías del comportamiento caracterizadas por síntomas positivos como alucinaciones psicóticas, desbordamiento excéntrico de pensamientos y síntomas negativos como insensibilidad, abstinencia emocional e interactiva, letargo, entre otras. Estas anomalías de conducta a menudo cambian o maduran y se vuelven más graves a medida que el niño crece; algunas discapacidades y anomalías del comportamiento siguen siendo permanentes⁵⁰.

Un número cada vez mayor de estudios preclínicos y clínicos se han centrado en cómo la interacción entre el complejo ecosistema microbiano intestinal y el sistema nervioso

central puede regular el desarrollo del cerebro y su asociación con las NPD. Sin embargo, la mayoría de estos estudios han explorado la relación entre la patología central asociada con un subtipo clínico de NPD. Es evidente que existe una necesidad de una mayor comprensión de las complejas vías subyacentes coordinadas que abarcan las principales NPD.

En esta oportuna revisión, analizamos la evidencia reciente que establece el papel directo de los microbios intestinales comensales y los metabolitos asociados en el desarrollo del cerebro humano y cómo las alteraciones en las comunicaciones mediadas por el eje cerebral del microbioma intestinal desempeñan un papel en la patología del TEA, el TDAH y la SCZ, que proviene de un desarrollo cerebral aberrante⁵¹.

De lo anterior se destaca que el papel del microbioma intestinal en el desarrollo saludable del cerebro desempeña un papel esencial en diversos procesos, como la neurogénesis, la mielinización, la maduración microglial, el desarrollo y mantenimiento de la integridad de la barrera hematoencefálica, el desarrollo del eje HPA y la respuesta al estrés del eje HPA. Cualquier alteración en este proceso de desarrollo puede aumentar significativamente el riesgo de sufrir trastornos del neurodesarrollo. Es por lo anteriormente expuesto que se hace necesario conocer las funciones de la microbiota intestinal tal y como se muestra en el siguiente apartado.

2.1.1 Funciones de la microbiota intestinal

Las bacterias presentes en la microbiota intestinal colonizan la capa externa mucosa del tracto gastrointestinal, debido a que en ésta se encuentran glicanos que constituyen una fuente de nutrientes necesaria para llevar a cabo el metabolismo bacteriano. A la vez, la capa interna de la mucosa limita el hábitat de la microbiota por medio de la producción de proteínas antimicrobianas y la protege de ser eliminada por la peristalsis. Ambos mecanismos

mantienen un delicado balance, el cual al ser alterado por mecanismos intrínsecos o extrínsecos, permite que las bacterias estimulen al sistema inmunológico, desencadenando respuesta inflamatoria que contribuye a patologías representadas clínicamente, como las enfermedades inflamatorias intestinales y el desarrollo de cáncer, entre otras.²¹

En un estudio realizado con ratones se demostró a integridad microvascular y epitelial del tracto gastrointestinal es mediada por la microbiota, la cual estimula la producción de factores angiogénicos como la angiogenina, receptores para factor de crecimiento epitelial (EGFR) y de proteína pequeña rica en prolina tipo 2A (sprr2A), necesaria para mantener los desmosomas en las microvellosidades epiteliales, esto último mediado principalmente por *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Bacteroides thetaiotaomicron*.²¹

Como parte de las funciones de la microbiota intestinal es que las enzimas que transforman a los polisacáridos complejos de la dieta, y que el intestino humano no puede digerir ni absorber, en monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente acético, propiónico y butírico.²³

Como funciones principales de la microbiota intestinal se pueden mencionar:

- Favorece la digestión apoyando la absorción de nutrientes
- Ayuda al buen funcionamiento del tubo digestivo
- Constituye una barrera contra los agentes patógenos y las toxinas
- Cumple un papel defensivo en el desarrollo del sistema inmunitario.²⁴

Según menciona Osle²⁵ en trabajo de investigación realizado para la Universidad de Cantabria, indica que las funciones de la microbiota intestinal se enmarcan en diversos

ámbitos como el inmunológico, metabólico, estructural y neurológico; explicando cada uno de ellos de la siguiente manera:

- **Función inmunológica:** La colonización de la flora intestinal en la etapa neonatal es vital para el desarrollo del sistema inmunitario. Se ha demostrado que la cantidad de Inmunoglobulina A en heces aumenta después de haber pasado por un tratamiento prebiótico. Por otro lado, en procesos intestinales inflamatorios, en donde la microbiota se ve alterada, este factor disminuye. En el tracto gastrointestinal, las bacterias comensales, beneficiosas para el organismo humano, compiten por los sitios de adhesión, previniendo la entrada de microorganismos patógenos al interior de las células intestinales.
- **Función metabólica:** La microbiota intestinal juega un papel clave en el metabolismo del huésped. La flora intestinal regula procesos metabólicos como el metabolismo de la glucosa o el metabolismo de los lípidos. Para que estos microorganismos proliferen se necesita energía metabólica. Esta energía se obtiene del metabolismo de los lípidos, que incluye la degradación de moléculas como los ácidos grasos, el colesterol o los triglicéridos, y del proceso de fermentación de los carbohidratos. Obteniendo combustible de la dieta, se lleva a cabo la producción de vitaminas (ácido fólico, B12, vitamina K..) y la absorción de iones como magnesio, calcio o hierro.
- **Función estructural:** Esta función se resume en la proliferación y diferenciación del epitelio intestinal. Para poder realizar la fermentación de los carbohidratos, la microbiota reduce la permeabilidad intestinal y forma una barrera de mucosa como mecanismo de defensa.

- **Función neurológica:** El estudio del eje cerebro-intestino microbiota muestra la red de comunicación entre estos órganos, recientemente, la atención se ha centrado en entender esta relación para prevenir trastornos como la ansiedad o la depresión, e incluso para tratarlos. El mantenimiento de la diversidad de microorganismos que forman la microbiota intestinal es imprescindible para un buen estado de salud mental, así como el mantenimiento de estructuras y funciones cerebrales.²⁵

2.1.2 Factores que afectan la microbiota intestinal

La comunidad microorganismos y bacterias presentes en el intestino no es estable, en donde se pueden presentar algunas condiciones que afectan la composición de esta; dichos determinantes se pueden determinar al momento de nacer como lo es la genética, el lugar de nacimiento de la persona, o circunstancias que ocurren a lo largo de la vida de una persona.

Como factores determinantes que afectan la microbiota intestinal se pueden mencionar los siguientes:

Dieta

La dieta constituye uno de los principales factores que dan forma a la microbiota, en donde la proliferación de las distintas especies que conforman la comunidad va a depender de forma estrecha con los tipos de nutrientes que la persona ingiere.

Una dieta rica en grasas saturadas tiene un efecto negativo sobre la microbiota intestinal, ya que provocan un aumento de *Bacteroides*, aumento del tejido inflamatorio del intestino, aumento de la permeabilidad; en donde se asocia este proceso a un descenso del número de *Bifidobacterias*. Las grasas monoinsaturadas aumentan los niveles de *Bacteroides*

y menores de *Bifidobacterias*. Las grasas poliinsaturadas provocan un decrecimiento de Bacteroides y un aumento de Firmicutes, Actinobacterias y Proteobacterias.²⁵

La dieta rica en fibra como los oligosacáridos (fructanos, galactanos, inulina...); en donde la inulina y los fructo-oligosacáridos se asocian con el crecimiento de *Lactobacillus* y *Bifidobacterias*, y por otro lado, los fructanos provocan un descenso en el crecimiento de *Bacteroides* y *Clostridium*. Además, los suplementos de *galacto-oligosacáridos* aumentan el número de *Bifidobacterias* y *Fecalobacterias praustnitzii*.²⁵

La dieta que es rica en proteínas al ser acompañada con un bajo consumo de fibra dietética aumenta la abundancia de microorganismos tolerantes de sales biliares (*Bacteroides*), disminuyendo al mismo tiempo los niveles de especies que metabolizan los carbohidratos complejos (*Roseburia*, *Ruminococo*, *Eubacterias rectales*).²⁵

Antibióticos

Los antibióticos de amplio espectro son capaces de modificar la microbiota cuantitativamente, en donde arrasan con la población de microorganismos reduciendo en gran medida su número. Para lo antes expuesto se presenta la siguiente tabla 1, en donde se menciona los antibióticos y la capacidad que tienen los mismos para exterminar las bacterias que conforman la microbiota:

Figura 2

Antibióticos y efecto sobre la microbiota

Antibiótico	Efecto sobre la microbiota
LINCOSAMIDAS (clindamicina) Secreción biliar	- Reducción de bacterias gram-positivas (aerobias y anaerobias) - Disminución de la diversidad
MACRÓLIDOS (claritromicina, erytromicina) Secreción biliar	- Disminución total de la diversidad - Reducción de actinobacterias (bifidobacterias) - Reducción de firmicutes (lactobacili) - Aumento de Bacteroidetes - Aumento de Proteobacteria
B-LACTÁMICOS (penicilina, ampicilina, amoxicilina...) Secreción urinaria y biliar	- Disminución de la diversidad - Reducción de firmicutes - Reducción de Actinobacteria - Aumento de Proteobacteria - Aumento de Bacteroidetes
QUINOLONAS (ciprofloxacina, levofloxacina) Secreción mayormente biliar	- Disminución de la diversidad - Reducción de bacterias gram-negativas, aerobias y anaerobias - Aumento de bacterias aerobias gram-positivas - Reducción de bacterias anaerobias gram-positivas
GLICOPÉPTIDOS	- Disminución de la diversidad

Fuente: imagen tomada de la referencia¹³

Prebióticos/ Probióticos

Como definición de probióticos Osle ²⁵ detalla el concepto dado por la OMS, en donde indican “los probióticos son microorganismos vivos que, si se administran en cantidad suficiente, tienen efectos beneficiosos para la salud.” Por otro lado, como definición de

prebióticos la OMS menciona que son “ingredientes fermentados selectivamente que dan lugar a cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota gastrointestinal, confiriendo así beneficios a la salud del huésped.”²⁵

Con los probióticos los mecanismos de acción inciden en la afección a “las bacterias intestinales, aumentando el número de bacterias anaerobias beneficiosas y disminuyendo la población de microorganismos potencialmente patógenos.” Los prebióticos como principal función es que de los alimentos que se fermentan en el intestino por medio de la oligofructosa en el colon, lo cual trae como beneficios, aumento de bifidobacterias en el colon, el aumento de la absorción de calcio o el efecto hipolipemiante.²⁵

2.1.3 Enfermedades relacionadas con la microbiota intestinal

La asociación entre el funcionamiento de la microbiota intestinal y algunas patologías en el ser humano, se empezó a estudiar tras la aparición de la diarrea por *Clostridium difficile*, la cual se dio por el uso indiscriminado de antibióticos a nivel intrahospitalario.²⁶

Entre las enfermedades asociadas a una disbiosis se pueden mencionar: enfermedad inflamatoria intestinal (EII), cáncer de colon, colon irritable, úlcera gástrica, esteatosis hepática no alcohólica, colelitiasis, obesidad, síndrome metabólico, resistencia a insulina, diabetes mellitus tipo 2, asma, alergias, hipertensión arterial, alteraciones en el comportamiento, entre otras. De estas enfermedades las más estudiadas son la obesidad y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)²⁶

Otras enfermedades a nivel gastrointestinal asociada a la microbiota son: la infección por *Helicobacter pylori*, la enterocolitis necrosante, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad celíaca y la diarrea aguda.²⁷

Entre las enfermedades relacionadas con la microbiota se pueden detallar las siguientes:

- **SIBO (Small Intestinal Bacterial Overgrowth):** El trastorno de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado se produce cuando se presenta un aumento anormal de las bacterias en el intestino delgado.
- **Helicobacter pylori:** La infección se produce cuando la bacteria coloniza el estómago, y esta puede sobrevivir en ambientes ácidos. A partir de ahí es que se desarrollaron combinaciones de antibióticos para eliminarla, pero hay evidencias acerca de que hay que valorar individualmente cada caso.
- **Estrés digestivo:** Puede producir una alteración de la microbiota, una disfunción de la barrera intestinal y una menor recuperación de la mucosa digestiva.
- **Enfermedades inflamatorias autoinmunes: Enfermedades como Crohn, artritis, psoriasis...** En su origen se unen la genética, el ambiente y la microbiota en las **enfermedades inflamatorias intestinales (EII)**, y parece que la relación puede ser bidireccional. La disbiosis (el desequilibrio microbiano de la microbiota) puede ser factor de riesgo y al revés, las EII pueden ser factor de riesgo de disbiosis. El tratamiento dependerá de sus causas y de la sintomatología.
- **Endocarditis y cáncer de colon:** El mayor riesgo es que las bacterias patógenas puedan llegar a zonas del organismo, como las válvulas cardiacas, donde pueden causar graves problemas. Es el caso de las **endocarditis**

bacterianas. También se han visto casos de cáncer de colon en los que están implicadas unas cepas, las fusobacterium, procedentes de la boca.²⁷⁻²⁸

2.2 Sistema inmunológico y microbiota intestinal

El sistema inmunológico está constituido por una serie de células y moléculas las cuales trabajan de una manera conjunta para proteger al cuerpo de invasores externos; a estas células se les denomina células inmunitarias. La sangre está conformada por glóbulos rojos y blancos, en lo glóbulos blancos o leucocitos y estos a su vez forman parte del sistema inmunitario; y como la sangre fluye por todo el cuerpo, estos glóbulos blancos se encuentran presentes en todas las partes del cuerpo. Cabe señalar que los glóbulos blancos se encuentran en una mayor cantidad en los ganglios linfáticos y el bazo, y precisamente desde esos lugares cuando ocurre una infección el sistema inmunitario se pone en marcha.²⁹

Según menciona Monserrat, Gómez, Sosa y Prieto³⁰, el sistema inmunitario

(...) es un sistema que se caracteriza por su capacidad de reconocimiento molecular y por mantener la identidad bioquímica de nuestro organismo. Además, es un sistema de autodefensa que no solo se limita al reconocimiento de microorganismos patogénicos, sino que diariamente reconoce oncoproteínas y elimina células neoplásicas. Así, el sistema inmune proporciona los mecanismos críticos para el rápido reconocimiento y eliminación de los patógenos. La respuesta inmune se definiría como la respuesta global y coordinada de todas estas células y moléculas ante los patógenos y células neoplásicas.

El sistema inmunitario tiene varios componentes que se distribuye en capas. En primer lugar, se encuentran los mastocitos, macrófagos y células dendríticas, en forma de

células centinela que vigilan posibles entradas de los patógenos a través de la dermis o las mucosas. En segundo lugar, se encuentran los neutrófilos, eosinófilos y basófilos que por donde circulan en el torrente sanguíneo, vigilando y esperando una señal inflamatoria oportuna para extravasarse. En tercer lugar, los linfocitos T y algunas células B recirculan por toda la sangre, órganos linfoides secundarios y tejidos buscando sus antígenos específicos para realizar su función defensiva. Todos los componentes antes mencionados proceden de los órganos linfoides primarios.³⁰

El buen funcionamiento de la microbiota intestinal está estrechamente ligado al sistema inmune, en donde se ha descubierto que algunas enfermedades comunes como diabetes, obesidad, hipertensión, enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedades autoinmunes e incluso otras como la depresión o la fibromialgia las cuales surgen por una disbiosis o alteración del equilibrio interno.

En la literatura se indica que la microbiota forma parte del sistema inmunológico que tiene como función el crear barreras de protección. Se pueden encontrar diferentes tipos de microbiota, urinaria y vaginal, la microbiota intestinal, la microbiota de la leche materna, la microbiota de la placenta, la microbiota del tracto respiratorio y de la cavidad oral, la microbiota de la piel. En donde “Las respuestas inmunitarias innatas a la flora comensal educan al sistema inmunitario e influyen en las respuestas adaptativas a los antígenos exógenos. Sin embargo, podrían convertirse en factores de riesgo de trastornos de hipersensibilidad inmunológica en un entorno alterado.”³¹

2.2.1 Sistema inmune intestinal

El intestino es el órgano digestivo más grande del cuerpo humano y uno de los órganos más grandes en contacto con el mundo exterior. Además de digerir los alimentos para facilitar la absorción de nutrientes, tiene una variedad de otras funciones, incluida la transmisión de información y la regulación del metabolismo. Debido a su estructura única, el intestino está constantemente expuesto a diversos antígenos y microbios. Para proteger el cuerpo de patógenos y al mismo tiempo mantener un ambiente estable, el tracto intestinal humano ha desarrollado características inmunes regionales únicas mantenidas por el sistema inmunológico maduro de la mucosa intestinal.

Este intrincado sistema involucra células epiteliales intestinales y tejido linfoide intestinal compuesto por placas de Peyer, folículos linfoides aislados, ganglios linfáticos mesentéricos. Los mecanismos inmunes congénitos y adaptativos creados por la estructura, función y microambiente únicos del intestino difieren de los de los órganos inmunes centrales y periféricos, formando la inmunidad regional del intestino. La flora intestinal también juega un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis intestinal. Además, la flora altera la estructura y función del sistema inmunológico, remodelando el microambiente inmunológico y promoviendo o interfiriendo con el desarrollo de enfermedades específicas.

De hecho, la función inmune de la región intestinal afecta directamente al desarrollo de muchas enfermedades específicas del intestino. Sin embargo, la integridad de la función inmune intestinal depende de la expresión de genes congénitos y la regulación del sistema neuroendocrino. Además, el microambiente creado por la flora intestinal y sus productos son factores importantes que afectan la inmunidad de la región intestinal. En las primeras etapas de la vida, la colonización intestinal apropiada por una microflora específica estimula la

maduración del tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal. Si no se forma la flora intestinal adecuada durante esta etapa de la vida, la función del sistema inmunológico intestinal se deteriora, lo que lleva a una mayor incidencia y/o morbilidad de ciertas enfermedades intestinales, como la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y el cáncer colorrectal.

De igual manera, la activación del sistema inmunológico en la región intestinal depende de la expresión de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), por ejemplo, productos microbianos intestinales. La flora intestinal secreta una variedad de metabolitos y bacteriocinas, así como otros PAMP que activan el sistema inmunológico intestinal a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) y mediante la adhesión al epitelio, lo que afecta la aparición y el desarrollo de enfermedades.

Asimismo, las bacterias que colonizan el tracto intestinal, los virus y hongos también contribuyen a moldear el sistema inmunológico intestinal regional y al desarrollo de enfermedades. Al mismo tiempo, la desregulación o la colonización anormal de la flora intestinal por patógenos, incluidos virus y hongos, da como resultado el desarrollo de muchas enfermedades, incluidas las del sistema nervioso central, el tracto gastrointestinal, el metabolismo, entre otros.

Estas enfermedades son el resultado de una activación anormal o la inhibición del sistema inmunológico intestinal y puede afectar negativamente la homeostasis del microambiente intestinal al influir en la composición de la flora, posiblemente resulte en desnutrición. Además, las relaciones competitivas que se producen entre la microflora intestinal natural son fundamentales para mantener la estabilidad de la microflora. Por ejemplo, *Lactobacillus*, así como otros anaerobios obligados, producen metabolitos ácidos

como el ácido láctico, que crean un microambiente ácido que no favorece la supervivencia de los patógenos condicionados aeróbicamente.

Por el contrario, aprovechando la idea de que la flora intestinal y el sistema inmunológico intestinal se afectan entre sí, se pueden utilizar probióticos o trasplantes microbianos para alterar el microambiente intestinal y, en última instancia, contribuir al desarrollo de una microbiota intestinal saludable. Esto remodela la homeostasis inmune en el tracto intestinal y sirve para tratar o aliviar enfermedades. También es posible alterar la microbiota intestinal cambiando los hábitos dietéticos, lo que puede mejorar el microambiente y la función inmune. En definitiva, la flora intestinal influye en el desarrollo de enfermedades al afectar la inmunidad intestinal. Además, al remodelar el microambiente intestinal, la microflora mejora la función del sistema inmunológico regional, lo que resulta en alivio y tratamiento de la enfermedad.

La pared del tubo digestivo se divide en cuatro capas básicas que son: serosa, muscular externa, submucosa y mucosa. La estructura del tracto gastrointestinal varía de una región a otra, reflejando la función especializada de una región concreta. La protección frente a los agentes potencialmente dañinos se establece mediante diversos factores, como la saliva, el ácido gástrico, el peristaltismo, el moco, las enzimas proteolíticas, la microbiota intestinal, la capa de células epiteliales que cubre la capa mucosa y el sistema inmunológico intestinal. El sistema inmune ofrece dos tipos de protección: la inmunidad innata y la inmunidad adquirida o específica.³²

La microbiota propicia el desarrollo de la inmunidad innata y específica, en donde se estimula y coordina la respuesta inmune del tracto gastrointestinal, lo que indica la existencia de un equilibrio entre el sistema inmune, la microbiota y la mucosa intestinal, en otras

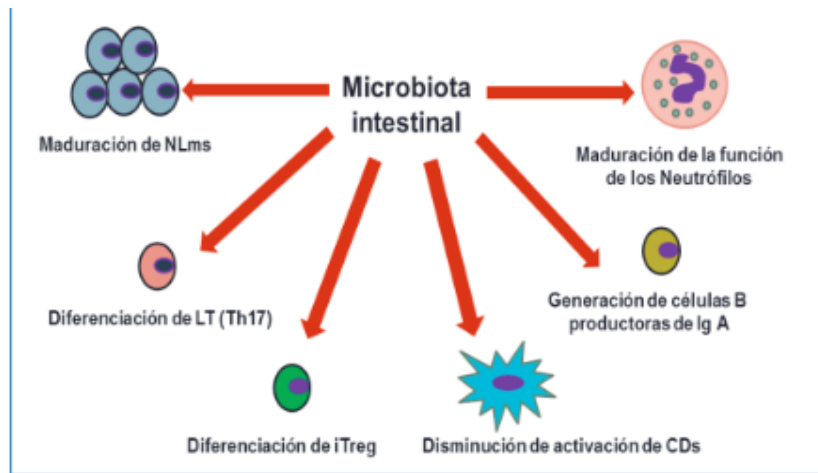
palabras, la mucosa intestinal por medio de señales y receptores tiene que confinar la respuesta inflamatoria contra las bacterias comensales mientras que tienen que promover mecanismos de defensa contra los patógenos, todo esto con la ayuda del sistema inmunitario.³³

Lo que se conoce como tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal (GALT) representa la mayor masa de tejido linfoide en el organismo y, por ello, se menciona que constituye un elemento de gran importancia en la capacidad inmunológica total del huésped. Por ello, como función importante del GALT es la distinción entre los microorganismos comensales y los microorganismos patógenos, e inducción de la tolerancia sistémica frente a los antígenos lumbinales.³⁴

En la siguiente figura se muestra las principales relaciones entre la microbiota y el sistema inmune, mostrando La microbiota promueve la maduración y diferenciación del sistema inmune. NLms, Nódulos linfoides mesentéricos; LT, linfocitos T; iTreg, células T reguladoras inducidas; DC, células dendríticas; IgA, inmunoglobulina A³⁵:

Figura 3.

Principales relaciones entre la microbiota y el sistema inmune



Fuente: imagen tomada de la referencia³⁶

La función del sistema inmune se va perdiendo en personas de edad avanzada, a este deterioro se le conoce como inmunosenescencia, lo que origina la aparición de infecciones y enfermedades crónicas en las personas, síndrome de malabsorción intestinal y una reducción del apetito.

Cabe mencionar lo señalado por López³⁶

Numerosos estudios clínicos y experimentales han demostrado que un epitelio intestinal degradado, y por tanto muy permeable, permite el paso de un mayor número de agentes patógenos y antígenos, lo que resulta en una mayor incidencia de infecciones y procesos inflamatorios crónicos como las Enfermedades Intestinales Inflamatorias (EII) (ej: Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa)

2.3 Principales enfermedades relacionadas con las alteraciones en la microbiota intestinal

Las enfermedades relacionadas con las alteraciones en la microbiota intestinal se pueden dividir en varios ámbitos, uno de ellos es la microbiota y enfermedades gastrointestinales como los que se muestran a continuación:

2.3.1 Microbioma y enfermedades gastrointestinales

Enfermedad inflamatoria intestinal. La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye a la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Una de las teorías propuestas para explicar la fisiopatología de estas enfermedades es que se trata de una respuesta aberrante al microbioma. Esta idea fue apoyada por la efectividad de los antibióticos para prevenir y tratar estas entidades, tanto en humanos como en otros animales, y por la presencia de microorganismos y de sus componentes en las biopsias de las lesiones colónicas inflamatorias⁵². A pesar de haberse descrito alteraciones en el microbioma en sujetos con EII, la relación causa-consecuencia sigue siendo motivo de debate.

Síndrome de intestino irritable. El síndrome de intestino irritable es el padecimiento gastrointestinal más frecuente, con una prevalencia de 10 a 15%. En el humano sin comorbilidades, las bacterias que colonizan los intestinos tienen un papel complejo que muestra un beneficio importante, puesto que ayudan a mantener la función fisiológica mediante el metabolismo de múltiples compuestos, al generar micronutrientes, estimular al sistema inmune y producir una amplia variedad de neuromoduladores. Los principales grupos taxonómicos que colonizan el intestino humano son Bacteroides y firmicutes, que representan aproximadamente 70% de los grupos taxonómicos del microbioma intestinal.⁵²

El cuadro clínico del síndrome de intestino irritable incluye dolor abdominal crónico y hábitos intestinales alterados (diarrea que alterna con estreñimiento) sin una causa orgánica identificada. Su patología se asocia con alteraciones de la motilidad intestinal, hipersensibilidad a los alimentos, estados postinfecciosos y una probable alteración de la microbiota.⁵²

El estado postinfeccioso se considera un factor de riesgo importante para desarrollar síndrome de intestino irritable, porque se usan antibióticos como tratamiento para una previa gastroenteritis aguda bacteriana, viral o parasitaria. Se han encontrado diferencias entre la microbiota de individuos sanos e individuos con el síndrome; así como diferencias en el mismo sujeto durante los episodios de diarrea y los episodios de estreñimiento.⁵² Se ha observado que las fluctuaciones en la colonización bacteriana intestinal influyen directamente en la patogénesis del síndrome de intestino irritable, ya que genera cambios en la permeabilidad intestinal, lo que ocasiona translocación bacteriana, para posteriormente desencadenar un estado inflamatorio que activa una respuesta inmune local y sistémica.

Las citocinas que se producen por el proceso inflamatorio perpetúan la inflamación intestinal, lo que produce los síntomas previamente mencionados.⁵² El tratamiento es sintomático. Estudios recientes han evaluado la eficacia de antibióticos y probióticos, con resultados variables, por lo que actualmente no se recomiendan de rutina en el tratamiento de este padecimiento.⁵²

2.3.2 Enfermedad inflamatoria intestinal

En las enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) existe una respuesta inmune anómala a elementos de la microbiota de la mucosa intestinal que provoca daño intestinal.⁵⁵ En presencia de microorganismos comensales, los

pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal muestran un aumento de los anticuerpos IgG y de la actividad de las células T en la mucosa, lo que sugiere la supresión de los mecanismos de tolerancia local.⁵³

De hecho, existen varios factores que influyen en la estimulación y remisión de la actividad inflamatoria, como la derivación del flujo fecal y el uso de antibióticos para tratar la enfermedad de Crohn y de antibióticos de amplio espectro en la luz intestinal para tratar la colitis ulcerosa.⁵⁴ Considerando que la enfermedad de Crohn en humanos se presenta en el colon y el íleon terminal, donde la concentración bacteriana es mayor,⁵⁵ es justo suponer que la intolerancia generada por la microbiota combinada con la susceptibilidad genética contribuiría al desarrollo de esta condición inflamatoria.⁵³

La lámina propia intestinal es el sitio donde las células inmunes reconocen por primera vez los antígenos bacterianos antes de su migración al tejido linfóide distal para generar la respuesta inflamatoria. Los receptores tipo Toll en las células epiteliales y los receptores NOD2 desempeñan un papel importante en la inducción de la respuesta inmune. Una vez activados, estos receptores pueden desencadenar una cascada intracelular que conduce a la producción de citoquinas proinflamatorias.⁵⁴

Este mecanismo promueve la maduración de las células dendríticas de la mucosa, que migran a estructuras linfoides locales como las placas de Peyer y los ganglios linfáticos de drenaje mesentéricos después del reconocimiento del antígeno para iniciar o mantener las respuestas inmunitarias de las células T y B. Las células dendríticas inician la respuesta inmune, controlan la inflamación intestinal y mantienen la tolerancia inmune.

En este contexto, se cree que las células dendríticas de la mucosa juegan un papel clave en la modulación de la respuesta inmune contra el ambiente antigénico gastrointestinal, manteniendo la homeostasis intestinal y permitiendo la coexistencia pacífica con la microflora endógena. En individuos normales, la flora comensal no puede cruzar la barrera epitelial, y cuando algunas de estas bacterias atraviesan la barrera intestinal, son rápidamente fagocitadas por los macrófagos de la mucosa, impidiendo la activación de la respuesta inmune intestinal. Por otro lado, cuando los microorganismos patógenos cruzan la barrera, se activa la respuesta inmune.

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn generalmente se desarrollan en áreas con las concentraciones más altas de microbiota intestinal, lo que sugiere que las bacterias comensales, cuando se asocian con susceptibilidad genética, pueden contribuir a la patogénesis de estas enfermedades. Además, varios estudios citados por Danese⁵⁷ sugieren que la microbiota encontrada en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal es diferente a la de individuos sanos, y los autores observaron que la disbiosis puede conducir a una intolerancia inmune.

Estos pacientes presentaban una diversidad microbiana reducida con predominio de *Clostridium*, *Bacteroides* y *Bifidobacteria* (microbiota comensal) y un aumento concomitante de bacterias patógenas como *Escherichia coli*, que rara vez se encuentra en personas sin inflamación intestinal.⁵⁴ La proporción de bacterias patógenas puede ascender al 30-40% de las bacterias predominantes, aunque es bien sabido que la causalidad no se ha establecido adecuadamente.⁵³ Vale la pena mencionar que la diversidad bacteriana reducida se ha asociado con una falta de estabilidad en la microbiota, haciéndola más susceptible a

cambios en la composición impulsados por factores ambientales. Por tanto, los cambios en la microbiota pueden aumentar el riesgo de inflamación.

2.3.3 Enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca (EC) se define actualmente como un trastorno sistémico inmunomediado provocado por la ingestión de gluten en individuos genéticamente susceptibles y caracterizado por la presencia de una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes del gluten, anticuerpos específicos de la EC, haplotipos HLA DQ2 o DQ8 y enteropatía.⁵⁵ La exclusión del gluten de la dieta se asocia con la desaparición de los síntomas y de los anticuerpos específicos de la EC y con la normalización de la mucosa intestinal en la mayoría de los pacientes.⁵⁵

Los estudios realizados en los últimos años han encontrado una prevalencia de EC de 1:100 (rango, 0,5-2%). La enfermedad afecta tanto a niños como a adultos, y la proporción entre mujeres y hombres es de 2:1.⁵⁶

En los pacientes celíacos, la respuesta inmune a los fragmentos de gliadina provoca una respuesta inflamatoria, principalmente en la porción superior del intestino delgado, caracterizada por la infiltración de la lámina propia y el epitelio por células inflamatorias y atrofia de las vellosidades. Esta respuesta está mediada por la inmunidad innata y adaptativa. La respuesta adaptativa está mediada por linfocitos T CD4+ en la lámina propia que reconocen péptidos de gliadina, que se unen a moléculas HLA de clase II (DQ2 o DQ8) expresadas en células presentadoras de antígenos; Luego, las células T producen citocinas proinflamatorias y, en particular, interferón γ . La enzima transglutaminasa tisular cataliza la desamidación de los péptidos de gliadina en el intestino, mejorando su inmunogenicidad.

Se cree que, además de los factores inmunológicos y genéticos, factores ambientales como el tipo de alimentación durante la infancia y la microbiota intestinal desempeñan un papel en la etiopatogenia de la EC.⁵⁶

La importancia de la microbiota en la EC aún está por determinar. Algunos factores genéticos se han asociado con la colonización por especies de *Bacteroides*. Algunos estudios realizados en pacientes celíacos han demostrado que una dieta estricta sin gluten promueve una disminución de la colonización por bacterias beneficiosas, especialmente *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, en comparación con la colonización por bacterias gramnegativas (*Bacteroides* y *E. coli*). Este cambio en la microbiota tras la exclusión del gluten puede deberse a la eliminación de importantes fuentes de carbohidratos, la principal fuente de energía para la microbiota comensal. El tratamiento dietético en estos pacientes no promueve la homeostasis intestinal; sin embargo, los efectos inmunosupresores de dicha microbiota pueden ser beneficiosos para los pacientes con EC.⁵⁷

La investigación en curso sobre el papel de componentes específicos de la microbiota en la patogénesis de la EC puede permitir el desarrollo futuro de estrategias de intervención nutricional (probióticos y prebióticos) con fines preventivos o terapéuticos.

2.3.4 Diarrea aguda

La gastroenteritis aguda (GEA) se define como la evacuación de deposiciones blandas o acuosas tres o más veces al día y con una duración inferior a 14 días, lo que la distingue de la diarrea crónica, normalmente de origen infeccioso, siendo el agente etiológico un Patógeno microbiano: virus, bacterias o parásitos. Puede acompañarse de náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal o deshidratación y suele ser autolimitado. En Europa, la incidencia de GEA en niños menores de 3 años oscila entre 0,5 y 1,9 episodios por año⁵⁷.

Los agentes causales más comunes son *el Rotavirus* y, entre las bacterias, *el Campylobacter* seguido de *la Salmonella*. Parásitos como *Giardia lamblia* y *Cryptosporidium* son una causa poco común de diarrea en niños sanos. Los agentes causales predominantes pueden cambiar con la edad del niño: en niños menores de un año, los más comunes son *rotavirus*, *norovirus*, *adenovirus* y *salmonella*. Entre 1 y 4 años predominan los mismos patógenos junto con *Campylobacter* y *Yersinia*. En niños mayores de 5 años son *Campylobacter*, *Salmonella* y *Rotavirus*. La diarrea asociada con la administración de antibióticos también es común, con una incidencia de hasta el 30%⁵⁵.

En el manejo de pacientes con GEA, el tratamiento inicial debe incluir la rehidratación mediante soluciones orales y una rápida reposición de nutrientes. La rehidratación con pequeños volúmenes de solución oral puede compensar la pérdida de agua y electrolitos provocada por los AGE, pero no repercute favorablemente en la duración de la diarrea ni en la calidad e intensidad de las deposiciones; tampoco restaura la microbiota intestinal que fue alterada por la infección⁵⁶.

La justificación del uso de probióticos para tratar y prevenir los AGE se basa en la modificación de la composición de la microbiota intestinal para prevenir el crecimiento de cepas entéricas patógenas. También se cree que los probióticos secretan sustancias antibacterianas, compitiendo con los patógenos e impidiendo su adhesión al epitelio intestinal, y que tienen un efecto antitoxinas y revierten algunas de las consecuencias de la infección del epitelio intestinal, como los cambios secretores y neutrófilos. migración. Utilizados en combinación con terapia de rehidratación, ciertos probióticos parecen ser seguros y tienen claros efectos beneficiosos en la reducción de la duración y la frecuencia de la diarrea infecciosa aguda⁵⁶.

El efecto de los probióticos depende de la especie y cepa utilizada, y los efectos de un microorganismo no se pueden extrapolar a otras especies o cepas. Los probióticos cuya eficacia está claramente demostrada son básicamente *Lactobacillus rhamnosis* GG y *S. boulardii*. El efecto parece depender de la dosis, siendo las dosis más altas más eficaces. Los probióticos también son más útiles cuando se administran en las primeras etapas del curso de la diarrea. Además, se presentan las enfermedades metabólicas que se presentan seguidamente:

2.3.5 Obesidad

La obesidad es una epidemia mundial e implica varias alteraciones metabólicas que se asocian a hipertensión, dislipidemia, hígado graso, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares e inflamación crónica. Las bacterias intestinales adquieren sus nutrientes de los alimentos que consumimos y del epitelio intestinal. Por ejemplo, el butirato producido por la fermentación de la fibra dietética por las bacterias aumenta la saciedad.⁵²

Estudios en ratones obesos han encontrado una disminución de 50% en bacteroidetes y un aumento de firmicutes, comparado con ratones delgados.⁵⁶ Se han hecho las mismas observaciones en humanos y se ha visto que los firmicutes disminuyen mientras que los bacteroidetes aumentan después de la cirugía bariátrica y de la pérdida de peso.⁵⁷ Otros estudios; sin embargo, no han encontrado esta relación.⁵⁷ Cabe destacar que los estudios abarcaron poblaciones diferentes, utilizaron métodos diferentes (secuenciación de 16S ARNr, hibridización con fluorescencia in situ, PCR) y que las familias de bacteroidetes y firmicutes abarcan a muchas bacterias. Por lo tanto, deben realizarse estudios estandarizados para poder descartar o confirmar esta asociación⁵².

También se ha demostrado que el trasplante fecal de ratones obesos a ratones delgados induce obesidad⁵⁷ En humanos, se ha observado que el trasplante fecal de individuos delgados a individuos obesos disminuye la resistencia a la insulina en estos últimos, comparado con quienes recibieron autotrasplantes.⁵²

Aunque se ha demostrado la asociación entre el índice de masa corporal y la microbiota intestinal, aún no se han establecido relaciones de causalidad. Para establecer estas relaciones se requieren estudios prospectivos; un estudio finlandés prospectivo demostró que los niños con obesidad tenían niveles más altos de *Staphylococcus aureus* y más bajos de bifidobacterias.⁵⁷ Estudios futuros podrían establecer nuevas pautas para la prevención y el tratamiento de la obesidad, basados en la modificación de la microbiota intestinal.

2.3.6 Diabetes mellitus tipo 2

La incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está aumentando a la par de la obesidad; los mismos factores ambientales y el microbioma intestinal se asocian a ambas enfermedades.⁵² Ratones y humanos con diabetes tienen niveles plasmáticos elevados de lipopolisacáridos, un componente de la membrana de las bacterias Gram negativas que se asocia a metabolismo alterado de glucosa en ratones. El análisis del metagenoma intestinal por secuenciación escopeta ha detectado niveles disminuidos de bacterias productoras de butirato en pacientes con DM2. Incluso, se ha desarrollado un modelo basado en el metagenoma que puede distinguir entre pacientes con DM2 y controles con un valor predictivo mayor al del índice de masa corporal.⁵²

Dos estudios realizados en humanos demostraron que la microbiota de los pacientes con DM2 sometidos a cirugía bariátrica cambiaba después de la cirugía, en particular los niveles de *F. prausnitzii*, que aumentaron después de la intervención.⁵² Los niveles de *F. prausnitzii* se correlacionan negativamente con los marcadores inflamatorios. Esto podría relacionarse con el control glucémico que se observa en estos pacientes después de la cirugía bariátrica. Adicionalmente, ratones que recibieron microbiota de ratones sometidos a cirugía bariátrica presentaron mejoría en sus variables metabólicas, comparados con los ratones control.⁵²

En humanos el trasplante de microbiota no está libre de riesgos, por lo que se requieren más esfuerzos para identificar a las bacterias específicas que podrían servir como tratamiento a esta enfermedad.⁵²

A pesar de que la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad con un importante componente genético relacionado con el antígeno leucocitario humano (HLA), se ha relacionado también con factores ambientales.⁵² Un estudio con cuatro niños con DM1 encontró diferencias en su metagenoma intestinal al compararlo con el de cuatro niños control. Otro estudio detectó un metaboloma sérico de sangre de cordón umbilical alterado en niños que posteriormente desarrollaron DM1, y algunos de estos metabolitos están regulados por microorganismos⁵².

Otro tipo de enfermedades son las cardiovasculares las cuales se presentan por la formación de la placa aterosclerótica se debe a la acumulación de colesterol y el reclutamiento de macrófagos en la pared arterial. Se han encontrado bacterias de los géneros *Chryseomonas*, *Veillonella* y *Streptococcus* en las placas⁵² estas bacterias también se encuentran en la cavidad oral y en los intestinos. Para Salame et al⁵²

Se ha demostrado que los pacientes que han sufrido un evento aterosclerótico tienen mayores niveles de Collinsella y menores niveles de Eubacterium y Roseburia en los intestinos que los controles sanos. Al analizar su metagenoma funcional, también presentan mayor número de genes proinflamatorios y una disminución de genes involucrados en la síntesis de moléculas antiinflamatorias como el butirato.⁵²

Por otra parte, en los sujetos sanos se encontró mayor prevalencia de genes implicados en la biosíntesis de β -caroteno, junto con un aumento de los niveles plasmáticos de este antioxidante. Todos estos hallazgos sugieren que se podría prevenir la aterosclerosis a partir de la microbiota intestinal.

También se ha demostrado que el metabolismo microbiano de la colina (obtenida de la dieta) a betaína y trimetilamina se correlaciona con eventos cardiovasculares. Los autores de este estudio alimentaron ratones con colina, lo que promovió la formación de placa aterosclerótica; esto pudo prevenirse con antibioticoterapia. Con respecto a esto, se ha demostrado que la L-carnitina obtenida de la carne roja tiene una cabeza polar similar a la de la colina y que ambas son metabolizadas por la microbiota intestinal, lo que contribuye a la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares.

El trastorno del espectro autista se caracteriza por ser un trastorno del desarrollo neurológico con una diversidad fenotípica y una variabilidad en el curso sintomático, cuya etiología aún no se comprende completamente. La presencia frecuente de trastornos gastrointestinales en individuos con este perfil suscita la necesidad de explorar la posible contribución de la microbiota intestinal como un factor causal, así como la posibilidad de

aplicar intervenciones terapéuticas específicas. La confirmación del papel de la microbiota en el desarrollo y la función cerebral, evidenciado en estudios con modelos animales, respalda la relevancia de investigar este aspecto en el contexto de este trastorno neuropsiquiátrico. Un desequilibrio en la comunicación entre el cerebro y el sistema inmune intestinal podría contribuir a la patogenia de diversas enfermedades como la esquizofrenia, trastornos del ánimo, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, anorexia nerviosa, narcolepsia y síndrome de fatiga crónica.⁵²

En individuos genéticamente susceptibles, una microbiota intestinal alterada puede provocar una disrupción de la barrera hematoencefálica y generar autoanticuerpos contra estructuras cerebrales.⁵² Si a esto se suma un estado proinflamatorio, esta disrupción en la barrera hematoencefálica puede facilitar el transporte y la unión de los autoanticuerpos a sus epítopes, lo que provocaría las enfermedades previamente mencionadas.⁵²

Los microorganismos comensales intestinales son esenciales para el adecuado desarrollo y la función del cerebro, y se ha visto que algunos probióticos o bacterias pueden provocar anormalidades conductuales. Estas bacterias pueden tener la capacidad de alterar la integridad de la barrera epitelial del intestino y liberar proteínas bacterianas neuroactivas a la circulación, como p-cresol o 4-metilfenol.⁵² Sin embargo, no se ha estudiado si la modificación de la microbiota intestinal podría ser un tratamiento para estas enfermedades.⁵²

Autismo. La etiología exacta del autismo sigue siendo desconocida. El uso indiscriminado de antibióticos se ha asociado a autismo de inicio tardío.⁵² Esto ha generado la hipótesis de que alteraciones en la microbiota normal pueden permitir la colonización por microorganismos asociados a autismo o por bacterias productoras de neurotoxinas como

Clostridium tetani.⁵² Se ha reportado que los pacientes autistas presentan con frecuencia alteraciones en la función gastrointestinal como constipación, diarrea, dolor abdominal y reflujo. Como se comentó anteriormente, las citocinas que perpetúan la inflamación intestinal también generan ansiedad y otras alteraciones del comportamiento, al presentarse principalmente con dolor abdominal. Se han descrito particularmente las interleucinas 1 y 6, que tienen la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y activar el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, lo que estimula la liberación de cortisol. Además, se ha observado que, al existir una disbiosis en el sistema gastrointestinal, se incrementa el nivel de ácidos grasos de cadena corta que, de igual forma, pueden atravesar la barrera hematoencefálica e influir como señalizadores neuronales, lo que altera la producción de neurotransmisores y el comportamiento.⁵²

Las siguientes observaciones apoyan la relación entre autismo y microbioma:

1. El uso de antibióticos suele preceder el inicio de la enfermedad.
2. Alteraciones gastrointestinales suelen estar presentes al inicio de la enfermedad y persisten.
3. Algunos síntomas del trastorno disminuyen al emplear tratamiento con vancomicina oral y reaparecen al discontinuar el tratamiento.

Es por ello que se recomienda una búsqueda intencionada de autismo en niños con alteraciones gastrointestinales.⁵²

Estas observaciones han sido apoyadas por qPCR (quantitative PCR, por sus siglas en inglés) y cultivos, que han indicado la presencia de niveles de *Clostridioides* spp. 10 veces mayores en pacientes con autismo que en los controles. Los autores de estos estudios asocian el uso de trimetoprim/sulfametoxazol al desarrollo de autismo de inicio tardío, pues estos antibióticos no tienen efecto sobre *Clostridioides* spp.; de esta forma, la exposición temprana a trimetoprim/sulfametoxazol podría promover el crecimiento de estas bacterias y contribuir a la etiología del autismo.⁵²

Por otro lado, la vancomicina sí tiene efecto sobre los microorganismos Gram+ como *Clostridioides* spp.⁵² Las esporas de *Clostridioides* que permanecen a pesar del tratamiento con vancomicina podrían explicar las recaídas al suspender este antibiótico.

Numerosas evidencias explican que la colonización microbiana comienza durante el desarrollo prenatal dentro del útero materno, en la placenta y en el líquido amniótico. La colonización bacteriana en la unidad materno-fetal puede tener efectos beneficiosos o adversos sobre el embarazo y/o el desarrollo fetal. Colonización de algunas especies bacterianas como *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Corynebacteriu*, *Escherichia* y *Staphylococcus* en bebés excretados de la leche materna de madres lactantes.

La colonización microbiana pionera dentro del tracto gastrointestinal de los bebés prematuros comienza en el nacimiento. Después de un año en el que se desarrolla una microbiota única y compleja, la composición de la microbiota se estabiliza alrededor de los 2 o 3 años de edad. El período intrauterino durante el embarazo y el período posnatal puede proporcionar una ventana crítica para el desarrollo del microbioma infantil, que tiene ramificaciones de por vida en la salud general.

Curiosamente, el cerebro de los recién nacidos también crece del 36% a aproximadamente el 90% de su volumen adulto futuro hasta los 2 años. El intervalo entre la concepción y la gestación es un período crucial para el neurodesarrollo fetal. Durante este tiempo, varios factores, como una dieta poco saludable, una infección microbiana y el estrés, pueden provocar disbiosis del microbioma materno. que pueden influir en el desarrollo neurológico anormal de la descendencia, lo que lleva a déficits de comportamiento de por vida.

En el tracto intestinal de la madre, un consorcio bacteriano específico produce metabolitos que influyen en el desarrollo del cerebro fetal. Otros experimentos demostraron que la microbiota intestinal materna promueve un desarrollo cerebral saludable al regular los perfiles bioquímicos y seleccionar metabolitos en los cerebros fetales de la descendencia en desarrollo. Durante el embarazo, la microbiota intestinal modula la biodisponibilidad de muchos bioquímicos, nutrientes y factores de crecimiento que circulan en la sangre materna, apoyando el crecimiento de la descendencia y el desarrollo adecuado del cerebro fetal. Después de analizar las moléculas en la sangre de las madres y en la sangre y el cerebro de sus hijos, encontraron que los niveles de metabolitos específicos se redujeron en las madres embarazadas con GF y ABX .

Se expusieron ratones SP, ABX y GF a explantes talámicos. El resultado mostró que un aumento en metabolitos, como el N-óxido de trimetilamina (TMAO), N,N,N-trimetil-5-aminovalerato (TMAV), propionato de imidazol (IP), 3 -El sulfato de indoxilo (3-IS) y el hipurato (HIP), en embriones de ratones SP en comparación con ratones ABX y GF, pueden aumentar el número de axones *a través de* la axonogénesis talamocortical. La restauración de estos metabolitos en las madres de ratones con deficiencia de microbiota puede prevenir

potencialmente las anomalías en el desarrollo de las conexiones neuronales y mejorar el comportamiento de la descendencia. Sin embargo, podría haber aumentos en las relaciones con otras neuronas en presencia de metabolitos. Se necesitan más estudios para implementar y analizar el resultado de este estudio en la microbiota intestinal materna humana durante el embarazo.

Efecto del modo de parto sobre el TEA

Múltiples estudios han demostrado que los bebés nacidos *por* parto vaginal tienen más composición de bacterias saludables que los bebés nacidos *por* cesárea. Los bebés que nacen *mediante* parto estándar (vaginal) están expuestos a las bacterias vaginales de la madre, mientras que los niños nacidos *mediante* cesárea están notablemente expuestos a la flora cutánea de la madre y a los microorganismos ambientales. Durante el período prenatal, el intestino del feto adquiere una mezcla compleja de bacterias de las madres *a través de* la exposición durante la lactancia a microorganismos vaginales y entéricos. Al nacer, la microbiota del feto es casi idéntica al microbioma de la madre. En esta etapa, la abundancia de lactobacilos se convirtió en el colonizador pionero del intestino del bebé. Se encuentra la colonización posterior de bacterias aeróbicas o anaeróbicas facultativas como enterobacterias, enterococos y estafilococos.

La colonización de estas bacterias utiliza oxígeno para su crecimiento y crea un hábitat adecuado para la colonización de anaerobios, incluidos *Bifidobacterium* , *Clostridium* y *Bacteroides* , y posteriormente filos prominentes como Firmicutes y *Bacteroides* , y *Verrucomicrobia* ; Dentro del intestino de humanos adultos se está desarrollando una microbiota menos dominante, como *las proteobacterias* y las bacterias aeróbicas gramnegativas. Por otro lado, los bebés nacidos *por* cesárea

estuvieron dominados por *Enterococcus faecalis* , *Enterococcus faecium* , *Staphylococcus epidermidis* , *Streptococcus parasanguinis* , *Klebsiella oxytoca* , *Klebsiella pneumoniae* y *Clostridium* spp. (*Clostridium perfringens* , *Clostridium difficile*)); Estos microbios predominan en la superficie de la piel de la madre y en el entorno hospitalario.

La creciente evidencia muestra que un aumento global de cesáreas (CS) también puede alterar la composición microbiana intestinal en la primera infancia y podría retrasar la adaptación neurológica en los bebés. Sorprendentemente, un estudio de metanálisis actual ha demostrado que un niño nacido *por* cesárea tiene un riesgo del 23% de desarrollar TEA en comparación con un niño nacido *por* parto vaginal. En un importante estudio poblacional multinacional, que incluyó 5 millones de nacimientos en Noruega, Suecia, Dinamarca, Finlandia y Australia Occidental, cada participante fue observado durante 36 a 42 semanas. Se confirmaron más de 31.000 casos de TEA, lo que apoyó la hipótesis de que el parto por cesárea posee un mayor riesgo de TEA que el parto vaginal .

En los últimos años, ha aumentado la prevalencia de enfermedades alérgicas como asma, eczema y alergias a alimentos. La "hipótesis de la higiene" de Strachan⁵² sugiere que la exposición a microorganismos durante la infancia es crucial para el desarrollo del sistema inmune. Alteraciones en la exposición a microorganismos en el periodo perinatal y la infancia, asociadas particularmente al uso recurrente de antibióticos, pueden provocar respuestas inmunes exacerbadas.

Noverr y Huffnagle⁵² proponen la "hipótesis de la microflora", en la que sugieren que los cambios en la dieta y el uso de antibióticos han resultado en una menor exposición a microorganismos y, por lo tanto, en una microbiota menos desarrollada. Esta microbiota

subdesarrollada no permite una adecuada maduración del sistema inmune, lo que hace más propensos a los niños a reacciones de hipersensibilidad.

Se han desarrollado modelos animales de alergias para investigar los aspectos biológicos de éstas. En un estudio se administró β -lactoglobulina (causante de la alergia a la leche de la vaca) a tres tipos de ratones: sin gérmenes, sin patógenos específicos y oportunistas. A pesar de ser el mismo antígeno, la respuesta fue diferente en los tres tipos de ratones. En los ratones sin gérmenes, las concentraciones de IgG1 e IgE fueron mayores y la IgE permaneció por más tiempo.

A pesar de la evidencia que relaciona una alteración en la microbiota con atopía, el tratamiento de estas enfermedades con probióticos ha arrojado resultados contradictorios. El estudio Panda demostró que el uso de una combinación de probióticos (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, y *Lactococcus lactis*) reducía el eczema en niños de alto riesgo por dos años, siempre y cuando se administrara en los tres primeros meses de vida. Aunque no todos los estudios han tenido resultados exitosos, esto puede deberse a la especificidad de los probióticos utilizados, la variabilidad entre individuos o el hecho de que algunas alteraciones inmunes causadas por la microbiota podrían no ser reversibles.

En los últimos años, se ha puesto especial atención a los microorganismos que habitan el cuerpo humano. Solía creerse que estos eran simples huéspedes; sin embargo, se ha estudiado la relación entre estos microorganismos, particularmente las bacterias, y la salud

de los seres humanos. Gracias al Proyecto del Microbioma Humano⁵², ahora sabemos que la microbiota del cuerpo humano es esencial en el mantenimiento de la homeostasis. Por lo tanto, es de esperar que cualquier alteración de esta microbiota sea, a su vez, capaz de alterar el estado de salud de una persona.

CAPITULO III – MARCO METODOLÓGICO

Este capítulo tiene por objeto detallar la metodología utilizada para realizar el estudio, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en diferentes bases de datos internacionales obteniendo diversos artículos científicos que se relacionan con el tema de investigación. Estos se sometieron a un análisis de información a criterio profesional para responder al problema del proyecto. Por lo tanto, la investigación tuvo un enfoque cualitativo, debido a que se realizó una descripción de las cualidades del fenómeno en estudio a partir de la evidencia científica.

3.1 Tipo de investigación

El alcance de la investigación es exploratorio, ya que investiga un fenómeno novedoso o poco estudiado y descriptivo porque se recolectan datos sobre diferentes variables o componentes de un fenómeno en investigación⁵⁸. El enfoque de la investigación es cualitativo, debido a que no utiliza ningún método estadístico para la sistematización de los datos, sino que se limita a la descripción de las cualidades del fenómeno en estudio a partir de la evidencia científica³³.

La obtención de la información necesaria para la presente información es realizada por medio de una investigación cualitativa:

Toda investigación se inicia con una idea que se desarrolla paulatinamente. Pero para comenzar una investigación necesitas primero conocer las rutas que han sido construidas por las comunidades científicas para estudiar cualquier tema, fenómeno o planteamiento. Hay tres rutas fundamentales: la cuantitativa, la cualitativa y la mixta⁵⁸.

Desde la perspectiva de Hernández et al⁵⁸ definen el enfoque cualitativo de la siguiente manera:

el investigador comienza el proceso examinando los hechos en sí y revisado los estudios previos, ambas acciones de manera simultánea, a fin de generar una teoría que sea consistente con lo que está observando que ocurre. De igual forma, se plantea un problema de investigación, pero normalmente no es tan específico como en la indagación cuantitativa. Va enfocándose paulatinamente. La ruta se va descubriendo o construyendo de acuerdo con el contexto y los eventos que ocurren conforme se desarrolla el estudio.

El enfoque cualitativo, permite la revisión bibliográfica exhaustiva, de esta manera, se obtendrá un resultado más preciso para la persona quien realiza la investigación, otorgando la oportunidad de conocer el origen de cada uno de esos descubrimientos.

Los estudios descriptivos buscan especificar las propiedades, las características y los perfiles de las personas, grupos, comunidades, procesos, objetos o cualquier otro fenómeno que se someta a análisis. Por su parte, según Barrantes⁶⁰ el estudio descriptivo, su objetivo central es la descripción de fenómenos. Se sitúa en un primer nivel del conocimiento científico. Usa la observación, estudios correlacionales y de desarrollo.

Además, este estudio es observacional, transversal, en este tipo de estudio, los investigadores registran información sobre su muestra sin manipular o interferir en su entorno. La característica más importante de este método es que permite comparar diferentes grupos en un mismo período de tiempo.

El estudio observacional, como el presente, se caracteriza por su método estadístico y demográfico, por lo que es una herramienta muy utilizada en ciencias como la sociología y la biología, especialmente para llevar a cabo investigaciones epidemiológicas. A diferencia de otros métodos, el estudio observacional es muy limitado, ya presenta algunos problemas para ser nuevamente reproducido por otros investigadores.

Estudios observacionales: se sustentan en el uso de técnicas que permiten al investigador adquirir información por medio de la observación directa y el registro de fenómenos, pero sin ejercer ninguna intervención (dejando libres a los observados). De acuerdo con el número de ocasiones en que se recolectan los datos sobre el fenómeno estudiado.

Estudios transversales: son aquellos en los que se recolectan datos en un sólo momento, en un tiempo único. Su propósito se centra en describir variables y analizar su comportamiento en un momento dado. (es como tomar una fotografía de algo que sucede). También se les conoce como estudios de corte transversal.

Estudios longitudinales: son aquellos en los que se recolectan los datos a través del tiempo, en períodos especificados, con el fin de hacer inferencias respecto al cambio, sus determinantes y sus consecuencias. (es como tomar una película de algo que sucede)³⁷

Esta investigación cuantitativa además de ser descriptiva es de carácter retrospectivo, el cual es aquel que tiene como objetivo averiguar las variantes y la alteración en la composición de la microbiota intestinal como factor de riesgo en el desequilibrio del sistema inmunitario y el desarrollo de enfermedades en población pediátrica y adulta para la generación de recomendaciones de acerca de su posible abordaje preventivo en el contexto médico costarricense.

Desde la perspectiva de Hernández et al⁵⁸ definen el enfoque cualitativo de la siguiente manera:

el investigador comienza el proceso examinando los hechos en sí y revisado los estudios previos, ambas acciones de manera simultánea, a fin de generar una teoría que sea consistente con lo que está observando que ocurre. De igual forma, se plantea un problema de investigación, pero normalmente no es tan específico como en la indagación cuantitativa. Va enfocándose paulatinamente. La ruta se va descubriendo o construyendo de acuerdo con el contexto y los eventos que ocurren conforme se desarrolla el estudio.

El enfoque cualitativo, permite la revisión bibliográfica exhaustiva, de esta manera, se obtendrá un resultado más preciso para la persona quien realiza la investigación, otorgando la oportunidad de conocer el origen de cada uno de esos descubrimientos.

3.2 Fuentes de información

Al ser este una investigación bibliográfica no se realizará investigación de campo, se utilizan fuentes secundarias de información, entre ellas artículos científicos especializados, información disponible en sitios web confiables, revistas y libros.

Los motores de búsqueda utilizados: Sicelo, Redalyc, Dialnet, Pubmed, EBSCO y Google Académico, en los cuales se utilizaron Los siguientes Descriptores o palabras: microbiota intestinal, funciones, pacientes adultos, pediátricos, factores condicionantes, alteraciones, neurodesarrollo, enfermedades relacionadas con las alteraciones den la microbiota intestinal. Y sus traducciones al inglés: intestinal microbiota, functions, adult and pediatric patients, conditioning factors, alterations, neurodevelopment, diseases related to alterations in the intestinal microbiota.

principalmente se utilizó el operador booleano “AND” al realizar las búsquedas, estos porque se consideró el ideal para agrupar términos o subtemas que estuvieran presentes en un mismo documento, por lo que se decidió no utilizar otro operador o criterio de búsqueda.

3.3 Criterios de búsqueda

Tabla 1. Criterios de búsqueda que se utilizan según cada objetivo específico

Objetivo	Descriptores	Motores de Búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Describir las principales características de la microbiota intestinal y sus funciones en el organismo humano.	Microbiota intestinal	Google académico Scielo Pubmed Redalyc Elsevier	2017 – 2022	Español Inglés
Identificar los principales factores condicionantes de las alteraciones de la microbiota intestinal y sus implicaciones en el neurodesarrollo asociado con el Sistema Inmunológico.	Alteraciones en la microbiota intestinal	Google académico Scielo Pubmed Redalyc Elsevier	2017 – 2022	Español Inglés
Determinar las principales enfermedades relacionadas con las alteraciones en la microbiota intestinal en población pediátrica y adulta, así como sus posibles abordajes clínico-terapéuticos.	Enfermedades relacionadas	Google académico Scielo Pubmed Redalyc Elsevier	2017 – 2021	Español Inglés

Fuente: Elaboración propia, 2023.

3.4 Criterios de inclusión y exclusión

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión para la selección de artículos

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Población: personas menores de edad y adultos jóvenes.	
Tipos de estudio: revisión sistemática, metaanálisis y estudios observacionales que tengan nivel 1 y 2 de evidencia	Estudios experimentales o que tengan niveles de evidencia 3, 4 y 5.
Publicación: Estudios publicados entre 2017 y 2023.	Artículos que no cumplan los criterios de inclusión descritos anteriormente.
Idioma: Estudios publicados español o inglés.	Estudios que traten la temática en animales.
Cuestión concreta de la revisión bibliográfica: que traten el tema de las variantes y la alteración en la composición de la microbiota intestinal como factor de riesgo en el desequilibrio del sistema inmunitario y el desarrollo de enfermedades en población pediátrica y adulta.	Publicaciones anteriores al 2017

Fuente: Elaboración propia, 2023.

3.5 Análisis de la información

El proceso para la selección de los artículos seleccionados consiste en: a) ubicar artículos científicos utilizando los criterios de inclusión y de exclusión propuestos.

Las fuentes de información recabadas fueron alrededor de 120, de estos, se eliminaron 75 que no cumplieron con el rango de publicación y luego, al revisar el resumen de cada una, se desestimaron 51 que no se apegaron a la temática de la presente investigación, Finalmente se incluyeron en la revisión 24 artículos los cuales se clasificaron de la siguiente manera:

- Características generales de la microbiota intestinal.
- Factores condicionantes y alteraciones de la microbiota intestinal
- Enfermedades relacionadas con las alteraciones de la microbiota intestinal
- Abordaje preventivo

Esta estrategia de búsqueda se presenta esquematizada a continuación (figura 4), en la que se detalla el proceso de exclusión y elegibilidad según Sackett de los documentos:

Figura 4.

Diagrama de flujo de la investigación bibliográfica



Fuente: Elaboración propia.

Para el análisis de la información se realizó lectura del texto completo y, dando respuesta a cada uno de los objetivos específicos, se seleccionó la información pertinente; se hicieron comparaciones cuando se encontraron datos comunes en diferentes artículos, lo que al final sirvió para ampliar elaborar los resultados.

Finalmente se plasma la información de cada estudio en una matriz, según las características de los estudios: delimitación en tiempo y espacio, los autores que lo elaboraron, nombre de la revista, título del estudio, y el abordaje integral por parte de los profesionales en Medicina y Cirugía. (Ver anexos).

3.6 Clasificación de la información según niveles de evidencia

Los artículos utilizados en el estudio fueron clasificados según el nivel de evidencia de Sackett. Esta jerarquización permitió clasificar los artículos en 5 niveles, siendo el nivel 1 la “mejor evidencia” y el nivel 5 la “peor, la más mala o la menos buena”, según como se quiere leer⁵⁸. (Ver anexos)

Tabla 3. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según el tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	%
1	Revisión sistemática	12	20	84 %
1	Metaanálisis	5		
1	Ensayo controlado aleatorizado	3		
2	Revisión sistemática de cohorte	2	4	16 %
2	Cohorte prospectivo observacional	2		
Total		24	24	100 %

Fuente: Elaboración propia, 2023.

3.7 Variables de investigación

Cuadro 1. Operacionalización de variables

Objetivo	Variable	Concepto	Instrumento
Describir las principales características de la microbiota intestinal, sus funciones en el organismo humano e implicaciones en el neurodesarrollo	Características de la microbiota intestinal.	Cualidad propia de la microbiota intestinal, dentro del funcionamiento del organismo humano	Revisión bibliográfica
Identificar las principales variantes y alteraciones en la composición de la microbiota intestinal que pueden ser consideradas factores de riesgo, con el propósito de avanzar en la comprensión de las asociaciones entre cambios en la microbiota y la aparición de enfermedades o condiciones específicas.	condicionantes y alteraciones de la microbiota intestinal	Los condicionantes son factores que influyen en la composición y función normal de la microbiota intestinal, pero no necesariamente la alteran de manera negativa. Las alteraciones implican cambios significativos y potencialmente perjudiciales en la composición y función de la microbiota intestinal.	Revisión bibliográfica
Determinar las principales enfermedades relacionadas con las alteraciones en la microbiota intestinal en población pediátrica y adulta, así como sus posibles abordajes clínico-terapéuticos.	Enfermedades relacionadas con las alteraciones de la microbiota intestinal	Consiste en obesidad, autismo, cáncer, diabetes tipo 2, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades gastrointestinales que presentan los pacientes que tienen alterada la microbiota intestinal.	Revisión bibliográfica
Generar recomendaciones en torno al posible abordaje preventivo de las alteraciones de la microbiota intestinal y el desarrollo de enfermedades en población pediátrica.	Abordaje preventivo	Se refiere a un conjunto de acciones y estrategias dirigidas a prevenir o reducir el riesgo de aparición de enfermedades, trastornos o problemas de salud en individuos o	Revisión bibliográfica

		poblaciones. Este enfoque se centra en tomar medidas antes de que se presente un problema con el objetivo de evitar su desarrollo o minimizar sus efectos negativos.	
--	--	--	--

Fuente: Elaboración propia

CAPITULO IV– ANALISIS DE LOS RESULTADOS

El presente capítulo tiene como finalidad presentar los resultados que fueron obtenidos a partir de la revisión bibliográfica en el marco de la presente investigación. Se presentarán los hallazgos más relevantes obtenidos, con el fin de responder a los objetivos específicos planteados, y contribuir al conocimiento de las variantes y la alteración en la composición de la microbiota intestinal como factor de riesgo en el desequilibrio del sistema inmunitario y el desarrollo de enfermedades en población pediátrica y adulta.

4.1 Sistematización de los estudios analizados

Se revisaron un total de 24 artículos científicos sobre las principales características de la microbiota intestinal y sus funciones en el organismo humano, así como, los factores condicionantes de las alteraciones de la microbiota intestinal y sus implicaciones en el neurodesarrollo asociado con el Sistema Inmunológico.

Tabla 4. Distribución nominal según los artículos analizados y según el nivel de evidencia.

Autor	País	Tipo de estudio	Nivel de evidencia
Wang et al	Corea	Metaanálisis	1
Yan et al	China	Revisión sistemática	1
Tennoune	Francia	Revisión sistemática	1
Margolis et al	Estados Unidos	Revisión sistemática	1
Hou et al	China	Revisión sistemática	1
Li et al (a)	China	Revisión sistemática	1
Clarke et al	Estados Unidos	Revisión sistemática	1
Chiang et al	Estados Unidos	Revisión sistemática	1
De Souza et al	Brasil	Revisión sistemática	1
Pavlovi et al	España	Metaanálisis	1
Huang et al	Estados Unidos	Metaanálisis	1

Zamudio et al	México	Metaanálisis	1
Waldman et al	Estados Unidos	Metaanálisis	1
Abid et al	Estados Unidos	Revisión sistemática	1
Kumar et al	Estados Unidos	Revisión sistemática	1
Ruff et al	Estados Unidos	Revisión sistemática	1
Álvarez et al	España	Revisión sistemática	1
Machado et al	Uruguay	Revisión sistemática	1
Li et al (b)	China	Revisión sistemática	1
Yoo et al	China	Revisión sistemática	1
Jin et al	China	Casos y controles de estudios observacionales analíticos (muestras)	2
Honaker et al	Estados Unidos	Casos y controles de estudios observacionales analíticos(muestras)	2
Karstens et al	Estados Unidos	Casos y controles de estudios observacionales analíticos(muestras)	2
Falony et al	Estados Unidos	Casos y controles de estudios observacionales analíticos(muestras)	2
Total de articulos	24		

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 4 se muestran los diferentes estudios seleccionados para la investigación, estos se clasificaron por el nivel y tipo de estudio en base a su información, además que se brinda el autor de cada uno y su respectivo país.

Se aprecia una gran cantidad de estudios, con el nivel de evidencia más alto (1) con las metaanálisis y revisiones sistemáticas. El nivel de evidencia 2 fueron los que menos predominaron, por lo que estos estudios tienen una calidad moderada a alta.

Tabla 5. Distribución de frecuencias según el país donde se elaboraron los estudios analizados

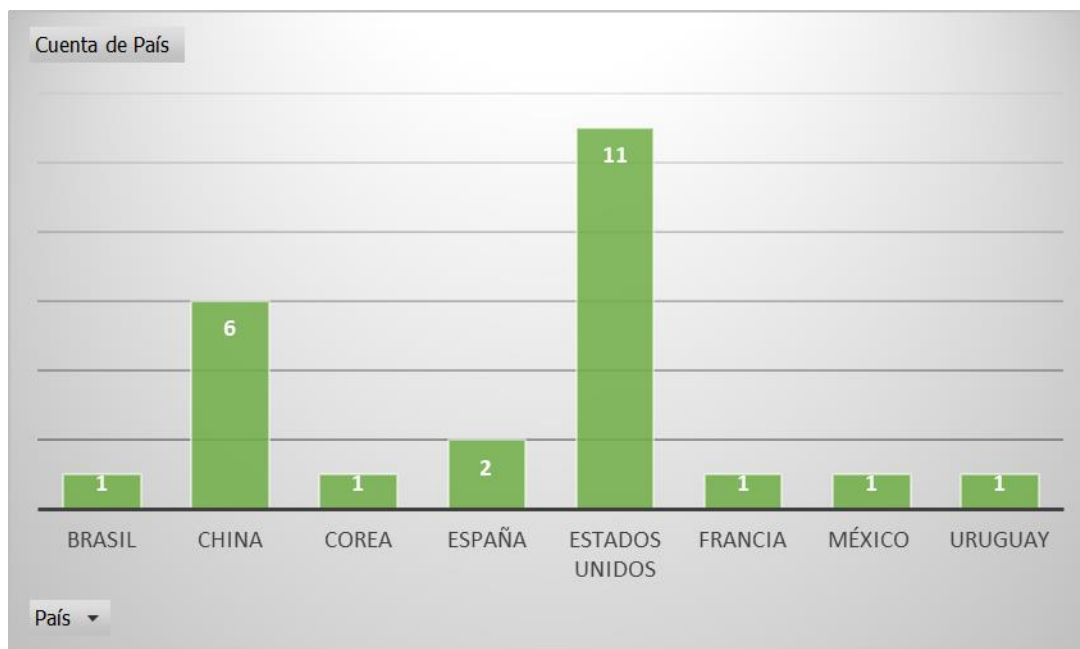
País	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Brasil	1	4%
China	6	25%
Corea	1	4%
España	2	8%
Estados Unidos	11	46%
Francia	1	4%
México	1	4%
Uruguay	1	4%
Total	24	100%

Fuente: Elaboración propia

En cuanto a la frecuencia relativa de dichos artículos, se destaca que un 46% corresponde a estudios elaborados en Estados Unidos, un 25% son de China, un 8% son de España, un 4% más son de Brasil, otro porcentaje similar son de Corea, Francia, México y Uruguay. Por lo que es importante, mencionar que la mayoría de los artículos que presentan

la temática de la microbiota son elaborados en Estados Unidos, que es un país del mismo continente al del presente estudio.

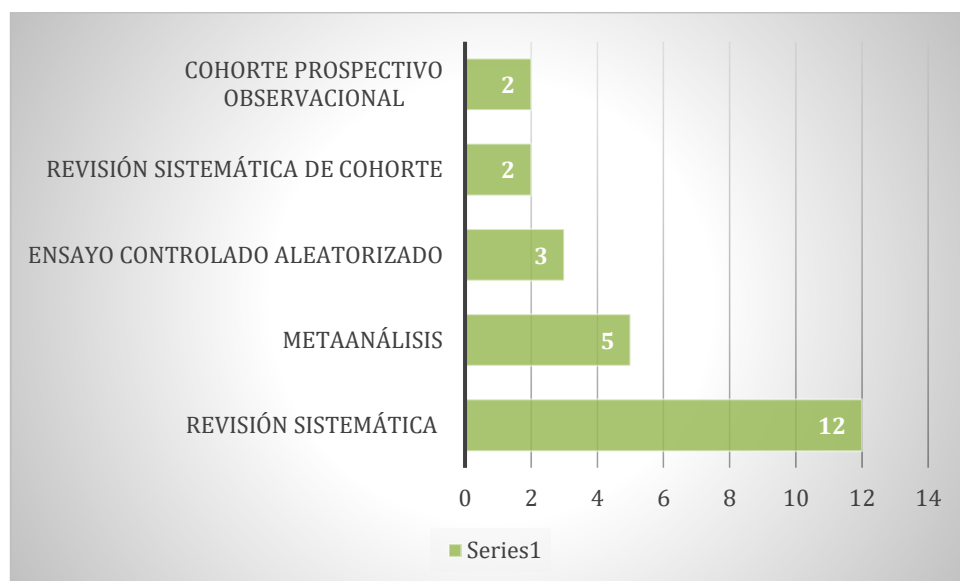
Gráfico 1. Distribución nominal según el país donde se elaboraron los estudios analizados



Fuente: Elaboración propia

En el gráfico anterior se muestra el país donde se elaboraron los estudios analizados, donde de los 24 artículos, 11 corresponde a estudios de Estados Unidos, 6 son de China, 2 de España y el resto de Brasil, Corea, Francia, México y Uruguay.

Gráfico 2. Distribución nominal según los tipos de estudios analizados



Fuente: Elaboración propia

En el grafico 2 se muestra que el 50% de los artículos corresponden a revisiones sistemáticas, un 21% a metaanálisis, un 13% son ensayos controlados aleatorizado, un 8% son revisiones sistemática de cohorte y el 8% restante es un estudio de cohorte prospectivo observacional.

Tabla 6. Distribución de muestras/población de los artículos de casos y controles de estudios observacionales analíticos

Estudio	Muestras/Población	Nivel de evidencia	Cantidad de artículos
Jin et al	Cultivos (164)	2	1
Honaker et al	Cultivos (35)	2	1
Karstens et al	82 personas	2	1
Falony et al	3948 personas	2	1

	Total		4
--	-------	--	---

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 6 se observan los estudios que corresponden a casos control o estudios observacionales, donde, dos de ellos corresponde a estudios donde las muestras que se utilizaron corresponden a muestras de heces o cultivos y dos de ellos están relaciones a personas donde se analizan las diferentes condiciones relacionadas con la dieta y la microbiota, así como el efecto en la salud de los participantes. Es importante mencionar que en los otros 20 estudios analizados no registran datos de las características sociodemográficas u otro dato de la población que se estudió en cada uno de ellos, únicamente la cantidad de artículos que utilizaron para elaborarlo, considerando que la metodología de los metaanálisis y revisiones utilizadas en el presente documento evidencia la cantidad de estudios que extrajeron por base de datos.

En relación con los estudios que presentaban muestras se tiene que Jin et al la exposición a fluoxetina mejoró la frecuencia de mutaciones y aumentó la capacidad de resistencia a los antibióticos de *E. coli*. Para probar el potencial de la fluoxetina para inducir resistencia a los antibióticos, *E. coli* K12 (MG1655) se expuso a fluoxetina en concentraciones de 0,5, 5, 50 y 100 mg/l y se subcultivó repetidamente en LB durante 30 días. Durante el período de exposición, las frecuencias de mutación de *E. coli* contra Chl, Amo y Tet se evaluaron los días 1, 3, 5, 10, 20 y 30.

Además, Honaker et al, en una estrategia para generar células T_{reg} estables a partir de abundantes células T CD4⁺ periféricas mediante la inducción de una modificación genética definida a través de HDR que impulsa una alta expresión de FOXP3 desde el locus endógeno. Se evidencia que los edT_{regs} editados con genes muestran un fenotipo similar a

T_{reg} incluso después de un cultivo a largo plazo y que la transferencia adoptiva de células editadas protegió a los ratones en un modelo de GvHD xenogénico severo. Los edT_{reg} específicos de antígeno derivados de T_{eff} murino pudieron suprimir la proliferación de células efectoras patógenas en EAE, y además pudimos generar un potente edT_{reg} específico de antígeno utilizando células T enriquecidas con tetrámeros de sangre periférica humana. Mostramos que edT_{reg} puede enriquecerse y ampliarse a escala y, por lo tanto, puede tener potencial de utilidad directa en el tratamiento de enfermedades autoinmunes humanas.

En general, el estudio Falony et al este estudio identificó una microbiota central humana global, al tiempo que destaca que el total 220 diversidad intestinal aún no está cubierta, incluso combinando datos de microbiomas de casi 4.000 individuos. Basándonos en metadatos enriquecidos y un diseño de dos cohortes, identificamos un conjunto de microbiota covariables con una tasa de replicación superior al 92% y un tamaño del efecto acumulativo y no redundante de 7,63%. Esto sugiere la influencia de covariables adicionales actualmente desconocidas, así como de factores intrínsecos.

La investigación tiene tamaños de efecto de microbioma mucho más pequeños de lo que se suponía anteriormente. Por otro lado, algunas de las covariables que se identifican (como BSS y medicación) actualmente son en gran medida ignorado y debe tenerse en cuenta en futuros estudios clínicos. Los análisis de poder mostraron que el diseño de estudios a gran escala es indispensable para caracterizar los cambios del microbioma, incluso en un 230 entorno controlado, lo que confirma que la escala sí importa.

Por su parte, el estudio de Kartens et al documentaron la edad, el sexo y la educación. Para evaluar el riesgo de accidente cerebrovascular, se calculó un perfil de riesgo de accidente

cerebrovascular de Framingham modificado (mFSRP; edad no incluida) utilizando información obtenida por personal capacitado en el Centro de Investigación Clínica del Centro de Ciencias Clínicas y Traslacionales de la UIC, incluida la presión arterial sistólica, medicamentos para la hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo actual y enfermedades cardiovasculares, así como fibrilación auricular determinada por electrocardiograma e hipertrofia ventricular izquierda, este estudio contribuye a la literatura sobre la Dieta Médica y los fenotipos cognitivos y de neuroimagen asociados negativamente con la EA en adultos mayores por lo demás sanos. La Dieta Med es rica en nutrientes con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que pueden aumentar el funcionamiento metabólico y/o vascular y, en última instancia, proteger contra los procesos neurodegenerativos asociados con el Alzheimer.

Tabla 7. Características sociodemográficas de los estudios analizados

Autor	País	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Cantidad de artículos y/o población	Características sociodemográficas
Wang et al	Corea	Metaanálisis	1	No presenta datos	No presenta datos
Yan et al	China	Revisión sistemática	1	30 artículos	No presenta datos
Tennoune	Francia	Revisión sistemática	1	590 artículos	No presenta datos
Margolis et al	Estados Unidos	Revisión sistemática	1	20 artículos	No presenta datos
				15 artículos	No presenta datos
Hou et al	China	Revisión sistemática	1	75 artículos	No presenta datos
Li et al (a)	China	Revisión sistemática	1	75 artículos	No presenta datos
Clarke et al	Estados Unidos	Revisión sistemática	1	14 artículos	No presenta datos

Chiang et al	Estados Unidos	Revisión sistemática	1	75 artículos	No presenta datos
De Souza et al	Brasil	Revisión sistemática	1	70 artículos	No presenta datos
Pavlovi et al	España	Metaanálisis	1	55 artículos	No presenta datos
Huang et al	Estados Unidos	Metaanálisis	1	24 artículos	No presenta datos
Zamudio et al	México	Metaanálisis	1	55 artículos	No presenta datos
Waldman et al	Estados Unidos	Metaanálisis	1	40 artículos	No presenta datos
Abid et al	Estados Unidos	Revisión sistemática	1	30 artículos	No presenta datos
Kumar et al	Estados Unidos	Revisión sistemática	1	57 artículos	No presenta datos
Ruff et al	Estados Unidos	Revisión sistemática	1	34 artículos	No presenta datos
Álvarez et al	España	Revisión sistemática	1	15 artículos	No presenta datos
Machado et al	Uruguay	Revisión sistemática	1	35 artículos	No presenta datos
Li et al (b)	China	Revisión sistemática	1	18 artículos	No presenta datos
Yoo et al	China	Revisión sistemática	1	25 artículos	No presenta datos
Jin et al	China	Casos y controles de estudios observacionales analíticos (muestras)	2	20 artículos	No presenta datos
Honaker et al	Estados Unidos	Casos y controles de estudios observacionales analíticos(muestras)	2	Cultivos (35)	No presenta datos
Karstens et al	Estados Unidos	Casos y controles de estudios observacionales analíticos(muestras)	2	82 personas	Edad promedio 68,8 años, 41 hombres y 41 mujeres, latinos y nativos norteamericanos
Falony et al	Estados Unidos	Casos y controles de estudios observacionales analíticos(muestras)	2	3948 personas	36.5 años, sujetos belgas y del Reino Unido
Total de artículos	24				

Fuente: Elaboración propia

En cuanto a las características sociodemográficas de los artículos que incluyeron humanos se tiene que las edades van de los 18 a 68 años, con una mediana de 36.5 años y 68.8 años por lo que la población que se estudió son adultos jóvenes y mayores. Aunado a esto, es importante mencionar que el país donde se elaboraron estos estudios fue Estados Unidos, las etnias estudiadas en estos estudios son latinos, nativos americanos, así como, belgas y personas del Reino Unido.

En el estudio de Kartens *et al.* las características demográficas y las puntuaciones de la DietMed y de los componentes dietéticos en la muestra total ($n = 82$), así como por grupo, incluidas las diferencias entre los grupos de DietMed Baja (rango de puntuación: 25–33) y Alta (rango de puntuación: 34–43). A pesar de proporciones iguales de hombres y mujeres en la muestra general, hubo una tendencia a una mayor proporción de mujeres (62%) en el grupo de Dieta Med Alta y una mayor proporción de hombres (59%) en el grupo de Dieta Med Baja [$\chi^2 (1, n = 82) = 3,86; P = 0,05, NS$]. Todas las demás características no difirieron entre los grupos, incluido el riesgo de accidente cerebrovascular y los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular individuales (todos $P \geq 0,10$).

Por lo que no se encuentra ninguna asociación entre la adherencia a la Dieta Med y nuestros fenotipos VaD específicos. Tomados dentro del contexto de la literatura más amplia, los hallazgos confirman algunos, pero no todos, estudios previos que sugieren una asociación entre una mayor adherencia a la Dieta Med y un mejor rendimiento cognitivo y/o integridad estructural cerebral para marcadores generalmente más asociados con la presencia de Alzheimer. También sugieren que estos fenotipos cognitivos y de neuroimagen pueden estar asociado.

Cabe destacar que en relación con el resto de los estudios utilizados en esta investigación, no se encuentran datos sobre las características sociodemográficas de las poblaciones estudiadas.

Tabla 8. Distribución de estudios clínicos por nivel de evidencia

Autor	Número de artículos	Tipo de estudio	Nivel de evidencia
Wang et al	30 artículos	Metaanálisis	1
Yan et al	59 artículos	Revisión sistemática	1
Tennoune	20 artículos	Revisión sistemática	1
Margolis et al	15 artículos	Revisión sistemática	1
Hou et al	75 artículos	Revisión sistemática	1
Li et al (a)	14 artículos	Revisión sistemática	1
Clarke et al	75 artículos	Revisión sistemática	1
Chiang et al	70 artículos	Revisión sistemática	1
De Souza et al	55 artículos	Revisión sistemática	1
Pavlovi et al	24 artículos	Metaanálisis	1
Huang et al	55 artículos	Metaanálisis	1
Zamudio et al	40 artículos	Metaanálisis	1
Waldman et al	30 artículos	Metaanálisis	1
Abid et al	57 artículos	Revisión sistemática	1
Kumar et al	34 artículos	Revisión sistemática	1
Ruff et al	15 artículos	Revisión sistemática	1
Álvarez et al	35 artículos	Revisión sistemática	1
Machado et al	18 artículos	Revisión sistemática	1

Li et al (b)	25 articulos	Revisión sistemática	1
Yoo et al	20 articulos	Revisión sistemática	1

Fuente: Elaboración propia

En la tabla anterior se observan los 20 estudios que cuentan con un nivel de evidencia 1, y que corresponden a revisiones sistemáticas o metaanálisis, además se observa el número de artículos que utilizaron cada uno de ellos para emitir los resultados que se presentan en las investigaciones, los cuales tienen un promedio de 38, 3 artículos por estudio.

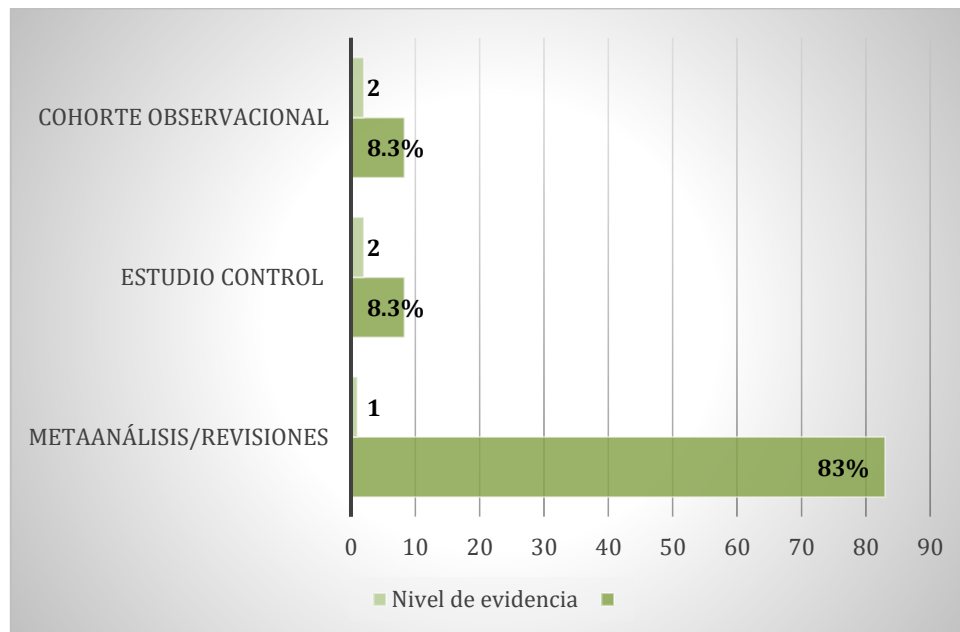
Tabla 9. Distribución de frecuencias de artículos según tipo de estudio y nivel de evidencias

Tipo	Nivel de evidencia	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Metaanálisis/revisiones	1	20	83%
Estudio control	2	2	8.3%
Cohorte observacional	2	2	8.3%
Total		24	100%

Fuente: Elaboración propia

En la tabla anterior se muestra las frecuencias de los artículos según el tipo de estudio, donde se evidencia que el 83% son metaanálisis que tiene un nivel de evidencia 1 y el 17% son estudio control o cohorte observacional.

Gráfico 3. Distribución según el nivel de evidencia y tipo de estudio



Fuente: Elaboración propia

En el gráfico 3 también se observa la distribución nominal de los estudios analizados en este documento, donde se muestra que 20 de ellos tienen un nivel de evidencia 1 y 4 son nivel 2. En relación con el nivel de evidencia de los estudios, se tiene que el 83% tienen un nivel de evidencia de 1 y un 8.3% son estudios cohorte y el restante tiene un nivel de estudio control que además tienen un nivel de evidencia de 2, por lo que los 24 estudios analizados tienen un nivel moderado y alto según Sacket.

Desde la introducción de los niveles de evidencia, varias organizaciones y revistas han adoptado variaciones del sistema de clasificación. A menudo, diversas especialidades plantean preguntas diferentes y se reconoció que era necesario modificar el tipo y el nivel de evidencia en consecuencia. Es por ello que se consideró microbiota intestinal, sus características, las alteraciones en la microbiota intestinal, enfermedades relacionadas y

abordaje preventivo. La evidencia más alta provendría de un estudio de cohorte o una revisión sistemática de estudios de cohorte. Los niveles de evidencia también tienen en cuenta la calidad de los datos.

4.2 Las principales características de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal, también conocida como flora intestinal, constituye un conjunto diverso y abundante de microorganismos que habitan en el tracto gastrointestinal. Esta comunidad microbiana, compuesta por bacterias, virus, hongos y otros organismos, exhibe una composición dinámica que puede variar a lo largo de la vida y en respuesta a diversos factores, como la dieta y el uso de antibióticos. Distribuida específicamente en diferentes regiones del sistema digestivo, la microbiota interactúa de manera dinámica con las células intestinales y el sistema inmunológico del huésped. Sus funciones metabólicas incluyen la fermentación de compuestos no digeribles, produciendo sustancias beneficiosas como ácidos grasos de cadena corta, y participa en el metabolismo de nutrientes esenciales. Además, la microbiota intestinal desempeña un papel crucial en la protección contra patógenos al competir por recursos y producir sustancias antimicrobianas. Su influencia se extiende más allá del sistema digestivo, afectando la salud mental a través del "eje intestino-cerebro". La adaptación a cambios en la dieta y su asociación con enfermedades diversas, como las inflamatorias intestinales o trastornos metabólicos, subraya la importancia de comprender y preservar la salud de esta comunidad microbiana para el bienestar general del individuo.

Tabla 10. Distribución de las características fisiológicas de la microbiota según los artículos analizados.

Características de la microbiota	Numero de artículos	Autor	Año
Regulador eje intestino cerebro	2	Li et al, Tennoune et al	2020/2022
El ENS es el encargado de la absorción de pre y probióticos	1	Karstens et al	2019
Activación interacción del ENS y microbiota	1	Falony et al	2017
Microbiota ligada con el eje hipotalámico-pituitario -suprarrenal	1	Jin et al	2018

Fuente: Elaboración propia^{61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,72}

En cuanto a las características de la microbiota (tabla 11), tres de los artículos consideran que la microbiota es un importante eje que regula la intervención del intestino y el cerebro en las funciones, otro de los artículos considera que es relevante la dieta de la madre desde que se encuentra en el vientre. Por su parte, el estudio de Yang et al, muestra las principales características que tiene la microbiota con el consumo de algunas bacterias importantes para su buen funcionamiento. Dos estudios destacaron que reduce el estrés y mejora la memoria. El estudio Karstens et al y Falony et al mostraron la importancia que el Sistema Neuronal entérico (ENS) es el encargado de la absorción de los probióticos y por ende, de la activación del ENS y la microbiota.

4.3 Principales variantes y alteraciones en la composición de la microbiota intestinal que pueden ser consideradas factores de riesgo

Tabla 11. Distribución de factores que influyen en la microbiota para el desarrollo de enfermedades

Factores que influyen en la microbiota	Número de artículos	Autor	Año
Dieta de la madre	1	Margolis et al	2021
Consumo de bacterias	1	Yang et al	2022
Estrés y la memoria	2	Hou et al, Li et al	2022/2021

Fuente: Elaboración propia^{61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,72}

En cuanto a los factores que influyen en la microbiota, se presentan cuatro artículos que tratan la temática, uno se refiere a la dieta de la madre, incluso trata la temática de la importancia de que el niño logre obtener lagunas bacterias durante el canal de parto. Otro estudio se refiere al consumo de bacterias (probióticos) que colaboran con el mantenimiento saludable de la microbiota. Y los últimos dos artículos tratan la importancia o la conexión que existe entre el estrés, la memoria y la microbiota, el estrés crónico y la microbiota intestinal parecen formar un circuito de retroalimentación que contribuye al desarrollo de trastornos depresivos. La evidencia sugiere que la memoria también puede verse afectada por el estrés crónico o por un desequilibrio de la microbiota.

la microbiota intestinal fue identificada como un regulador clave del eje intestino-cerebro. . En el estudio xxxxx⁶¹ reconocen que, debido a la pérdida de histonas desmetilasas

(p. ej., KDM5) las moscas de la fruta (*Drosophila melanogaster*) mostraban disfunción de la barrera intestinal y cambios en comportamientos sociales.

De manera similar, realizaron alimentación crónica con bacterias del ácido láctico y encontraron alteraciones dependientes de la región en el cerebro, como la regulación positiva del gen GABA en las regiones corticales y la regulación negativa en el hipocampo, la amígdala y el *locus coeruleus*.⁶² Por lo tanto, indica que la microbiota intestinal podría influir en la neurofisiología y el comportamiento.

Además, informaron que una dieta materna rica en grasas⁶³ induce cambios en la microbiota intestinal y cambios fisiológicos en el cerebro de la descendencia, como menos neuronas inmunorreactivas a la oxitocina en el hipotálamo. Además, los déficits sociales de los hijos y los cambios en la microbiota intestinal podrían prevenirse mediante la vivienda compartida con hijos de madres que siguen una dieta regular.⁶³

Este hallazgo respalda aún más que la microbiota intestinal afecta negativamente el comportamiento social de la descendencia

Los estudios del eje intestino-cerebro en humanos mostraron resultados similares con respecto a la conexión entre la fisiología del cerebro y la ecología microbiana intestinal. En realizó un estudio preclínico en voluntarios sanos para probar si el consumo de psicobióticos podría afectar las respuestas neurofisiológicas como la respuesta al estrés, la cognición y la actividad cerebral.⁶⁵ Los resultados indicaron que el consumo de *Bifidobacterium longum* 1714. se asocia con una reducción del estrés y una mejor memoria⁶⁶. Sin embargo, en este estudio, el número de muestras fue pequeño ($N = 11$) y no se consideraron en su totalidad

factores de confusión como el medio ambiente, la dieta, los estilos de vida y las variaciones genéticas.

Investigadores trasplantaron la microbiota de pacientes con enfermedad de Parkinson y encontraron que existe una diferencia significativa en el componente de microbios en el intestino de niños con y sin trastornos del espectro autista.⁶⁷ Esta es, de hecho, otra evidencia que muestra la relación entre la microbiota gastrointestinal y la neurofisiología.

Se han propuesto muchas vías para mediar la comunicación dentro del eje intestino-cerebro. El paso de la señal a lo largo del eje intestino-cerebro implica interacciones entre el sistema nervioso autónomo (SNA), el sistema neuronal entérico (ENS), el sistema nervioso central (SNC), el sistema inmunológico y el sistema endocrino. El SNA, que controla las funciones del tracto gastrointestinal, como el movimiento intestinal y la producción de moco, es una red compleja que integra la comunicación entre el intestino y el cerebro, además de inducir efectos en el SNC en el intestino, ya que el SNC es responsable de procesar la información visceral.⁶⁷

El SNA desencadena directamente respuestas neurológicas en el intestino, lo que provoca además cambios fisiológicos. El ANS también media en la interacción entre la microbiota intestinal y el ENS. La actividad del ENS desencadenada por el ANS da como resultado la absorción y administración de prebióticos/probióticos en el tracto gastrointestinal, como almidones y otros nutrientes microbianos.⁶⁸ Los microbios podrían afectar el sistema neuronal a través de metabolitos neuromoduladores que incluyen triptófano, serotoninas, GABA y catecolaminas. Además, se encontró que el indol, metabolito microbiano del triptófano intestinal, es relevante para la activación del nervio vago, el décimo nervio craneal que conecta el intestino y el cerebro.⁶²

Estudios revisados también informaron mecanismos potenciales de interacción microbiota-ENS. Como uno de los principales productores de serotonina en humanos, la microbiota intestinal está relacionada con la activación del ENS por parte de los receptores 5-HT, además, se demostró la interacción por modulación farmacológica de los receptores 5-HT y agotamiento de 5-HT endógeno.⁷⁰ La presencia del antagonista del receptor 5-HT afecta negativamente la actividad de la ENS. La microbiota intestinal también se comunica con otro sistema neuroendocrino importante, el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA), que se sabe que coordina la respuesta al estrés.⁷¹

En humanos, se ha informado que los pacientes con síndrome intestinal (con cambios en la microbiota intestinal) tienden a tener una respuesta exagerada de la hormona adrenocorticotrófica a la infusión del factor liberador de corticotropina.⁷¹ A pesar de que se han realizado numerosos estudios sobre las vías bidireccionales entre la microbiota intestinal y el cerebro, todavía es difícil comprender completamente los mecanismos.

Tabla 12. Distribución de factores condicionantes de las alteraciones de la microbiota

Factores condicionantes de las alteraciones de la microbiota	Número de estudios	Autor	Tipo de estudio
Dieta alta en grasas, reducción de bacteriodes	1	Kumar et al	Revisión sistemática
Dieta mediterránea reduce la aparición de trastornos y enfermedades	2	Ruff et al, Yoo et al	Revisión sistemática
Antibióticos, laxantes, hormonas,	1	Li et al	Revisión sistemática

Benzodiazepinas	1	Pavlovic et al	Metaanálisis
Antidepresivos, antihistamínicos	1	Honaker et al,	Casos y controles de estudios observacionales analíticos(muestras)

Fuente: Elaboración propia^{74,75,76,77,78,79}

En relación con los factores condicionantes de las alteraciones de la microbiota, uno de los estudios encontrados menciona que la dieta alta en grasas afecta la microbiota, dos de los estudios considera que una dieta mediterránea reduce la aparición de trastornos del neurodesarrollo, enfermedades como la depresión, ansiedad, entre otros. Tres de los artículos seleccionados se refieren a que los antibióticos, laxantes, hormonas benzodiazepinas, antidepresivos, antihistamínicos, altera la microbiota.

Se ha descubierto que numerosos factores internos y externos influyen en la modulación del eje intestino-cerebro del huésped, incluida la genética, el nivel socioeconómico, la dieta, los medicamentos y los factores ambientales.⁷¹ La genética y la epigenética son importantes para comprender el cerebro y la salud intestinal. Como se ha venido mencionando, se ha demostrado que los estilos de vida, especialmente la dieta, se encuentran entre los factores más críticos en la modulación del eje intestino-cerebro. Por ejemplo, una dieta rica en grasas y compuesta únicamente de productos animales cambiará profundamente la composición de la microbiota⁷⁴. Específicamente, con una dieta alta en grasas mostraron una reducción en los niveles de Bacteroidetes y un aumento en los niveles de Proteobacteria y Firmicute.⁷⁴ También se observó abundancia de proteobacterias con una dieta alta en grasas.⁷⁵ Por el contrario, la dieta mediterránea compuesta de cereales integrales,

frutos secos, verduras, frutas y sólo determinados productos animales (pescado y aves) mostró resultados beneficiosos en los huéspedes, por lo que ha demostrado que el consumo de la dieta mediterránea reduce significativamente la aparición de trastornos neurovegetativos, afecciones psiquiátricas, cáncer y enfermedades cardiovasculares.^{68,76}

La dieta mediterránea también mostró correlación con un riesgo reducido de depresión.⁷⁶ Aunque hay pruebas sólidas de que la dieta mediterránea es beneficiosa para los huéspedes, aún son necesarios más estudios sobre los mecanismos para ilustrar el mecanismo regulador de dicha dieta en el eje intestino-cerebro. Otro tipo de dieta rica en grasas y baja en carbohidratos, la dieta cetogénica, es popular porque obliga al consumo de la grasa reservada del cuerpo. Se consideró que la dieta cetogénica podía inhibir la apoptosis en enfermedades neurodegenerativas debido al aumento de las cetonas séricas, lo que se ha demostrado que mejora la actividad mitocondrial.⁷⁵ Los estudios han demostrado que la dieta cetogénica también provoca un cambio en la abundancia de la microbiota en el intestino. Todos los estudios anteriores respaldan la conclusión de que los cambios en los estilos de vida tienen impacto en la microbiota intestinal.

Finalmente, los medicamentos, especialmente los antibióticos, afectarán directamente a la microbiota intestinal y, posteriormente, al eje intestino-cerebro. Además de los antibióticos, un número creciente de estudios también demostró que los fármacos no antibióticos pueden cambiar la composición de la microbiota intestinal, así como la neurofisiología y el comportamiento.⁷⁷ En un proyecto de microbiota intestinal a gran escala denominado Proyecto Belga Flamenco sobre Flora Intestinal, se descubrió que los antibióticos, laxantes osmóticos, hormonas, benzodiazepinas, antidepresivos, antihistamínicos y medicamentos para la enfermedad inflamatoria intestinal eran muy

relevantes para la variación de la microbiota intestinal.⁷⁸ Otros estudios también demostraron que los inhibidores de la bomba de protones, la metformina y las estatinas pueden afectar la microbiota intestinal. Además, debido al creciente interés en el eje intestino-cerebro, se descubrió que cada vez más medicamentos psicotrópicos tienen actividades antimicrobianas. Algunos ejemplos son los antagonistas de la serotonina como la sertralina, la paroxetina y la fluoxetina, que tienen actividad antimicrobiana contra bacterias grampositivas como *Staphylococcus* y *Enterococcus*.⁷⁹ Estos hallazgos indican el impacto potencial de los medicamentos en el eje intestino-cerebro.

4.4 Principales enfermedades relacionadas con las alteraciones en la microbiota intestinal

En relación con las enfermedades relacionadas con las alteraciones en la microbiota intestinal en población pediátrica y adulta, así como sus posibles abordajes clínico-terapéuticos, se presenta la siguiente tabla con los artículos analizados sobre la temática.

Tabla 13. Distribución de enfermedades relacionadas con las alteraciones en la microbiota intestinal.

Enfermedades relacionadas con las alteraciones en la microbiota intestinal	Número de estudios	Número de pacientes o artículos	Tipo de estudios	Autor
Trastornos inflamatorios	6	30 artículos, 57	Metaanálisis, revisión sistemática,	Waldman et al, Abid et al, Huan et al, Zamudio et al,

		artículos, 55 artículos, 40 artículos, 18 artículos	metaanálisis, metaanálisis y revisión sistemática, revisión sistemática sucesivamente	Machado et al, Álvarez et al
Cáncer	3	57 y 20 artículos y 82 personas	Revisión sistemática	Abid et al, Yoo et al, Kartens et al
Disminuye la DM1	1	70 artículos	Revisión sistemática	Chiang et al

Fuente: Elaboración propia,^{68, 72, 76, 80,81,82,83,84,85}

De los 24 artículos seleccionados, 6 de ellos tratan la temática de trastornos inflamatorios en el organismo, los trastornos inflamatorios crónicos a menudo se tratan con terapia sintomática y eventualmente conducen a múltiples secuelas posteriores^{80,81}. La interacción entre las estructuras del sistema inmune de la mucosa intestinal y el mundo microbiano de la luz intestinal parece ser un mecanismo primario en la conformación del estado de inmunotolerancia activa mediado por células T reguladoras. Algunas anomalías en el desarrollo del sistema inmune podrían deberse a defectos o instrucción inadecuada de las vías reguladoras. De acuerdo con la hipótesis de la higiene, en las sociedades occidentales la incidencia cada vez mayor de atopias (eczema, asma, rinitis, alergias), enfermedad inflamatoria intestinal y trastornos autoinmunes (esclerosis múltiple, diabetes tipo 1) podría explicarse por una disminución de la carga microbiana en los primeros meses de vida. Hay evidencias que sugieren que la exposición a microorganismos no patógenos, incluyendo

helmintos, transmitidos por los alimentos y por vía orofecal ejerce un impacto homeostático probablemente por inducción de mecanismos de tolerancia mediados por células T reguladoras. Enfermedades por desregulación inmunitaria como las alergias, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, se caracterizan por defectos en la actividad de la células T reguladoras

Por otro lado, existen muchas similitudes entre este grupo de enfermedades en niños y adultos, el inicio pediátrico a menudo se presenta con características atípicas⁸². Los pacientes pediátricos son particularmente vulnerables a los efectos adversos de los medicamentos porque el número de ensayos clínicos en este grupo de pacientes es limitado y la absorción y el metabolismo de los medicamentos son más variables y menos predecibles⁸³.

Un desafío adicional en la atención pediátrica es lograr un crecimiento normal, la pubertad y el acceso a la educación. Aún no se comprende completamente el impacto de las drogas en el crecimiento y desarrollo infantil. Se necesitan más estudios para comprender mejor la etiología y patogénesis de estos trastornos inflamatorios, e identificar estrategias preventivas, terapias alternativas o complementarias y prevenir complicaciones.

La interacción entre factores genéticos y ambientales es crucial en el desarrollo de trastornos inflamatorios crónicos. La investigación continua sobre el papel específico que desempeña la microbiota intestinal y las complejas interacciones entre los microorganismos y el huésped ayudará a abordar mejor estas cuestiones. Aún faltan datos sobre la importancia de las interacciones entre la microbiota y el sistema inmunológico humano, la interferencia entre varias especies de microbios y detalles sobre las comunicaciones entre varios órganos y su microbiota⁸⁴.

4.5 Abordaje preventivo de pacientes con alteraciones de la microbiota intestinal

Tabla 14. Distribución de estudios según el abordaje preventivo para evitar las enfermedades producidas por la alteración de la microbiota

Abordaje preventivo	Autor	Tipo de estudios
Probióticos (Reduce la hiperactividad y la inflamación inducida por alergenitos)	Huang et al,	Metaanálisis
	Machado et al	Revisión sistemática
Aumento de la fibra dietética y el consumo de probióticos y prebióticos.	Álvarez et al, Zamudio et al	Revisión sistemática / Metaanálisis

Fuente: Elaboración propia.^{82,83,84,85}

En relación con el abordaje preventivo se encontraron cuatro artículos con los requerimientos de evidencia necesarios para la elaboración de esta investigación, los cuales concuerdan que el abordaje preventivo de las alteraciones de la microbiota intestinal están ligados con la dieta de los individuos tanto en niños como en adultos.

Por ejemplo, en el estudio de Huang et al, se trata el tema de la patogénesis de la disbiosis de la microbiota en el desarrollo y la progresión de la enfermedad, asociada principalmente con la desregulación de la composición de la comunidad, la modulación de la respuesta inmune del huésped y la inducción de inflamación crónica. Finalmente, se

presentan los enfoques clínicos que utilizan la microbiota para el tratamiento de enfermedades, como la modulación de la microbiota y el trasplante microbiano fecal.

Machado et al, son específicos de las cepas y los pacientes en los que fueron evaluados, en este estudio se evidenció que existen pocas presentaciones comerciales con las cepas de probióticos cuya efectividad ha sido probada en el tratamiento de niños con diarrea aguda. Muchos de estos productos no cuentan con la información necesaria para realizar una prescripción segura.

Álvarez et al, relacionó los hábitos dietéticos y, sobre todo, la disminución del consumo de fibra dietética con determinados patrones de la composición de la microbiota. La pérdida progresiva de la diversidad microbiana durante generaciones en las sociedades industrializadas se ha asociado con el aumento emergente de enfermedades crónicas no transmisibles. La dieta tiene fuertes implicaciones en el desarrollo de enfermedades como la obesidad, el síndrome metabólico, la desnutrición, los trastornos alimenticios, la enfermedad inflamatoria intestinal y el cáncer colorrectal, entre otras. Por ese motivo, es necesario realizar estudios con el fin de identificar biomarcadores pronósticos relacionados con la microbiota para estos trastornos.

En el Zamudio et al, se ha considerado a la microbiota intestinal como un órgano que se adquiere desde el nacimiento, esto debido a la complejidad de las funciones que desempeña. Dentro de éstas se encuentran las metabólicas, tróficas e inmunes, que pueden ser alteradas desde el nacimiento según la vía, el tipo de alimentación, el uso y abuso de antibióticos, llevando así a la posible génesis de diversas enfermedades como: cáncer de colon, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, enterocolitis necrotizante, atopias, diarrea por antibióticos diabetes, obesidad y, posiblemente, muchas

otras que se han y seguirán siendo descubiertas, según la investigación en este campo vaya aumentando.

En los pacientes hospitalizados se debe tener en cuenta el efecto que el uso indiscriminado de antibióticos, las comorbilidades como la hipoperfusión o la desnutrición causan al equilibrio de la flora bacteriana llevando a graves consecuencias como: sepsis persistente secundaria a translocación bacteriana, disfunción orgánica múltiple y la muerte. Por esto, y por muchas otras acciones que pudieran no haber sido descritas aún, el entendimiento y el estudio de la microbiota gastrointestinal podrían cambiar el enfoque preventivo y terapéutico de muchas enfermedades. Finalmente, es importante fomentar la alimentación de los niños con leche materna, así como restringir en lo posible los nacimientos vía cesárea no justificados.

El papel de los probióticos^{82, 84} es crucial en el mantenimiento de la salud de la microbiota intestinal, que constituye la comunidad diversa de microorganismos que residen en el tracto gastrointestinal. Estos microorganismos, que incluyen bacterias, virus y hongos, desempeñan funciones esenciales en procesos como la digestión, la absorción de nutrientes y la regulación del sistema inmunológico, contribuyendo así al bienestar general del organismo.

Los probióticos, que son microorganismos vivos beneficiosos, trabajan activamente para equilibrar la microbiota intestinal. Este equilibrio se logra al competir con microorganismos perjudiciales por recursos y sitios de adhesión en la mucosa intestinal, lo que ayuda a prevenir la proliferación de bacterias dañinas. Además, los probióticos tienen la capacidad de estimular el sistema inmunológico, favoreciendo una respuesta inmunológica equilibrada que es fundamental para defenderse contra infecciones y enfermedades.

Otro aspecto importante de la función de los probióticos es su capacidad para producir metabolitos beneficiosos, como los ácidos grasos de cadena corta, a través de la fermentación de componentes no digeribles de la dieta. Estos metabolitos no solo proporcionan energía a las células intestinales, sino que también tienen efectos antiinflamatorios. Además, los probióticos mejoran la barrera intestinal fortaleciendo la mucosa y aumentando la producción de mucina, lo que ayuda a prevenir la permeabilidad intestinal no deseada y reducir el riesgo de enfermedades asociadas.

En resumen, los probióticos desempeñan un papel multifacético en la salud intestinal, contribuyendo al equilibrio microbiano, fortaleciendo la respuesta inmunológica, produciendo metabolitos beneficiosos y mejorando la integridad de la barrera intestinal. Su papel es crucial no solo para la salud gastrointestinal, sino también para el bienestar general del organismo. Es importante destacar que la elección de cepas específicas y la dosificación adecuada son consideraciones importantes al incorporar probióticos, y se recomienda consultar con un profesional de la salud antes de comenzar cualquier suplemento.

Entre las utilidades atribuidas a los probióticos, las más extensamente estudiadas han sido los efectos en niños con diarrea aguda. Existe abundante bibliografía sobre la utilización de estos productos en el tratamiento y la prevención de diarrea aguda infecciosa, y prevención de diarrea nosocomial y de diarrea asociada al uso de antibióticos. Los estudios son heterogéneos en su metodología y muestran resultados dispares, incluso contradictorios. En la interpretación de éstos es imprescindible tener en cuenta las cepas de probióticos utilizadas, las dosis administradas y las características de los pacientes en quienes fueron probadas⁸³.

Existe evidencia del beneficio de algunas cepas de probióticos en el tratamiento y la prevención de diarrea aguda en niños. Varias guías de práctica clínica los recomiendan. En Uruguay existe poca oferta de estos productos, y la información disponible es escasa, lo cual dificulta su prescripción segura.

Se cuenta con evidencia sobre el efecto protector de los probióticos en la prevención de esta entidad. En niños se ha demostrado este efecto para *L. rhamnosus* GG y *S. boulardii*. *Bifidobacterium lactis* y *Streptococcus thermophilus* han demostrado ser eficaces en reducir la frecuencia de episodios de diarrea asociada a antibióticos en niños. *L. casei* asociado a *B. breve* fueron estudiados en un ensayo clínico randomizado, y no se demostró su efectividad.⁸³

Una revisión realizada en Colombia, publicada recientemente, concluye que en la diarrea asociada al uso de antibióticos, y específicamente a *C. difficile*, los metaanálisis mostraron una reducción del riesgo entre 50% y 60%, con una recomendación fuerte para el empleo de *L. rhamnosus* GG y *S. boulardii*, con un NNT de 10 (IC95%: 7-12)⁸⁴.

Se ha demostrado que el empleo de probióticos⁸⁴ podría ser eficaz en la prevención y el tratamiento de diarrea por *C. difficile*. Los probióticos que mostraron más eficacia fueron: *S. boulardii*, cepa de *S. cerevisiae* y mezclas de *L. acidophilus* CL1285 con *L. casei* LBC80R, y *L. acidophilus* con *B. Bifidum*.

Lo anterior considerando que la microbiota intestinal como un órgano que se adquiere desde el nacimiento, esto debido a la complejidad de las funciones que desempeña. Dentro de éstas se encuentran las metabólicas, tróficas e inmunes, que pueden ser alteradas desde el nacimiento según la vía, el tipo de alimentación, el uso y abuso de antibióticos, llevando así

a la posible génesis de diversas enfermedades como: cáncer de colon, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, enterocolitis necrotizante, atopias, diarrea por antibióticos diabetes, obesidad y, posiblemente, muchas otras que se han y seguirán siendo descubiertas, según la investigación en este campo vaya aumentando.

En la actualidad, hay suficiente evidencia científica que refuerza la importancia de la dieta⁸⁵ para el establecimiento, la estructura y la actividad funcional de la microbiota intestinal, así como estudios que demuestran el papel de la dieta en determinadas enfermedades a través de sus efectos sobre las comunidades microbianas del intestino.

La modulación de la microbiota intestinal a través de la intervención dietética se ha convertido en una estrategia terapéutica y preventiva emergente para muchas enfermedades. Los probióticos y los prebióticos también serían efectivos para restablecer la diversidad de las bacterias beneficiosas y contribuir a una microbiota con capacidad de pasar de estados de enfermedad a situaciones más saludables.

En síntesis, se han realizado estudios para determinar cómo prescribir terapias personalizadas para reequilibrar el ecosistema microbiano intestinal. El gran interés en este campo demuestra la importancia del mantenimiento del equilibrio microbiano intestinal y también muestra que no existe una cura universal adecuada para todos los individuos. Las estrategias terapéuticas actualmente en uso mostraron límites y nuevos candidatos probióticos que muestran resultados prometedores. Además, considerando la naturaleza colaborativa de los microbios que viven en el ecosistema intestinal, los estudios deberían centrarse principalmente en la mejora de los tratamientos basados en multiprobióticos.

Por último, la prescripción de terapias personalizadas que tengan en cuenta los distintos tipos de disbiosis y la individualidad de la estructura de la microbiota intestinal debe considerar con cautela la microbiota intestinal de cada paciente evaluando toda la información.

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

Este capítulo representa la culminación del trabajo investigativo y proporciona un espacio para analizar de manera crítica los datos recopilados, identificar patrones significativos y extraer conclusiones fundamentales. Además, se destacan las implicaciones prácticas y teóricas de los resultados, situándolos en el contexto más amplio de la temática investigada.

De acuerdo con el objetivo 1: Describir las principales características de la microbiota intestinal, sus funciones en el organismo humano e implicaciones en el neurodesarrollo, se concluye lo siguiente:

- ✓ La microbiota influye significativamente en el estado de salud. La microbiota se refiere a toda la población de microorganismos que coloniza un lugar determinado; e incluye no solo bacterias, sino también otros microbios como hongos, arqueas, virus y protozoos.
- ✓ Desde una perspectiva inmunológica, los microorganismos son vistos como patógenos por el sistema inmunológico del huésped que los reconoce y elimina. Sin embargo, la mayoría de las bacterias intestinales no son patógenas y cohabitan con los enterocitos en una relación simbiótica. Los comensales intestinales ayudan predominantemente en el metabolismo de los nutrientes, el metabolismo de los fármacos, la prevención de la colonización de microorganismos patógenos y en la función de la barrera intestinal.
- ✓ El sistema inmunológico ha evolucionado para vivir en una relación de colaboración con la microbiota sana, al mismo tiempo que cumple su función de combatir los microorganismos patógenos invasivos.

De acuerdo con el objetivo 2: Identificar las principales variantes y alteraciones en la composición de la microbiota intestinal que pueden ser consideradas factores de riesgo, con el propósito de avanzar en la comprensión de las asociaciones entre cambios en la microbiota y la aparición de enfermedades o condiciones específicas, se concluye lo siguiente:

- ✓ Las enfermedades abordadas en este análisis pueden tener orígenes distintos, las alteraciones en la microbiota, la comunidad de microorganismos en nuestro cuerpo se destaca como un factor común que contribuye a su desarrollo. La degradación resultante de cambios no deseados en la composición del microbioma se relaciona no solo con trastornos vinculados al sistema digestivo, sino también con diversas enfermedades que afectan otros sistemas del cuerpo. Este hallazgo subraya la importancia de comprender y abordar el equilibrio microbiótico como un componente clave en la comprensión y gestión de diferentes condiciones de salud.
- ✓ Los principales factores condicionantes de las alteraciones de la microbiota intestinal que podría tener implicaciones en el neurodesarrollo asociado con alteraciones del Sistema Inmunológico son: antibióticos, laxantes, hormonas, antidepresivos, benzodiazepinas, antihistamínicos, dieta alta en grasa o en carbohidratos.
- ✓ Los factores ambientales modifican la microbiota intestinal y, a su vez, sus cambios modulan las respuestas mucosas e inmunes.

De acuerdo con el objetivo 3: Determinar las principales enfermedades relacionadas con las alteraciones en la microbiota intestinal en población pediátrica y adulta, se concluye lo siguiente:

- ✓ Las enfermedades mencionadas, como la obesidad, el autismo, el cáncer, la diabetes tipo 2, las enfermedades neurodegenerativas y las gastrointestinales, comparten una conexión significativa con la composición de la microbiota. A través de la revisión de la literatura, queda claro que un desequilibrio en la microbiota puede ser un factor común en el desarrollo y progresión de estas diversas afecciones. En el caso de la obesidad, se ha observado que la microbiota intestinal influye en el metabolismo y la absorción de nutrientes, desempeñando un papel crucial en la regulación del peso corporal. En el caso del autismo, evidencias emergentes que vinculan el microbioma intestinal con trastornos del espectro autista (TEA). Las investigaciones sugieren que el desequilibrio en la microbiota podría afectar la función cerebral y el comportamiento, abriendo nuevas perspectivas para la comprensión y gestión del autismo.
- ✓ La influencia de la microbiota en la respuesta inmunológica y la inflamación ha llevado a investigaciones que exploran su papel en el desarrollo y progresión del cáncer. La microbiota puede afectar la eficacia de la inmunoterapia y la susceptibilidad a ciertos tipos de cáncer, lo que destaca la importancia de considerar la salud microbiótica en la prevención y tratamiento del cáncer. Aunado a esto, los desequilibrios en la microbiota intestinal están vinculados con la resistencia a la

insulina y la inflamación crónica, factores clave en la diabetes tipo 2, están vinculados a desequilibrios en la microbiota intestinal.

- ✓ La conexión entre la microbiota y el sistema nervioso central ha llevado a investigaciones que exploran su papel en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson. El desequilibrio en la microbiota se asocia con la inflamación y el estrés oxidativo, factores implicados en estas enfermedades. Las afecciones gastrointestinales, como la enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome del intestino irritable, muestran una clara asociación con cambios en la composición de la microbiota.
- ✓ El estado de la microbiota intestinal emerge como un elemento crucial en la salud y el desarrollo de diversas enfermedades, desde trastornos metabólicos hasta enfermedades neurológicas. Comprender y abordar la salud de la microbiota puede ser un enfoque prometedor para la prevención y gestión de estas enfermedades multifacéticas.

De acuerdo con el objetivo 4: Generar recomendaciones sobre el abordaje preventivo de pacientes con alteraciones de la microbiota intestinal, se concluye lo siguiente:

- ✓ El uso de prebióticos y probióticos reducen la hiperactividad, inflamación, diarrea aguda, entre otros padecimientos.
- ✓ La dieta es un factor fácilmente modificable y, en consecuencia, constituye un enfoque terapéutico para modular la microbiota intestinal. pero es imposible una dieta

que se adapte a todos los sujetos; se requieren alimentos funcionales personalizados.

Las tecnologías de perfiles metabólicos brindan un apoyo válido para la mejora de los alimentos funcionales.

- ✓ Los estudios sobre el abordaje preventivo no son concluyentes.

5.2 Recomendaciones

Las recomendaciones establecidas para los diferentes profesionales de la salud después de la investigación son las siguientes:

De acuerdo con el objetivo 1: Describir las principales características de la microbiota intestinal, sus funciones en el organismo humano e implicaciones en el neurodesarrollo, se recomienda lo siguiente:

- ✓ A los profesionales de la salud, estar en constante capacitación y actualización sobre la variedad de bacterias, virus y hongos que la componen, se revela la influencia directa de factores como la dieta, el estilo de vida y la genética en su composición. Además de su papel crucial en la digestión y absorción de nutrientes, la microbiota contribuye a la regulación del sistema inmunológico y a la defensa contra patógenos
- ✓ A los profesionales de la salud, el estudio través de estudios científicos, en relación con los factores moduladores, como la dieta y el uso de antibióticos. Considerar la lactancia materna y promover una dieta equilibrada se presenta como una recomendación práctica para mantener una microbiota saludable.
- ✓ Incentivar la impartir de talleres, charlas a través de la unión entre las diferentes instituciones que se encargan de velar por el bienestar de las personas, como la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), Ministerio de Salud, Universidades públicas y privadas, con el fin de que se considere la información propuesta, contextualizada y útil para potenciar su uso en la población más afectada.

De acuerdo con el objetivo 2: Identificar las principales variantes y alteraciones en la composición de la microbiota intestinal que pueden ser consideradas factores de riesgo, con el propósito de avanzar en la comprensión de las asociaciones entre cambios en la microbiota y la aparición de enfermedades o condiciones específicas, se recomienda lo siguiente:

- ✓ A los profesionales de la salud, un uso cuidadoso y controlado de medicamentos como antibióticos, laxantes, hormonas, antidepresivos, benzodiazepinas y antihistamínicos, teniendo en cuenta su posible impacto en la composición de la microbiota intestinal. Se sugiere la evaluación de alternativas terapéuticas que minimicen los efectos adversos sobre la microbiota.
- ✓ Fomentar estilos de vida saludables, incluyendo una dieta equilibrada y la reducción del consumo de alimentos ricos en grasas y carbohidratos, puede contribuir a mantener la salud de la microbiota intestinal. Estas pueden ayudar a contrarrestar los efectos negativos de una dieta poco saludable en la composición de la microbiota.
- ✓ En situaciones en las que se requiera el uso prolongado de medicamentos o en entornos con factores ambientales desafiantes, se sugiere el monitoreo regular de la salud gastrointestinal e inmunológica. Esto puede permitir la detección temprana de posibles alteraciones y la aplicación de intervenciones preventivas.
- ✓ Se aboga por un enfoque interdisciplinario en el cuidado de la salud, que involucre a profesionales médicos, nutricionistas y especialistas en salud mental. Este enfoque colaborativo puede permitir una evaluación más completa de los factores que afectan la microbiota y su relación con el neurodesarrollo.

De acuerdo con el objetivo 3: Determinar las principales enfermedades relacionadas con las alteraciones en la microbiota intestinal en población pediátrica y adulta, se recomienda lo siguiente:

- ✓ La implementación de programas de monitoreo y evaluación temprana dentro del primer nivel de atención en el caso de trastornos como el autismo. Dado el vínculo emergente entre la microbiota y los trastornos del espectro autista, la detección temprana podría abrir nuevas perspectivas para intervenciones más efectivas.
- ✓ Considerar la salud de la microbiota en estrategias oncológicas, especialmente en tratamientos de inmunoterapia. La optimización de la microbiota podría mejorar la eficacia de la inmunoterapia y reducir la susceptibilidad a ciertos tipos de cáncer.
- ✓ En el caso de la diabetes tipo 2, se recomienda un abordaje integral que incluya la gestión de desequilibrios en la microbiota intestinal. Estrategias como la modificación dietética y el uso de probióticos podrían ser consideradas para mejorar la resistencia a la insulina y reducir la inflamación crónica.
- ✓ En el caso de enfermedades gastrointestinales como la enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome del intestino irritable, se sugiere un enfoque holístico que incluya medidas para restablecer la salud de la

microbiota. Terapias probióticas y cambios en la dieta pueden ser parte integral del tratamiento.

- ✓ Se destaca la importancia de la educación y concientización sobre la microbiota y su papel en la salud en los pacientes. Esto puede empoderar a individuos y profesionales de la salud para tomar decisiones informadas que beneficien la microbiota y, por ende, contribuir a la prevención y gestión de diversas enfermedades.

De acuerdo con el objetivo 4: Generar recomendaciones sobre el abordaje preventivo de pacientes con alteraciones de la microbiota intestinal, se recomienda lo siguiente:

- ✓ Considerar la integración de prebióticos y probióticos como parte de estrategias terapéuticas. Estos pueden ser beneficiosos para reducir la hiperactividad, controlar la inflamación y gestionar síntomas como la diarrea aguda. No obstante, se sugiere la consulta con profesionales de la salud para una orientación personalizada y efectiva.
- ✓ Un enfoque personalizado. La individualización de la dieta, considerando preferencias, tolerancias y necesidades nutricionales específicas de cada individuo, puede ser clave para optimizar los beneficios sobre la microbiota.

- ✓ explorar la posibilidad de alimentos funcionales personalizados. Las tecnologías de perfiles metabólicos pueden proporcionar datos valiosos para crear alimentos adaptados a perfiles individuales, maximizando así los efectos beneficiosos en la microbiota y la salud en general.

CAPITULO VII – REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gomes AC. Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutrition Journal* 2014; 13: 60.
2. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014; 6 (237): 237
3. Campo R, Alarcón T, D´Auria G, Delgado S, Ferrer M. Microbiota en la salud humana: técnicas de caracterización y transferencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018; 36(4) :241–245
4. Arroyo A. Influencia de la microbiota intestinal en la regulación del sistema inmune. España: Universidad Complutense; 2018.
5. Palmezano J. Prevalencia y caracterización de enfermedades autoinmunes en pacientes mayores de 13 años en un hospital colombiano, 2018
6. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(1):41-58. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.003 [[Links](#)]
7. Felipe Moscoso J.a, Rodrigo Quera P. (2015). Enfermedad Celiaca: revision. 08/02/21, de Elsevier Sitio web: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-enfer-medad-celiaca-revision-S0716864015001261>
8. Rosso A. Caracterización de la microbiota intestinal mediante NGS: un estudio de la población Argentina. [Tesis de grado por Licenciatura en Ciencias Biológicas] Universidad Nacional de Luján, Argentina; 2019
9. Organización Mundial de la salud, Obesidad y sobrepeso. 2016.
10. Organización Mundial de la salud, OMS actualiza criterios diagnósticos del TEA. 2018
11. Organización Mundial de la salud, Cáncer colorrectal datos y cifras. 2020
12. Ministerio de Salud de Costa Rica. Análisis de incidencia y mortalidad REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA por cáncer. 2012.

13. Organización Mundial de la salud, Diabetes Mellitus. 2020
14. E.I. Benchimol, C.N. Bernstein, A. Bitton, S.K. Murthy, G.C. Nguyen, K. Lee, *et al.* The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: A Scientific Report from the Canadian Gastro-Intestinal Epidemiology Consortium to Crohn's and Colitis Canada
15. P. Henderson, R. Hansen, F.L. Cameron, K. Gerasimidis, P. Rogers, W.M. Bisset, *et al.* Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland Inflamm Bowel Dis., 18 (6) (2012 Jun), pp. 999-1005
16. Organización Mundial de la Salud, 2018. Depresión
17. Antúnez J, Echeverría P, Silva V. Revisión bibliográfica microbiota intestinal; una nueva estrategia en el tratamiento para la obesidad. [Tesis de grado Licenciatura en Nutrición y Dietética]. Chile: Universidad UCINF; 2016
18. Arroyo A. Influencia de la microbiota intestinal en la regulación del sistema inmune. España: Universidad Complutense; 2018.
19. Rosso A. Caracterización de la microbiota intestinal mediante NGS: un estudio de la población Argentina. [Tesis de grado por Licenciatura en Ciencias Biológicas] Universidad Nacional de Luján, Argentina; 2019
20. Chaves K, Camacho MC. Microbiota intestinal y su influencia en el comportamiento. Ciencia y Salud. 2021; 6(1): 49-56
21. Merino J, Taracena S, Díaz E, Rodríguez F. Microbiota intestinal: el órgano olvidado”. Acta méd. Grupo Ángeles. 2021; 19(1).
22. Castañeda C. Microbiota intestinal y salud infantil. Revista Cubana de Pediatría. 2018; 90(1):94-110
23. Icaza ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. Revista Gastroenterología de México. 2013; 78(4):240-248

24. Ragonnaud E, Biragyn A. Gut microbiota as the key controllers of “healthy” aging of elderly people. *Immun Ageing*. 2021; 18(2). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12979-020-00213-w>
25. Osle C. La microbiota intestinal, un universo de beneficios. Universidad de Cantabria. Facultad de Enfermería. [Internet]. 2021. Disponible en <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/22506/OSLE%20FERNANDEZ%2C%20CLAUDIA.pdf?sequence=1>
- 26 Masis A y Ivancovich G. Generalidades de la microbiota intestinal y su rol en algunas patologías. *Rev CI EMed UCR*. 2013; 3(XII): 6-13
27. Allué P. Microbiota y enfermedades gastrointestinales. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 83(6): 443.e1--443.e5
28. Corisco M. Trastornos relacionados con la microbiota. *Revista Eroski*. [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.consumer.es/salud/problemas-de-salud/microbiota-enfermedades-relacionadas.html>
29. Japanese Society for Immunology. Los misterios del Sistema inmunitario. Cómo se protege nuestro cuerpo. [Internet]. España: YODOSHA Co., Ltd. 2014. Disponible en <http://esteve.org/wp-content/uploads/2018/01/138682.pdf>
30. Monserrat J, Gómez AM, Sosa MD, Prieto A. Introducción al sistema inmune. Componentes celulares del sistema inmune innato. *Medicine*. 2017;12(24):1369-78
31. Vallejo A, Kou J, Muñoz L, Chicaiza W. Microbiota y su papel en el sistema inmunológico. *RECIMAUC VOL*. 2022; 6(2)
32. Ross MH, Pawlina W. Histología. Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular. 5a 3a reimp. Médica panamericana; 2009.
33. Maynard C, Elson C, Hatton R, Weaver C. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature*. 2012 Sep 13;489(7415):231-41.
34. McDermott AJ, Huffnagle GB. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology*. 2014 May;142(1):24-31.

35. Guerrero G, Álvarez C. Efectos de la microbiota intestinal y sistema inmune en el trasplante. *Diálisis y Trasplante*. 2017; vol.38(1)
36. López E. Influencia de la alimentación en el correcto funcionamiento del sistema inmune. Universidad de Sevilla.
37. Hernández R., Fernández C., & Baptista P. Metodología de la Investigación. México D.F: McGraw Hill. 2014.
38. Barrantes R. Investigación, un Camino al Conocimiento un Enfoque Cuantitativo y Cualitativo. Segunda Edición. Costa Rica. UNED. 2015
39. Bounocore, D. Diccionario de Bibliotecología. Buenos Aires: Marymar. 2016.
40. Faus F, Santainés E. Búsquedas bibliográficas en bases de datos. Barcelona, España. Belsevier España. 2013.
41. Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C. From the intestinal flora to the microbiome. *Rev Esp Enfermedades Dig* [Internet]. 2017 [citado 27 de setiembre de 2023];110. <https://online.reed.es/fichaArticulo.aspx?iarf=684769749239-413272195161>
43. Collado MC, Rautava S., Aakko J., Isolauri E., Salminen S. (2016). "La colonización del intestino humano puede iniciarse en el útero mediante distintas comunidades microbianas en la placenta y el líquido amniótico ". *Representante Científico* 6 . 10.1038/SREP23129
44. Jena A., Montoya CA, Mullaney JA, Dilger RN, Young W., McNabb WC, et al. (2020). Eje intestino-cerebro en los primeros años posnatales de la vida: una perspectiva del desarrollo . *Frente. Integral Neurociencias*. 14 . 10.3389/fnint.2020.00044
45. Acuña I., Cerdó T., Ruiz A., Torres-Espínola FJ, López-Moreno A., Aguilera M., et al. (2021). Microbiota intestinal infantil asociada a la motricidad fina . *Nutrients* 13 (5), 1673. 10.3390/nu13051673
46. Borre YE, Keffe GWO, Clarke G., Stanton C., Dinan TG, Cryan JF (2014). Microbiota y ventanas de desarrollo neurológico: implicaciones para los trastornos cerebrales . *Tendencias Mol. Medicina*. 20 (9), 509–518. 10.1016/j.molmed.2014.05.002

47. Marín O. (2016). "Momento del desarrollo y ventanas críticas para el tratamiento de trastornos psiquiátricos ". *Nat. Medicina*. 22 (11). 10.1038/nm.4225
48. Han VX, Patel S., Jones HF, Dale RC (2021). Activación inmune materna y neuroinflamación en trastornos del neurodesarrollo humano . *Nat. Rev. Neurol*. 17 (9). 10.1038/s41582-021-00530-8
49. Munawar N., Ahsan K., Muhammad K., Ahmad A., Anwar MA, Shah I., et al. (2021). Papel oculto de la disbiosis del microbioma intestinal en la esquizofrenia: ¿antipsicóticos o psicobióticos como terapéuticos? *En t. J. Mol. Ciencia*. 22 (14). 10.3390/ijms22147671
50. Villagómez AN, Muñoz FM, Peterson RL, Colbert AM, Gladstone M., MacDonald B., et al. (2019). Retraso del desarrollo neurológico: definición de caso y pautas para la recopilación, análisis y presentación de datos sobre seguridad de la inmunización . *Vacuna* 37 (52), 7623–7641.
51. Kelly JR, Minuto C., Cryan JF, Clarke G., Dinan TG (2021). El papel del microbioma intestinal en el desarrollo de la esquizofrenia . *Esquizofrenia Res*. 234 . 10.1016/j.schres.2020.02.010
52. Salame KL, Flores AXA, Sánchez MGR, et al. Microbioma y enfermedades crónicas. *An Med Asoc Med Hosp ABC*. 2022;67(4):284-292. doi:10.35366/108781.
53. Polanco Allue, I. (2015) microbiotayenfermedadesgastrointestinales. *UnPediatria(Barco)*. 2015;83:443.e1---443.e5
54. N. Asano, K. Iijima, T. Koike, A. Imatani, T. Shimosegawa. (2015) *Helicobacter pylori*: linfomas de tejido linfoide asociados a la mucosa gástrica negativa: una revisión. *Mundo J Gastroenterol*, 21 (2015), págs. 8014-8020
55. F. Shanahan. (2011) Enfermedad inflamatoria intestinal: inmunodiagnóstico, inmunoterapéutica y ecoterapéutica. *Gastroenterología*, 120 (2011), págs. 622-635
56. I. Polanco. (2008) Enfermedad celíaca. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 47 (2008), págs. S3-S6

57. S. Danés. (2011) Microbiota intestinal en la enfermedad inflamatoria intestinal: amiga del enemigo. *Mundo J Gastroenterol*, 17 (2011), págs. 557-566
58. Hernández, R., Fernández, C. y Baptista, P. Metodología de la Investigación. Quinta Edición. 2018. Editorial McGraw-Hill. México DF.
59. Gómez-Luna, Eduardo, Fernando-Navas, Diego, Aponte-Mayor, Guillermo, Betancourt-Buitrago, Luis Andrés, Metodología para la revisión bibliográfica y la gestión de información de temas científicos, a través de su estructuración y sistematización *Dyna*, vol. 81, núm. 184, abril, 2014, pp. 158-163 Universidad Nacional de Colombia Medellín, Colombia
60. Barrantes, R (2010) *Investigación: Un camino al conocimiento*. San José: EUNED
61. Li, M., Chen, WD. y Wang, YD. Las funciones de la interacción microbiota intestinal-miARN en la fisiopatología del huésped. *Mol Med* **26** , 101 (2020). <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00234-7>
62. Tennoune N, Andriamihaja M, Blachier F. Producción de indol y compuestos relacionados con el indol por la microbiota intestinal y consecuencias para el huésped: lo bueno, lo malo y lo feo. *Microorganismos* [Internet] 2022;10(5):930. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms10050930>
63. Margolis et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Science Direct*, 2021. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508521002687>
64. Wang, B. y col. La microbiota humana en la salud y la enfermedad. *Ingeniería 3* , 71–82 (2017).
65. Yan Xiang-Yun, Yao Jun-Peng, Li Yan-Qiu, Zhang Wei, Xi Meng-Han, Chen Min, Li Ying. Global trends in research on miRNA–microbiome interaction from 2011 to 2021: A bibliometric análisis. *Frontiers in Pharmacology*. 13. 2022 <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.974741>
66. Hou, K., Wu, ZX., Chen, XY. et al. Microbiota en salud y enfermedades. *Sig Transduct Target Ther* 7 , 135 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>

67. Li HY, Zhou DD, Gan RY, Huang SY, Zhao CN, Shang A, Xu XY, Li HB. Effects and Mechanisms of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics on Metabolic Diseases Targeting Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021 Sep 15;13(9):3211. doi: 10.3390/nu13093211. PMID: 34579087; PMCID: PMC8470858.
68. Karstens, AJ y cols. Asociaciones de la dieta mediterránea con fenotipos cognitivos y de neuroimagen de la demencia en adultos mayores sanos. *Soy. J.Clin. Nutrición*. 109 , 361–368 (2019).
69. Clarke, G. y col. Reacciones intestinales: descomponer las interacciones xenobiótico-microbioma. *Farmacéutico. Rev.* 71 , 198–224 (2019).
70. Falony, G. et al. Análisis a nivel poblacional de la variación del microbioma intestinal. *Ciencia* 352 , 560–564 (2017).
71. Jin, M. y col. El antidepresivo fluoxetina induce resistencia a múltiples antibióticos en *Escherichia coli* mediante mutagénesis mediada por ROS. *Reinar*. En t. 120 , 421–430 (2018).
72. Chiang JL, Maahs DM, Garvey KC, Hood KK, Laffel LM, Weinzimer SA, et al. Diabetes tipo 1 en niños y adolescentes: declaración de posición de la Asociación Estadounidense de Diabetes . *Cuidado de la diabetes* (2018) 41 (9): 2026–44. 10.2337/dci18-0023
73. de Souza HSP, Fiocchi C, Iliopoulos D. El Interactome de la EII: una visión integrada de la etiología, la patogénesis y la terapia . *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* (2017) 14 (12): 739–49. 10.1038/nrgastro.2017.110
74. Kumar K, Rustogi D. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad celíaca en niños [Internet]. *Enfermedad celíaca y dieta sin gluten*. IntechOpen; 2023. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.110370>
75. Ruff WE, Greiling TM, Kriegel MA. Interacciones huésped-microbiota en enfermedades inmunomediadas . *Nat Rev Microbiol* (2020) 18 (9): 521–38. 10.1038/s41579-020-0367-2
76. Yoo JY, Groer M, Dutra SVO, Sarkar A, McSkimming DI. Interacciones entre la microbiota intestinal y el sistema inmunológico . *Microorganismos* (2020) 8 (10): 1587. 10.3390/microorganismos8101587

77. Li D, Li X, Zhou WL, Huang Y, Liang X, Jiang L, et al. Células T genéticamente modificadas para inmunoterapia contra el cáncer . Objetivo de transducción de señales Ther (2019) 4:35 . 10.1038/s41392-019-0070-9
78. Honaker Y, Hubbard N, Xiang Y, Fisher L, Hagin D, Sommer K, et al. La edición de genes para inducir la expresión de FOXP3 en células T CD4(+) humanas conduce a un fenotipo y una función reguladores estables . Sci Transl Med (2020) 12 (546): eaay6422. 10.1126/scitranslmed.aay6422
79. Pavlovic K, Tristan-Manzano M, Maldonado-Perez N, Cortijo-Gutiérrez M, Sanchez-Hernandez S, Justicia-Lirio P, et al. Uso de enfoques de edición de genes para ajustar el sistema inmunológico . Frente Inmunol (2020) 11 :570672. 10.3389/fimmu.2020.570672
80. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. Una guía para la inmunoterapia contra el cáncer: de la ciencia básica de las células T a la práctica clínica . Nat Rev Immunol (2020) 20 (11): 651–68. 10.1038/s41577-020-0306-5
81. Abid MB, Shah NN, Maatman TC, Hari PN. Microbioma intestinal y terapia CAR-T . Exp Hematol Oncol (2019) 8:31 . 10.1186/s40164-019-0155-8
82. Huang, J et al. Efecto de los probióticos en las enfermedades alérgicas del tracto respiratorio y la microbiota intestinal. 2022. <https://karger.com/kxn/article/4/2/81/824923/Efecto-de-los-probioticos-en-las-enfermedades>
83. Zamudio-Vázquez, VP, Ramírez-Mayans, JA, Toro-Monjaraz, EM, Cervantes-Bustamante, R, Zárate-Mondragón, F, Montijo-Barrios, E, Cadena-León, JF, & Cázares-Méndez, JM. (2017). Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría. *Acta pediátrica de México*, 38(1), 49-62. <https://doi.org/10.18233/apm1no1pp49-621323>
84. Machado Karina. Uso de probióticos en el tratamiento y la prevención de diarrea aguda en niños. Arché. Pediatr. Urug. [Internet]. 2020 Feb ; 91(1): 35-45. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492020000100035&lng=es. Epub 20-Feb-2020. <https://doi.org/10.31134/ap.91.1.6>.

85. Álvarez Calatayud Guillermo, Guarner Francisco, Requena Teresa, Marcos Ascensión. Dieta y microbiota. Impacto en la salud. Nutr. Hosp. [Internet]. 2018 ; 35(spe6): 11-15. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018001200004&lng=es. Epub 06-Jul-2020. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.2280>.
86. UNICEF. América Latina y el Caribe: Más de 4 millones de niños y niñas menores de 5 tienen sobrepeso.2023 <https://www.unicef.org/lac/comunicados-prensa/america-latina-caribe-mas-4-millones-ninos-ninas-menores-5-sobrepeso#:~:text=CIUDAD%20DE%20PANAM%C3%81%2C%2031%20de,y%2019%20a%C3%B1os%20de%20edad>.
87. Polykarou, M. Trastorno del espectro autista y microbiota intestinal. 2021. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/47625/TFG-M2182.pdf?sequence=1
88. Martín Martín M, Palomo Atance E. Microbiota intestinal y obesidad infantil: implicaciones etiopatogénicas y terapéuticas. Pediatría. [Internet]. 28 de junio de 2023 [citado 8 de diciembre de 2023];56(2):e456. Disponible en: <https://revistapediatria.emnuvens.com.br/rp/article/view/456>

CAPITULO VII–ANEXOS

Anexo 1. Bitácora de atención al estudiante

Fecha: 06/092023 Hora de inicio: 06:00 pm Hora de finalización: 07:00 pm

Lugar de atención: ZOOM virtual Nombre del tutor: Dr. Giancarlo Jiménez Alfaro

Nombre del estudiante: Elena Arce Herrera

Objetivos de la sesión de trabajo: Observar el trabajo realizado en el taller, verificar los
objetivos
propuestos

Acuerdos tomados: Se valora los objetivos y se indica a proceder con la
elaboración

Firma del estudiante

Firma del tutor

Bitácora de atención al estudiante

Fecha: 16/092023 Hora de inicio: 03:00 pm Hora de finalización: 04:00 pm

Lugar de atención: ZOOM virtual Nombre del tutor: Dr. Giancarlo Jiménez Alfaro

Nombre del estudiante: Elena Arce Herrera

Objetivos de la sesión de trabajo: Se realiza la revisión del avance del marco
teorico.

Acuerdos tomados: Se insta a continue avanzando en la elaboracion del documento ya que
el tiempo es
corto.

Firma del estudiante

Firma del tutor

Bitácora de atención al estudiante

Fecha: 27/09/2023 Hora de inicio: 06:00 pm Hora de finalización: 07:00 pm

Lugar de atención: ZOOM virtual Nombre del tutor: Dr. Giancarlo Jiménez Alfaro

Nombre del estudiante: Elena Arce Herrera

Objetivos de la sesión de trabajo: Se realiza la revisión del avance del marco teorico y avance de los articulos según los niveles de evidencia según Sackett.

Acuerdos tomados: Se toma en acuerdo de la que metodología utilizada es cualitativa descriptiva, se acuerda la búsqueda de mas articulos.

Firma del estudiante

Firma del tutor

Bitácora de atención al estudiante

Fecha: 11/10/2023 Hora de inicio: 03:00 pm Hora de finalización: 04:00 pm

Lugar de atención: ZOOM virtual Nombre del tutor: Dr. Giancarlo Jiménez Alfaro

Nombre del estudiante: Elena Arce Herrera

Objetivos de la sesión de trabajo: Se revisa que los articulos concuerden con los objetivos
específicos y el analisis de lo encontrado

Acuerdos tomados: Se acuerda que la estudiante agregue tablas y graficos al analisis
presentado.

Firma del estudiante

Firma del tutor

Bitácora de atención al estudiante

Fecha: 28/10/2023 Hora de inicio: 06:00 pm Hora de finalización: 07:00 pm

Lugar de atención: ZOOM virtual Nombre del tutor: Dr. Giancarlo Jiménez Alfaro

Nombre del estudiante: Elena Arce Herrera

Objetivos de la sesión de trabajo: Se revisan lo incluido en el analisis y metodología

Acuerdos tomados: Se acuerda cambiar algunos de detalles de las tablas, realizar mas analisis
y agregar conclusiones y recomendaciones

Firma del estudiante

Firma del tutor

Bitácora de atención al estudiante

Fecha: 01/11/2023 Hora de inicio: 06:00 pm Hora de finalización: 07:00 pm

Lugar de atención: ZOOM virtual Nombre del tutor: Dr. Giancarlo Jiménez Alfaro

Nombre del estudiante: Elena Arce Herrera

Objetivos de la sesión de trabajo: Se revisan los detalles pendientes

Acuerdos tomados: Se acuerda agregar mas análisis

Firma del estudiante

Firma del tutor

Bitácora de atención al estudiante

Fecha: 11/11/2023 Hora de inicio: 06:00 pm Hora de finalización: 07:00 pm

Lugar de atención: ZOOM virtual Nombre del tutor: Dr. Giancarlo Jiménez Alfaro

Nombre del estudiante: Elena Arce Herrera

Objetivos de la sesión de trabajo: Se revisan los detalles pendientes

Acuerdos tomados: Se acuerda cambiar los colores de las tablas y graficos unificar

Firma del estudiante

Firma del tutor

Bitácora de atención al estudiante

Fecha: 13/11/2023 Hora de inicio: 03:00 pm Hora de finalización: 04:00 pm

Lugar de atención: ZOOM virtual Nombre del tutor: Dr. Giancarlo Jiménez Alfaro

Nombre del estudiante: Elena Arce Herrera

Objetivos de la sesión de trabajo: Se revisan los detalles pendientes

Acuerdos tomados: Se acuerda eliminar algunas columnas y dar ultimos detalles.

Firma del estudiante

Firma del tutor

Bitácora de atención al estudiante

Fecha: 15/11/2023 Hora de inicio: 03:00 pm Hora de finalización: 04:00 pm

Lugar de atención: ZOOM virtual Nombre del tutor: Dr. Giancarlo Jiménez Alfaro

Nombre del estudiante: Elena Arce Herrera

Objetivos de la sesión de trabajo: Se revisan los detalles pendientes

Acuerdos tomados: Se acuerda dar ultimos detalles.

Firma del estudiante

Firma del tutor

ANEXO 2. Resumen de los artículos analizados

Autor/ Revista/Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Li, M., Chen, WD. y Wang, YD. Las funciones de la interacción microbiota intestinal-miARN en la fisiopatología del huésped. <i>Mol Med</i> 26 , 101 (2020). https://doi.org/10.1186/s10020-020-00234-7	61	Efectos de la microbiota intestinal sobre la expresión de microARN y ARNm en el hipocampo.	Metaanálisis	1	14 artículos	fueron evaluadas utilizando la técnica de los hallazgos actuales sobre las interacciones entre la microbiota intestinal y los microARN y discutir cómo las interacciones entre la microbiota	Las interacciones entre la microbiota intestinal y los miARN, y estas funciones de la interacción microbiota intestinal-miARN están involucradas en el proceso fisiopatológico del huésped. El estudio de estas interacciones puede proporcionar nuevas direcciones para el tratamiento clínico de enfermedades intestinales, neurológicas, cardiovasculares e inmunes.

						intestinal y los microARN afectan la fisiopatología del huésped, incluidas la salud y las enfermedades intestinales, neurológicas, cardiovasculares e inmunes	
--	--	--	--	--	--	--	--

Autor/ Revista/Año	R e	Título del artículo	Tipo de estudi o	Nive l de evid enci a	Población	Metod ología	Resultados y conclusiones
Tennoune N, Andriamiha ja M, Blachier F. [Internet] 2022;10(5): 930. Dispo nible en: http://dx.do i.org/10.33 90/microor ganisms100 50930	6 2	Producción de indol y compuestos relacionados con el indol por la microbiota intestinal y consecuencias para el huésped: lo bueno, lo malo y lo feo. Microorganismos	Revisión bibliográfica	1	20 artículos	Selección de artículos de bases de datos	El indol y los compuestos relacionados con el indol participan, en primer lugar, en la comunicación de la comunidad microbiana intestinal, regulando aspectos importantes de la fisiología bacteriana. También se sabe que estas moléculas son activas en la mucosa intestinal y ejercen efectos beneficiosos generales en diferentes situaciones experimentales, en particular en situaciones inflamatorias.

Autor/ Revista/Año	R e	Título del artículo	Tipo de estudi o	Nive l de evid enci a	Población	Metod ología	Resultados y conclusiones
Margolis et al Science Direct,	6 3	The Microbiot a-Gut- Brain Axis: From Motility to Mood	Revisi ón biblio gráfic a	1	15 artículos	Selecci ón de artículo s de bases de datos	Las construcciones biológicas superpuestas que sustentan estos trastornos con especial énfasis en el neurotransmisor serotonina, que desempeña un papel clave tanto en el tracto gastrointestinal como en el cerebro. En general, está claro que, aunque los estudios en animales han resultado muy prometedores, se necesitan más avances antes de que estos hallazgos puedan traducirse en beneficios diagnósticos y terapéuticos en poblaciones de pacientes.

Autor/ Revista/Año	R e	Título del artículo	Tipo de estudi o	Nive l de evid enci a	Población	Metod ología	Resultados y conclusiones
Wang, B. y col. La microbiota humana en la salud y la enfermedad . Ingeniería 3 , 71–82 (2017).	6 4	La microbiota humana en la salud y la enfermedad	Revisión bibliográfica	1	30 artículos	Selección de artículos de bases de datos	La microbiota humana desempeña un papel importante en el bienestar del huésped humano y participa activamente en el desarrollo de una amplia variedad de enfermedades. Dada la amplia influencia de los microorganismos en todo el cuerpo humano, proponemos que la investigación sobre las interacciones huésped-microbiota vaya más allá de una caracterización de la composición de la comunidad y una investigación de las asociaciones de los miembros de la comunidad. Desde la estructura hasta la función de la microbiota, las investigaciones futuras deberían hacer que las investigaciones del microbioma proporcionen explicaciones de causalidad.

Autor/ Revista/Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Yan Xiang-Yun, Yao Jun-Peng, Li Yan-Qiu, Zhang Wei, Xi Meng-Han, Chen Min, Li Ying. Global trends in research on miRNA–microbiome interaction from 2011 to 2021: A bibliometric analysis. <i>Frontiers in Pharmacology</i> . 13. 2022	65	Global trends in research on miRNA–microbiome interaction from 2011 to 2021: A bibliometric analysis.	Revisión bibliográfica	1	590 artículos	Selección de artículos de bases de datos	Este estudio bibliométrico reveló que la mayoría de los estudios se han centrado en miARN (p. ej., miR-21, miR-155 y miR-146a), microbios intestinales (p. ej., <i>Escherichia coli</i> , <i>Bifidobacterium</i> y <i>Fusobacterium nucleatum</i>) y <i>metabolitos</i> de bacterias intestinales (p. ej., ácido butírico), que tienen el potencial de mejorar el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de enfermedades. Descubrimos que las estrategias terapéuticas dirigidas al eje miARN-microbioma se centran en fármacos de miARN producidos <i>in vitro</i> ; sin embargo, algunos estudios sugieren que la fermentación <i>in vivo</i> puede aumentar en gran medida la estabilidad y reducir la degradación de los miARN. Por lo tanto, este método merece mayor investigación.

Autor/ Revista/Año	R e	Título del artículo	Tipo de estudi o	Nive l de evid enci a	Población	Metod ología	Resultados y conclusiones
Hou, K., Wu, ZX., Chen, XY. et al. Microbiota en salud y enfermedades. Sig Transduct Target Ther 7 , 135 (2022). https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4	6 6	Microbiota en salud y enfermedades	Revisión bibliográfica	1	75 artículos	Selección de artículos de bases de datos	patogénesis de la disbiosis de la microbiota en el desarrollo y la progresión de la enfermedad, asociada principalmente con la desregulación de la composición de la comunidad, la modulación de la respuesta inmune del huésped y la inducción de inflamación crónica. Finalmente, presentamos los enfoques clínicos que utilizan la microbiota para el tratamiento de enfermedades, como la modulación de la microbiota y el trasplante microbiano fecal.

Autor/ Revista/Año	R e	Título del artículo	Tipo de estudi o	Nive l de evid enci a	Población	Metod ología	Resultados y conclusiones
Li HY, Zhou DD, Gan RY, Huang SY, Zhao CN, Shang A, Xu XY, Li HB. Effects and Mechanism s of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics on Metabolic Diseases Targeting Gut Microbiota: A Narrative Review. Nutrients. 2021 Sep 15;13(9):32 11. doi: 10.3390/nu 13093211. PMID: 34579087; PMCID: PMC84708 58.	6 7	Effects and Mechanisms of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics , and Postbiotics on Metabolic Diseases Targeting Gut Microbiota: A Narrative Review.	Revisión narrativa	1	36 artículos	Selección de artículos de bases de datos	patogénesis de la disbiosis de la microbiota en el desarrollo y la progresión de la enfermedad, asociada principalmente con la desregulación de la composición de la comunidad, la modulación de la respuesta inmune del huésped y la inducción de inflamación crónica. Finalmente, presentamos los enfoques clínicos que utilizan la microbiota para el tratamiento de enfermedades, como la modulación de la microbiota y el trasplante microbiano fecal.

Autor/ Revista/Año	R e	Título del artículo	Tipo de estudi o	Nive l de evid enci a	Población	Metod ología	Resultados y conclusiones
Karstens, AJ y cols. Asociaciónes de la dieta mediterránea con fenotipos cognitivos y de neuroimagen de la demencia en adultos mayores sanos. Soy. J.Clin. Nutrición. 109 , 361–368 (2019).	6 8	Effects and Mechanisms of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics , and Postbiotics on Metabolic Diseases Targeting Gut Microbiota: A Narrative Review.	Revisión narrativa	1	75 artículos	Selección de artículos de bases de datos	La patogénesis de la disbiosis de la microbiota en el desarrollo y la progresión de la enfermedad, asociada principalmente con la desregulación de la composición de la comunidad, la modulación de la respuesta inmune del huésped y la inducción de inflamación crónica. Finalmente, presentamos los enfoques clínicos que utilizan la microbiota para el tratamiento de enfermedades, como la modulación de la microbiota y el trasplante microbiano fecal.

Autor/ Revista/Año	R e	Título del artículo	Tipo de estudi o	Nive l de evid enci a	Población	Metod ología	Resultados y conclusiones
Clarke, G. y col. Reacciones intestinales: descompon er las interaccion es xenobiótico - microbiom a. Farmacéuti co. Rev. 71 , 198–224 (2019).	6 9	Effects and Mechanis ms of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics , and Postbiotics on Metabolic Diseases Targeting Gut Microbiot a: A Narrative Review.	Revisi ón narrati va	1	75 artículos	Selecci ón de artículo s de bases de datos	La importancia tanto del metabolismo microbiano de los xenobióticos como del impacto del microbioma intestinal en los sistemas de enzimas hepáticas del huésped está ganando terreno y presenta un desafío adicional en los esfuerzos de descubrimiento de fármacos, con implicaciones para mejorar los resultados del tratamiento o contrarrestar las reacciones adversas a los medicamentos. Ahora se deben considerar los factores microbianos a la hora de determinar la farmacocinética de los fármacos y el impacto que podría tener un microbioma dinámico y en evolución a este respecto. En esta revisión, nuestro objetivo es integrar la contribución del microbioma intestinal en la salud y la enfermedad al metabolismo xenobiótico centrándose en las intervenciones terapéuticas, la acción farmacológica de los fármacos y las biotransformaciones químicas que colectivamente tendrán implicaciones para la práctica futura de la medicina de precisión.

Autor/ Revista/Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nive l de evidenci a	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Falony, G. et al.. Science 352, 560– 564 (2017).	70	Population -level analysis of gut microbiome variation	Revisión narrativa	1	N: 1106	Selección de artículos de bases de datos	Fecal microbiome variation in the average, healthy population has remained under- investigated. Here, we analyzed two independent, extensively phenotyped cohorts: the Belgian Flemish Gut Flora Project (FGFP; discovery cohort; N=1,106) and the Dutch LifeLines-Deep study (LL-Deep; replication; N=1,135). Integration with global datasets (Ncombined=3,948) revealed a 14-genera core microbiota, but the 664 identified genera still underexplored total gut diversity. Sixty-nine clinical and questionnaire-based covariates were found associated to microbiota compositional variation with a 92% replication rate. Stool consistency showed the largest effect size, while medication explained largest total variance and interacted with other covariate-microbiota associations. Early life events such as birth mode were not reflected in adult microbiota composition. Finally, we found that proposed disease marker genera associated to 40

							host covariates, urging inclusion of the latter in study design.
--	--	--	--	--	--	--	--

Autor/ Revista/Año	R e	Título del artículo	Tipo de estudi o	Nive l de evid enci a	Población	Metod ología	Resultados y conclusiones
Jin, M. y col. El antidepresivo fluoxetina induce resistencia a múltiples antibióticos en Escherichia coli mediante mutagénesis mediada por ROS. Reinar. En t. 120 , 421–430 (2018).	71	El antidepresivo fluoxetina induce resistencia a múltiples antibióticos en Escherichia coli mediante mutagénesis mediada por ROS	Estudio experimental aleatorio	1	30 muestras	La exposición de Escherichia coli a fluoxetina a 5-100 mg/L después de subcultivos repetidos en LB durante 30 días promovió su frecuencia de mutación, lo que resultó en una mayor resistencia contra los antibióticos cloranfenicol, amoxici	Hallazgos demostraron por primera vez que la exposición al antidepresivo fluoxetina induce resistencia múltiple a los antibióticos en E. coli a través de la mutagénesis mediada por ROS.

						lina y tetracicl ina.	
--	--	--	--	--	--	-----------------------------	--

Autor/ Revista/Año	R e	Título del artículo	Tipo de estudio	Nive l de evidenci a	Población	Metod ología	Resultados y conclusiones
Chiang JL, Maahs DM, Garvey KC, Hood KK, Laffel LM, Weinzimer SA, et al. Diabetes tipo 1 en niños y adolescentes: declaración de posición de la Asociación Estadounidense de Diabetes . Cuidado de la diabetes (2018) 41 (9): 2026–44. 10.2337/dci 18-0023	7 2	Diabetes tipo 1 en niños y adolescentes: declaración de posición de la Asociación Estadounidense de Diabetes . Cuidado de la diabetes	Revisión bibliográfica	1	75 artículos	Selección de artículos de bases de datos	La investigación colaborativa multicéntrica y los avances tecnológicos han aumentado la comprensión de la enfermedad de diabetes tipo 1 y han conducido a avances en el tratamiento. Sin embargo, el tratamiento de la diabetes tipo 1 en los jóvenes sigue siendo imperfecto y requiere vigilancia e intervención conductual constantes. Si bien es una carga para todas las personas afectadas y sus familias, es particularmente desafiante para quienes tienen recursos y habilidades limitados. Los estudios de interdicción aún tienen que lograr sus objetivos de prevenir y preservar la función de las células β .

Autor/ Revista/Año	R e	Título del artículo	Tipo de estudi o	Nive l de evid enci a	Población	Metod ología	Resultados y conclusiones
de Souza HSP, Fiocchi C, Iliopoulos D. El Interactome de la EII: una visión integrada de la etiología, la patogénesis y la terapia . Nat Rev Gastroenter ol Hepatol (2017) 14 (12): 739– 49. 10.1038/nr gastro.2017 .110	7 3	Diabetes tipo 1 en niños y adolescent es: declaració n de posición de la Asociació n Estadouni dense de Diabetes . Cuidado de la diabetes	Revisi ón biblio gráfic a	1	55 artículos	Selecci ón de artículo s de bases de datos	El resultado de este efecto es el 'interactoma EII', definido como una red de enfermedades en la que la desregulación de los -omas individuales causa inflamación intestinal mediada por módulos moleculares disfuncionales. Para definir el interactoma de la EII, se necesitan nuevos conceptos y herramientas para implementar un enfoque de sistemas; una estrategia de integración imparcial basada en datos que revela los actores clave del sistema, identifica los impulsores centrales de la inflamación y permite el desarrollo de terapias dirigidas.

Autor/ Revista/Año	R e	Título del artículo	Tipo de estudi o	Nive l de evid enci a	Población	Metod ología	Resultados y conclusiones
Kumar K, Rustogi D. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad celíaca en niños [Internet]. Enfermedad celíaca y dieta sin gluten. IntechOpen; 20 23. Disponible en: http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.110370	7 4	Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad celíaca en niños [Internet]. Enfermedad celíaca y dieta sin gluten	Revisión bibliográfica	1	34 artículos	Selección de artículos de bases de datos	Las manifestaciones extraintestinales son más comunes en la EC en niños y a menudo se pasan por alto debido a una falta de conciencia. Estas manifestaciones atípicas dificultan el diagnóstico, lo que provoca un retraso en el diagnóstico. Con herramientas serológicas de detección eficientes y fácilmente disponibles, el diagnóstico puede ser sencillo, pero es necesario aumentar la conciencia sobre los niveles de múltiples especialidades (hematólogos, neurólogos, reumatólogos y endocrinólogos). Un diagnóstico temprano es vital para prevenir complicaciones a largo plazo, especialmente aquellas que ya no son corregibles después de cierta edad (p. ej., osteopenia y baja estatura).

Autor/ Revista/Año	R e	Título del artículo	Tipo de estudi o	Nive l de evid enci a	Población	Metod ología	Resultados y conclusiones
Ruff WE, Greiling TM, Kriegel MA. Interaccion es huésped- microbiota en enfermedad es inmunomed iadas . Nat Rev Microbiol (2020) 18 (9): 521–38. 10.1038/s41579-020-0367-2	75	Interacciones huésped-microbiota en enfermedades inmunomediadas . Nat Rev	Revisión bibliográfica	1	15 artículos	Selección de artículos de bases de datos	Las interacciones huésped-microbiota son fundamentales para el desarrollo del sistema inmunológico. Los cambios drásticos en los entornos y estilos de vida modernos han provocado un desequilibrio de este proceso evolutivamente antiguo, coincidiendo con un fuerte aumento de enfermedades inmunomediadas como los trastornos autoinmunes, alérgicos e inflamatorios crónicos. Existe una necesidad urgente de comprender mejor estas enfermedades en el contexto de la microbiota de las mucosas y la piel

Autor/ Revista/Año	R e	Título del artículo	Tipo de estudi o	Nive l de evid enci a	Población	Metod ología	Resultados y conclusiones
Yoo JY, Groer M, Dutra SVO, Sarkar A, McSkimming DI. Interacciones entre la microbiota intestinal y el sistema inmunológico . Microorganismos (2020) 8 (10): 1587. 10.3390/microorganismos8101587	7 6	Interacciones entre la microbiota intestinal y el sistema inmunológico . Microorganismos	Revisión bibliográfica	1	20 artículos	Selección de artículos de bases de datos	La disbiosis intestinal, o alteraciones negativas en la composición microbiana intestinal, también pueden desregular las respuestas inmunitarias, provocando inflamación, estrés oxidativo y resistencia a la insulina. Con el tiempo, la disbiosis crónica y la translocación de bacterias y sus productos metabólicos a través de la barrera mucosa pueden aumentar la prevalencia de diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedades autoinmunes y una variedad de cánceres. En este artículo, destacamos el papel fundamental que desempeñan la microbiota intestinal y sus metabolitos (ácidos grasos de cadena corta (AGCC)) en la inmunidad de las mucosas.

Autor/ Revista/Año	R e	Título del artículo	Tipo de estudi o	Nive l de evid enci a	Población	Metod ología	Resultados y conclusiones
Li D, Li X, Zhou WL, Huang Y, Liang X, Jiang L, et al. Células T genéticamente modificadas para inmunoterapia contra el cáncer . Objetivo de transducción de señales Ther (2019) 4:35 . 10.1038/s41392-019-0070-9	77	Células T genéticamente modificadas para inmunoterapia contra el cáncer . Objetivo de transducción de señales	Revisión bibliográfica	1	24 artículos	Selección de artículos de bases de datos	Entre las inmunoterapias contra el cáncer, la terapia con células CAR-T ha demostrado una sólida eficacia antitumoral para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas. Tras la aprobación de la terapia con células CAR-T para el tratamiento de la leucemia y el linfoma, más pacientes podrán beneficiarse de esta nueva terapia, pero los efectos secundarios, las recaídas después de la RC y el seguimiento a largo plazo deberían ser motivo de preocupación. La terapia con células CAR-T para tumores sólidos está lejos de ser satisfactoria. Se deben hacer esfuerzos para superar la inmunosupresión mediada por el microambiente de los tumores sólidos. Las células TCR-T y otras células inmunitarias genéticamente modificadas han producido inmunidad eficaz durante el tratamiento del cáncer en ensayos clínicos y preclínicos, y se deben realizar esfuerzos para inscribir a más pacientes para obtener los beneficios de la terapia TCR-T. Se espera que pronto se produzca otro gran avance en la terapia con células T modificadas genéticamente para tumores.

Autor/ Revista/Año	R e	Título del artículo	Tipo de estudio	Nive l de evidenci a	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Honaker Y, Hubbard N, Xiang Y, Fisher L, Hagin D, Sommer K, et al. La edición de genes para inducir la expresión de FOXP3 en células T CD4(+) humanas conduce a un fenotipo y una función reguladores estables . Sci Transl Med (2020) 12 (546): eaay6422. 10.1126/sci translmed.aay6422	7 8	La edición de genes para inducir la expresión de FOXP3 en células T CD4(+) humanas conduce a un fenotipo y una función reguladores estables .	Estudio experimental aleatorio	1	30 muestras	Selección de artículos de bases de datos	Entre las inmunoterapias contra el cáncer, la terapia con células CAR-T ha demostrado una sólida eficacia antitumoral para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas. Tras la aprobación de la terapia con células CAR-T para el tratamiento de la leucemia y el linfoma, más pacientes podrán beneficiarse de esta nueva terapia, pero los efectos secundarios, las recaídas después de la RC y el seguimiento a largo plazo deberían ser motivo de preocupación. La terapia con células CAR-T para tumores sólidos está lejos de ser satisfactoria. Se deben hacer esfuerzos para superar la inmunosupresión mediada por el microambiente de los tumores sólidos. Las células TCR-T y otras células inmunitarias genéticamente modificadas han producido inmunidad eficaz durante el tratamiento del cáncer en ensayos clínicos y preclínicos, y se deben realizar esfuerzos para inscribir a más pacientes para obtener los beneficios de la terapia TCR-T. Se espera que pronto se produzca otro gran avance en la terapia con células T modificadas genéticamente para tumores.

Autor/ Revista/Año	R e	Título del artículo	Tipo de estudi o	Nive l de evid enci a	Población	Metod ología	Resultados y conclusiones
Pavlovic K, Tristan-Manzano M, Maldonado-Perez N, Cortijo-Gutiérrez M, Sanchez-Hernandez S, Justicia-Lirio P, et al. Uso de enfoques de edición de genes para ajustar el sistema inmunológico . Frente Inmunol (2020) 11 :570672. 10.3389/fimmu.2020.570672	7 9	Uso de enfoques de edición de genes para ajustar el sistema inmunológico	Revisión bibliográfica	1	24 artículos	Selección de artículos de bases de datos	La posibilidad de modificar el genoma de las células humanas en general y de las células del sistema inmunológico en particular abre todo un abanico de oportunidades hasta ahora inimaginables. La generación de grandes deleciones/inserciones, factores de transcripción dirigidos y marcadores epigenéticos han permitido a los científicos y médicos modular la expresión genética con una precisión sin precedentes. A pesar de algunas limitaciones restantes con respecto a la especificidad y la eficiencia, varios estudios realizados en este campo han producido resultados alentadores y aplicaciones clínicas factibles, como aquellas que utilizan herramientas de edición de genes disponibles para generar células T con CAR disponibles en el mercado. También se ha desarrollado un nuevo sistema en el que se eliminan las moléculas endógenas de TCR y HLA en las células T alogénicas, lo que conduce a una reducción de la GVHD y al rechazo por parte del sistema inmunológico del receptor del trasplante.

Autor/ Revista/Año	R e	Título del artículo	Tipo de estudi o	Nive l de evid enci a	Población	Metod ología	Resultados y conclusiones
Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. Una guía para la inmunoterapia contra el cáncer: de la ciencia básica de las células T a la práctica clínica . Nat Rev Immunol (2020) 20 (11): 651– 68. 10.1038/s4 1577-020- 0306-5	8 0	Una guía para la inmunoterapia contra el cáncer: de la ciencia básica de las células T a la práctica clínica .	Revisión bibliográfica	1	30 artículos	Selección de artículos de bases de datos	La inmunoterapia contra el cáncer centrada en las células T se ha convertido en una poderosa herramienta en el arsenal contra el cáncer. Sin embargo, fueron necesarios muchos años de descubrimientos científicos básicos y su posterior traducción clínica para demostrar inequívocamente el poder de modular el sistema inmunológico para tratar el cáncer. Investigaciones adicionales que investiguen la regulación de las células T y otras células inmunes, por ejemplo, las APC y las células asesinas naturales, pueden permitirnos mejorar el poder de este enfoque.

Autor/ Revista/Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Abid MB, Shah NN, Maatman TC, Hari PN. Microbioma intestinal y terapia CAR-T . Exp Hematol Oncol (2019) 8:31 . 10.1186/s40164-019-0155-8	81	Una guía para la inmunoterapia contra el cáncer: de la ciencia básica de las células T a la práctica clínica .	Revisión bibliográfica	1	55 artículos	Selección de artículos de bases de datos	a disbiosis puede aumentar la representación de la microbiota nociva que produce metabolitos y antígenos dañinos, lo que lleva a respuestas inmunes desadaptativas. Es necesario evitar estratégicamente la disbiosis intestinal, prevenir la pérdida de diversidad durante el tratamiento y mantener los taxones deseables para aumentar la respuesta al tratamiento del cáncer. Aunque hay sugerencias de que ciertos géneros pueden tener un efecto uniformemente positivo en las respuestas, todavía no se han establecido consorcios definitivos u óptimos de taxones bacterianos que puedan usarse en ensayos como "probióticos". Se están planificando estudios aleatorios para estudiar las respuestas diferenciales y la supervivencia en pacientes con melanoma que reciben inmunoterapia con FMT de personas que responden a la inmunoterapia a largo plazo y una píldora oral que contiene una variedad exclusiva de microbios que imitan taxones clave, explorados hasta ahora, en colaboración con la industria. Mientras tanto, recomendamos no utilizar probióticos disponibles comercialmente específicamente durante el tratamiento del cáncer [62]. Por lo general, se componen de una o dos cepas de bacterias,

							cuyo impacto sobre la inmunidad sistémica no está establecido, que podrían diluir la flora intestinal nativa y potencialmente hacerla menos diversa. Además, recomendamos contra el uso imprudente de antibióticos de amplio espectro en el momento de la inmunoterapia y las células T con CAR.
--	--	--	--	--	--	--	---

Autor/ Revista/Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Huang, J et al. Efecto de los probióticos en las enfermedades alérgicas del tracto respiratorio y la microbiota intestinal. 2022. https://karger.com/kxn/article/4/2/81/824923/Efecto-de-los-probioticos-en-las-enfermedades	82	Una guía para la inmunoterapia contra el cáncer: de la ciencia básica de las células T a la práctica clínica .	Revisión sistemática	1	55 artículos	se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática que incluyó estudios observacionales (transversales, de cohorte o de casos y controles) y estudios experimentales. Se utilizaron los siguientes criterios de exclusión para reducir las	a disbiosis puede aumentar la Los probióticos modulan tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa, ya menudo se emplean como suplementos dietéticos que aportan beneficios a la salud en los trastornos gastrointestinales. Los probióticos pueden actuar como inmunomoduladores y activadores de las vías de defensa del huésped. Asimismo, los probióticos orales pueden modular la respuesta inmune en el sistema respiratorio. Estudios recientes en humanos y animales han demostrado el papel de los probióticos en la RA y la AA. Para entender la caracterización de la microbiota y el efecto potencial de los probióticos en la AA/AR, esta revisión ofrece un panorama de las características clínicas de la AA y la RA y del uso de probióticos para la prevención y el tratamiento de la RA, los cambios en la microbiota intestinal y sus mecanismos de acción.

						posible s relacion es observa das debidas a otras comorb ilidades : dermati tis atópica, alergias aliment arias, trastorn os intestin ales, microbi ota respirat oria.	
--	--	--	--	--	--	--	--

Autor/ Revista/Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Zamudio-Vázquez, VP, Ramírez-Mayans, JA, Toro-Monjaraz, EM, Cervantes-Bustamante, R, Zárate-Mondragón, F, Montijo-Barrios, E, Cadena-León, JF, & Cázares-Méndez, JM. (2017). Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría. Acta pediátrica de México, 38(1), 49-62. https://doi.org/10.18233/apm1no1pp49-621323	83	Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría.	Revisión sistemática	1	40 artículos	Selección de artículos de bases de datos	Se ha considerado a la microbiota intestinal como un órgano que se adquiere desde el nacimiento, esto debido a la complejidad de las funciones que desempeña. Dentro de éstas se encuentran las metabólicas, tróficas e inmunes, que pueden ser alteradas desde el nacimiento según la vía, el tipo de alimentación, el uso y abuso de antibióticos, llevando así a la posible génesis de diversas enfermedades como: cáncer de colon, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, enterocolitis necrotizante, atopias, diarrea por antibióticos diabetes, obesidad y, posiblemente, muchas otras que se han y seguirán siendo descubiertas, según la investigación en este campo vaya aumentando. En los pacientes hospitalizados se debe tener en cuenta el efecto que el uso indiscriminado de antibióticos, las comorbilidades como la hipoperfusión o la desnutrición, causan al equilibrio

						de la flora bacteriana llevando a graves consecuencias como: sepsis persistente secundaria a translocación bacteriana, disfunción orgánica múltiple y la muerte. Por esto, y por muchas otras acciones que pudieran no haber sido descritas aún, el entendimiento y el estudio de la microbiota gastrointestinal podrían cambiar el enfoque preventivo y terapéutico de muchas enfermedades. Finalmente, es importante fomentar la alimentación de los niños con leche materna, así como limitar en lo posible los nacimientos vía cesárea
--	--	--	--	--	--	--

Autor/ Revista/Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Machado Karina. Uso de probióticos en el tratamiento y la prevención de diarrea aguda en niños. Arché. Pediatr. Urug. [Internet]. 2020 Feb ; 91(1): 35-45. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-1249202000100035&lng=es . Epub 20-Feb-2020. https://doi.org/10.31134/ap.91.1.6 .	84	Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría.	Revisión bibliográfica	1	Se seleccionaron artículos publicados en los últimos diez años, ensayos clínicos o revisiones, publicados en inglés, portugués o español, en seres humanos.	Selección de artículos de bases de datos	Los beneficios de los probióticos son específicos de las cepas y los pacientes en los que fueron evaluados. Se recomienda precaución en la extrapolación de los resultados. - Desde hace más de 20 años se recomienda el uso de probióticos en el tratamiento y la prevención de la diarrea aguda. - Según la evidencia científica actual pocas cepas han demostrado su utilidad en el tratamiento y la prevención de la enfermedad, con resultados discretos. - En Uruguay existen pocas presentaciones comerciales con las cepas de probióticos cuya efectividad ha sido probada en el tratamiento de niños con diarrea aguda. Muchos de estos productos no cuentan con la información necesaria para realizar una prescripción segura.

Autor/ Revista/Año	R e	Título del artículo	Tipo de estudi o	Nive l de evid enci a	Población	Metod ología	Resultados y conclusiones
Álvarez Calatayud Guillermo, Guarner Francisco, Requena Teresa, Marcos Ascensión. Dieta y microbiota. Impacto en la salud. Nutr. Hosp. [Internet]. 2018 ; 35(spe6): 11-15. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018001200004&lng=es. Epub 06-Jul-2020. https://dx.doi.org/10.20960/nh.2280.	85	Dieta y microbiota . Impacto en la salud.	Revisión bibliográfica	1	35 artículos	Selección de artículos de bases de datos	Se han relacionado los hábitos dietéticos y, sobre todo, la disminución del consumo de fibra dietética con determinados patrones de la composición de la microbiota. La pérdida progresiva de la diversidad microbiana durante generaciones en las sociedades industrializadas se ha asociado con el aumento emergente de enfermedades crónicas no transmisibles. La dieta tiene fuertes implicaciones en el desarrollo de enfermedades como la obesidad, el síndrome metabólico, la desnutrición, los trastornos alimenticios, la enfermedad inflamatoria intestinal y el cáncer colorrectal, entre otras. Por ese motivo, es necesario realizar estudios con el fin de identificar biomarcadores pronósticos relacionados con la microbiota para estos trastornos