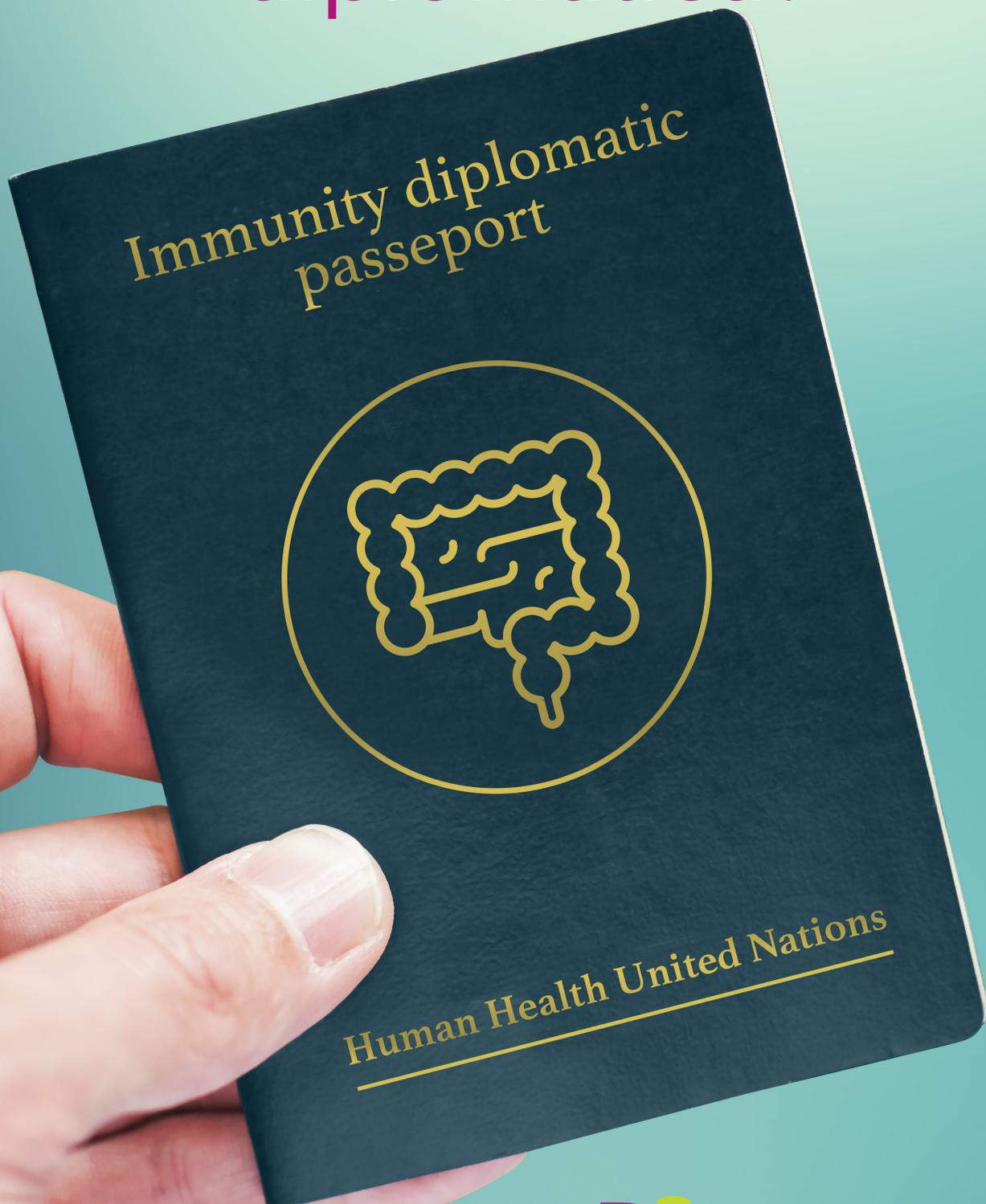


# LA MICROBIOTA: ¿una inmunidad diplomática?



# ÍNDICE

- 3** **LOS CONOCIMIENTOS SOBRE LAS COMPLEJAS INTERACCIONES**  
entre la microbiota y la inmunidad aún son incipientes
- 
- 4** **EL INTESTINO DEL BEBÉ** en el centro de la inmunidad
- 
- 6** **FACTORES QUE AFECTAN EL DESARROLLO DE LA MICROBIOTA**  
y la maduración del sistema inmunitario durante las primeras etapas de la vida
- 
- 9** **CÓMO MODERAR LA INFLAMACIÓN**  
gastrointestinal mediante la alimentación
- 
- 10** La microbiota intestinal influye en **LA INMUNIDAD RESPIRATORIA**
- 
- 14** **EL PAPEL DE LA MICROBIOTA EN LA**  
inmunidad cutánea y la dermatitis atópica
- 
- 16** **RESUMEN: PUNTOS DESTACADOS**
- 

## CON LA PARTICIPACIÓN DE



**Dr. Bruce Vallance, PhD, Profesor, titular de la cátedra de Gastroenterología Pediátrica de la Fundación CH.I.L.D. y director del Gut4Health Microbiome Core en el Departamento de Pediatría de la Universidad de Colombia Británica, Vancouver, Canadá. Sus áreas de especialización son la microbiota intestinal, los patógenos bacterianos y las enfermedades inflamatorias del intestino.**



**Dr. Travis J. De Wolfe, PhD, investigador posdoctoral en el Departamento de Pediatría de la Universidad de Colombia Británica, Vancouver, Canadá. El doctor De Wolfe estudia el papel de la microbiota intestinal en la susceptibilidad a las infecciones gastrointestinales, en particular las enfermedades inflamatorias del intestino y las infecciones por Clostridioides difficile.**



**Dra. Larissa Celiberto, PhD, investigadora posdoctoral en el Departamento de Pediatría de la Universidad de Colombia Británica, Vancouver, Canadá. Sus áreas de especialización son los modelos animales de inflamación intestinal y los efectos del moco intestinal, los compuestos de los alimentos y las bacterias probióticas de la microbiota intestinal.**



**Dra. Genelle Healey, PhD, investigadora posdoctoral en el Departamento de Pediatría de la Universidad de Colombia Británica, Vancouver, Canadá. La doctora Healey se especializa en los efectos moduladores de la dieta, en particular las fibras, sobre la microbiota intestinal en las enfermedades mediadas por el sistema inmunitario.**



**Dr. Pascal Lavoie, MD, PhD, Profesor asociado en el Departamento de Pediatría de la Universidad de Colombia Británica, Vancouver, Canadá. Sus áreas de especialización son el desarrollo, el sistema inmunitario y los trastornos infantiles y del recién nacido.**



**Dra. Deanna Gibson, PhD, Profesora asociada en el Departamento de Biología de la Facultad de Ciencias I.K. Barber, Universidad de Colombia Británica, campus de Okanagan. La doctora Gibson, cuya área de especialización es la ciencia experimental, estudia el desarrollo de la microbiota intestinal en respuesta a estímulos ambientales como la dieta y sus efectos en la inmunidad. Se dedica con pasión a la búsqueda de una cura para las EII.**



**Pr. Brigitte Dréno, profesora de Dermatología, presidenta del departamento de Dermato-Cancerología, presidenta de la Federación de Oncología y directora de la Unidad de Terapia Celular y Génica del Hospital Universitario de Nantes, Francia. La profesora Dréno también es vicedecana de la Facultad de Medicina de Nantes, Francia, y presidenta del Consejo Nacional Universitario de Dermatología de Francia. Sus trabajos se concentran en los cánceres cutáneos, la investigación translacional, el desarrollo de medicamentos y la inmunoterapia, los eventos adversos cutáneos, los medicamentos antineoplásicos, la microbiota cutánea y las enfermedades inflamatorias crónicas de la piel.**

# LOS CONOCIMIENTOS SOBRE LAS COMPLEJAS INTERACCIONES entre la microbiota y la inmunidad aún son incipientes



(Dr. Bruce Vallance)

Nuestro cuerpo alberga millones de millones de bacterias que, junto con virus, hongos y otros microorganismos, conforman la microbiota humana. Estos microbios desempeñan un papel importante en nuestra salud y en el control de la susceptibilidad a las enfermedades por su influencia en distintos aspectos de la vida diaria. Por ejemplo, la actividad metabólica de nuestra microbiota intestinal determina si ciertos medicamentos como el paracetamol son tóxicos para el hígado.<sup>1</sup> Algunos componentes específicos de la microbiota también pueden transformarse y evolucionar en respuesta a nuevas fuentes alimentarias de hidratos de carbono, lo cual nos permite digerir alimentos como el sushi<sup>2</sup> o producir importantes sustancias químicas protectoras como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC).<sup>3</sup> Otros microbios moldean de manera selectiva nuestros sistemas inmunitarios para hacerlos más reactivos o tolerantes a microorganismos invasores, controlando así el riesgo de contraer infecciones gastrointestinales (GI) graves.<sup>4</sup> **Durante los 1000 primeros días de vida, esto es, el periodo crítico para el crecimiento y el desarrollo del bebé que va desde la concepción hasta los 2 años de edad, cualquier interferencia con el establecimiento de la microbiota intestinal neonatal puede tener consecuencias negativas para la salud.**<sup>5</sup> Si bien los científicos han demostrado la importancia de la microbiota para la salud humana, nuestros conocimientos sobre las complejas interacciones entre la microbiota y la inmunidad aún son incipientes.

1. Clayton TA, Baker D, Lindon JC, *et al.* Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Aug 25;106(34):14728-33. 2. Hehemann JH, Kelly AG, Pudlo NA, *et al.* Bacteria of the human gut microbiome catabolize red seaweed glycans with carbohydrate-active enzyme updates from extrinsic microbes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Nov 27;109(48):19786-91. 3. Yang W, Yu T, Huang X, *et al.* Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity. *Nat Commun.* 2020 Sep 8;11(1):4457. 4. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, *et al.* Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science.* 2011 Jan 21;331(6015):337-41. 5. Aires J. First 1000 Days of Life: Consequences of Antibiotics on Gut Microbiota. *Front Microbiol.* 2021 May 19;12:681427.

# EL INTESTINO DEL BEBÉ en el centro de la inmunidad

Dr. Travis J. De Wolfe

## DESARROLLO DE BARRERAS INMUNES INNATAS

El desarrollo del sistema inmunitario intestinal comienza antes del nacimiento y continúa hasta el destete. *In utero* se generan distintas estructuras linfoides inmaduras como las placas de Payer y los ganglios linfáticos mesentéricos (Fig 1A). Para compensar el hecho de que estas estructuras no son perfectamente funcionales hasta una etapa más avanzada del desarrollo, el epitelio intestinal produce péptidos antimicrobianos (AMP) que cumplen una función de barrera defensiva frente a los primeros colonizadores bacterianos

(Fig 1B).<sup>1</sup> El moco producido por las células caliciformes y secretado en la superficie apical del tubo digestivo constituye otra barrera importante. Conjuntamente, estas **barreras inmunes innatas desempeñan una función crítica al limitar el contacto directo entre la microbiota intestinal y las células epiteliales del huésped**, sobre todo durante el proceso de establecimiento de la microbiota intestinal del bebé.

## EL SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO DEL RECIÉN NACIDO TAMBIÉN ES CRÍTICO DURANTE EL DESARROLLO

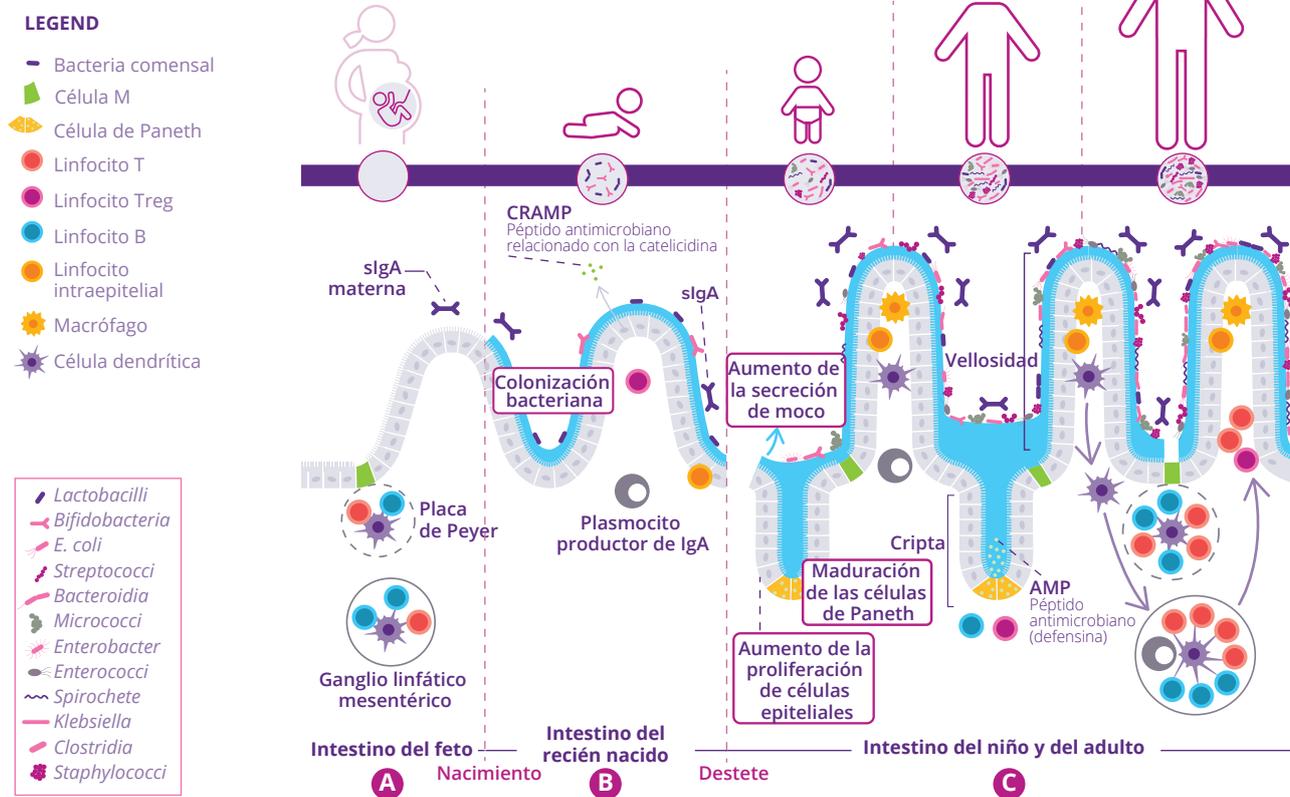
El sistema inmunitario adaptativo produce

« Al menos el 80 % de las células productoras de Ig del cuerpo se sitúan en el intestino.<sup>3</sup> »

inmunoglobulina A (IgA) que tiene distintas afinidades por los componentes de la microbiota y los antígenos específicos contenidos en los alimentos que ingiere el recién nacido. La IgA secretada se une a estas dianas en la luz intestinal y limita su capacidad de penetración y adherencia al epitelio intestinal (Fig 1B).<sup>2</sup> Después del destete, la microbiota intestinal se vuelve cada vez más diversificada y concentrada en respuesta al cambio de

**FIGURA 1: Desarrollo de la microbiota intestinal y del sistema inmunitario intestinal antes del nacimiento (A), antes del destete (B) y después del destete (C).**

Adaptado de Brandtzaeg P, 2017<sup>3</sup> y Ximenez C et al, 2017<sup>6</sup>



1. Kai-Larsen Y, Bergsson G, Gudmundsson GH, et al. Antimicrobial components of the neonatal gut affected upon colonization. *Pediatr Res*. 2007 May;61(5 Pt 1):530-6. 2. Corthésy B. Multi-faceted functions of secretory IgA at mucosal surfaces. *Front Immunol*. 2013 Jul 12;4:185. 3. Brandtzaeg P. (2017) Role of the Intestinal Immune System in Health. In: Baumgart D. (eds) *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis*. Springer, Cham. 4. Commins SP. Mechanisms of Oral Tolerance. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Dec;62(6):1523-9. 5. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014 Mar 27;157(1):121-41. 6. Ximenez C, Torres J. Development of Microbiota in Infants and its Role in Maturation of Gut Mucosa and Immune System. *Arch Med Res*. 2017 Nov;48(8):666-680. 7. Schroeder BO. Fight them or feed them: how the intestinal mucus layer manages the gut microbiota. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019 Feb;7(1):3-12.

alimentación y al desarrollo de la arquitectura cripta-vellosidades. La protección adicional de la barrera epitelial que requiere este proceso se consigue gracias a la maduración de las estructuras linfoides locales. Las células de Paneth activadas empiezan a producir proteínas de defensa del huésped (defensinas) en la base de las pequeñas criptas intestinales, permitiendo la transición de otras células epiteliales, que dejan de producir péptidos antimicrobianos. Por último, la proliferación de células epiteliales aumenta en paralelo con el aumento de la secreción de moco (Fig 1C).

## IMPORTANCIA DE LA HOMEOSTASIS INTESTINAL

Dado que al menos el 80 % de las células productoras de Ig del cuerpo se sitúan en el intestino,<sup>3</sup> este es el principal órgano efector de la inmunidad humoral. Las células M (células epiteliales especializadas en la captación de antígenos) cumplen una función de filtración y facilitan el transporte de antígenos –procedentes de bacterias comensales, de la alimentación o de patógenos– desde la luz intestinal a las células linfoides subyacentes. Las células dendríticas (CD) digieren estos antígenos y los presentan al sistema inmunitario adaptativo. Juntos, los diferentes componentes de la inmunidad intestinal promueven la homeostasis mediante dos

## MÁS ALLÁ DE LAS CÉLULAS INMUNES: la importancia de la barrera formada por el moco intestinal

(Dra. Larissa Celiberto)

El intestino está tapizado por una única capa de células llamada “epitelio intestinal” sobre la cual reposa una densa capa de moco (Fig 1). Conjuntamente, estas barreras impiden que los microbios escapen de la luz intestinal y que la microbiota active inútilmente el sistema inmunitario subyacente.<sup>3</sup> El moco intestinal produce y libera mucina 2 (MUC2), una glucoproteína que da estructura al moco. Estudios recientes demostraron que la maduración y el funcionamiento de la capa de moco dependen estrechamente de la microbiota intestinal, mientras que los tipos de azúcares presentes en la MUC2 también pueden determinar qué bacterias son capaces de unirse a ella o de utilizar la MUC2 y sus cadenas de azúcares como nutrientes.<sup>7</sup> En particular, una ruptura o disfunción de la barrera de moco puede provocar un aumento de la penetración de bacterias potencialmente dañinas o su salida de la luz intestinal (p.ej., intestino permeable), desencadenando inflamación e infección sistémicas.<sup>8</sup> Además, se han observado defectos en la capa de moco y una consiguiente disbiosis intestinal<sup>9</sup> en varias enfermedades (como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII),<sup>10,11</sup> la diabetes, etc.<sup>12</sup>), lo cual subraya la importancia de esta barrera protectora para la salud humana.

estrategias antiinflamatorias (Fig 1C):

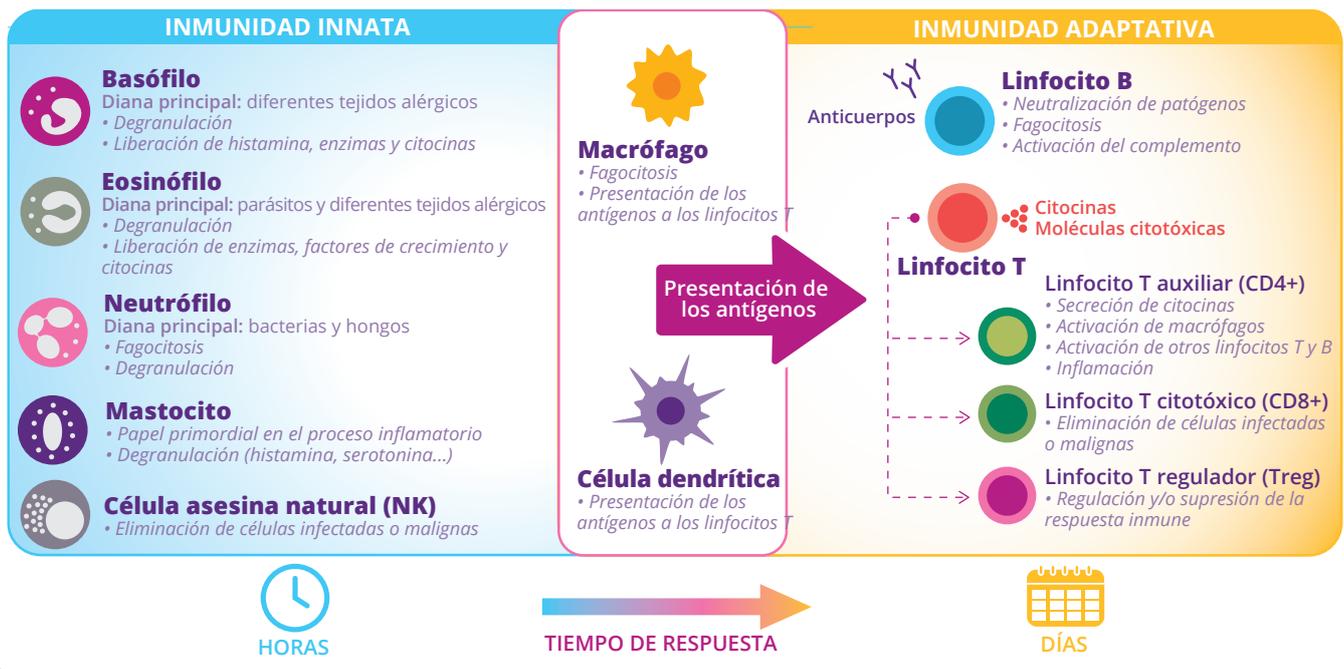
**1) La exclusión inmune** de anticuerpos extraños limita o impide la penetración o colonización de la mucosa intestinal por parte de la microbiota intestinal. La IgA es la que cumple esta función.<sup>3</sup>

**2) La tolerancia oral** limita las respuestas inmunes locales y periféricas a los antígenos inoocuos que entran en contacto con la barrera epitelial.<sup>4</sup> Esta estrategia reposa en

los linfocitos T reguladores (Treg) (Fig 2).<sup>3</sup>

Cuando estas estrategias funcionan correctamente, la regulación del sistema inmunitario y los efectos de la microbiota comensal en el desarrollo y el entrenamiento de este sistema conducen al establecimiento de una **relación duradera y homeostática entre el huésped y la microbiota comensal** que tiene implicaciones a largo plazo para la salud humana.<sup>5</sup>

**FIGURA 2: Las células de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo y sus respectivas funciones.**



8. Miner-Williams WM, Moughan PJ. Intestinal barrier dysfunction: implications for chronic inflammatory conditions of the bowel. *Nutr Res Rev.* 2016 Jun;29(1):40-59. 9. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, et al. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):219-232. 10. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Theissig F, et al. Comparative study of the intestinal mucus barrier in normal and inflamed colon. *Gut.* 2007 Mar;56(3):343-50. 11. Johansson ME, Gustafsson JK, Holmén-Larsson J, et al. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut.* 2014 Feb;63(2):281-91. 12. Chassaing B, Raja SM, Lewis JD, et al. Colonic Microbiota Encroachment Correlates With Dysglycemia in Humans. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017 Apr 13;4(2):205-221.

# FACTORES QUE AFECTAN EL DESARROLLO DE LA MICROBIOTA y la maduración del sistema inmunitario durante las primeras etapas de la vida

**El nacimiento representa el mayor cambio de entorno de toda la vida ya que el recién nacido queda expuesto por primera vez a una innumerable variedad de microbios que colonizan todas las superficies corporales y conducen al establecimiento de la microbiota comensal en paralelo con el sistema inmunitario. Numerosos factores determinan la composición de la microbiota intestinal y la maduración del sistema inmunitario del recién nacido (Fig 3). Cualquier anomalía en el diálogo entre la microbiota y el sistema inmunitario durante cada etapa del desarrollo puede tener efectos a largo plazo sobre la susceptibilidad a las enfermedades.<sup>13</sup>**

## El nacimiento afecta la composición de la microbiota intestinal...

Dr. Travis J. De Wolfe

El tipo de parto determina el tipo de bacterias de la madre que serán transmitidas al intestino del recién nacido.<sup>14</sup> Los bebés nacidos por vía vaginal a menudo son portadores de numerosas bacterias que sintetizan lipopolisacáridos (LPS), un componente importante de la membrana de las bacterias gramnegativas capaz de entrenar al sistema inmunitario humano para que responda adecuadamente a las amenazas

microbianas.<sup>15</sup> Por el contrario, los niños nacidos por cesárea están predispuestos a la colonización por patógenos nosocomiales oportunistas.<sup>14</sup>

### ...Y LA MADURACIÓN DE LA ESTRUCTURA DEL SISTEMA INMUNITARIO

Estas diferencias en la colonización microbiana inicial pueden afectar la maduración posterior de las estructuras

linfoides innatas locales y alterar la población de linfocitos T reguladores (Treg), provocando efectos a largo plazo sobre la fisiología intestinal humana. La maduración de los linfocitos T y la inducción de factores inmunes pueden brindar protección contra ciertas enfermedades autoinmunes (diabetes, esclerosis múltiple, etc.) que suelen surgir más tarde durante la vida, o bien, en algunos casos, pueden contribuir a la aparición de dichas enfermedades.<sup>15,16</sup>



## Los antibióticos afectan las respuestas inmunes

OPINIÓN DEL EXPERTO (Dr. Pascal Lavoie)

*Si bien los antibióticos son esenciales para tratar infecciones bacterianas graves, se debe evitar la exposición innecesaria a antibióticos (esto es, en caso de infección viral) porque puede tener graves consecuencias para la salud. En adultos, el uso prolongado de antibióticos puede provocar la proliferación de un patógeno bacteriano intestinal denominado Clostridioides difficile, lo cual puede tener consecuencias potencialmente mortales, sobre todo en los ancianos.<sup>17</sup> El abuso de antibióticos también puede favorecer la resistencia a los antimicrobianos, reduciendo las opciones terapéuticas disponibles frente a futuras infecciones.<sup>18</sup> En modelos animales, la perturbación de la microbiota intestinal causada por el tratamiento con antibióticos altera el funcionamiento del sistema inmunitario y los umbrales de respuesta inmune.<sup>19</sup> Los datos clínicos indican que el uso innecesario de antibióticos puede aumentar el riesgo de desarrollar problemas de salud crónicos, como la diabetes de tipo 1, el asma, ciertas alergias o incluso la obesidad.<sup>20</sup> Se sabe que el uso prolongado de antibióticos (> 1 semana) reduce la diversidad de la microbiota intestinal y que los bebés prematuros son los más vulnerables frente a perturbaciones de la microbiota intestinal. El uso prolongado de antibióticos de amplio espectro en la madre o el bebé prematuro reduce la diversidad bacteriana intestinal, aumentando el riesgo de sepsis y enterocolitis necrosante.<sup>21</sup> De manera general, los datos clínicos respaldan la idea de que la microbiota intestinal desempeña un papel primordial en la transformación del bebé en un adulto sano. Aunque los riesgos asociados con la exposición excesiva a antibióticos son menos graves en adultos, pueden afectar el desarrollo de las respuestas inmunes. Por lo tanto, a cualquier edad se debe reservar el uso de antibióticos a los casos de absoluta necesidad.*

13. Kalbermatter C, Fernandez Trigo N, Christensen S, et al. Maternal Microbiota, Early Life Colonization and Breast Milk Drive Immune Development in the Newborn. *Front Immunol.* 2021 May 13;12:683022. 14. Shao Y, Forster SC, Tsaliki E, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature.* 2019 Oct;574(7776):117-121. 15. Wampach L, Heintz-Buschart A, Fritz JV, et al. Birth mode is associated with earliest strain-conferred gut microbiome functions and immunostimulatory potential. *Nat Commun.* 2018 Nov 30;9(1):5091. 16. Vatanen T, Kostic AD, d'Hennezel E, et al. Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. *Cell.* 2016 May 5;165(4):842-53. 17. Guh AY, Kutyk PK. Clostridioides difficile Infection. *Ann Intern Med.* 2018 Oct 2;169(7):ITC49-ITC64. 18. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010 May 18;340:c2096.

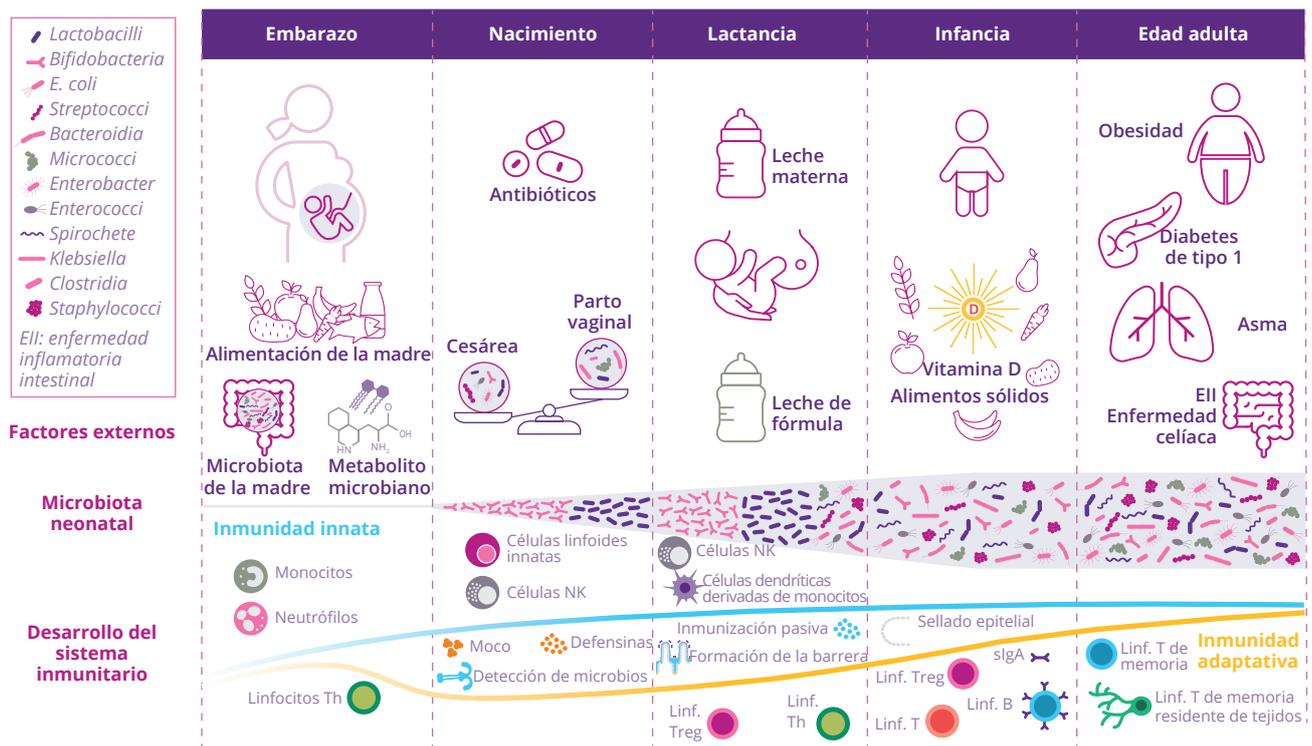
« La disbiosis no es un fenómeno universal ya que depende de cada individuo y de su estado de salud. Según una definición común, la disbiosis es una alteración de la composición y el funcionamiento de la microbiota causada por un conjunto de factores ambientales e individuales que perturban el ecosistema microbiano. »

**PRUEBA DE VIABILIDAD DEL CONCEPTO: la colonización de la microbiota intestinal es primordial para el desarrollo del sistema inmunitario**

(Dr. Travis J. De Wolfe)

Estudios con ratones axénicos (*germ-free*) han demostrado el papel importante que desempeña la microbiota para evitar defectos del sistema inmunitario.<sup>22</sup> Dado que los ratones axénicos se caracterizan por una deficiencia de producción de linfocitos T auxiliares CD4+, la colonización selectiva de estos ratones con *Clostridia*, un grupo de bacterias comensales, puede inducir la producción de dichos linfocitos, que luego estimulan las defensas antimicrobianas intestinales y protegen de las infecciones.<sup>23</sup> Los ratones axénicos carecen de anticuerpos de tipo IgA, que constituyen otro componente crítico del sistema inmunitario. Estos anticuerpos se unen a las bacterias comensales e impiden que escapen del tubo digestivo. La colonización selectiva de ratones axénicos con una cepa de *Escherichia coli* o con distintas cepas de *Bacteroides* acelera la restauración o normalización de la IgA.<sup>24,25</sup>

**FIGURA 3: Factores ambientales que afectan el desarrollo de la microbiota del recién nacido y del sistema inmunitario mucoso.** Adaptado de Kalbermatter C *et al*, 2021<sup>13</sup>



A lo largo del embarazo, los metabolitos microbianos (procedentes de la microbiota y la alimentación de la madre) influyen en el desarrollo del sistema inmunitario del feto. En el momento del parto, la colonización microbiana comienza en paralelo con el desarrollo del sistema inmunitario. En esa etapa, el recién nacido aún se encuentra bajo la protección materna que le brinda la lactancia dado que la leche materna contiene antígenos bacterianos derivados de la madre que estimulan la maduración del sistema inmunitario mucoso innato. En cuanto a la colonización de la microbiota intestinal, las familias bacterianas predominantes durante las primeras semanas de vida son *Enterococcaceae*, *Clostridiaceae*, *Lactobacillaceae*, *Bifidobacteriaceae* y *Streptococcaceae*. La introducción de alimentos sólidos en la alimentación del bebé aumenta la diversidad de la microbiota intestinal, la cual se va convirtiendo paulatinamente en una microbiota cada vez más cercana a la de adultos, con una menor abundancia de *Bifidobacteriaceae* y una mayor abundancia de *Bacteroides*, *Ruminococcus* y *Clostridium*. El tipo de parto, la leche materna, los alimentos sólidos y el tratamiento con antibióticos son factores que moldean la microbiota y el sistema inmunitario del recién nacido.

19. Konstantinidis T, Tsigalou C, Karvelas A, *et al*. Effects of Antibiotics upon the Gut Microbiome: A Review of the Literature. *Biomedicines*. 2020 Nov 16;8(11):502. 20. Sarkar A, Yoo JY, Valeria Ozorio Dutra S, *et al*. The Association between Early-Life Gut Microbiota and Long-Term Health and Diseases. *J Clin Med*. 2021 Jan 25;10(3):459. 21. Walker WA. The importance of appropriate initial bacterial colonization of the intestine in newborn, child, and adult health. *Pediatr Res*. 2017 Sep;82(3):387-395. 22. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013 Apr;11(4):227-38. 23. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, *et al*. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*. 2009 Oct 30;139(3):485-98. 24. Hapfelmeier S, Lawson MA, Slack E, *et al*. Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses. *Science*. 2010 Jun 25;328(5986):1705-9. 25. Yang C, Mogno I, Contijoch EJ, *et al*. Fecal IgA Levels Are Determined by Strain-Level Differences in *Bacteroides ovatus* and Are Modifiable by Gut Microbiota Manipulation. *Cell Host Microbe*. 2020 Mar 11;27(3):467-475.e6.

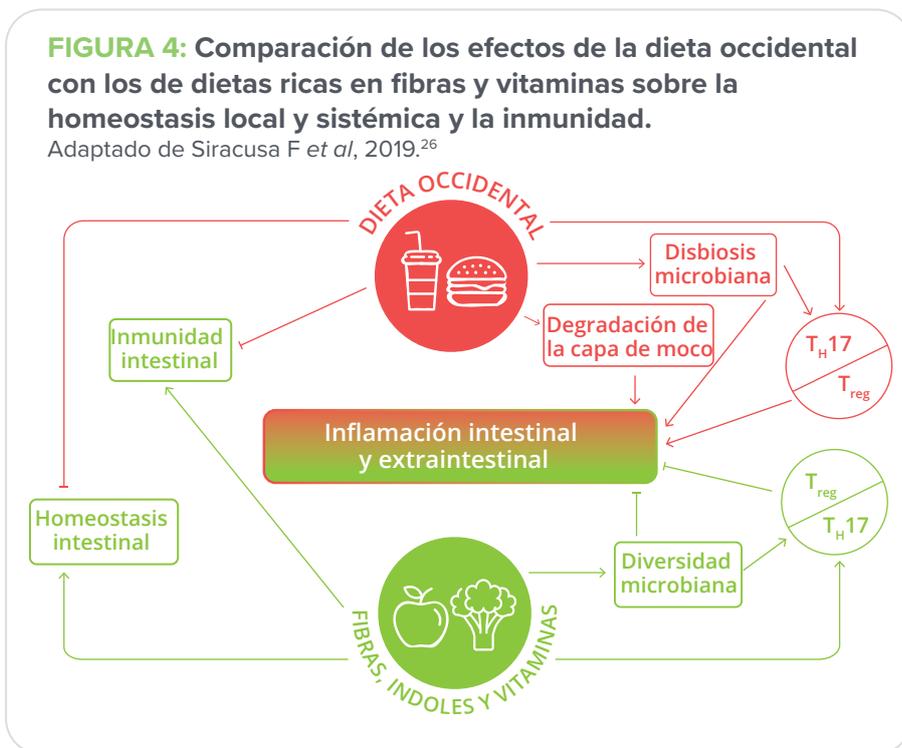
## Efectos de la dieta occidental sobre la capa de moco

Dra. Larissa Celiberto

El consumo de fibras ayuda a regular la defecación. Además, como las enzimas humanas no son capaces de digerir las fibras, estas pueden servir de nutrientes importantes para la microbiota intestinal que produce enzimas distintas capaces de fermentar y degradar las fibras y transformarlas en metabolitos importantes como los AGCC.<sup>28</sup>

« En los sujetos que siguen una dieta occidental se observan disbiosis, degradación de la capa de moco y alteración del equilibrio entre los linfocitos T proinflamatorios y antiinflamatorios en el intestino, lo que puede desencadenar inflamación intestinal y extraintestinal.<sup>26</sup> »

La capa de moco intestinal también puede representar una fuente de energía alternativa para ciertos microbios intestinales (80 % de su masa se compone de azúcares) cuando la dieta presenta una carencia de fibras.<sup>29</sup> Este aumento en el consumo de moco por parte de las bacterias intestinales puede resultar nocivo. De hecho, algunos estudios han demostrado que los ratones que



reciben una dieta sin fibras son más propensos a contraer infección e inflamación intestinal. Esta susceptibilidad se debe a **la microbiota residente que erosiona la capa de moco, de tal forma que no puede continuar protegiendo al epitelio subyacente de la invasión de patógenos.**<sup>29</sup> La dieta occidental tiende a modificar la composición de la microbiota en favor de especies bacterianas que prosperan en la capa de moco y en detrimento de aquellas que degradan

las fibras (Fig 4).<sup>30</sup> Por consiguiente, la dieta occidental puede conducir a la pérdida de microbios protectores y a la **proliferación de microbios que debilitan las principales defensas y barreras intestinales, desencadenando procesos inflamatorios intestinales crónicos.**



### ¿QUÉ ES LA DIETA OCCIDENTAL?

La dieta occidental contiene abundantes grasas, azúcares, alimentos procesados y pesticidas ambientales, y carece de fibras. La dieta occidental se ha asociado con la obesidad y con afecciones inflamatorias y metabólicas como la diabetes de tipo 2, la resistencia a la insulina y las EII.<sup>26</sup> Además de incluir alimentos excesivamente calóricos y de baja calidad, se caracteriza por una importante carencia de fibras debido a la falta de frutas, verduras, legumbres y cereales integrales. Esto hace que sea extremadamente difícil alcanzar la ingesta diaria recomendada de fibras de 28–35 g<sup>27</sup> en adultos.

26. Siracusa F, Schaltenberg N, Villablanca EJ, et al. Dietary Habits and Intestinal Immunity: From Food Intake to CD4+ T H Cells. *Front Immunol.* 2019 Jan 15;9:3177. 27. Jones JM. CODEX-aligned dietary fiber definitions help to bridge the 'fiber gap'. *Nutr J.* 2014 Apr 12;13:34. 28. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell.* 2016 Jun 2;165(6):1332-1345. 29. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell.* 2016 Nov 17;167(5):1339-1353.e21. 30. Sonnenburg ED, Sonnenburg JL. The ancestral and industrialized gut microbiota and implications for human health. *Nat Rev Microbiol.* 2019 Jun;17(6):383-390. 31. Vieira AT, Teixeira MM, Martins FS. The role of probiotics and prebiotics in inducing gut immunity. *Front Immunol.* 2013 Dec 12;4:445. 32. Grimble, RF. Basics in clinical nutrition: Immunonutrition – Nutrients which influence immunity: Effect and mechanism of action. *e-SPEN.* 2009; 4(1):e10-e13. 33. Cantorna MT, McDaniel K, Bora S, et al. Vitamin D, immune regulation, the microbiota, and inflammatory bowel disease. *Exp Biol Med (Maywood).* 2014 Nov;239(11):1524-30.

# CÓMO MODERAR LA INFLAMACIÓN gastrointestinal mediante la alimentación

Dra. Genelle Healey

Existen muchas formas de modificar la composición de la microbiota intestinal y modular la respuesta inmune (prebióticos, probióticos, etc.)<sup>31</sup> Una de las opciones disponibles consiste en **intervenciones dietéticas que pueden alterar la actividad del sistema inmunitario local**, moderando así la inflamación que acompaña a estas afecciones. A este tipo de intervención se le llama inmunonutrición.<sup>32</sup> Entre los inmunonutrientes más estudiados figuran los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI n-3), la vitamina D, la arginina, los nucleótidos y la glutamina.<sup>32</sup>

## LA VITAMINA D Y SUS EFECTOS SOBRE LAS RESPUESTAS INMUNES INTESTINALES

La función mejor caracterizada de la vitamina D es el control de las concentraciones de calcio y la salud ósea. Sin embargo, se sabe que también ejerce un efecto importante sobre las respuestas inmunes gastrointestinales. La vitamina D regula varios genes que a su vez regulan el funcionamiento de la barrera intestinal, así como genes que codifican péptidos antimicrobianos, contribuyendo así a **mantener el equilibrio intestinal (Fig 5)**.<sup>33</sup> La vitamina D ejerce **efectos inmunomoduladores** como la diferenciación y migración celulares y funciones antiinflamatorias.<sup>34</sup> Además, puede actuar directamente en las células de Paneth para estimular la secreción de defensina-2.<sup>35</sup> Por otra parte, la vitamina D **favorece la diversidad de la composición de la microbiota intestinal, provocando un aumento de la producción de butirato**. El



### OPINIÓN DEL EXPERTO (Dra. Deanna Gibson)

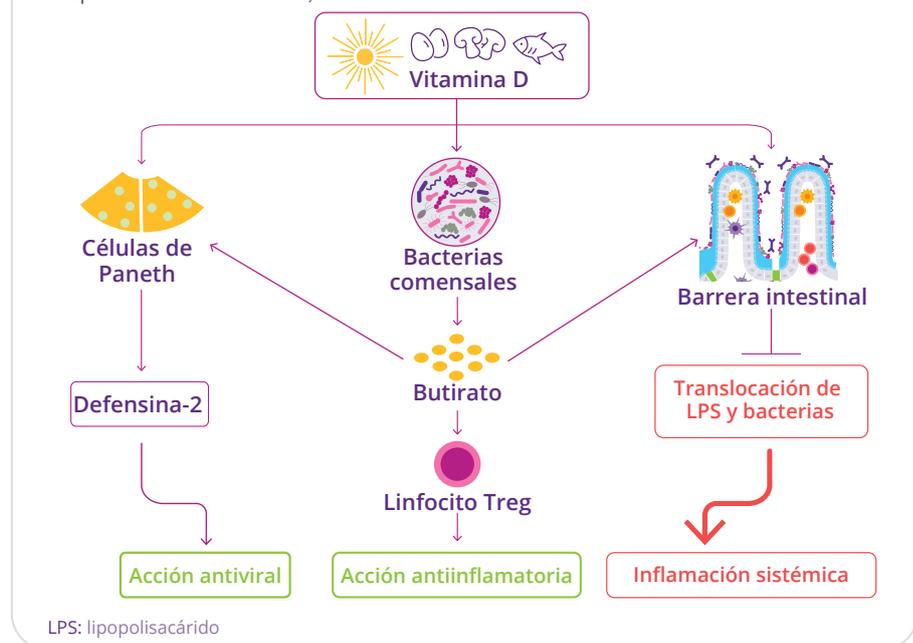
Mito	Realidad
Seguir una dieta baja en grasas es sano para la microbiota intestinal	Diferentes grasas ejercen efectos diferentes sobre la microbiota, por lo que no es conveniente evitar todas las grasas
Hay que evitar las grasas saturadas	La incorporación de ciertas grasas saturadas en la dieta puede facilitar la recuperación después de la inflamación y producir cambios beneficiosos en la microbiota intestinal
Siempre es bueno consumir AGPI n-3 para estimular los microbios «antiinflamatorios»	La inflamación es un proceso necesario para la supervivencia y la defensa contra las infecciones, sobre todo durante el desarrollo del bebé. Una alimentación equilibrada y diversificada mejora la probabilidad de consumir todos los nutrientes imprescindibles para gozar de buena salud
La dieta occidental es rica en grasas saturadas	La dieta occidental es rica en azúcares, alimentos procesados y AGPI n-6, pero carece de fibras. Este tipo de alimentación promueve desequilibrios de la microbiota intestinal

butirato puede tener efectos antiinflamatorios, reforzar el funcionamiento de la barrera intestinal y estimular la secreción de defensinas por parte de las células de

Paneth (Fig 5). Cabe notar que algunas bacterias probióticas (p.ej., cepas de *Lactobacillus*) aumentan las concentraciones sanguíneas de vitamina D.<sup>36</sup>

**FIGURA 5: Efectos de la vitamina D sobre las células intestinales, la microbiota intestinal y la barrera intestinal.**

Adaptado de Chen J et al, 2021.<sup>37</sup>



**FUENTES DE VITAMINA D:**<sup>38</sup>

- pescado azul, aceite de hígado de bacalao
- huevos, setas
- alimentos enriquecidos: productos lácteos, cereales y sucedáneos de la leche de vaca (esto es, leche de soja)
- la piel produce vitamina D en respuesta a la exposición a la luz solar<sup>39</sup>

34. Celiberto LS, Graef FA, Healey GR, et al. Inflammatory bowel disease and immunonutrition: novel therapeutic approaches through modulation of diet and the gut microbiome. *Immunology*. 2018 Sep;155(1):36-52. 35. Battistini C, Ballan R, Herkenhoff ME, et al. Vitamin D Modulates Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 31;22(1):362. 36. Jones ML, Martoni CJ, Prakash S. Oral supplementation with probiotic L. reuteri NCIMB 30242 increases mean circulating 25-hydroxyvitamin D: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jul;98(7):2944-51. 37. Chen J, Vitetta L. Modulation of Gut Microbiota for the Prevention and Treatment of COVID-19. *J Clin Med*. 2021 Jun 29;10(13):2903. 38. Roseland JM, Phillips KM, Patterson KY, et al. Vitamin D in foods: An evolution of knowledge. Pages 41-78 in Feldman D, Pike JW, et al, eds. *Vitamin D, Vol 2: Health, Disease and Therapeutics*, 4th Ed. Elsevier, 2018. 39. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academy Press, 2010.

# La microbiota intestinal influye en la INMUNIDAD RESPIRATORIA

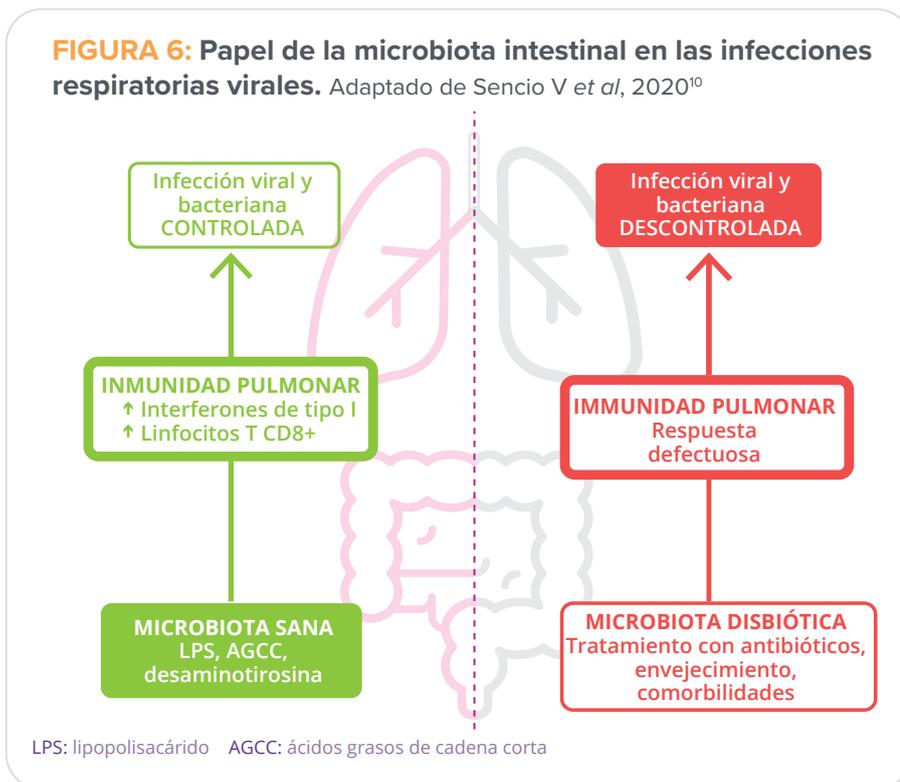
La microbiota desempeña un papel primordial en el desarrollo, la educación y el funcionamiento del sistema inmunitario tanto local como sistémico. Mientras que la microbiota de las vías respiratorias regula el funcionamiento del sistema inmunitario, la microbiota intestinal también puede influir en la inmunidad respiratoria a través del eje intestino-pulmón.<sup>1</sup> Si bien se ha observado una alteración de las microbiotas pulmonar e intestinal en numerosas enfermedades respiratorias, aún no se ha determinado si la disbiosis local es una causa o una consecuencia de la enfermedad.<sup>2</sup> La alteración de la composición de la microbiota intestinal debido a la alimentación, el uso de antibióticos, la edad o la enfermedad, se asocia con una alteración de las respuestas inmunes y de la homeostasis de las vías respiratorias,<sup>3</sup> lo cual pone de manifiesto que la microbiota intestinal puede influir en el desarrollo de enfermedades en todas partes del cuerpo, incluso en el riesgo de contraer infecciones respiratorias (Fig 6).<sup>4</sup>

## La microbiota intestinal participa en la defensa de los pulmones contra las infecciones respiratorias intestinales

En comparación con la microbiota intestinal, los estudios sobre la microbiota pulmonar aún se encuentran en sus etapas iniciales.<sup>5</sup> Se creía originalmente que el pulmón era estéril, pero los investigadores descubrieron recientemente que alberga su propia microbiota cuya composición es distinta

a la de la microbiota intestinal.<sup>6</sup> Varios estudios demostraron que la microbiota intestinal participa en la protección contra las infecciones respiratorias virales (tales como la gripe o la infección por el virus sincitial respiratorio)<sup>2</sup> a través de numerosos mecanismos. Por ejemplo, ciertos metabolitos microbianos intestinales como

los AGCC (derivados de la fermentación de las fibras alimentarias por las bacterias comensales) y la desaminotirosina (un producto de degradación de los flavonoides de las plantas por las bacterias intestinales humanas<sup>7</sup>) influyen en la producción pulmonar de interferón (IFN) de tipo I, el cual brinda protección antiviral.<sup>8,9</sup> Junto con los metabolitos microbianos, ciertos componentes microbianos (como los LPS) representan armas adicionales en la lucha de los pulmones contra las infecciones respiratorias virales (Fig 6). La microbiota intestinal también interviene en el aclaramiento viral (gripe) mediante la estimulación de la función efectora de los linfocitos T CD8+.<sup>10</sup> Cualquier factor capaz de inducir una disbiosis intestinal (envejecimiento, antibióticos, afecciones como la obesidad, la diabetes, etc.) también puede alterar el diálogo normalmente beneficioso entre el intestino y el pulmón, aumentando así la susceptibilidad a las infecciones respiratorias.<sup>10</sup>



«Cualquier factor capaz de inducir una disbiosis intestinal puede alterar el diálogo beneficioso entre el intestino y el pulmón, aumentando así la susceptibilidad a las infecciones respiratorias.»<sup>10</sup>

1. Taylor SL, Wesselingh S, Rogers GB. Host-microbiome interactions in acute and chronic respiratory infections. *Cell Microbiol.* 2016 May;18(5):652-62. 2. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, et al. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol.* 2018 Dec;20(12):e12966. 3. Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal Immunol.* 2019 Jul;12(4):843-850. 4. Thibeault C, Suttrop N, Opitz B. The microbiota in pneumonia: From protection to predisposition. *Sci Transl Med.* 2021 Jan 13;13(576):eaba0501. 5. Huffnagle GB, Dickson RP, Lukacs NW. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. *Mucosal Immunol.* 2017 Mar;10(2):299-306. 6. Man WH, de Steenhuijsen Piters WA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol.* 2017 May;15(5):259-270. 7. Schoefer L, Mohan R, Schwiertz A, et al. Anaerobic degradation of flavonoids by *Clostridium orbiscindens*. *Appl Environ Microbiol.* 2003 Oct;69(10):5849-54.

# El eje intestino-pulmón en las infecciones respiratorias virales

Dra. Genelle Healey

Curiosamente, durante las infecciones respiratorias se observan alteraciones de las dos microbiotas, lo que tiende a confirmar la teoría según la cual **todas las mucosas están interconectadas y el eje intestino-pulmón es bidireccional**.<sup>1</sup> Las bacterias intestinales, sus fragmentos y los AGCC pueden atravesar la barrera intestinal y recorrer el sistema linfático mesentérico hasta llegar a la circulación general para modular las células inmunes del pulmón.<sup>11</sup> Las infecciones gripales se caracterizan por una alteración de la microbiota y de las funciones inmunes del pulmón. Además, se observa una disbiosis intestinal que podría explicar los síntomas similares a los de la gastroenteritis que a menudo acompañan a dichas infecciones (Fig 7A).<sup>10</sup> Las causas de esta disbiosis

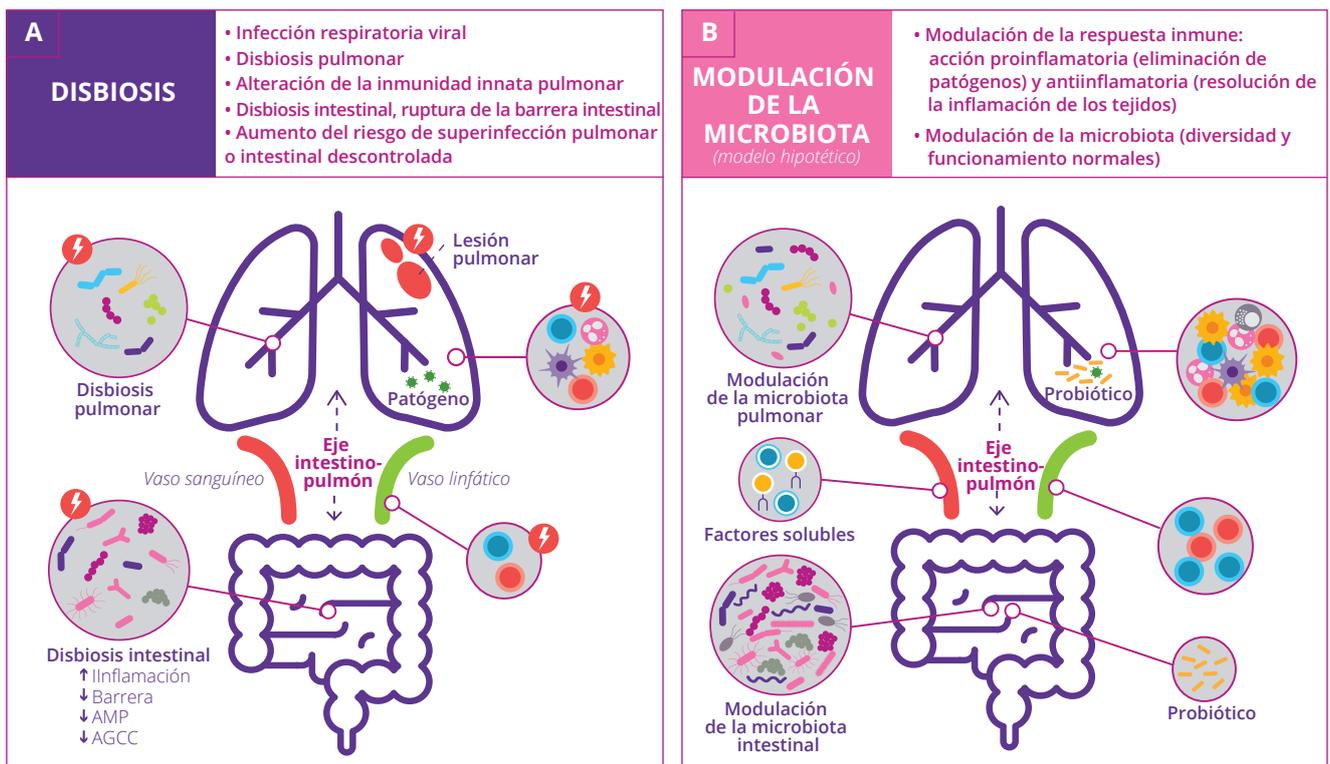
### DATOS ESENCIALES SOBRE EL EJE INTESTINO-PULMÓN:

- El pulmón no es estéril como se creía en el pasado
- Las infecciones respiratorias virales van acompañadas de una disbiosis pulmonar e intestinal
- La microbiota intestinal influye en las respuestas inmunes pulmonares
- La alteración de la composición de la microbiota intestinal (debido a la alimentación, enfermedades, antibióticos, etc.) se asocia con una alteración de las respuestas inmunes y de la homeostasis de las vías respiratorias
- Los tratamientos dirigidos a la microbiota intestinal como los probióticos pueden contribuir a reducir la susceptibilidad a las infecciones respiratorias a través del eje intestino-pulmón

intestinal son probablemente múltiples e incluyen la pérdida de apetito (que provoca una disminución en el consumo de alimentos y calorías), así como la

liberación de citocinas inflamatorias. Esto puede tener distintas consecuencias locales (inflamación intestinal, ruptura de la barrera intestinal, descenso en la

**FIGURA 7: El eje intestino-pulmón durante la infección respiratoria viral (A) y el modelo de modulación de la microbiota con probióticos (B).** Adaptado de Dumas A *et al*, 2018<sup>2</sup>



● Macrófago    ● Célula dendrítica    ● Linfocito T    ● Linfocito B  
● Neutrófilo    ● Célula NK    AGCC: ácidos grasos de cadena corta    AMP: péptidos antimicrobianos

Los probióticos pueden ser útiles para acelerar la recuperación (homeostasis de la microbiota, control de la infección, modulación de las respuestas inmunes) por sus efectos en los metabolitos de la microbiota intestinal (AGCC, etc.) o productos derivados del huésped.

8. Antunes KH, Fachi JL, de Paula R, *et al*. Microbiota-derived acetate protects against respiratory syncytial virus infection through a GPR43-type 1 interferon response. *Nat Commun*. 2019 Jul 22;10(1):3273. 9. Steed AL, Christophi GP, Kaiko GE, *et al*. The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type 1 interferon. *Science*. 2017 Aug 4;357(6350):498-502. 10. Sencio V, Machado MG, Trottein F. The lung-gut axis during viral respiratory infections: the impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes. *Mucosal Immunol*. 2021 Mar;14(2):296-304. 11. Bingula R, Filaire M, Radosevic-Robin N, *et al*. Desired Turbulence? Gut-Lung Axis, Immunity, and Lung Cancer. *J Oncol*. 2017;2017:5035371. 12. Park MK, Ngo V, Kwon YM, *et al*. *Lactobacillus plantarum* DK119 as a probiotic confers protection against influenza virus by modulating innate immunity. *PLoS One*. 2013 Oct 4;8(10):e75368. 13. Belkacem N, Serafini N, Wheeler R, *et al*. *Lactobacillus paracasei* feeding improves immune control of influenza infection in mice. *PLoS One*. 2017 Sep 20;12(9):e0184976.

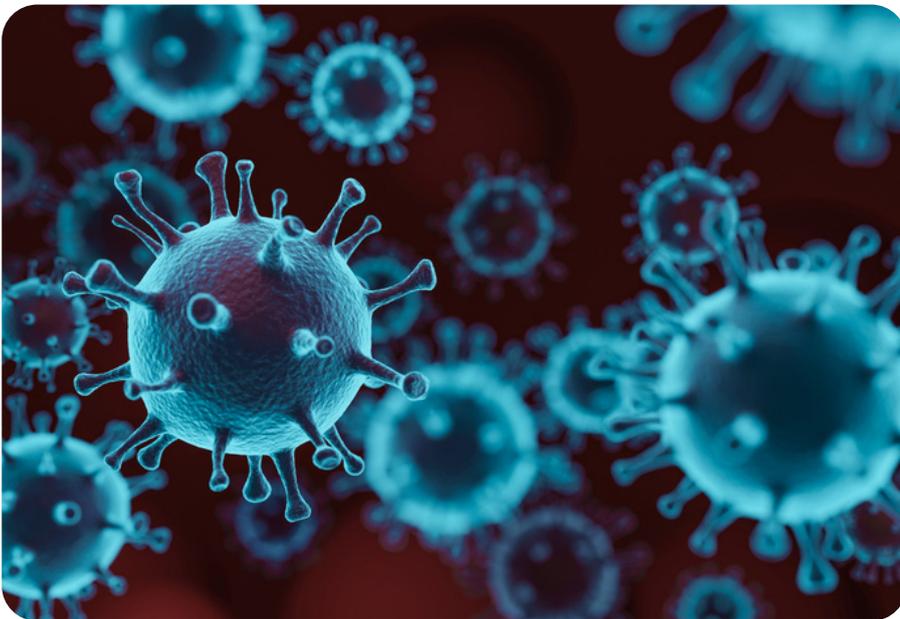
producción de péptidos antimicrobianos (AMP), disminución de los AGCC) que a su vez pueden desencadenar infecciones entéricas secundarias.<sup>10</sup> La alteración de la barrera intestinal promueve la translocación bacteriana y la liberación de endotoxinas en la sangre, lo que resulta en inflamación sistémica, agravación de las lesiones pulmonares y aumento del riesgo de contraer infecciones bacterianas secundarias.<sup>10</sup> La disminución de la producción de AGCC por

parte de la microbiota intestinal también contribuye a la reducción de la inmunidad antibacteriana que se observa en los pulmones.<sup>10</sup> Esto subraya el papel crucial de la microbiota intestinal en la defensa del pulmón contra las infecciones respiratorias. La modulación de la microbiota intestinal mediante estrategias como la administración de probióticos puede contribuir a reducir la susceptibilidad a las infecciones respiratorias a través del eje

intestino-pulmón, o ayudar a la curación después de una infección (Fig 7B). Varios estudios en ratones demostraron que la administración de determinados probióticos antes de una infección gripal resulta en la acumulación de células inmunes en los pulmones infectados. Dichos probióticos también mejoran el aclaramiento viral y el estado de salud general, además de reducir las alteraciones de la microbiota intestinal.<sup>12,13</sup>

## La hipótesis de la higiene y la pandemia de COVID-19

**Dra. Genelle Healey**



La COVID-19 es una enfermedad respiratoria extremadamente contagiosa causada por el nuevo virus SARS-CoV-2 (coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo) que afecta principalmente al aparato respiratorio. Sin embargo, algunos pacientes también han padecido síntomas digestivos (diarrea, estreñimiento, náuseas).<sup>14</sup> Estudios preliminares revelaron que la microbiota intestinal presenta una alteración en los pacientes con COVID-19 y que su composición muestra una estrecha correlación con el grado de severidad de la infección, lo cual tiende a indicar que existe una interacción entre la microbiota intestinal y el pulmón en respuesta a la infección por

el SARS-CoV-2.<sup>15</sup> Nótese que **los cambios en el estilo de vida adoptados para frenar la pandemia de COVID-19 también podrían tener repercusiones negativas en la microbiota intestinal de personas que no están infectadas.**<sup>16</sup> Durante las últimas décadas se ha producido una reducción importante de la diversidad microbiana e incluso la extinción definitiva de microbios ancestrales debido a mejoras en la higiene (p.ej. lavado de manos y uso de gel desinfectante), al consumo de medicamentos modernos (p.ej., antibióticos) y al estilo de vida urbano.<sup>17</sup> Estos cambios en la higiene y el aumento correspondiente de la incidencia de distintas enfermedades autoinmunes y alérgicas<sup>18,19</sup> han dado lugar

« Las respuestas inmunes inducidas por las vacunas son extremadamente variables de un individuo a otro y muchos factores podrían alterar la inmunogenicidad y la eficacia de las vacunas. Uno de estos factores es la microbiota intestinal.<sup>20</sup> »

a la hipótesis de una relación causal entre los dos fenómenos (hipótesis de la higiene). En particular, las prácticas introducidas para impedir la propagación de la COVID-19 (distanciamiento físico, lavado de manos, uso de gel desinfectante, restricciones de movilidad y uso de mascarillas) conducirán probablemente a la desaparición de otros microbios intestinales importantes.<sup>16</sup> Conjuntamente, **las medidas sanitarias profilácticas introducidas debido a la COVID-19 podrían producir daños colaterales en la microbiota intestinal y tener efectos a largo plazo sobre la salud, sobre todo en los niños nacidos justo antes de la pandemia o durante la misma.**<sup>16</sup> El uso de estrategias capaces de mejorar la diversidad microbiana y restablecer el equilibrio sano de la microbiota podría evitar repercusiones negativas de las prácticas de higiene reforzadas que se introdujeron para impedir la propagación de la COVID-19.

14. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1017-1032. 15. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020 Sep;159(3):944-955.e8. 16. Finlay BB, Amato KR, Azad M, et al. The hygiene hypothesis, the COVID pandemic, and consequences for the human microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Feb 9;118(6):e2010217118. 17. Blaser MJ, Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat Rev Microbiol*. 2009 Dec;7(12):887-94. 18. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol*. 2017 Sep 19;18(10):1076-1083. 19. Murdaca G, Greco M, Borro M, et al. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases: A narrative review of clinical evidences and mechanisms. *Autoimmun Rev*. 2021 Jul;20(7):102845. 20. Lynn DJ, Benson SC, Lynn MA, et al. Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms. *Nat Rev Immunol*. 2021 May 17:1-14. 21. de Jong SE, Olin A, Pulendran B. The Impact of the Microbiome on Immunity to Vaccination in Humans. *Cell Host Microbe*. 2020 Aug 12;28(2):169-179.

# Cómo actuar de manera selectiva en la microbiota intestinal para optimizar la eficacia de las vacunas

**Dra. Genelle Healey**

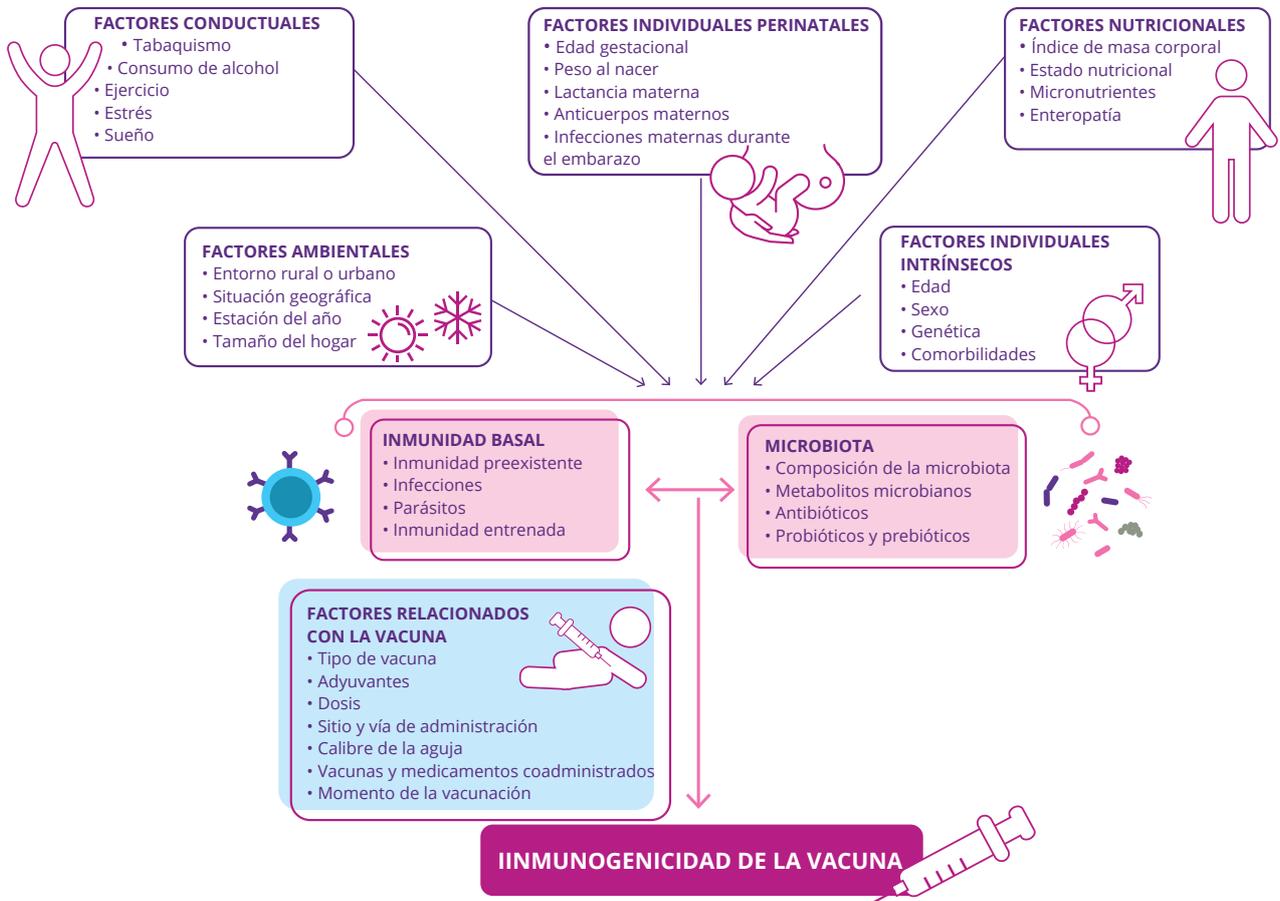
Desde que comenzó la pandemia de COVID-19, nunca había sido tan obvia la necesidad de inducir una inmunidad sólida y duradera con vacunas.<sup>20</sup> Sin embargo, las respuestas inmunes inducidas por las vacunas son extremadamente variables de un individuo a otro y muchos factores pueden alterar la inmunogenicidad y la eficacia de las vacunas<sup>21</sup> (Fig 8). Así pues, es de importancia crítica comprender mejor los factores que determinan las variaciones de eficacia de las vacunas. **Uno de los factores que controlan la eficacia de las vacunas es la microbiota intestinal.**<sup>21</sup> Resulta interesante observar

que ciertos perfiles de la microbiota intestinal (esto es, mayor abundancia de Actinobacteria, *Clostridium cluster XI* y Proteobacteria) se asocian con mejores respuestas a las vacunas contra otros virus como el VIH y el rotavirus.<sup>22-26</sup> Además, un estudio reciente reveló que la disbiosis intestinal inducida por antibióticos provocó una alteración de las respuestas inmunes a la vacuna antigripal, a saber, una reducción de la producción de anticuerpos neutralizantes y concentraciones de anticuerpos más bajas en respuesta a la vacunación.<sup>27</sup> Este y otros estudios similares demuestran el **papel importante que desempeña la**

**microbiota intestinal en la eficacia de las vacunas.**<sup>23,28</sup> Hasta la fecha, ningún estudio ha investigado el impacto que puede tener la microbiota intestinal sobre la eficacia de la vacuna contra el SARS-CoV-2. Sin embargo, parece probable que los individuos con disbiosis intestinal estén expuestos a un mayor riesgo de presentar respuestas relativamente débiles a las vacunas. Por lo tanto, en el futuro, será de importancia crítica investigar si existen perfiles específicos de la microbiota capaces de afectar la eficacia de la vacuna contra el SARS-CoV-2.

**FIGURA 8: Factores que podrían alterar la inmunogenicidad o eficacia de las vacunas, incluidos factores individuales intrínsecos, conductuales, ambientales, nutricionales y perinatales.**

Se ha demostrado que la mayoría de estos factores también influyen en la composición de la microbiota intestinal y en la inmunidad basal. La inmunogenicidad de las vacunas también depende de factores específicos de cada vacuna. Adaptado de Lynn DJ *et al*, 2021<sup>20</sup>



22. Harris VC, Armah G, Fuentes S, *et al*. Significant Correlation Between the Infant Gut Microbiome and Rotavirus Vaccine Response in Rural Ghana. *J Infect Dis*. 2017 Jan 1;215(1):34-41. 23. Uchiyama R, Chassaing B, Zhang B, *et al*. Antibiotic treatment suppresses rotavirus infection and enhances specific humoral immunity. *J Infect Dis*. 2014 Jul 15;210(2):171-82. 24. Huda MN, Lewis Z, Kalanetra KM, *et al*. Stool microbiota and vaccine responses of infants. *Pediatrics*. 2014 Aug;134(2):e362-72. 25. Cram JA, Fiore-Gartland AJ, Srinivasan S, *et al*. Human gut microbiota is associated with HIV-reactive immunoglobulin at baseline and following HIV vaccination. *PLoS One*. 2019 Dec 23;14(12):e0225622. 26. Harris V, Ali A, Fuentes S, *et al*. Rotavirus vaccine response correlates with the infant gut microbiota composition in Pakistan. *Gut Microbes*. 2018 Mar 4;9(2):93-101. 27. Hagan T, Cortese M, Rouphael N, *et al*. Antibiotics-Driven Gut Microbiome Perturbation Alters Immunity to Vaccines in Humans. *Cell*. 2019 Sep 5;178(6):1313-1328.e13. 28. Harris VC, Haak BW, Handley SA, *et al*. Effect of Antibiotic-Mediated Microbiome Modulation on Rotavirus Vaccine Immunogenicity: A Human, Randomized-Control Proof-of-Concept Trial. *Cell Host Microbe*. 2018 Aug 8;24(2):197-207.e4.

# PAPEL DE LA MICROBIOTA EN LA inmunidad cutánea y la dermatitis atópica

Pr. Brigitte Dréno



## ¿QUÉ ES LA DERMATITIS ATÓPICA?

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que se manifiesta en forma de brotes periódicos. Se trata de una enfermedad alérgica, al igual que el asma, la rinitis alérgica o la conjuntivitis alérgica. La DA causa lesiones rojas y exudativas mal definidas en ciertas zonas de la piel tales como el pliegue del codo o la parte trasera de la rodilla, aunque en ocasiones puede afectar la cara o el resto del cuerpo. La DA suele aparecer durante la primera infancia, pero puede persistir hasta la edad adulta. Es una enfermedad compleja

y multifactorial cuyas causas incluyen predisposición genética (mutación de una proteína cutánea llamada filagrina), alteración de la barrera cutánea, disbiosis cutánea e intestinal, así como desregulación del sistema inmunitario. La DA afecta a entre el 15 % y el 20 % de los niños y al 10 % de los adultos en los países «desarrollados». El número de casos ha aumentado considerablemente en las últimas décadas debido a la contaminación atmosférica y al contacto con alérgenos.<sup>1</sup>

## ¿CUÁLES SON LOS FACTORES QUE DESENCADENAN LOS BROTES?

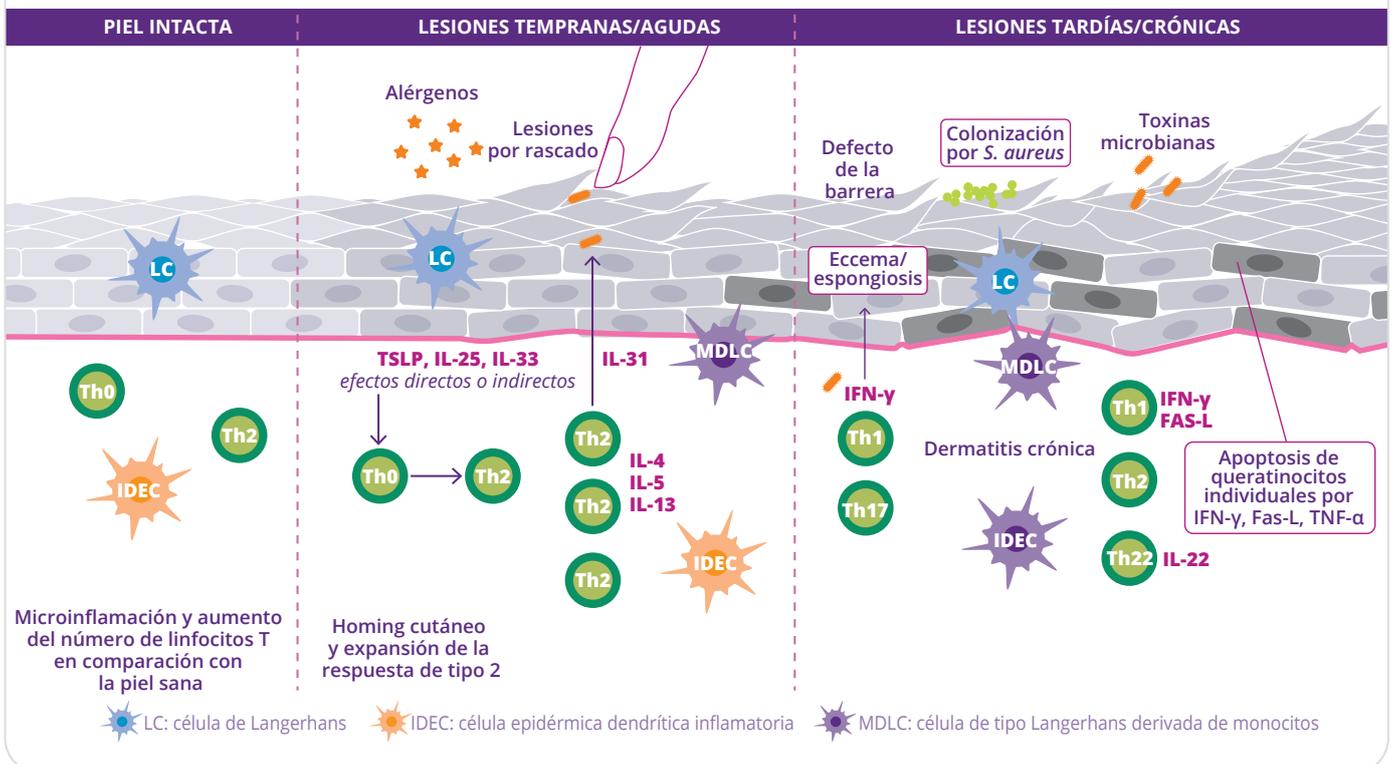
Varios factores pueden desencadenar

«La dermatitis atópica es una enfermedad compleja y multifactorial cuyas causas incluyen predisposición genética, alteración de la barrera cutánea, disbiosis cutánea e intestinal, y desregulación del sistema inmunitario.»

brotes de dermatitis atópica, tales como el estrés, la contaminación, el frío, la humedad, ciertos alérgenos (polen), ciertos medicamentos, la ropa de lana y ciertos cosméticos a base de plantas o aceites esenciales.

FIGURA 9: Patogenia, principales mecanismos y fisiopatología de la dermatitis atópica.

Adaptado de Sugita K *et al*, 2020<sup>4</sup>



1. Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021 Mar 25;384(12):1136-1143. 2. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020 Aug 1;396(10247):345-360. 3. Kim JE, Kim HS. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. *J Clin Med*. 2019 Apr 2;8(4):444. 4. Sugita K, Akdis CA. Recent developments and advances in atopic dermatitis and food allergy. *Allergol Int*. 2020 Apr;69(2):204-214.



**¿QUÉ SABEMOS DE LA RELACIÓN ENTRE LA DERMATITIS ATÓPICA, LA MICROBIOTA Y LA INMUNIDAD?**

Desde el punto de vista fisiopatológico, la DA se caracteriza por una alteración de la barrera cutánea, una disbiosis cutánea e intestinal y una desregulación del sistema inmunitario acompañada de activación de los linfocitos Th2. Dicha desregulación del sistema inmunitario provoca un fuerte aumento de las citocinas que, a su vez, desencadenan reacciones inflamatorias.<sup>2</sup> Una alteración de la barrera cutánea constituye el punto de partida de una disbiosis cutánea que se caracteriza por una reducción de la diversidad bacteriana y por la proliferación de *Staphylococcus aureus*. La penetración de alérgenos provoca

« *La desregulación del sistema inmunitario característica de la dermatitis atópica provoca un fuerte aumento de las citocinas que, a su vez, desencadenan reacciones inflamatorias.* »

la activación de queratinocitos y la producción de interleucinas (IL-33, IL-25, TSLP), lo que conduce a la diferenciación de los linfocitos Th2. Estos a su vez secretan citocinas proinflamatorias (IL-4, IL-5 e IL-13) características de la inflamación de tipo 2 (Fig 9), las cuales activan directamente los nervios sensoriales y desencadenan el prurito. Debido a las lesiones crónicas, la barrera

cutánea no se repara correctamente y se vuelve más espesa por la inflamación. También se produce un aumento gradual de las citocinas y de los linfocitos Th (Th1, Th2, Th22) que secretan citocinas y contribuyen a la destrucción de queratinocitos. Por último, una disbiosis intestinal puede intervenir en el mecanismo fisiopatológico de la dermatitis atópica.<sup>3</sup>

**¿QUÉ LE HAN ENSEÑADO LOS ÚLTIMOS DESCUBRIMIENTOS SOBRE LA MICROBIOTA? ¿HA CAMBIADO SU PRÁCTICA?**

Los descubrimientos recientes sobre la microbiota me han permitido entender mejor la importancia del mantenimiento y la reparación de la barrera cutánea para controlar la inflamación. Como tratamiento sistémico, recomiendo a mis pacientes que utilicen un gel de baño que preserva el pH de la piel (pH ~5, evitando los productos de pH alcalino), así como una crema hidratante y cosméticos personalizados. Los nuevos hallazgos también nos ayudan a conocer mejor el sistema inmunitario de la piel y a respetar la microbiota cutánea.

**¿QUÉ PIENSA DEL USO DE PROBIÓTICOS PARA TRATAR LA DA O EVITAR RECIDIVAS?**

Existen muchas formas de reequilibrar la microbiota cutánea en la dermatitis atópica (probióticos, prebióticos, simbióticos, etc.)<sup>5</sup>, pero en mi opinión, la estrategia más prometedora es aquella basada en posbióticos. Los posbióticos son preparaciones de microorganismos inanimados o de sus componentes, que ejercen efectos beneficiosos en la salud del huésped.<sup>6</sup> Son capaces de restaurar la barrera cutánea mediante un efecto antiinflamatorio que favorece la recolonización bacteriana, por lo que tienen efectos a largo plazo sobre la microbiota. Los probióticos o prebióticos orales constituyen otra estrategia interesante para regular el sistema intestinal, el cual desempeña a su vez una función general de modulación del sistema inmunitario.<sup>7</sup>

5. Li W, Yosipovitch G. The Role of the Microbiome and Microbiome-Derived Metabolites in Atopic Dermatitis and Non-Histaminergic Itch. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Sep;21(Suppl 1):44-50. 6. Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 May 4. 7. Lopez-Ramirez N, Masse I. Traiter la dermatite atopique par les probiotiques - Induction de cellules dendritiques tolérogènes [Probiotics in the treatment of atopic dermatitis: the induction of tolerogenic dendritic cells]. *Med Sci (Paris)*. 2019 Aug-Sep;35(8-9):699-702. French.

# RESUMEN: PUNTOS DESTACADOS



## INMUNIDAD INTESTINAL

- La microbiota desempeña un papel crítico en el desarrollo y la educación de los componentes de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo del huésped, mientras que el sistema inmunitario organiza el mantenimiento de la simbiosis entre el huésped y la microbiota. **Es fundamental mantener la homeostasis entre la microbiota intestinal y el sistema inmunitario** porque algunos factores determinantes que interfieren con el establecimiento de la microbiota intestinal del recién nacido (antibióticos, etc.) pueden tener consecuencias negativas para la salud.<sup>1</sup>
- Al menos el **80 %** de las células productoras de Ig del cuerpo se sitúan en el intestino.<sup>2</sup>
- **Moco**: la capa de moco intestinal se encuentra en la interfaz crucial entre el huésped y la microbiota intestinal. Su alteración provoca un aumento de la penetración o el paso de bacterias potencialmente dañinas que luego pueden causar inflamación e infecciones.<sup>3</sup>



## INMUNIDAD RESPIRATORIA



- El eje de comunicación bidireccional entre el intestino y los pulmones, llamado **“eje intestino-pulmón”**, **influye en el estado inmunitario de los dos órganos**. La microbiota pulmonar ejerce una influencia en la microbiota intestinal y viceversa. Ambas pueden tener efectos sobre las enfermedades respiratorias.<sup>4</sup>
- **Uno** de los factores que controlan la eficacia de las vacunas podría ser la microbiota intestinal.<sup>5</sup>
- **Disbiosis**: durante las infecciones respiratorias virales se observa una disbiosis pulmonar e intestinal.<sup>6</sup> Según una definición común, una disbiosis es una alteración de la composición y el funcionamiento de la microbiota debido a un conjunto de factores ambientales e individuales que perturban el ecosistema microbiano.<sup>7</sup>



## INMUNIDAD CUTÁNEA



- **Se han observado una disbiosis cutánea e intestinal así como una desregulación del sistema inmunitario** durante el desarrollo de la dermatitis atópica, que es una enfermedad compleja y multifactorial.<sup>8</sup>
- La dermatitis atópica se caracteriza por la activación de linfocitos de tipo **2** que desencadenan una respuesta inmune hiperactiva y exagerada.<sup>9</sup>
- **Inflamación**: la dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que se manifiesta en forma de brotes periódicos.<sup>9</sup> La inflamación observada es la consecuencia de una desregulación del sistema inmunitario.<sup>9</sup>

1. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, et al. The Human Microbiome and Child Growth - First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol.* 2019 Feb;27(2):131-147.  
2. Brandtzaeg P. (2017) Role of the Intestinal Immune System in Health. In: Baumgart D. (eds) Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Springer, Cham. 3. Johansson ME, Gustafsson JK, Holmén-Larsson J, et al. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut.* 2014 Feb;63(2):281-91. 4. Sencio V, Machado MG, Trottein F. The lung-gut axis during viral respiratory infections: the impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes. *Mucosal Immunol.* 2021 Mar;14(2):296-304. 5. Lynn DJ, Benson SC, Lynn MA, et al. Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms. *Nat Rev Immunol.* 2021 May 17:1-14. 6. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, et al. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol.* 2018 Dec;20(12):e12966. 7. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, et al. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):219-232. 8. Sugita K, Akdis CA. Recent developments and advances in atopic dermatitis and food allergy. *Allergol Int.* 2020 Apr;69(2):204-214. 9. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020 Aug 1;396(10247):345-360.

Visite nuestra  
página web



Suscríbese a nuestros  
correos electrónicos



**BIOCODEX**  
*Microbiota Institute*

