



**LA FÓRMULA IDEAL PARA PIELES ATÓPICAS
Y PIELES SENSIBLES**

LÍNEA **Atopix**



Año 2021, Volumen 7, Número 4 | Octubre, Noviembre, Diciembre 2021

EDUCANDO NOS

EDUCANDO NOS

Programa de Educación Médica Continua
de Archivos Argentinos de Dermatología

Año 2021, Volumen 7, Número 4
Octubre, Noviembre, Diciembre 2021.
Precio: \$500

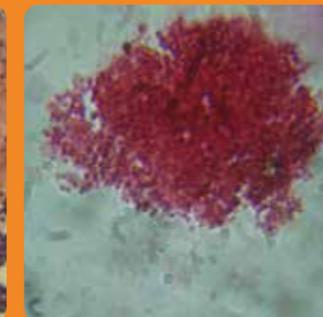
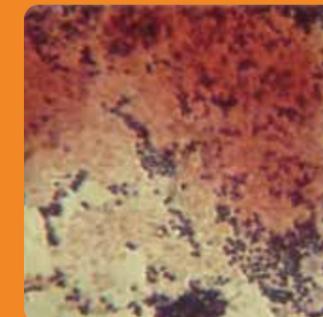
**EDICIÓN ESPECIAL:
MICROBIOMA.
SU ROL EN DERMATOLOGIA.**



www.archivosdermato.org.ar/educandonos/
info@archivosdermato.org.ar

ISSN 2683-8753

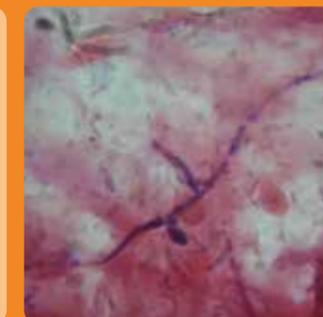
Métodos de estudio del microbioma.



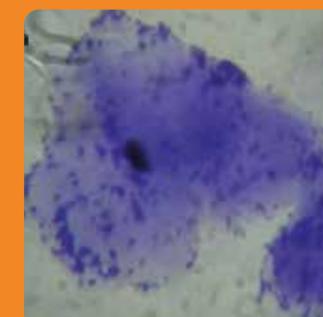
Microbiota. Historia. Proyecto Microbioma Humano.



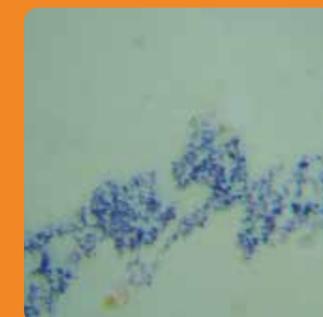
Bacteriófagos: Actores claves de nuestro microbioma.



Microbioma cutáneo: dermatitis atópica y acné.



Probióticos y prebióticos. Experiencia práctica.



Atopix 50

Dióxido de Titanio - Óxido de Zinc

Únicos filtros reconocidos por la FDA como filtros "GRASE"
(Generally Recognized As Safe and Effective)

100%
FILTROS
FÍSICOS
LIBRE DE
FILTROS QUÍMICOS

MUY ALTA
PROTECCIÓN

50
FPS



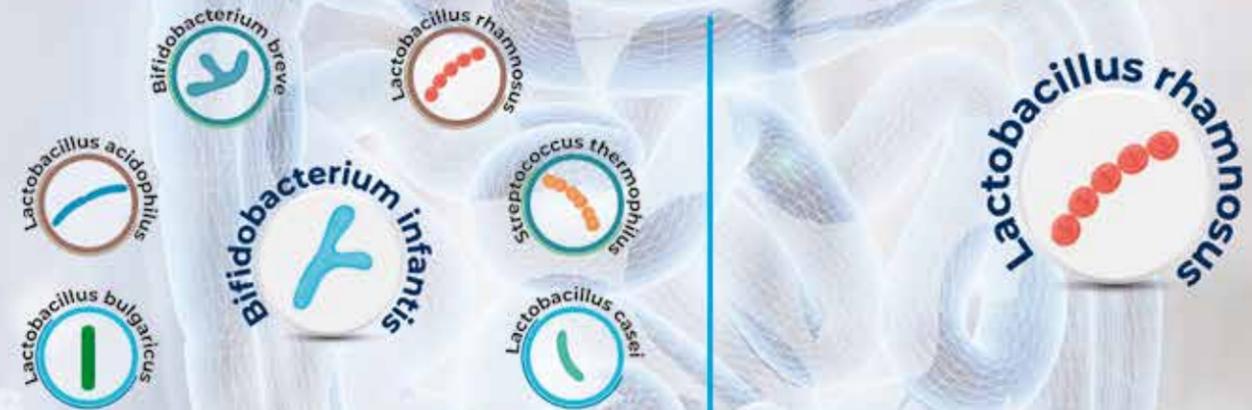
100 g



15 g

Crema Protectora Solar - Hipoalergénica

LÍNEA PROBIÓTICOS



16 sobres x 1 g

7
CEPAS
PROBIÓTICAS



30 cápsulas

Cassarà

Educando Nos

Programa de Educación Médica Continua de Archivos Argentinos de Dermatología



Sumario

Año 2021, Volumen 7, Número 4

Octubre, Noviembre, Diciembre 2021

ISSN 2683-8753

- | | |
|--|---|
| <p>3 Editorial El microbioma, cambio de paradigma? <i>Glorio Roberto</i></p> <p>4 Reglamento de publicación.</p> <p>6 Cap. 1 Parte A: Microbiota. Historia. Proyecto Microbioma Humano. Parte B: Microbioma normal y Disbiosis. <i>Dei-Cas Ignacio.</i></p> <p>20 Cap. 2 Métodos de estudio del microbioma. <i>Mascardi María Florencia</i></p> <p>28 Cap. 3 Microbioma compartimentalizado: Relaciones y ejes importantes: intestinal, cutáneo, orofaríngeo, etc. <i>Farinati Alicia.</i></p> <p>38 Cap. 4 Biopelículas. Relación entre microbioma y biopelículas. <i>Farinati Alicia.</i></p> <p>46 Cap. 5 Microbioma cutáneo: dermatitis atópica y acné. <i>Farinati Alicia.</i></p> | <p>54 Cap. 6 Microbiota cutánea y Psoriasis. <i>Dei-Cas Ignacio.</i></p> <p>62 Cap. 7 Disbalances en el microbioma. Sus implicancias en el desarrollo y en el tratamiento del acné vulgar. <i>Boncompain Carina.</i></p> <p>68 Cap. 8 Microbiota intestinal y Psoriasis. <i>Dei-Cas Ignacio.</i></p> <p>76 Cap. 9 Zona orofaríngeo. Microbioma normal y patológico. Influencia in situ y a distancia. <i>Farinati Alicia.</i></p> <p>82 Cap. 10 Influencia de moléculas estresantes sobre el microbioma: su uso en terapias no convencionales. <i>Farinati Alicia.</i></p> <p>86 Cap. 11 Bacteriófagos: Actores claves de nuestro microbioma y sus potenciales aplicaciones bioterapéuticas. <i>Boncompain Carina.</i></p> <p>92 Cap. 12 Probióticos y prebióticos. Experiencia práctica. <i>Gaviria John</i></p> |
|--|---|

Consejo Editorial

Directores:

Roberto Glorio
Ricardo Galimberti

Comite de redacción:

Carbia Sergio (Hospital General de Agudos "José M. Penna")
Forero Olga (Hospital de infecciosas "Francisco Muñiz")
Galimberti Gaston (Hospital Italiano de Buenos Aires)
Glikin Irene (Hospital General de Agudos "Dr. Enrique Tornú")
Madeo Maria (Hospital General de Agudos "Dr. Enrique Tornú")
Leiro Viviana (Hospital de infecciosas "Francisco Muñiz")
Perez Gabriela (Hospital General de Agudos "José M. Penna")

IVERCREM

Ivermectina 1%

EVOLUCIÓN EN EL TRATAMIENTO
DE LA ROSÁCEA

VEHÍCULO CON EXCELENTE COSMÉTICA

EFICACIA CON UNA APLICACIÓN DIARIA

pH EQUILIBRADO


Cassará

* EDITORIAL

El microbioma, cambio de paradigma?

Durante muchos años se ha planteado en la medicina el paradigma acerca de que el hombre y los microbios son fundamentalmente antagonistas que interactúan en un combate en el que el mejor elemento de defensa consiste en el desarrollo de nuevos y mejores antibióticos que actúen contra los microbios.

Sin embargo, en los últimos años, el desarrollo de la ciencia nos ha permitido comprender que la interacción de los microorganismos con su hospedador, esto es el ser humano resulta en un mecanismo complejo, atractivo y revolucionario.

Por otra parte, resulta interesante que ello trasciende el ámbito de la medicina dado que por ejemplo en gastronomía se ha logrado tener en cuenta que las interacciones entre la dieta y el microbioma influyen en la biología humana, por ello se están re-descubriendo ciertos sabores tales como los resultantes de la fermentación extrema.

Es evidente que para los profesionales de la medicina es muy importante conocer los pormenores de la interacción de los microorganismos con el ser humano.

Conceptualmente, se entiende por microbiota el conjunto de microorganismos que ocupan un hábitat específico y se encuentran de forma habitual en el cuerpo humano, y resulta similar aunque no idéntico el concepto de microbioma el que consiste en el conjunto de genomas de la comunidad de microorganismos que conviven con nosotros.

Pero además se ha superado la idea de que los microorganismos constituyen una entidad aislada y sin comunicación con su hospedador; dado que actualmente se considera que en realidad se relacionan y vinculan de tal manera que la ruptura de su equilibrio podría desencadenar un cuadro patológico.

Por ello hemos decidido encarar este número de Educandonos pensando especialmente en aportar a los señores profesionales algunos conceptos acerca de este tema tratando de abordarlo de manera conceptual, didáctica y fundamentada para lo que hemos recurrido a destacados especialistas, con trayectoria en el área, para que nos ilustren y aporten su conocimiento, entre ellos la Prof. *Dra. Alicia Farinati* (Profesora Emérita Titular de Microbiología Clínica y Parasitología de la Universidad del Salvador), el *Dr. Ignacio Dei Cas* (Doctor en medicina con su tesis titulada "Caracterización de la microbiota intestinal en pacientes con psoriasis de Argentina" y médico dermatólogo), la *Dra. Carina Boncompain* (Doctora en ciencias biomédicas con su tesis titulada "Bacteriofagos como herramientas de intervención antibacteriana: aislamiento, caracterización y usos biomédicos" y médica dermatóloga), *John Gaviria* (médico dermatólogo con una maestría en Biología Molecular cutánea y capilar de la Université de Paris) y la médica *Maria Florencia Mascardi* (Becaria doctoral del CONICET en el Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica). Simplemente, el agradecimiento por aportarnos su saber y a través de ello permitirnos poder comprender y valorar este novedoso tema.

Roberto Glorio

Profesor Regular Adjunto UBA

Doctor en medicina UBA

* Reglamento de Publicación



GENERALIDADES

“Educandonos” es una revista trimestral (4 fascículos por año) elaborada por “Archivos Argentinos de Dermatología” que publica trabajos originales de temas referentes a la dermatología y especialidades afines así como también artículos de interés general vinculados con las distintas áreas de las Ciencias Biomédicas. La responsabilidad por el contenido, afirmaciones y autoría de los trabajos corresponde exclusivamente a los autores.

PROCESO DE ARBITRAJE

Todo manuscrito enviado a “Educandonos” para su publicación será sometido a la evaluación del Consejo Editorial el que evalúa (sin identificación de los autores) si cumple con las condiciones como para ser publicado, designándose como mínimo 2 árbitros para su análisis. Una vez efectuado se informará su dictamen (aceptación, aceptación con correcciones, no aceptación) a los autores del artículo, manteniendo el anonimato de los revisores. El orden de publicación de los trabajos queda a criterio del Consejo Editorial.

CASOS CLÍNICOS A PRESENTAR

- Condición o enfermedad nueva.
- Condición rara o infrecuente.
- Presentación inusual de una enfermedad común.
- Asociación inesperada entre síntomas o signos infrecuentes.
- Impacto de una enfermedad en la evolución de otra.
- Evolución inusual o evento inesperado en el curso clínico o terapéutico.
- Impacto del tratamiento de una condición en otra.
- Complicaciones inesperadas de procedimientos o tratamientos.
- Tratamientos o procedimientos diagnósticos nuevos y únicos.
- Clásico educativo.

Los manuscritos deberán ajustarse al siguiente formato:

- Los artículos deben ser editados en fuente “Times New Roman”, tamaño 12, procesado en Microsoft Word, a doble espacio.
- Las páginas del texto del artículo deberán numerarse en forma correlativa en el ángulo superior derecho de cada una. La primera página no se numera.

Primera página:

- **Título** en español e inglés. Máximo de 10 palabras.
- **Nombre y apellido completo de los autores** (hasta 8 por artículo). Con un superíndice identificar los datos académicos de cada uno. Institución de pertenencia (Dirección y teléfono).
- **Correo electrónico** del autor que recibirá las notificaciones.
- **Resumen:** en español e inglés (abstract). Extensión máxima 150 palabras. Evitar siglas, abreviaturas o citas bibliográficas.
- **Palabras clave:** En español e inglés (Keywords). Tres (3) como máximo.

Texto del artículo:

- **Artículo original de investigación:**
 - **Extensión:** mínimo de 6 páginas y máximo de 8 páginas.
 - **Estructura:** a) Introducción (Incluye problema y objetivos). b) Material y métodos. c) Resultados. d) Comentarios (Incluye conclusiones y discusión).
- **Caso Clínico:**
 - Extensión: mínimo de 4 páginas y máximo de 6 páginas.
- **-Estructura: a) Introducción. b) Caso clínico (hasta 3 casos) o Serie de casos. c) Comentarios.**
- Las abreviaturas deben estar precedidas de lo que significa la primera vez que se citan. Los fármacos deben denominarse por su nombre genérico. Los nombres de microorganismos se citan en cursiva (itálica) y con mayúscula.

* Reglamento de Publicación



Referencias:

- Se aceptan hasta 20 como máximo.
- Se deben citar en el orden en que las menciona en el texto, mediante números arábigos (con superíndice), al final de la frase o párrafo en que se las alude.
- Las referencias consecutivas van separadas por un guión Ej. (2-6) y las no correlativas por comas Ej. (2, 8, 10).

La forma de cita es la siguiente según el caso:

• Artículos en revistas:

- Apellido e inicial del nombre de los autores. Si son más de cuatro autores, colocar los cuatro primeros y agregar “et al”.
- Título completo del artículo, en su idioma original.
- Nombre de la revista abreviado de acuerdo con el Index Medicus, en cursiva (itálica). Ej. International Journal of Dermatology = Int J Dermatol
- Año de publicación, volumen de la revista, página inicial y final del artículo. Ej.: 2014; 10: 146-153.

• Capítulos en libros:

- Apellido e inicial del nombre de los autores del capítulo.
- Título del capítulo.
- Apellido e inicial del nombre de los autores del libro.
- Título del libro en cursiva (itálica). Editorial, lugar y año. Páginas.

Ej: Cohen P, Honigsmann H, Kurzrock R. Dermatitis neutrofílica febril aguda (syndrome de Sweet) En: Goldsmith L, Katz S, Gilcrest B, Paller A, et al. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. 8ª edición. Ed Panamericana, Buenos Aires, 2014: 362-370.

- **Textos electrónicos:** se debe agregar lo siguiente: “Disponible en” y “Fecha de consulta”.

Figuras: (fotografías, dibujos, gráficos y esquemas)

- Se deben identificar cada uno de ellos en forma progresiva en números arábigos de acuerdo con el orden de aparición en el texto.

- **En el caso de las “fotografías” se aceptarán hasta 8 como máximo. Serán de excelente calidad, en color.** Pueden ser fotos clínicas, histopatológicas, de estudios complementarios. En el caso de las fotos clínicas, si las mismas son identificables deberán acompañarse del consentimiento escrito del paciente. Las fotografías histopatológicas deben tener el número de ampliación efectuada y la técnica utilizada. **Las imágenes deberán estar en formato de almacenamiento JPG (JPEG), sin compresión. No enviar las fotografías pegadas en Word. La resolución de la imagen no será menor a 6 megapixels, preferentemente con cámara fotográfica ó cámara de celulares en alta resolución. El tamaño de cada imagen debe ser, como mínimo, de 2500 píxeles de ancho por lo que dé de alto, para poder llegar a la mejor resolución.**

Cuadros (tablas):

- La información que contengan no debe repetirse en el texto.
- En hoja aparte del texto, encabezados por el título y ordenados con números arábigos. Se debe describir la fuente (ej. elaboración propia o cita de su procedencia).

SECCIONES

“La nueva era en medicina”, “Una invitación a pensar”, “Actualización del tema”

- **Primera página:** Ver descripción precedente.
- **Texto del artículo:** -Extensión: mínimo de 4 páginas y máximo de 6 páginas.
- **Estructura:** Organización libre. Se pueden utilizar subtítulos.
- **Referencias:** Ver descripción precedente.
- **Figuras:** (fotografías, dibujos, gráficos y esquemas) y Cuadros (tablas): Ver descripción precedente. Se aceptarán hasta 4 como máximo.

Envío de casos: info@archivosdermato.org.ar

Microbiota.

Microbiota.

Fecha de recibido: 31/10/21 / Fecha de aceptado: 03/11/21

Autor

/ Dei-Cas Ignacio¹

PERSPECTIVA HISTÓRICA

La existencia ubicua de microorganismos solo se hizo evidente con la invención del microscopio de luz por Antonie van Leeuwenhoek (1632–1723) y los estudios de Louis Pasteur (1822–1895) y Robert Koch (1843–1910), que revelaron que las bacterias pueden causar infecciones. Theodor Escherich (1857–1911) fue uno de los primeros investigadores que se interesó por el papel de las bacterias del tracto digestivo, en particular de los bebés y aisló una bacteria fecal que más tarde recibió su nombre, *Escherichia coli*. Durante un largo período de tiempo, las bacterias han sido percibidas principalmente como peligrosas, aunque la mayoría de las bacterias conocidas hasta la fecha no son patógenas.

Durante mucho tiempo, la investigación de la microbiota intestinal resultó muy compleja porque todavía no se disponía de métodos adecuados para el manejo de gérmenes anaerobios estrictos. La exploración del ecosistema anaerobio solo comenzó después de que pioneros como Robert E. Hungate y Sydney M. Finegold desarrollaran métodos para el aislamiento y manejo de dichos microorganismos. Estos primeros investigadores aislaron y describieron un número considerable de especies bacterianas e intentaron por primera vez vincular la microbiota intestinal con la salud y la enfermedad. El desarrollo de métodos independientes del cultivo facilitó y aceleró la caracterización de diversos hábitats microbianos, incluido el de muestras fecales humanas. Mejoras constantes en los métodos de secuenciación y la reducción simultánea de los costos ha hecho que la secuenciación de metagenomas sea una herramienta disponible, que permite a los investigadores evaluar todas las secuencias de genes microbianos en un ecosistema y junto con la transcriptómica y la metabolómica caracterizar el potencial metabólico de las comunidades microbianas intestinales.¹ (Fig. 1)

Educandonos. 2021; 7 (4): 6-15.

¹ Médico dermatólogo de planta. Doctor en medicina UBA.

Unidad Dermatología. Hospital Pte Perón, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina

PROYECTO MICROBIOMA HUMANO

Antes de completar el proyecto de secuenciación del genoma humano, algunos investigadores predijeron que se encontrarían ~ 100000 genes. Sin embargo, para sorpresa de muchos, los resultados arrojaron que nuestro genoma solo contiene alrededor de 20000 genes codificantes de proteínas, un número no muy diferente que el de la mosca de la fruta. Sin embargo, al ampliar la visión de nosotros mismos, el número 100000 probablemente sea una subestimación. Los genomas colectivos de nuestros simbioses microbianos (el microbioma) nos proporcionan rasgos que no hemos tenido que evolucionar por nuestra cuenta. Si nos consideramos un complejo de especies microbianas y humanas, nuestro bagaje genético es un resumen de los genes incorporados en nuestro genoma humano y microbioma, y nuestro metabolismo presenta una coalescencia de rasgos humanos y microbianos. Surge así la figura de un “supraorganismo humano”. Por lo tanto, comprender el rango de la diversidad genética y fisiológica humana significa que debemos caracterizar nuestro microbioma y los factores que influyen en la distribución y evolución de nuestros socios microbianos. El resultado puede proporcionar una perspectiva adicional sobre la evolución humana contemporánea, con sus cambios en nuestros estilos de vida y biósfera, y por lo tanto en nuestra salud y predisposición a las enfermedades.

El Proyecto Microbioma Humano (PMH) es una extensión conceptual y experimental del proyecto Genoma Humano. El PMH no es un proyecto único, sino una suma de múltiples proyectos que se lanzaron simultáneamente en múltiples zonas del mundo. Los secuenciadores de ADN y espectrómetros de masas están impulsando a la microbiología a una nueva era que extiende su enfoque de las propiedades de organismos aislados al estudio de comunidades enteras. El PMH abordó algunas de las preguntas más inspiradoras, desconcertantes y fundamentales de la ciencia del siglo XXI.² El 13 de junio de 2012, un importante hito del PMH fue anunciado por el director del National Institutes of Health (NIH). Dicho anuncio se acompañó de una serie de artículos publicados en Nature el mismo día.^{3,4} Mediante el mapeo de la composición microbiana normal de humanos sanos, gracias al uso de técnicas de secuenciación de genoma, los investigadores del PMH crearon una base de datos de referencia e introdujeron los primeros datos de la variación del microbioma en los humanos.

Partiendo de 242 voluntarios sanos en Estados Unidos, se recolectaron más de 5000 muestras de 15 localizaciones corporales diferentes en hombres y de 18 localizaciones en mujeres como la boca, nariz, piel, intestino, vagina, etc. Todo el ADN, humano y microbiano, fue analizado mediante técnicas de secuenciación de ADN. La información acerca del genoma microbiano se extrajo mediante la identificación del ARN ribosomal 16S.

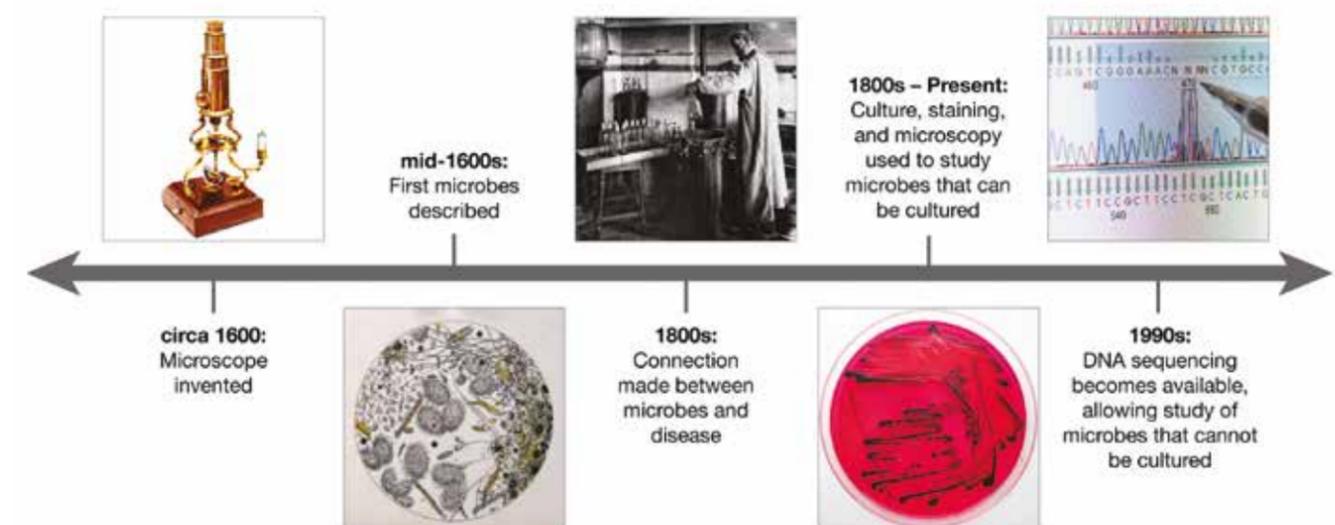


Figura 1. Perspectiva histórica del estudio de los microorganismos.

Correspondencia

Ignacio Dei-Cas.

E-mail: ideicas@hotmail.com

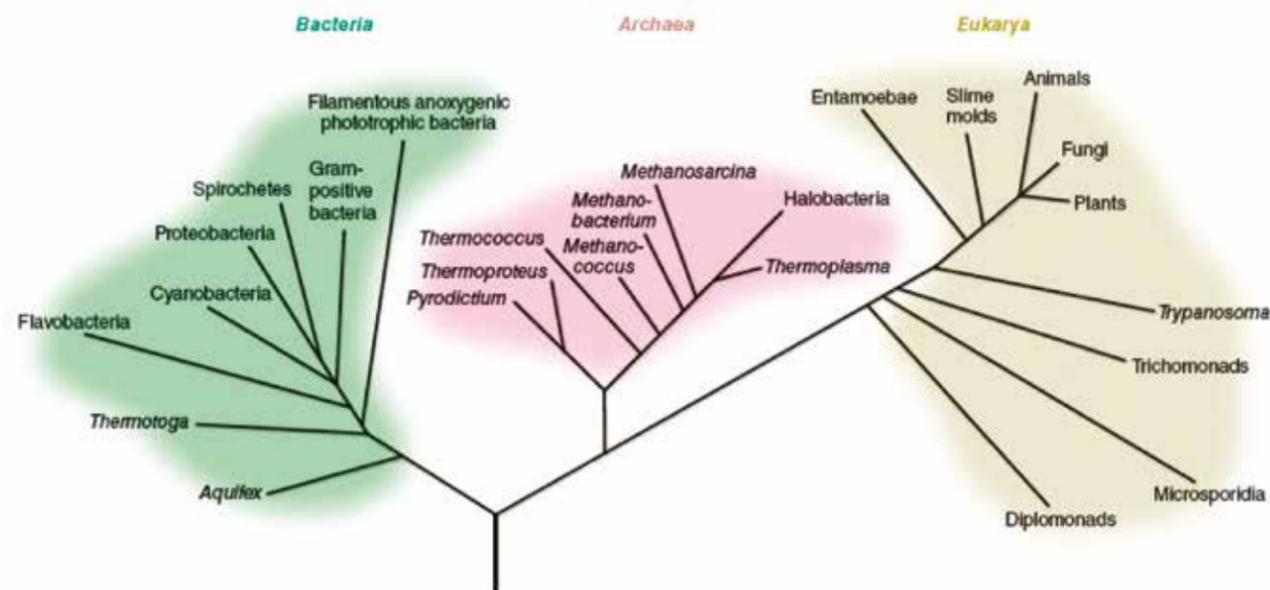


Figura 2. Sistema de clasificación de 3 dominios. Los organismos procariontes incluyen a las Bacterias y Archaeas y el dominio Eukarya incluye a las células eucariotas. Este sistema de clasificación no incluye a los virus. Extraído de Nester's Microbiology.⁷

Se calculó que más de 10.000 especies microbianas habitaban el ecosistema humano, identificando el 81-99% de los géneros.

Además de establecer la base de datos de referencia del microbioma humano, el proyecto también descubrió algunas "sorpresas", como las siguientes:

- Los microbios aportan más genes responsables de la supervivencia humana que los genes propios de los humanos. Se estima que los genes codificadores de proteínas bacterianas son 360 veces más abundantes que los genes humanos.
- Las actividades metabólicas microbianas (por ejemplo, digestión de grasas) no siempre son proporcionadas por la misma especie bacteriana. Así, la propia presencia de dichas actividades parece importar más que qué especie en concreto la realice.
- Los componentes del microbioma humano cambian con el tiempo, y son afectados por enfermedades y medicación. Sin embargo, el microbioma finalmente vuelve a un estado de equilibrio, aunque cambie la composición de los tipos bacterianos.^{4,5}

MUNDO MICROBIANO

A fines de la década de 1970, Carl Woese y col. determinaron la secuencia de nucleótidos del ARN ribosomal en una amplia variedad de organismos. Sobre la base de estos datos, reconocieron que los procariontes podrían dividirse en dos grupos principales que difieren entre sí tanto

como difieren de las células eucariotas. Esto llevó a un revolucionario sistema de clasificación que separa a los procariontes en dos dominios: Archaea y Bacterias. Todos los organismos eucariotas, incluidos los humanos, se encuentran en un tercer dominio: Eukarya.⁶ (Fig. 2)

Estrategias utilizadas para clasificar microorganismos⁸

Comprender la relación evolutiva, o filogenia de los microorganismos es importante para crear una clasificación. Sin embargo, determinar la relación evolutiva entre los microorganismos es más difícil que para las plantas y los animales. Los microorganismos no solo tienen pocas diferencias en tamaño y forma, sino que también no se someten a la reproducción sexual. Históricamente, los taxonomistas se han basado en características fenotípicas, como el tipo de pared celular y la capacidad de degradar ciertos compuestos, para clasificar a los procariontes. En la actualidad, el desarrollo y la aplicación de técnicas moleculares permiten determinar la filogenia de los microorganismos.

Jerarquías taxonómicas⁸

Las categorías de clasificación taxonómica se organizan en orden jerárquico, siendo la especie la unidad básica. La designación de la especie otorga un estatus taxonómico formal a un grupo de microorganismos o cepas relacionados, que a su vez, permite su identificación.

Las categorías taxonómicas incluyen:

- **Especie:** Grupo de cepas estrechamente relacionadas. Los miembros de una especie no son todos idénticos. La dificultad reside en determinar cuán diferentes deben ser dos microorganismos para ser clasificados como especies separadas en lugar de cepas de la misma especie.
- **Género:** Colección de especies similares.
- **Familia:** Colección de géneros similares. En la nomenclatura procarionte, el nombre de la familia termina en el sufijo -aceae.
- **Orden:** Colección de familias similares. En la nomenclatura procarionte, el nombre de la orden termina en el sufijo -ales.
- **Clase:** Colección de órdenes similares.
- **Filo o División:** Colección de clases similares.
- **Reino:** Colección de filos o divisiones similares.
- **Dominio:** Colección de reinos similares. El dominio refleja las características de las células que forman el organismo (Archaea, Bacteria, Eukarya).

Sistemas de clasificación⁸

Los sistemas de clasificación cambian con los años a medida que se descubre nueva información. El esquema de clasificación actualmente aceptado por la mayoría de los microbiólogos es el sistema de tres dominios. Esto designa a todos los organismos como pertenecientes a uno de los tres dominios: Bacterias, Archaea, y Eukarya. El sistema se basa en el trabajo de Carl Woese y sus colegas, quienes compararon las secuencias de nucleótidos en el ARN ribosomal de una amplia variedad de organismos. Los datos de ARN ribosomal son similares entre las bacterias y las arqueas.

Manual de Bacteriología Sistemática de Bergey⁹

Allí se describen todas las especies de bacterias y arqueas conocidas. Si las propiedades de un organismo procarionte recientemente aislado no concuerdan con alguna descripción en el Manual de Bergey, entonces se presume que se ha aislado un nuevo organismo. La edición más reciente de este completo manual se publicó en cinco volúmenes y clasifica las bacterias y las arqueas

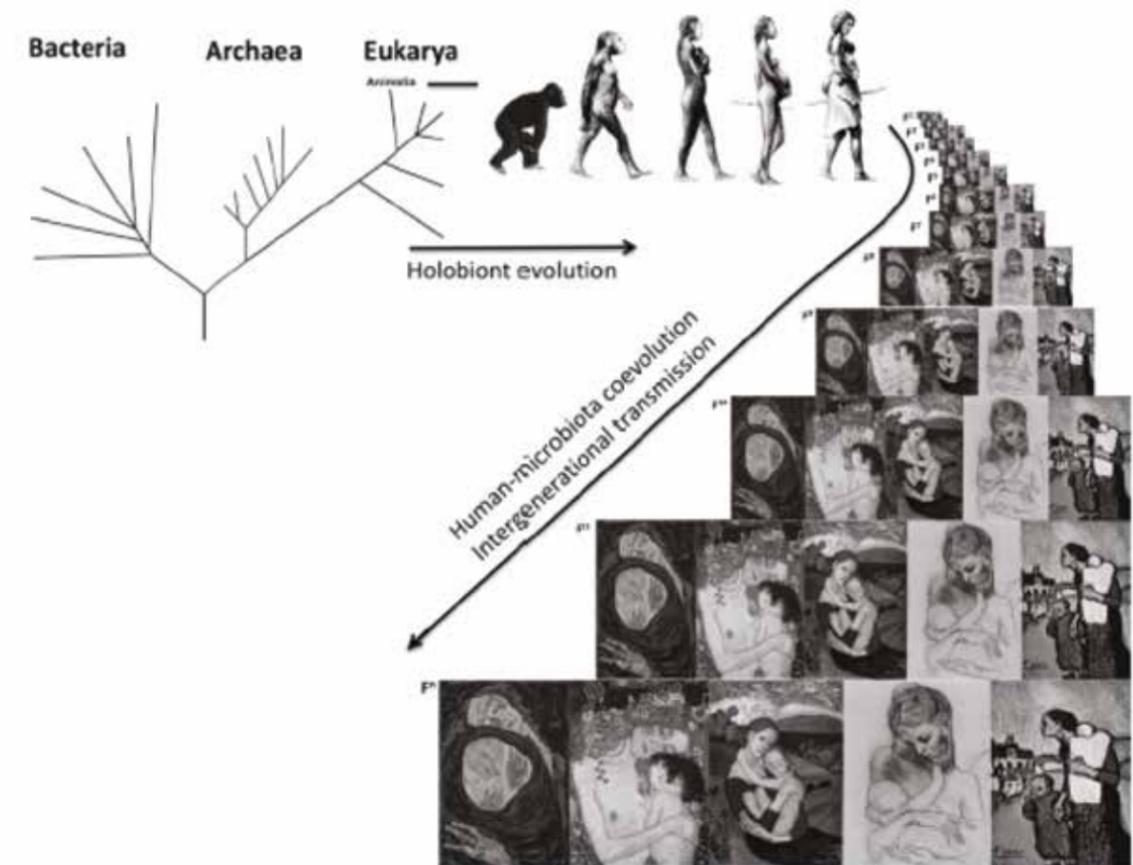


Figura 3. Evolución del holobionte y transmisión vertical a través de las generaciones. Extraído de Domínguez Bello y col.

según la información más reciente sobre su filogenia. En algunos casos, esta clasificación difiere sustancialmente de la de la edición anterior, que agrupaba los organismos según sus características fenotípicas.

Conceptos generales

Los microorganismos procariotas (bacterias y arqueas) han conquistado esencialmente todos los hábitats de la tierra y por lo tanto pueden considerarse ubicuos. Ocupan ambientes que difieren profundamente en sus condiciones fisicoquímicas y los sustratos disponibles para el crecimiento. Los hábitats microbianos abarcan desde ambientes marinos y de agua dulce, respiraderos hidrotermales de aguas profundas, suelo y aire, hasta plantas y animales. Los microbios que prosperan en un hábitat dado se adaptan de manera óptima a las condiciones que prevalecen en él. Algunas comunidades microbianas soportan condiciones duras como alta temperatura, alta salinidad y pH alto o bajo. La capacidad de los procariotas para colonizar esencialmente todos los hábitats de la tierra refleja 4 mil millones de años de evolución. Dependiendo del ambiente, los organismos procarióticos pueden ser fototróficos, quimiotróficos, litotróficos, autótrofos, heterótrofos y combinaciones de los mismos, lo que indica una alta variabilidad metabólica. Además de desempeñar funciones esenciales en los ciclos globales de carbono, nitrógeno y azufre, también se encuentran procariotas en animales y humanos donde una temperatura constante favorece el crecimiento microbiano.¹

En todas las etapas de la vida, los humanos conviven asociados con microorganismos y sus productos. Las bacterias aparecen hace alrededor de 3.8 mil millones de años y el linaje eucariota, que incluye a las células humanas hace aproximadamente 2.4 mil millones de años junto con la oxigenación de la atmósfera.¹⁰ Los seres humanos evolucionaron conjuntamente con los microbios del medio ambiente, y cada hábitat corporal tiene un conjunto único de microorganismos en su microbiota. El microbioma (término acuñado por Joshua Lederberg) consiste en la comunidad ecológica de microorganismos comensales, simbióticos y patógenos que comparten nuestro cuerpo.^{11,12} Los holobiontes son entidades formadas por la asociación de diferentes especies que dan lugar a unidades ecológicas. Se utiliza comúnmente para referirse a la asociación entre un macroorganismo (animal o planta) y los microorganismos

simbióticos que componen su microbiota. A su vez, el contenido genómico colectivo del genoma del huésped, las organelas y el microbioma asociado se conoce como el "hologenoma".¹³

Los holobiontes y los hologenomas representan una unidad crítica de la organización biológica, que incluye el genoma nuclear, las organelas y el microbioma. Se pueden producir cambios beneficiosos, neutrales y perjudiciales en cada uno de los tres subniveles anteriores y contribuyen a la variación de los rasgos holobiontes, que a su vez son la materia prima sobre la que puede actuar la selección. En consecuencia, la variación en el microbioma también puede contribuir a la adaptación y la evolución de una especie determinada.¹⁴ (Fig. 3)

Se estima que el cuerpo humano está compuesto por 3×10^{13} células eucarióticas y $3,9 \times 10^{13}$ microorganismos colonizadores, de manera que las células huésped y la microbiota son casi del mismo número en un individuo a diferencia de lo que se creía anteriormente cuando se calculaba que la relación microorganismos/células humanas era de 10/1.¹⁵ Las mayores concentraciones de microbios ocupan el intestino, la piel y la cavidad oral. La microbiota de nuestro organismo es tolerada por nuestro sistema inmunológico debido a la evolución conjunta de ambos a lo largo del tiempo. A nivel intestinal, la abrumadora mayoría de la microbiota corresponde a las Eubacterias. El metagenoma de la microbiota entérica contiene más de 100 veces el número de genes que el del genoma humano, y hay aproximadamente 10 veces más genes en cada uno de nuestros microbiomas que en cada uno de nosotros, codificando la mayor fuente de antígenos potenciales con los que debe hacer frente el sistema inmune.¹⁶ En los seres humanos, el microbioma interviene en el metabolismo de los glucanos, aminoácidos y xenobióticos. También es responsable de la síntesis de vitaminas, isoprenoides y otros nutrientes que hacen que los humanos sean "súper organismos" cuyo metabolismo representa una amalgama de funciones humanas y microbianas.¹³

Composición del microbioma

Organismos Procariotas

La clasificación de los Procariotes (LPSN; <http://www.bacterio.net>) incluye dos dominios (Bacterias y Archaeas), subdivididos a marzo de 2020 en 42 filos en el dominio Bacterias y 5 filos en el dominio Archaea.

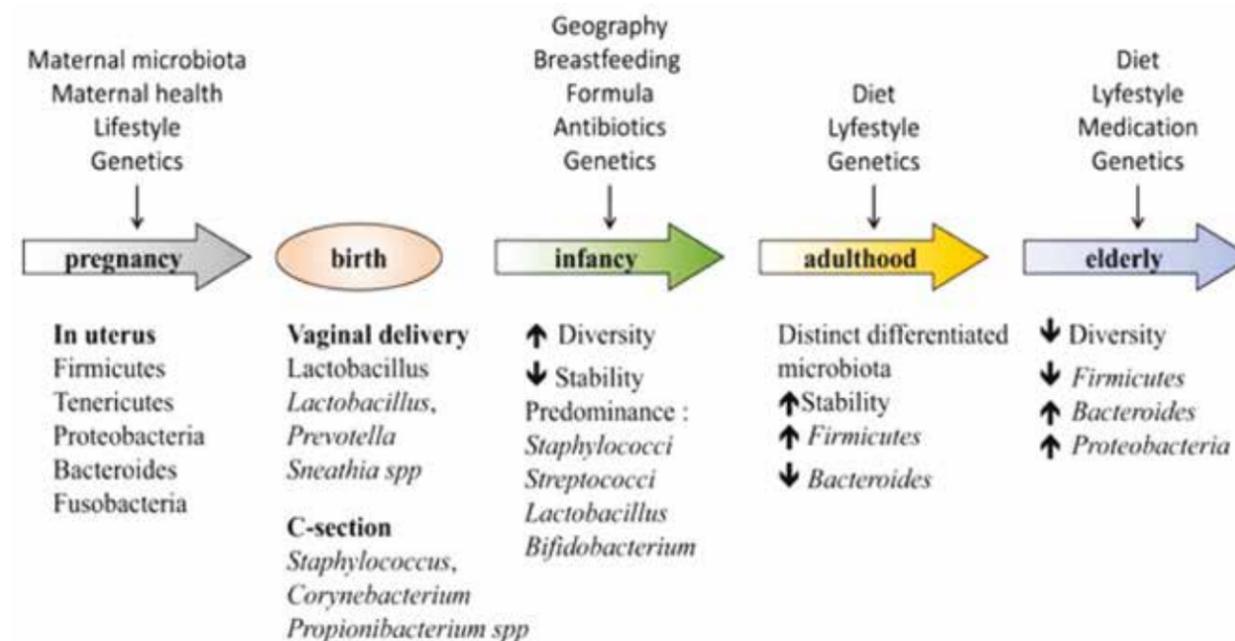


Figura 4. Variaciones en la microbiota intestinal a lo largo de la vida. Extraído de Takiishi y col.⁴⁸

Juntos, estos 47 filos abarcan más de 400 familias y 2500 géneros.^{11,17,18}

La capacidad de obtener la secuencia de los genes utilizados para la clasificación filogenética (16S rARN, recA, rpoB, gyrB, etc.) utilizando métodos independientes del cultivo permite la descripción de nuevos organismos. Se sabe que al menos 30 filos y 950 géneros están asociados con el microbioma humano.¹⁹

Organismos eucariotas

Poco se conoce del rol de los organismos eucariotas (extremadamente diversos) en el microbioma basándose el conocimiento actual principalmente en su rol como agentes causales de enfermedad y encontrándose solo pocos estudios que hayan evaluado su impacto en individuos sanos.²⁰

El microbioma eucariota humano incluye patógenos, comensales y organismos benéficos. Los hongos albergan una amplia diversidad de organismos. Como los hongos son parte del medio ambiente y de la alimentación humana, puede ser difícil diferenciar entre organismos transitorios y comensales sin un estudio longitudinal, a menos que ocurra una enfermedad o una infección oportunista.²¹ Los helmintos, que se clasifican como parte de los animales, incluyen los

cestodos, trematodos y nematodos y suelen ser causa de enfermedades en millones de personas en todo el mundo. Los protozoos incluyen una gran cantidad de organismos que son médicamente importantes, aunque no todos los portadores sean sintomáticos.²²

Virus

El microbioma intestinal incluye bacteriófagos cuyo huésped son las bacterias. Los bacteriófagos en el intestino humano son de tres clases: un conjunto de bacteriófagos centrales compartidos entre más de la mitad de la población humana, un conjunto común de bacteriófagos que se encuentra en el 20% al 50% de los individuos y un conjunto de bacteriófagos que son únicos para una persona. El fagosoma intestinal (conjunto de bacteriófagos en el intestino) disminuye significativamente en individuos con enfermedades gastrointestinales.²³ El Comité Internacional sobre Taxonomía de Virus en su versión de 2018 enumeró 149 familias y 5561 especies de todos los virus conocidos.²⁴ El viroma humano se superpone con otros viromas animales.

Variaciones del microbioma según localización corporal y el tiempo

Elucidar la biogeografía de las comunidades bacterianas en el cuerpo humano es fundamental para establecer como base saludable (microbiota saludable) a partir de la

cual detectar diferencias asociadas con enfermedades. Hace más de una década Costello y col., con el objeto de obtener una visión integrada de la distribución espacial y temporal de la microbiota humana, estudiaron la composición bacteriana de 27 sitios corporales diferentes en 7-9 adultos sanos, en cuatro oportunidades. Descubrieron que la composición de la comunidad bacteriana estaba determinada principalmente por la zona corporal. Dentro de los hábitats, la variabilidad interpersonal fue alta, mientras que los individuos exhibieron una variabilidad temporal mínima. Varias ubicaciones de la piel albergaban comunidades más diversas que el intestino y la boca, y las ubicaciones de piel diferían en sus patrones de ensamblaje comunitario. Estos resultados indican que nuestra microbiota, aunque personalizada, varía sistemáticamente entre los hábitats y en menor medida a través del tiempo, pudiendo revelar tales tendencias cómo los cambios en el microbioma causan o previenen enfermedades. Los hábitats corporales diferían en el grado en que sus comunidades bacterianas exhibían variación compositiva. Si bien las diferencias intrapersonales (a lo largo del tiempo) fueron menores que las diferencias interpersonales (en cada día) dentro de todos los hábitats examinados, las comunidades de la cavidad oral fueron significativamente menos variables en términos de membresía, que todos los otros hábitats. La estructura de la comunidad intestinal fue muy variable entre las personas, pero exhibió una variabilidad mínima dentro de las personas a lo largo del tiempo. Las comunidades de la piel (cabello, orificio nasal y conducto auditivo externo) tuvieron los niveles más altos de variabilidad intrapersonal a lo largo del tiempo, y estuvieron aproximadamente a la par con el intestino en términos de variabilidad interpersonal.¹²

Microbioma en la infancia

Históricamente, la placenta era considerada un entorno intrauterino "estéril". Aagaard y col. describieron que el microbioma placentario es consistentemente diferente al de otras partes del cuerpo, incluyendo la piel y el tracto urogenital. Curiosamente, el microbioma placentario es más similar al de la cavidad oral.²⁵ Sin embargo, otros estudios no han encontrado evidencia suficiente para desterrar el concepto de "placenta: tejido estéril"^{26,27}, requiriéndose mayor número de investigaciones para clarificar esta discrepancia. Las comunidades microbianas asociadas a los lactantes inicialmente poseen altas concentraciones de anaerobios facultativos

como *Escherichia coli* y *Streptococcus spp.*, pero estas poblaciones son reemplazadas posteriormente por anaerobios estrictos que coinciden con una reducción en la tensión de oxígeno.²⁸ Aunque existe evidencia reciente de que el feto se encuentra con bacterias placentarias y amnióticas en el útero, está claro que el parto contribuye a la primera inoculación de microbios colonizadores.²⁹ Las comunidades microbianas colonizan las superficies externas del bebé inmediatamente después del nacimiento. La ruptura de membranas durante el parto expone al bebé a los microbios vaginales y fecales. Un trabajo de parto prolongado aumenta el riesgo de infecciones oportunistas.³⁰ Ya a la semana de vida, la microbiota establecida en el recién nacido es muy similar a la encontrada en lactantes de 1 mes. Durante los primeros 6 meses los metabolitos dependientes de la leche modulan la microbiota del lactante y promueven la generación de células T regulatorias. Las bacterias también inducen al tejido linfóide intestinal asociado a la mucosa a través de receptores Toll like, y modulan la inmunidad mediada por células Th. Por lo tanto, la activación, polarización y expansión de las células T vírgenes pueden adquirir un perfil Th1 y / o células efectoras Th17.¹⁰ Después de terminada la lactancia estricta, comienza la dentición y el aparato GI del bebé ha madurado hasta poder incorporar alimentos semisólidos a la dieta que brindan nuevos sustratos. Estos sólidos cambian las condiciones en el intestino inferior y la diversidad microbiana del intestino aumenta hasta los 3 años de edad.³¹ Estudios recientes demostraron que los bebés nacidos por vía vaginal son más saludables en comparación con los bebés nacidos por cesárea. Los niños nacidos por vía vaginal tienden a albergar la microbiota que se encuentra típicamente en el tracto reproductivo femenino, como *Lactobacillus*. En contraste, el parto por cesárea se asocia típicamente con *Staphylococcus spp.* y otras bacterias asociadas con la piel de la madre y el entorno hospitalario.³² Los niños nacidos por cesárea tienen un riesgo significativamente mayor de asma, enfermedades del tejido conectivo, artritis juvenil, EII, deficiencias inmunitarias, leucemia³³ y enfermedad de Crohn³⁴, aunque algunos estudios contradicen estos hallazgos³⁵, requiriéndose estudios de cohorte para concluir relaciones causales en este sentido.

El microbioma infantil exhibe varios atributos compartidos independientemente del método de nacimiento. En general, el microbioma infantil a menudo está dominado por los géneros *Bifidobacterium*, *Bacteroides* y miembros

de taxones clostridiales.¹⁰ Modificaciones en el microbioma a edades tempranas podrían aumentar potencialmente el riesgo de desarrollar enfermedad celíaca, asma, diabetes tipo 1 y obesidad.³⁶ Estas condiciones podrían tener implicancias médicas a largo plazo que interactúan recíprocamente con el microbioma intestinal.

Las principales alteraciones del microbioma infantil suelen ser secundarias a la hospitalización y el uso de antibióticos, en especial durante los primeros años de vida. Como los antibióticos seleccionan cepas resistentes, el uso indiscriminado de antimicrobianos conduciría a la disbiosis intestinal, lo que podría aumentar la susceptibilidad a infecciones bacterianas agresivas como enterocolitis por *C. difficile* y bacteriemia por *Enterococcus* resistente a la vancomicina.³⁷

La dieta, al igual que en el adulto, ejerce una fuerte influencia en la composición estructural del microbioma del recién nacido. Diversos estudios indican que los lactantes alimentados a pecho a menudo poseen un microbioma intestinal significativamente diferente y menos diverso en relación a los lactantes alimentados con fórmula. La leche humana incorpora varios compuestos bioactivos importantes para la nutrición infantil, incluidos los lípidos, las proteínas y la lactosa. Además, varias moléculas de la leche mejoran el desarrollo inmunológico y neurológico.

Llamativamente la leche humana posee glucanos que escapan a la digestión por las glicosil hidrolasas del huésped y son utilizados por la microbiota intestinal del lactante. Por lo tanto, estos oligosacáridos de la leche humana (HMO) están disponibles para guiar el establecimiento y la función del microbioma infantil.

El desarrollo de la microbiota intestinal durante la infancia puede tener efectos duraderos en la salud futura del individuo.¹⁰

La leche humana es generalmente aceptada como la mejor nutrición para los recién nacidos y se ha demostrado que apoya el crecimiento y desarrollo óptimos de los bebés. La leche humana también proporciona componentes bioactivos que son importantes para optimizar la colonización microbiana intestinal, la maduración inmune, el desarrollo metabólico e incluso el desarrollo cognitivo. La leche materna tiene una menor capacidad buffer que haría al intestino más susceptible a una disminución del pH secundaria a

la producción de ácido por la fermentación bacteriana en el colon. El pH fecal del lactante alimentado con leche materna está entre 5 y 6 con predominio de Bifidobacterias, mientras que los lactantes alimentados con fórmula tienen un pH fecal en el rango de 8-9. El pH más bajo en el intestino es un factor importante para restringir el crecimiento de Enterobacterias, Clostridios y Bacteroides, y favorece la proliferación de Bifidobacterias y Lactobacilos tolerantes al ácido. La leche humana también contiene muchos factores antimicrobianos, como péptidos parcialmente digeridos o fermentados, ácidos grasos de la leche, lactoferrina, lisozima e IgA secretora (sIgA). Estos factores pueden disminuir la prevalencia de patógenos en el ecosistema intestinal de los bebés. La amplia gama de oligosacáridos no digeribles que se encuentran específicamente en la leche humana pero no en la leche de otros mamíferos es un factor importante en la prevención del crecimiento de patógenos en el tracto GI.³⁸ (gastrointestinal)

Microbioma y envejecimiento

A medida que los humanos envejecen, la composición del microbioma también cambia. El envejecimiento está acompañado por la aparición de una gran cantidad de cambios clínicos, incluido un estado proinflamatorio basal ("inflamación-envejecimiento") que se relaciona directamente con la microbiota de los adultos mayores y aumenta su susceptibilidad a las enfermedades que acompañan el envejecimiento. Los estudios en adultos mayores demuestran que la microbiota intestinal se correlaciona con la dieta, el nivel basal de inflamación y el lugar de residencia (por ejemplo, vivienda comunitaria, instituciones geriátricas).³⁹ Se han establecido vínculos entre la microbiota y una variedad de problemas clínicos que afectan a adultos mayores, como el síndrome de fragilidad física (síndrome clínico-biológico caracterizado por una disminución de la resistencia y de las reservas fisiológicas del adulto mayor ante situaciones estresantes, a consecuencia del acumulativo desgaste de los sistemas fisiológicos, causando mayor riesgo de sufrir efectos adversos para la salud como: caídas, discapacidad, hospitalización, institucionalización y muerte, colitis, atrofia vulvovaginal, carcinoma colorrectal y enfermedad aterosclerótica).⁴⁰

El cambio más drástico asociado con el envejecimiento intestinal es un cambio en la proporción relativa de organismos, por ejemplo, los Firmicutes dominan en los jóvenes y los Bacteroidetes en los ancianos.

La evaluación de la expresión de miRNA en todo el genoma reveló que la mayoría de los miRNAs disminuyen con la edad. Curiosamente, los miRNAs derivados del huésped también pueden influir en la composición del microbioma intestinal.⁴¹

Se ha documentado que la restricción de calorías puede aumentar la vida útil de los organismos. Zhang y col.⁴² demostraron que la restricción de calorías enriquece positivamente los filotipos bacterianos relacionados con la vida. Se ha demostrado que las bacterias del género *Lactobacillus* aumentan en animales con una dieta baja en grasas, y este entorno reduce los filotipos que se correlacionan negativamente con la vida. Los cambios inducidos por la restricción calórica en la microbiota intestinal ocurren concomitantemente con una reducción significativa en los niveles séricos de la proteína de unión a lipopolisacáridos (LPS), lo que sugiere que los animales sometidos a restricción calórica establecen una arquitectura estructuralmente equilibrada de microbiota intestinal que ejerce un beneficio para la salud mediante la reducción de la carga antigénica.

Los cambios relacionados con la edad en el sistema inmune también parecen afectar la producción de citocinas y el envejecimiento está relacionado con la producción excesiva de citocinas proinflamatorias “geriátricas”, como IL-6, TNF α e IL-1 β . Una posible explicación podría ser que el envejecimiento afecta la función de las células epiteliales intestinales (CEI),

células que regulan la función efectora de varios tipos de células en la mucosa intestinal, como las CD y las células Treg.⁴³

Se demostró que los cambios en la microbiota ocurren durante el envejecimiento y se correlacionan con el estado de salud y la dieta.⁴⁴ Uno de estos cambios relacionados con la edad en la composición de la microbiota intestinal es un aumento en la abundancia de bacterias Gram-negativas productoras de LPS, como *Bacteroides*, Proteobacterias y otros patógenos. El aumento de bacterias que producen LPS, que pueden actuar como endotoxinas, podría causar inflamación en el intestino. Además, otro factor que podría contribuir a aumentar las enfermedades relacionadas con el intestino en los ancianos es una disminución en las concentraciones intestinales de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), especialmente acetato, butirato y propionato, y una reducción en el filo Firmicutes, cuyo producto final metabólico primario es el butirato, en comparación a sujetos jóvenes.⁴⁵

La relación entre el envejecimiento y el microbioma no es estrictamente unilateral. Existen múltiples líneas de evidencia que demuestran la capacidad de los microbios para cambiar sustancialmente la fisiología del huésped.⁴⁶

En consecuencia, la manipulación del microbioma de los adultos mayores resulta prometedora como una estrategia innovadora para intervenir en el desarrollo de las comorbilidades asociadas con el envejecimiento.⁴⁷ (Fig. 4)

“ Preocúpate por tu conciencia más que por tu reputación, tu conciencia es lo que eres, tu reputación es lo que los otros piensan de ti, y lo que los otros piensan de ti no es tu problema ”

Charles Chaplin

Referencias

- Blaut M. Composition and Function of the Gut Microbiome. *The Gut Microbiome in Health and Disease*. 2018; :5-30.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The Human Microbiome Project. *Nature*. 2007; 449: 804-810.
- Consortium THMP, The Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012; 486: 215-221.
- Consortium THMP, The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486: 207-214.
- Consortium THMP, The Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012; 486: 215-221.
- Woese CR, Fox GE. Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: the primary kingdoms. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1977; 74: 5088-5090.
- Salm S, Allen D, Nester E, Anderson D. *Nester's Microbiology: A Human Perspective*. McGraw-Hill Higher Education, 2015.
- Anderson D, Salm S, Allen D, Nester E. *Nester's Microbiology: A Human Perspective*. McGraw-Hill Education, 2015.
- Bergey's Manual® of Systematic Bacteriology, 2010.
- Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut*. 2019; 68 (6): 1108-1114.
- Parte AC. Classification of bacteria - sponsored by Ribocon GmbH [WWW Document]. Disponible online: <http://www.bacterio.net/-classifphyla.html> Fecha de consulta: 12/04/20.
- Costello EK, Lauber CL, Hamady M, et al. Bacterial Community Variation in Human Body Habitats Across Space and Time. *Science*. 2009; 326:1694-1697.
- Doms S, Hermes B-M, Baines JF. Evolutionary Perspectives on the Human Gut Microbiome. *The Gut Microbiome in Health and Disease*. 2018; :67-78.
- Bordenstein SR, Theis KR. Host Biology in Light of the Microbiome: Ten Principles of Holobionts and Hologenomes. *PLOS Biol*. 2015; 13: e1002226.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*. 2016; 164: 337-340.
- Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature*. 2012; 489:231-241.
- Phylum [WWW Document]. Disponible online: <https://psn.dsmz.de/phylum> Fecha de consulta: 26/03/20.
- Domain [WWW Document]. Disponible online: <https://psn.dsmz.de/domain>. Fecha de consulta: 26/03/20.
- Zhou Y, Mihindukulasuriya KA, Gao H, et al. Exploration of bacterial community classes in major human habitats. *Genome Biol*. 2014; 15: R66.
- Hamad I, Sokhna C, Raouf D, Bittar F. Molecular Detection of Eukaryotes in a Single Human Stool Sample from Senegal. *PLoS ONE*. 2012; 7:e40888.
- Irlinger F, Layec S, Hélinck S, Dugat-Bony E. Cheese rind microbial communities: diversity, composition and origin. *FEMS Microbiol Lett*. 2015; 362: 1-11.
- Parfrey LW, Walters WA, Lauber CL, et al. Communities of microbial eukaryotes in the mammalian gut within the context of environmental eukaryotic diversity. *Front Microbiol*. 2014; 5: 298.
- Manrique P, Bolduc B, Walk ST, et al. Healthy human gut phageome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 113: 10400-10405.
- ICTV Master Species List 2018b.v1 [WWW Document]. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Domain [WWW Document]. Disponible online: <https://talk.ictvonline.org/files/master-species-lists/m/msl/8266>. Fecha de consulta: 12/04/19.
- Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The Placenta Harbors a Unique Microbiome. *Sci Transl Med*. 2014; 6: 237ra65-237ra65.
- Theis KR, Romero R, Greenberg JM, et al. No Consistent Evidence for Microbiota in Murine Placental and Fetal Tissues. *mSphere*. 2020; 5 (1):
- Al-Nasiry S, Ambrosino E, Schlaepfer M, et al. The Interplay Between Reproductive Tract Microbiota and Immunological System in Human Reproduction. *Front Immunol*. 2020; 11: 378.
- Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, et al. The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med*. 2015; 21:109-117.
- Nyangahu DD, Jaspan HB. Influence of maternal microbiota during pregnancy on infant immunity. *Clin Exp Immunol*. 2019; 198 (1): 47-56.
- Bahn SA, Jacobson J, Petersen F. Maternal and Neonatal Outcome Following Prolonged Labor Induction. *Obstetrics & Gynecology*. 1998; 92: 403-407.
- Yatsunencko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012; 486: 222-227.
- Mueller NT, Whyatt R, Hoepner L, et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes*. 2015; 39:665-670.
- Sevelsted A, Stokholm J, Bonnelykke K, Bisgaard H. Cesarean Section and Chronic Immune Disorders. *Pediatrics*. 2015; 135: e92-8.
- Malmborg P, Bahmanyar S, Grahnquist L, et al. Cesarean section and the risk of pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18: 703-708.
- Frias Gomes C, Narula N, Morão B, et al. Mode of Delivery Does Not Affect the Risk of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2020; 66 (2): 398-407.
- Cheng J, Palva AM, de Vos WM, Satokari R. Contribution of the Intestinal Microbiota to Human Health: From Birth to 100 Years of Age. Between Pathogenicity and Commensalism. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013; 358: 323-346.
- Kumbhare SV, Patangia DV, Patil RH, et al. Factors influencing the gut microbiome in children: from infancy to childhood. *J Biosci*. 2019; 44:e36466.
- Hao H, Zhu L, Faden HS. The milk-based diet of infancy and the gut microbiome. *Gastroenterology Rep*. 2019; 7: 246-249.
- Jackson MA, Jeffery IB, Beaumont M, et al. Signatures of early frailty in the gut microbiota. *Genome Med*. 2016; 8: 8.
- Zapata HJ, Quagliarello VJ. The Microbiota and Microbiome in Aging: Potential Implications in Health and Age-Related Diseases. *J Am Geriatr Soc*. 2015; 63: 776-781.
- Liu S, da Cunha AP, Rezende RM, et al. The Host Shapes the Gut Microbiota via Fecal MicroRNA. *Cell Host Microbe*. 2016; 19: 32-43.
- Zhang C, Li S, Yang L, et al. Structural modulation of gut microbiota in life-long calorie-restricted mice. *Nat Commun*. 2013; 4: 2163.
- Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers*. 2017; 5: e1373208.
- Saffrey MJ. Aging of the mammalian gastrointestinal tract: a complex organ system. *Age*. 2014; 36: 9603.
- Dydensborg Sander S, Nybo Andersen A-M, Murray JA, et al. Association Between Antibiotics in the First Year of Life and Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2019; 156: 2217-2229.
- Heintz C, Mair W. You Are What You Host: Microbiome Modulation of the Aging Process. *Cell*. 2014; 156: 408-411.
- Gemikonakli G, Mach J, Hilmer SN. Interactions between the aging gut microbiome and common geriatric giants: polypharmacy, frailty and dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020; 76 (6): 1019-1028.
- Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers*. 2017; 5: e1373208.

Microbioma normal y disbiosis.

Normal microbiome and dysbiosis.

Fecha de recibido: 31/10/21 / Fecha de aceptado: 03/11/21

Autor

/ Dei-Cas Ignacio¹

MICROBIOMA NORMAL

Los individuos difieren enormemente en el contenido taxonómico de su microbiota, e incluso la misma persona con el tiempo puede parecer muy diferente de su propia representación previa. La redundancia funcional hace que la caracterización de un microbioma sano sea extremadamente compleja, ya que diferentes perfiles taxonómicos pueden comportarse y funcionar de manera similar. Tampoco está claro si “normal” en una población humana implica salud, ya que lo óptimo en salud depende del contexto tanto a nivel de población como a nivel individual. Los estudios de niños sanos de 10 localidades de Asia mostraron una variación sustancial en la composición de la microbiota intestinal, pero hubo un claro patrón Norte-Sur en términos de taxones predominantes, probablemente relacionados con diferentes niveles de modernización socioeconómica.¹ Por lo tanto, aún se desconoce cuáles son las características claves de los microbiomas saludables, más allá de la composición descriptiva que caracteriza los distintos sitios del cuerpo: especies de *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas* o *Treponema* en la cavidad oral²; *Acinetobacter* y *Aeribacillus* en la superficie ocular; *Pseudomonas* en el borde palpebral y conjuntiva; Actinobacterias (*Corynebacteriaceae* y *Propionibacteriaceae*) y Firmicutes (principalmente *Staphylococcaceae*), Bacteroidetes y Proteobacteria en la piel³, organismos lipófilos como *Cutibacterium spp.* y el hongo *Malassezia spp.* en áreas de mayor densidad de las glándulas sebáceas (cara o tronco posterior⁴; Firmicutes y Bacteroidetes, incluyendo *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Verrucomicrobia Akkermansia* y la *Archaea Methanobrevibacter smithii* en la mucosa GI⁵ (gastrointestinal), y *Lactobacillus* en el tracto genital femenino.⁶

Educandonos. 2021; 7 (4): 16-18.

¹ Médico dermatólogo de planta. Doctor en medicina UBA.

Unidad Dermatología. Hospital Pte Perón, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina.

La ubicuidad de los metabolismos dominantes “centrales”⁷ contrasta con la variabilidad de las funciones de baja abundancia específicas de nicho, muchas de las cuales permanecen sin caracterizar. Se sabe que los inmigrantes de países en desarrollo pierden diversidad a través de las generaciones, a medida que adquieren estilos de vida y enfermedades del mundo occidental.⁸ Centrarse en las funciones, en lugar de los taxones, puede ser importante para abordar algunas preguntas de investigación y clínicas, pero puede no ser aplicable a otras, porque cada cepa ofrece una combinación de funciones bajo presiones de selección múltiples y, por lo tanto, es difícil determinar qué componentes del ecosistema puede ser manipulado sin consecuencias involuntarias.

DISBIOSIS

La incidencia de muchas enfermedades humanas multifactoriales frecuentes, como la diabetes, la obesidad, las alergias, el asma, los trastornos neurodegenerativos y la EII (enfermedad inflamatoria intestinal), ha aumentado significativamente durante los dos últimos siglos. La corta duración de este período, que abarca solo un número limitado de generaciones humanas, hace improbable que estos trastornos puedan explicarse solo por factores genéticos. Los cambios en el estilo de vida y las modificaciones de los factores ambientales post revolución industrial probablemente se asocian con la creciente incidencia de estas enfermedades autoinmunes e inflamatorias. y las enfermedades metabólicas. Estos factores ambientales y de estilo de vida incluyen alteraciones en la dieta, actividad física, higiene, longevidad, exposición a xenobióticos y la capacidad humana para controlar la luz y la temperatura. Recientemente se ha reconocido que es necesario considerar otro conjunto de genes al evaluar el impacto de dichos factores ambientales en la salud humana, a saber, el metagenoma de la totalidad de los microorganismos que colonizan el cuerpo humano.⁹ El microbioma ha evolucionado conjuntamente con el genoma eucariota de su huésped y tanto el genoma humano como el genoma microbiano han estado sujetos a presiones dietéticas y ambientales.⁷

Los tiempos de generación sustancialmente más cortos de los microorganismos comensales, en relación con los humanos, hacen que el microbioma sea susceptible de cambios evolutivos rápidos en una escala de tiempo mucho más corta y puede sugerir que la adaptación del metagenoma a los cambios en las condiciones

ambientales es más rápida que la del genoma del huésped. En los últimos años, muchas de las enfermedades multifactoriales modernas que muestran una incidencia cada vez mayor se han asociado con una estructura microbiana anormal, denominada disbiosis.

La comunidad microbiana intestinal sana se puede caracterizar en términos de diversidad, estabilidad y resistencia, y resiliencia, que se definen respectivamente como la riqueza del ecosistema, su capacidad de perturbación y su capacidad para volver al estado previo a la perturbación.¹⁰ Una definición común de disbiosis la describe como una alteración compositiva y funcional en la microbiota que es impulsada por un conjunto de factores ambientales y relacionados con el huésped que perturban el ecosistema microbiano que excede su capacidad de resistencia y resiliencia.¹¹

Hay una serie de limitaciones en la definición básica de disbiosis como un estado alterado de la comunidad bacteriana. Primero, la enorme variabilidad interindividual en la composición de la microbiota (que depende tanto de la ubicación geográfica, la edad y los hábitos dietéticos¹² plantea la pregunta acerca de qué es una población de referencia y lleva a que casi cualquier configuración microbiana pueda ser llamada “disbiótica” cuando se la compara con un control particular.

Además, las adaptaciones del microbioma a condiciones ambientales alteradas o cambios en el estado del huésped, que resultan en una composición y función anormales de la comunidad, pueden tener consecuencias beneficiosas, neutrales o perjudiciales.

ORÍGENES DE LA DISBIOSIS

Infección e inflamación: La disbiosis causada por una infección entérica se observó por primera vez en modelos de ratones con infección por *Citrobacter rodentium* y *Salmonella enterica subsp. enterica serovar Typhimurium*, en la que la inflamación comprometió la capacidad de la microbiota de proporcionar resistencia a la colonización contra microorganismos invasores. La inflamación inducida por el sulfato sódico de dextrano o la deficiencia genética de la interleucina-10 (IL10) condujo en ratones a cambios en la comunidad microbiana y favoreció el crecimiento de patógenos entéricos.¹¹ Además de la infección intestinal, el crecimiento de los miembros de la familia Enterobacteriaceae inducido por la inflamación puede promover el desarrollo de cáncer colorrectal y sepsis.¹³

Correspondencia

Ignacio Dei-Cas.

E-mail: ideicas@hotmail.com

Dieta y xenobióticos: La dieta tiene una influencia considerable a corto y largo plazo en la composición de la microbiota intestinal. En ratones alimentados con una dieta baja en fibra, la diversidad microbiana se reduce progresivamente a lo largo de generaciones consecutivas.¹⁴ Del mismo modo, una dieta alta en grasas reduce la diversidad microbiana en ratones.¹⁵ Además del contenido nutricional de los alimentos, los xenobióticos (todo compuesto químico que no forme parte de la composición de los organismos vivos) tienen el potencial de alterar la colonización comensal homeostática. Esto ha sido descrito en el caso de los antibióticos¹⁶ pero también para los edulcorantes artificiales no calóricos¹⁷ y los emulsionantes dietéticos.¹⁸

Genética: Además de los factores ambientales, la genética del huésped participa en la conformación de la composición de la microbiota intestinal. Un estudio en gemelos monocigóticos identificó que múltiples taxones de la microbiota intestinal eran compartidos entre ellos avalando la influencia de la genética del huésped.¹⁹ El locus que codifica el receptor humano de vitamina D, y varios otros loci humanos involucrados en funciones inmunes y metabólicas actuarían como potenciales impulsores del control microbiano a través de la genética del huésped.²⁰

Referencias

- Nakayama J, Watanabe K, Jiang J, et al. Diversity in gut bacterial community of school-age children in Asia. *Scientific Reports*. 2015; 5: 8397.
- Krishnan K, Chen T, Paster BJ. A practical guide to the oral microbiome and its relation to health and disease. *Oral Dis*. 2017; 23: 276-286.
- Ozkan J, Willcox MD. The Ocular Microbiome: Molecular Characterisation of a Unique and Low Microbial Environment. *Curr Eye Res*. 2019; :1-10.
- Gao Z, Perez-Perez GI, Chen Y, Blaser MJ. Quantitation of Major Human Cutaneous Bacterial and Fungal Populations. *J Clin Microbiol*. 2010; 48: 3575-3581.
- Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut*. 2019; 68 (6): 1108-1114.
- Lewis FMT, Bernstein KT, Aral SO. Vaginal Microbiome and Its Relationship to Behavior, Sexual Health, and Sexually Transmitted Diseases. *Obstet Gynecol*. 2017; 129: 643-654.
- Consortium THMP, The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486: 207-214.
- Vangay P, Johnson AJ, Ward TL, et al. US Immigration Westernizes the Human Gut Microbiome. *Cell*. 2018; 175: 962-972.
- Li D, Wang P, Wang P, et al. The gut microbiota: A treasure for human health. *Biotechnol Adv*. 2016; 34: 1210-1224.
- Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012; 489: 220-230.
- Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2017; 17:219-232.
- Senghor B, Sokhna C, Ruimy R, Lagier J-C. Gut microbiota diversity according to dietary habits and geographical provenance. *Hum Microbiome J*. 2018; 7-8:1-9.
- Chen J, Pitmon E, Wang K. Microbiome, inflammation and colorectal cancer. *Sem Immunol*. 2017; 32: 43-53.
- Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*. 2016; 529: 212-215.
- Denou E, Marcinko K, Surette MG, et al. High-intensity exercise training increases the diversity and metabolic capacity of the mouse distal gut microbiota during diet-induced obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016; 310: E982-993.
- Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 2016; 352: 544-545.
- Suez J, Korem T, Zeevi D, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*. 2014; 514: 181-186.
- Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*. 2015; 519: 92-96.
- Das B, Balakrish Nair G. Homeostasis and dysbiosis of the gut microbiome in health and disease. *J Biosci*. 2019; 44 (5): 117.
- Hughes DA, Bacigalupe R, Wang J, et al. Genome-wide associations of human gut microbiome variation and implications for causal inference analyses. *Nat Microbiol*. 2020; 5 (9): 1079-1087.
- Carmody RN, Gerber GK, Luevano JM, et al. Diet Dominates Host Genotype in Shaping the Murine Gut Microbiota. *Cell Host Microbe*. 2015; 17: 72-84.
- Stappenbeck TS, Virgin HW. Accounting for reciprocal host-microbiome interactions in experimental science. *Nature*. 2016; 534: 191-199.
- Paschos GK, FitzGerald GA. Circadian Clocks and Metabolism: Implications for Microbiome and Aging. *Trends Genet*. 2017; 33: 760-769.
- Buffington SA, Di Prisco GV, Auchtung TA, et al. Microbial Reconstitution Reverses Maternal Diet-Induced Social and Synaptic Deficits in Offspring. *Cell*. 2016; 165: 1762-1775.

Sin embargo, el impacto de la dieta excedería a los antecedentes genéticos del huésped.²¹

Transmisión familiar: La colonización intestinal después del nacimiento está determinada por la microbiota materna y en particular, por el tipo de parto (parto vaginal o cesárea). Sin embargo estudios tanto en ratones libres de gérmenes como en neonatos humanos han demostrado que los factores maternos por sí solos no son suficientes para explicar el ensamblaje de la microbiota de un individuo. La transmisión ambiental parece tener una importancia adicional, ya que los microbiomas de los miembros de un hogar en particular son más similares entre sí que a los microbiomas de los miembros de otros hogares. Tanto la transmisión microbiana familiar como la ambiental pueden tener una importancia fenotípica en algunos trastornos al introducir un componente de microbiota transmisible en las enfermedades no infecciosas, pero también pueden provocar una falsa disbiosis.²²

Otras causas: Se han sugerido otros factores como posibles instigadores de disbiosis dentro de los que se incluyen las alteraciones del ritmo circadiano²³, la dieta materna con alto contenido de grasa²⁴ y el embarazo, entre otros.²²

EUMICEL S

KETOCONAZOL 2% + AC. SALICÍLICO 2%

NUEVA GENERACIÓN EN CHAMPÚ LA COMBINACIÓN INTELIGENTE



KETOCONAZOL
RÁPIDA Y EFECTIVA ACCIÓN ANTIMICÓTICA

ÁCIDO SALICÍLICO
POTENTE ACCIÓN QUERATOLÍTICA

COLÁGENO
REPARACIÓN DEL CABELLO DAÑADO

XYLITOL
ACCIÓN ANTIBIOFILM

**CHAMPÚ DE
USO CORPORAL**

INDICACIONES

S Dermatitis Seborreica de Cuero Cabelludo

S Pitiriasis Simple

S Pitiriasis Versicolor

Cassará

Vocación científica. Compromiso social.

Métodos de estudio del microbioma.

Microbiome study methods.

Autores

/ Mascardi María Florencia¹

Fecha de recibido: 31/10/21 / Fecha de aceptado: 02/11/21

INTRODUCCIÓN

El microbioma humano está conformado por diez veces más células y varios órdenes de magnitud más de genes que el propio organismo humano. Si bien inferíamos que tan numerosa abundancia de microorganismos colonizándonos jugaría un rol central en los procesos de salud-enfermedad, el desarrollo tecnológico preexistente no nos permitía dilucidar cuán significativo era su papel, ni cuáles eran los mecanismos que entraban en juego.¹ Actualmente es bien conocida la participación del microbioma en el desarrollo y progresión de enfermedades tales como obesidad², diabetes³, hígado graso asociado a disfunción metabólica^{4,5}, hipertensión⁶, psoriasis^{7,8}, dermatitis atópica⁹, autismo¹⁰ o enfermedad de Parkinson¹¹, entre tantas otras. El creciente avance en este campo de investigación durante las últimas décadas se debe casi enteramente al desarrollo de la secuenciación de alto rendimiento, o de nueva generación (secuenciación NGS, por las siglas en inglés de *Next-Generation Sequencing*), que brindó la capacidad de realizar secuenciaciones de ADN de manera eficiente y costo-efectiva.

Educandonos. 2021; 7 (4): 20-27.

¹ Médica. Becaria doctoral de CONICET.

Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica (IMTIB) CONICET - Instituto Universitario del Hospital Italiano. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

LOS DESAFÍOS

El método: Cuando se comprendió la importancia del estudio del microbioma, nos encontramos con un gran desafío: la vasta mayoría de los microorganismos eran difíciles de estudiar, ya que ello dependía de cultivos en laboratorio, técnica que consume tiempo, detecta un estrecho rango de especies y aporta información de escasa profundidad. La historia dio un giro en los años 70 con el desarrollo de métodos independientes de cultivo, basados en la extracción, secuenciación y análisis del ADN de muestras biológicas.¹² Desde entonces, y gracias al impulso generado a partir del Proyecto Genoma Humano, las técnicas se han ido perfeccionando hasta el punto de permitir cuantificar a todos los miembros de una comunidad microbiana, identificar diferencias entre las especies que la conforman, y conocer sus actividades biomoleculares a nivel individual y poblacional.

El costo: Aunque la secuenciación de ADN existe desde larga data, históricamente ha sido una técnica costosa. Considerando que el estudio del microbioma requiere del análisis de millones de secuencias a la vez, el segundo gran desafío tecnológico fue superar el problema de los costos. No fue sino hasta el año 2005 que el advenimiento de la secuenciación de alto rendimiento convirtió esta tarea en algo económicamente factible¹³ (Fig. 1) (Tabla).

Los datos: Mientras que los métodos de secuenciación de alto rendimiento supieron dar respuesta a los desafíos mencionados, simultáneamente nos presentan un nuevo reto: analizar eficientemente la inmensa cantidad de datos que se obtienen como resultado. Los datos crudos de la secuenciación, llamados **lecturas**, consisten en millones de secuencias cortas que corresponden a las regiones de los genomas de las células presentes en una muestra. La bioinformática es la ciencia que combina los conocimientos de la biología y programación para la gestión de estos datos.¹⁴ La constante evolución de este área y el desarrollo de procesadores de eficiencia creciente nos permiten conocer al microbioma cada vez en más profundidad; pero los largos tiempos requeridos y la falta de un diagrama de trabajo "Gold Standard" para estos análisis demuestran que aún hay mucho que mejorar.

LAS PREGUNTAS

La elección del término *comunidad* para referirse al microbioma no es casual. Esta perspectiva ecológica

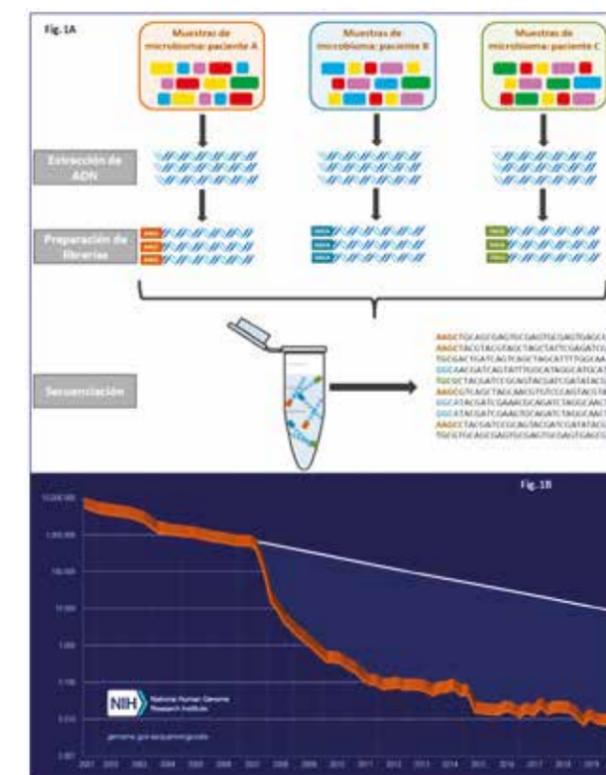


Figura 1. A) Secuenciación de alto rendimiento (secuenciación de nueva generación, o secuenciación NGS). Esta secuenciación permite analizar múltiples muestras y miles de genes simultáneamente en un mismo proceso, mientras que la secuenciación de primera generación (secuenciación de Sanger) sólo puede utilizarse para realizar la lectura de una muestra a la vez.

B) Evolución temporal en los costos de la secuenciación de ADN por megabase de secuencia Imagen tomada de: Wetterstrand, K. (Ago. 2020). *DNA Sequencing Costs: Data Recuperado de: <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/DNA-Sequencing-Costs-Data>*

hace foco en las interacciones dinámicas de los microorganismos entre sí y entre ellos y el huésped, dando visibilidad a patrones mucho más estables y significativos que el análisis de organismos individuales. Es importante detenerse a reflexionar este concepto previo a comprender la metodología y estadística detrás del estudio del microbioma.

Por otro lado, gracias a los recursos tecnológicos aportados por la secuenciación de nueva generación y la Bioinformática, se han desarrollado campos de conocimiento que se subespecializan en el estudio de



Correspondencia

María Florencia Mascardi.

E-mail: mascardi.florencia@gmail.com

distintos niveles moleculares. En conjunto se denominan ciencias ómicas, y al estudiar el microbioma desde la perspectiva ecológica, buscan dar respuesta a las siguientes preguntas:

• ¿Cómo está compuesta la comunidad microbiana?

Los estudios de *diversidad taxonómica* son los que investigan este aspecto.

• ¿Qué actividades y vías metabólicas pueden realizar los miembros de la comunidad microbiana?

La *metagenómica funcional* se encarga de describir qué funciones biológicas ejercen los miembros de una comunidad.

• ¿Qué actividades y vías metabólicas están realizando los miembros de la comunidad microbiana?

La *transcriptómica* se dedica a estudiar la expresión génica, es decir, el ARN.

• ¿Qué proteínas se sintetizan a partir de la actividad de la comunidad microbiana?

La *proteómica* es el campo que estudia y analiza las proteínas y péptidos.

• ¿Qué productos se generan a partir de las vías metabólicas activadas por la comunidad microbiana?

La *metabolómica* representa el campo de estudio que se encarga de identificar y cuantificar los metabolitos presentes en un organismo (aminoácidos, hidratos de carbono, lípidos, ácidos nucleicos, y derivados metabólicos de todos ellos).

Estas preguntas pueden combinarse con distintas variables, como características y hábitos del huésped o paciente, para responder cuestiones como:

• ¿Qué participación tienen las características del microbioma en la salud o enfermedad?

• ¿Cómo inciden las características o hábitos del paciente sobre los microorganismos que lo colonizan?

En última instancia, las ciencias traslacionales que investigan al microbioma buscan identificar potenciales blancos para la intervención terapéutica, y huellas moleculares que permitan realizar diagnósticos y pronósticos de manera costo-efectiva (biomarcadores).¹⁵

Diversidad taxonómica y secuenciación del gen 16S rRNA

La comunidad que conforma al microbioma es, esencialmente, una colección de especies de microorganismos, cada uno con su propio genoma distintivo. Por lo tanto, a partir de la secuenciación de alto rendimiento, podemos asignar una frecuencia absoluta

TABLA. Principales diferencias entre las técnicas de secuenciación de Sanger y de alto rendimiento Tabla adaptada de: Dutta, D. (Nov. 2020). *Does Next Generation Sequencing (NGS) make Sanger Sequencing outdated?* Recuperado de: <https://debprasaddutta.wixsite.com/debprasad/single-post/2018/11/18/does-next-generation-sequencing-ngs-make-sanger-sequencing-outdated>

| Características | Secuenciación de Sanger | Secuenciación de alto rendimiento |
|-----------------------------------|---|--|
| Datos obtenidos | 1 lectura/muestra | Millones de lecturas/muestra |
| Longitud de las lecturas | Larga | Usualmente cortas |
| Costo del proceso | Costo-efectiva para pequeñas cantidades de secuencias | Costo-efectiva para grandes cantidades de secuencias |
| Requiere preparación de librerías | No | Sí |

a cada uno de estos genomas distintivos, o, desde una perspectiva estadísticamente más útil, se puede hablar en términos de la abundancia relativa que representa cada genoma dentro de la comunidad de la muestra.

En un contexto de investigación traslacional, en el que se busca identificar patrones y diferencias en cuanto a la taxonomía del microbioma de distintas muestras, interesa conocer la **diversidad poblacional**. Esta es una medida de la distribución taxonómica dentro de una comunidad, la cual puede plantearse en términos de cuántos taxones distintos hay, o en términos de su distancia filogenética (distancia evolutiva; qué tan similares o distintos son los genomas de los taxones). Al momento de evaluar taxonomía, no resulta práctico obtener la secuencia completa de todos los genomas del microbioma que debemos analizar. Existen genes conocidos como **marcadores**, que son secuencias de ADN específicas que permiten identificar microorganismos al nivel de especie y cepa. Dentro de la variedad marcadores que podrían emplearse para un análisis taxonómico, el más utilizado es el gen de la subunidad 16S del ARN ribosomal (comúnmente referido como 16S rRNA o, simplemente, gen 16S).^{16,17} La subunidad 16S del ARN ribosomal es ubicua en todas las células procariotas, y por lo tanto, la secuenciación del gen que codifica para esta subunidad es especialmente utilizada cuando se busca conocer qué especies de bacterias (y, en menor medida, de arqueas), se encuentran presentes en una muestra. Este gen consta de 9 regiones hipervariables, cada una de ellas flanqueada por ADN altamente conservado. Son las regiones hipervariables las que proporcionarán la información respecto a qué especie o cepa bacteriana corresponde cada genoma.¹⁸ Aunque esta técnica es relativamente

FUSIMED

ÁC. FUSÍDICO • XYLITOL • ÁC. HIALURÓNICO

EL **ANTIBIÓTICO TÓPICO**
DE ELECCIÓN **CON ACCIÓN**
CICATRIZANTE

XYLITOL 7%

Inhibe y destruye el biofilm formado por *S. aureus*.

0hs

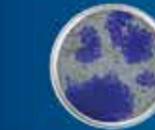


Imagen de formación de Biofilm de *S. aureus* sobre la célula.

24hs

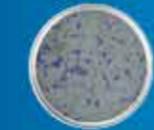


Imagen del Biofilm en medio con xilitol. Incubación: 24hs.

48hs



Imagen del Biofilm en medio con xilitol. Incubación: 48hs.

ESPECÍFICO FRENTE A LOS PRINCIPALES PATÓGENOS DE LA PIEL:

- Staphylococcus aureus.
- Streptococcus spp.
- Corynebacterium spp.

SIN RESISTENCIA BACTERIANA*

- Es activo incluso frente al MRSA.

ALTO PODER CICATRIZANTE

- Único con ácido hialurónico.

*SAP. Febrero 2019;117(1):1-64. Comunicaciones breves. Resistencia emergente a la mupirocina en aislados de Staphylococcus aureus resistente a metilicina en un hospital pediátrico terciario en la Argentina. N. M. Vázquez, et al.



económica y simple, y muy frecuentemente utilizada para describir la población que conforma un microbioma, no debe olvidarse que excluye del análisis a virus y hongos, que a pesar de estar presentes en una proporción mucho menor que las bacterias, existen evidencias crecientes de su impacto en la dinámica del sistema y en los procesos de salud-enfermedad.^{19,20} Algunos marcadores alternativos que se utilizan para estudiar taxonomía de hongos son el gen de la región del espaciador transcritto interno (gen ITS) y el gen codificante para la subunidad 18S del ARN ribosomal.²¹ En cuanto a los virus, aún no se ha identificado un gen ubicuo que pueda hacer las veces de marcador.

Un aspecto importante a tener en cuenta es que, incluso en individuos de la misma especie, puede haber pequeñas diferencias en sus genoma, y por lo tanto, las puede haber en la región variable del gen 16S.²² Más aún, en el proceso de secuenciación existen ciertas chances de que se introduzca algún error en la lectura. Por lo tanto, a la hora de realizar el análisis taxonómico no se puede ser estrictamente conservador y pretender agrupar en la misma especie solamente a aquellos individuos con 100% de identidad. Existe cierto grado de divergencia permitido por consenso, siendo habitualmente 97% el punto de corte en similitud de secuencias.²³ El grupo o *cluster* resultante de la clasificación de genomas asumidos como idénticos se conoce como Unidad Taxonómica Operacional u OTU (por las siglas en inglés de *Operational Taxonomic Unit*).

La gran mayoría de los estudios analizan la diversidad del microbioma desde la clasificación por OTUs (categoría discreta) y la distancia filogenética (variable descriptiva de similitud).

Análisis de la diversidad del microbioma en términos de OTUs

Una vez obtenidas la frecuencia absoluta y abundancia relativa de cada OTU, estas pueden expresarse en histogramas, o pueden utilizarse para los conocidos Análisis de Componentes Principales (PCA) o Análisis de Correlación Canónica (CCA), que permiten identificar correlaciones con otras variables (por ejemplo, con las características clínicas del paciente) y evaluar cuán significativa es la relación de cada OTU con las variables analizadas.²⁴ Los estimadores de diversidad taxonómica basados en OTUs son (Fig. 2):

• **Diversidad alfa** Se utiliza para expresar cuántos tipos diferentes de especies y en qué cantidad

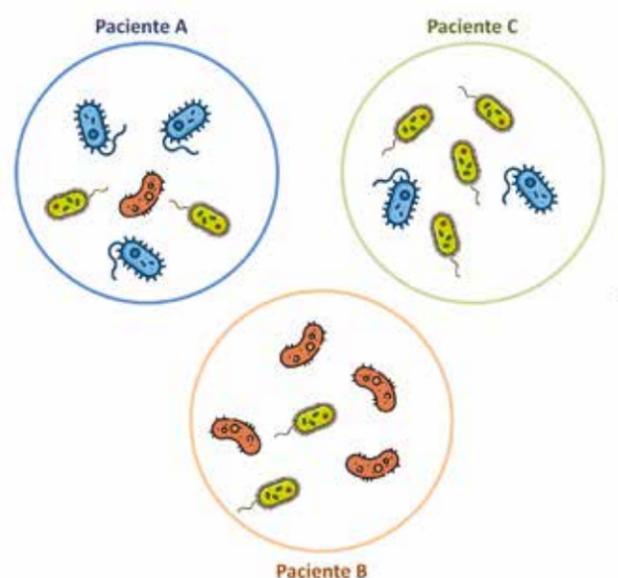


Figura 2. Diversidad alfa y beta La diversidad alfa se calcula para cada una de las muestras. El paciente A es el que mayor diversidad alfa presenta en su microbioma. La diversidad beta representa la similitud entre la composición de las muestras, y su valor es directamente proporcional a la diferencia que haya entre las comunidades contrastadas.

se encuentran presentes en una muestra en particular. Es decir, resume diferencias taxonómicas dentro de la muestra, y mayor diversidad alfa significará mayor variedad en ella.

• **Diversidad beta** Se utiliza como medida de similitud entre muestras, y valores menores de diversidad beta implican menor diferencia entre las comunidades analizadas.

Estos estimadores pueden ser utilizados para describir cualquier tipo de variable categórica.

Análisis de la diversidad del microbioma en términos de filogenia

La estructura de una comunidad también puede ser descrita acorde a su distribución filogenética, la cual además de clasificar taxonómicamente a los microorganismos según sus genomas, considera y expresa qué tan similares o diferentes son. Esto es importante porque genomas como los de las bacterias son muy variables y las regiones utilizadas para identificarlas varían en un continuo (Fig. 3A). La métrica de distancia más utilizada para expresar diversidad a partir de una distribución filogenética es UniFrac.

UniFrac, que deriva de *unique fraction* (fracción única),

es una medida que se obtiene al comparar árboles filogenéticos de muestras de microbioma, identificar las especies que las diferencian (es decir, las que están presentes en una pero no en la otra), e inferir la distancia filogenética entre estas especies (Fig. 3B). Por ejemplo: al comparar el microbioma de los pacientes A, B y C, se observó prevalencia de *Bacteroides fragilis* (familia Bacteroidaceae, orden Bacteroidales) en el paciente A, mientras que el paciente B presenta mayor abundancia de *Bacteroides caccae* (familia Bacteroidaceae, orden Bacteroidales), y en el paciente C predomina *Prevotella copri* (familia Prevotellaceae, orden Bacteroidales). Entonces, la distancia UniFrac entre el microbioma del paciente A y B sería menor que entre los pacientes A y C. Existen distintas variantes de esta métrica, pero las más importantes a conocer son:

• **Distancia UniFrac no ponderada** Permite calcular las diferencias cualitativas entre las muestras analizadas. Se calcula considerando solamente la presencia o ausencia de las especies en el microbioma de una u otra muestra.

• **Distancia UniFrac ponderada** Permite calcular las diferencias cuantitativas entre las muestras, ya que considera los valores de abundancia relativa de los microorganismos de las comunidades.²⁵

Metagenómica funcional y secuenciación shotgun

Como se mencionó anteriormente, el abordaje del estudio del microbioma puede realizarse desde la pregunta “¿Cómo están compuestas estas comunidades?”, para lo cual se utilizan técnicas de

Metagenoma: *meta*-genoma

Así como el genoma es el conjunto de genes de un organismo, utilizamos el término *metagenoma* cuando nos referimos al genoma de muchos organismos en simultáneo.

Al secuenciar el ADN presente en una muestra de microbioma, podríamos obtener, por ejemplo, secuencias de *Staphylococcus aureus*; pero éstas no se corresponden a un microorganismo individual, sino que representan a un conjunto de bacterias del mismo género y especie presentes en la muestra.

secuenciación de un gen marcador; pero también se puede plantear desde “¿Qué funciones tienen los microorganismos de estas comunidades?”. Este último tipo de enfoque, más complejo que el anterior, se vale de otro tipo de secuenciación de alto rendimiento, conocida como secuenciación del metagenoma completo o **secuenciación shotgun** (secuenciación WMS por *whole-metagenome shotgun sequencing*). Estas técnicas

pueden generar decenas de millones de lecturas de todos los metagenomas presentes en las muestras de microbioma que se analizan en simultáneo. Como toda secuenciación NGS, dichas lecturas corresponden a pequeños fragmentos de ADN, que luego son contrastadas contra una base de datos con genomas de referencia para identificar a qué gen corresponden y de qué microorganismo provienen (proceso de mapeo). Al hacer este mapeo con una base de datos que contenga genomas completos, podrían ensamblarse las lecturas obtenidas (proceso de ensamblado) y entonces obtenerse metagenomas completos. De todas formas, el ensamblado de genomas completos exige de recursos computacionales y humanos muy avanzados, por lo que hoy en día es posible lograrlo en un número limitado de circunstancias.²⁶

Al obtenerse lecturas de todos los genes de una muestra, no sólo se puede identificar “quién está ahí” sino que también es posible saber “qué pueden hacer” los microorganismos presentes. Por supuesto, esto es un proceso relativamente sencillo cuando se dispone de información de todos los genes en una base de datos, pero se convierte en una tarea ampliamente más difícil cuando se desconoce la función de los genes identificados o se carece de base de datos completas y curadas. Es por eso que, al día de hoy, estudiar el genoma fúngico (micobioma) o viral (viroma) presente en una muestra del microbioma constituye un desafío mucho más grande que el estudio de genoma humano o bacteriano, para los cuales se dispone de bases de datos mucho más completas.

Como la secuenciación *shotgun* no inicia las lecturas desde sitios específicos sino azarosos, los fragmentos de *reads* crudas que se obtienen pueden corresponder a porciones de genes adyacentes o sólo a una fracción de un gen. Por lo tanto, para lograr analizarlos, es necesario ensamblar los fragmentos consolidando **contigs** (deriva de contiguos; son el resultado del ordenamiento de las lecturas crudas en relación al genoma usado como referencia). (Fig. 4)

La secuenciación de todo el ADN presente en el microbioma permite saber qué genes se encuentran allí, pero ello no implica que esos genes sean transcripcionalmente activos, es decir que no necesariamente se están expresando. Siguiendo el

Fig. 3A

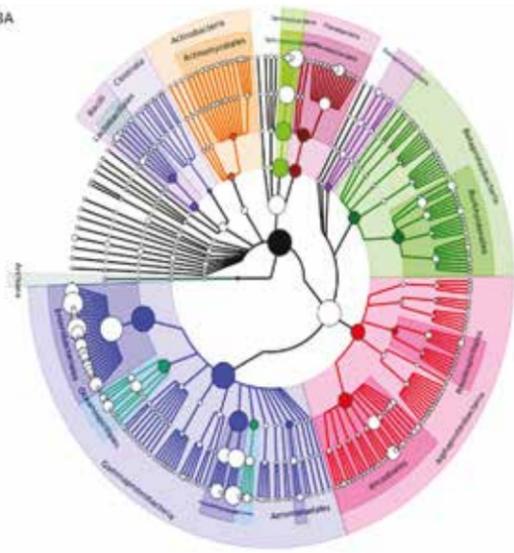


Fig. 3B

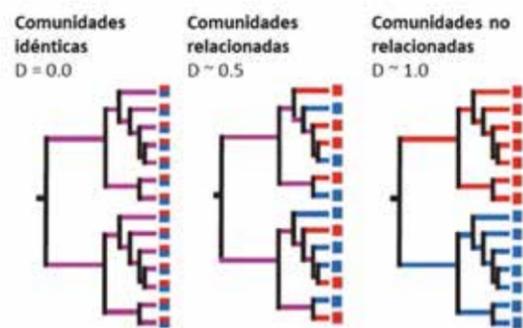


Figura 3. A) Árbol filogenético En el área de la microbiología molecular, un árbol filogenético representa, a través de sus nodos, taxones de distintos niveles (reino, phylum, clase, orden, familia, género, especie, cepa). Sus ramificaciones, por otro lado, expresan cómo divergen y se relacionan según sus características genómicas. Imagen tomada de: Joynson R, Pritchard L, Osemwexha E, Ferry N. Metagenomic Analysis of the Gut Microbiome of the Common Black Slug *Arion ater* in Search of Novel Lignocellulose Degrading Enzymes. *Front Microbiol.* 2017 Nov 8;8:2181. doi: 10.3389/fmicb.2017.02181. PMID: 29167663; PMCID: PMC5682323.

B) Distancia UniFrac Esta medida expresa la proporción de la longitud de la rama del árbol filogenético que es exclusiva de cada muestra. Cuando las comunidades de los microbiomas que se comparan son iguales, la distancia D es igual a 0. Por el contrario, cuando las especies de estos microbiomas son distintas y no existe relación filogenética entre ellas, $D = 1$. Cuando se comparan los mismos tipos de muestras de microbioma en distintos pacientes, habitualmente presentan cierta relación filogenética ($0 < D < 1$), ya sea a nivel de género o phylum, y divergen a nivel de especie o cepa.

mismo pensamiento, hablar de que un microorganismo está presente en una muestra no tiene la misma implicancia que hablar en términos de que ese microorganismo está más o menos activo en el paciente. Si pensamos en la idea de metagenómica funcional, resulta mucho más útil conocer qué actividades efectivamente están llevando a cabo los microorganismos de la comunidad analizada. Por lo tanto, con este fin se implementa la secuenciación del ARN, denominada **RNA-seq**, y el resultado de este tipo de técnica da lugar al metatranscriptoma de la muestra (es decir, la totalidad de secuencias de ARN presentes). Debido a que las técnicas de secuenciación son dirigidas a la lectura de ADN, la RNA-seq implica un paso previo, que es la síntesis de ADNc (ADN copia; resultado de la transcripción inversa de ARN a ADN).

Análisis de enriquecimiento

Habitualmente, los genes o contigs son agrupados por homología funcional, eliminando la variable de qué especie los lleva o expresa, conformando grupos de genes ortólogos. Luego de esta reagrupación, es posible hacer un análisis de enriquecimiento, esto es, realizar su identificación mediante descriptores funcionales, los cuales se expresan mediante códigos específicos según la base de datos que se emplee. Algunos de los descriptores funcionales más utilizados son los de la base de datos KEGG (clasifica acorde a las vías metabólicas que representan los genes)²⁷ y Gene Ontology (agrupa a los genes o transcritos de acuerdo a las características del producto que codifican, ya sea un componente celular, o un mediador de procesos biológicos o sus funciones moleculares).²⁸

Finalmente, al igual que se explicó para la clasificación taxonómica, los resultados obtenidos de la clasificación

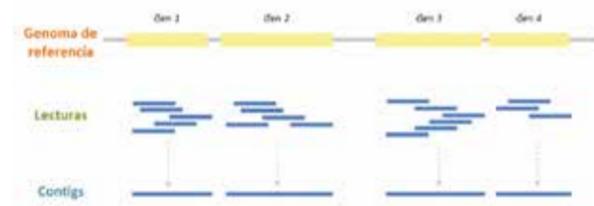


Figura 4. Ensamblado de los contigs Imagen adaptada de: Formenti, G., Oliver, F. An introduction to genome assembly. Recuperado de: <https://rockefelleruniversity.github.io/GenomeAssembly/presentations/slides/Session1.html#2>

funcional pueden utilizarse para realizar análisis multivariados que incluyan, por ejemplo, características de los grupos de pacientes de los que provienen las muestras de microbioma. Así, podrían identificarse biomarcadores o blancos terapéuticos al determinar las consecuencias fenotípicas de la composición de una comunidad y su actividad biomolecular.^{29,30}

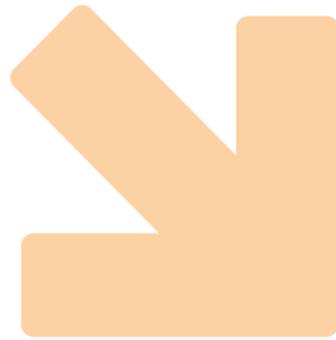
COMENTARIOS

Sin lugar a dudas, los millones de microorganismos que nos colonizan y los kilos de productos metabólicos que

producen, al igual que el alimento que ingerimos, tienen una gran repercusión sobre nuestra salud. Son cada día más las patologías que se vinculan con microbiomas característicos. Aunque la complejidad de interacciones que participan en estos procesos aún es un obstáculo para el desarrollo de intervenciones terapéuticas, nos encontramos cada vez más cerca de poder dar este tipo de respuestas. Se espera que la integración de los datos aportados por todas las ciencias ómicas en conjunto nos permitan comprender mejor las implicancias que este "órgano perdido"³¹, el microbioma, tiene sobre nosotros.

Referencias

- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010; 464: 59-65.
- Ley RE. Obesity and the human microbiome. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010; 26 (1): 5-11.
- Larsen N, Vogensen FK, Van den Berg FW, Nielsen DS, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One.* 2010;5 (2): e9085.
- Mokhtari Z, Gibson DL, Hekmatdoost A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, the Gut Microbiome, and Diet. *Adv Nutr.* 2017; 8 (2): 240-252.
- Mazzini FN, Cook F, Gounarides J, Marciano S, et al. Plasma and stool metabolomics to identify microbiota derived-biomarkers of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: effect of PNPLA3 genotype. *Metabolomics.* 2021; 17 (7): 58.
- Jose PA, Raj D. Gut microbiota in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015; 24 (5): 403-409.
- Gulas E, Wysiadecki G, Strzelecki D, Gawlik-Kotelnicka O, et al. Can microbiology affect psychiatry? A link between gut microbiota and psychiatric disorders. *Psychiatr Pol.* 2018; 52: 1023-1039.
- Dei-Cas I, Giliberto F, Luce L, et al. Metagenomic analysis of gut microbiota in non-treated plaque psoriasis patients stratified by disease severity: development of a new Psoriasis-Microbiome Index. *Sci Rep.* 2020; 10: 12754.
- Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012; 22: 850-859.
- Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell.* 2013; 155 (7): 1451-1463.
- Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, Koskinen K, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord.* 2015; 30 (3): 350-358.
- Sanger F, Coulson AR. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol.* 1975; 94: 441-448.
- Birney E, Stamatoyannopoulos JA, Dutta A, Guigo R, et al. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature.* 2007; 447: 799-816.
- Bayat A. Science, medicine, and the future: Bioinformatics. *BMJ.* 2002; 324 (7344): 1018-1022.
- Weinstock GM. Genomic approaches to studying the human microbiota. *Nature.* 2012; 489 (7415): 250-256.
- Lane DJ, Pace B, Olsen GJ, Stahl DA, et al. Rapid determination of 16S ribosomal RNA sequences for phylogenetic analyses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985; 82: 6955-6959.
- Tringe SG, Hugenholtz P. A renaissance for the pioneering 16S rRNA gene. *Curr Opin Microbiol.* 2008; 11: 442-446.
- Neefs JM, Van de Peer Y, De Rijk P, Chapelle S, et al. Compilation of small ribosomal subunit RNA structures. *Nucleic Acids Res.* 1993; 21: 3025-3049.
- Beller L, Matthijnssens J. What is (not) known about the dynamics of the human gut virome in health and disease. *Curr Opin Virol.* 2019; 37: 52-57.
- Tiew PY, Mac Aogain M, Ali NABM, et al. The Mycobiome in Health and Disease: Emerging Concepts, Methodologies and Challenges. *Mycopathologia.* 2020; 185, 207-231.
- Findley K, Oh J, Yang J, Conlan S, et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature.* 2013; 498: 367-370.
- Achtman M, Wagner M. Microbial diversity and the genetic nature of microbial species. *Nat Rev Microbiol.* 2008; 6: 431-440.
- Schloss PD. The effects of alignment quality, distance calculation method, sequence filtering, and region on the analysis of 16S rRNA gene-based studies. *PLoS Comput Biol.* 2010; 6: e1000844.
- Hamady M, Knight R. Microbial community profiling for human microbiome projects: Tools, techniques, and challenges. *Genome Res.* 2009; 19: 1141-1152.
- Wong RG, Wu JR, Gloor GB. Expanding the UniFrac Toolbox. *PLoS One.* 2016; 11 (9): e0161196.
- Tyson GW, Chapman J, Hugenholtz P, Allen EE, et al. Community structure and metabolism through reconstruction of microbial genomes from the environment. *Nature.* 2004; 428: 37-43.
- Kanehisa M, Goto S, Furumichi M, Tanabe M, et al. KEGG for representation and analysis of molecular networks involving diseases and drugs. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38: D355-360.
- Ashburner M, Ball CA, Blake JA, Botstein D, et al. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium. *Nat Genet.* 2000; 25: 25-29.
- Ghosh D, Poisson LM. "Omics" data and levels of evidence for biomarker discovery. *Genomics.* 2009; 93: 13-16.
- Tepper N, Shlomi T. Predicting metabolic engineering knockout strategies for chemical production: accounting for competing pathways. *Bioinformatics.* 2010; 26: 536-543.
- O'Hara AM, Shanahan, F. (2006). The gut flora as a forgotten organ. *EMBO reports.* 2006; 7 (7), 688-693.



Autores
/ Farinati Alicia¹

Microbioma compartimentalizado: relaciones y ejes importantes: intestinal, cutáneo, vaginal.

Compartmentalized microbiome: important relationships and axes: intestinal, cutaneous, vaginal.

Fecha de recibido: 31/10/21 / Fecha de aceptado: 02/11/21

Cuando se investiga acerca del microbioma aparecen numerosos cuadros, gráficos, figuras, que tratan de demostrar o explicar cuáles son los microorganismos que componen los diversos sectores del organismo colonizados. Un ejemplo es el de la figura 1 que representa los diferentes compartimentos del cuerpo humano y los múltiples microorganismos que se encuentran en ellos. (Figs. 1 y 2) Nos comportamos como holobiontes, ya que somos un complejo de células humanas, eubacterias, arqueas, virus, hongos, integrados e interactuando permanentemente. De la cooperación que se establece nace la fortaleza entre todos los sectores, como también las debilidades pues cada uno afecta al otro de diferentes maneras. ¿Cuál es el verdadero significado de estas divisiones y de las relaciones entre ellos? Ya fue explicado el concepto de microbioma y microbiota. Ahora analicemos la relación que existe entre las diferentes microbiotas, cómo se producen, que importancia tienen y la influencia que ejercen una sobre otra. Es lo que se denomina ejes. Antes de pasar a los ejes expliquemos los conceptos más relevantes sobre diferentes microbiomas.

Educandonos. 2021; 7 (4): 28-36.

¹ Profesora Emérita Titular de Microbiología Clínica y Parasitología.

Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Salvador, CABA, Argentina.

Correspondencia

Alicia Farinati.
E-mail: farinati.alicia@usal.edu.ar

MICROBIOMA ORAL

En contraste con los estudios numerosos sobre la microbiota oral, la estructura de dicha comunidad, incluyendo levaduras y Archeas, ha sido sólo recientemente examinado. Hay muchos procesos locales y sistémicos vinculados a la microbiota oral: formación de la placa dentaria y desarrollo de caries, asociación con el cáncer oral, enfermedades cardiovasculares, neumonías, nacimiento de pretérmino y diabetes. Es en esta zona del organismo, conjuntamente con el tracto intestinal, en la que se han estudiado exhaustivamente las interacciones de los microorganismos. (Fig. 3) La cavidad bucal puede servir de reservorio de patógenos intestinales potenciales que pueden exacerbar una enfermedad intestinal.

MICROBIOMA RESPIRATORIO

S. pneumoniae, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* y *Staphylococcus aureus* junto a una microbiota importante de microorganismos anaerobios, colonizan habitualmente de forma asintomática la nasofaringe de los niños pequeños. Los antibióticos y las vacunas pueden modificar la microbiota al eliminar ciertas bacterias que forman precisamente parte de la misma. Estos organismos están en una relación compleja pero equilibrada entre sí y, por lo tanto, la manipulación de uno puede desencadenar efectos en los otros componentes. No debemos olvidar la interacción de las especies, ya que la supervivencia de uno puede incidir en la desaparición o incrementar la de otro. Además, los factores del hospedero parecen influir en el resultado de esta competencia o interrelación. Hay numerosos ejemplos de las interrelaciones de los microorganismos. Uno de ellos y relacionado con los integrantes de la microbiota respiratoria, es la de la actividad del sobrenadante de un cultivo de *S.pneumoniae* que inhibe el crecimiento de *H.influenzae* "in vitro", mientras que el sobrenadante de cultivo de *H. influenzae* no tiene ningún efecto sobre el crecimiento de *S.pneumoniae*. Este efecto selectivo parece estar causado por la producción de peróxido de hidrógeno por *S. pneumoniae* en condiciones de crecimiento aeróbico. En iguales condiciones, *S. pneumoniae* secreta una neuraminidasa que desialila (retira el ácido siálico) el lipopolisacárido de la pared celular de *H. influenzae*. Esta desialilación probablemente aumenta el efecto bactericida de dicho factor sobre *H. influenzae*. Es importante tener en cuenta la influencia de las infecciones virales ya que provocan alteraciones

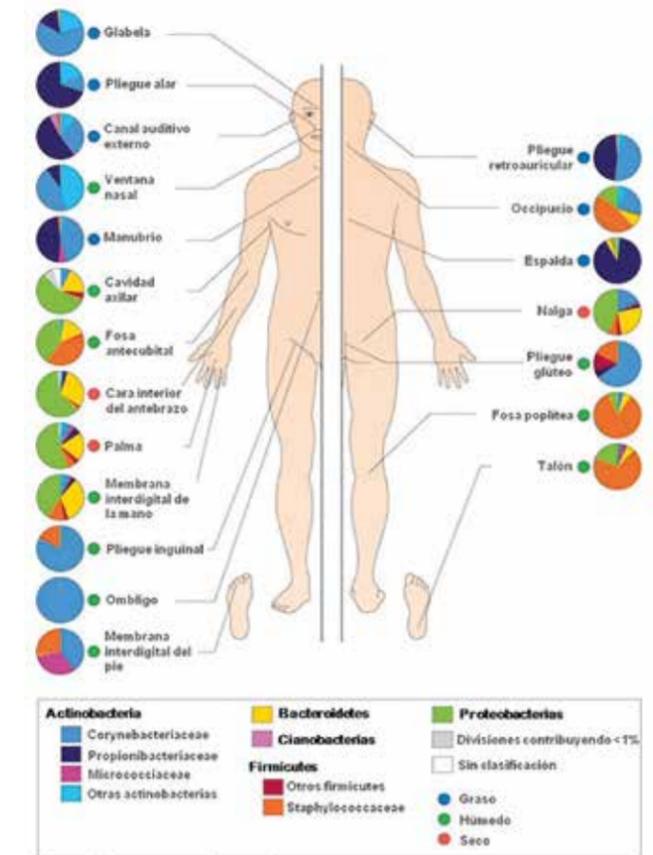


Imagen (www.compa-ciencia.org)

Figura 1. Regiones del cuerpo humano y las diferentes microbiotas

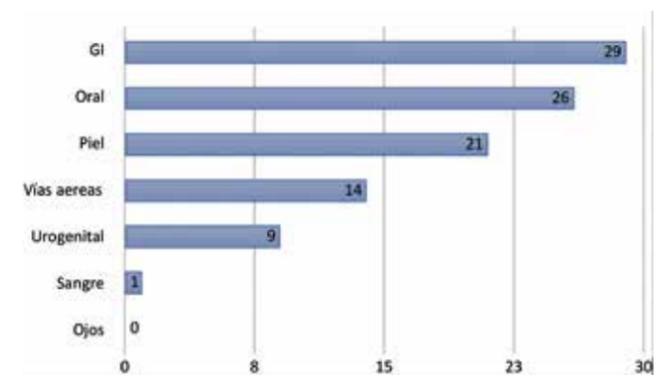


Figura 2. Participación en % de las diferentes microbiotas en el microbioma humano

en el tejido respiratorio. *H.influenza no tipificable* (HINT) y *S.pneumoniae* se recuperan con más frecuencia de pacientes con infecciones virales que de los que no las tienen, lo que sugiere un vínculo entre la infección viral y la colonización bacteriana postulada desde hace tiempo.

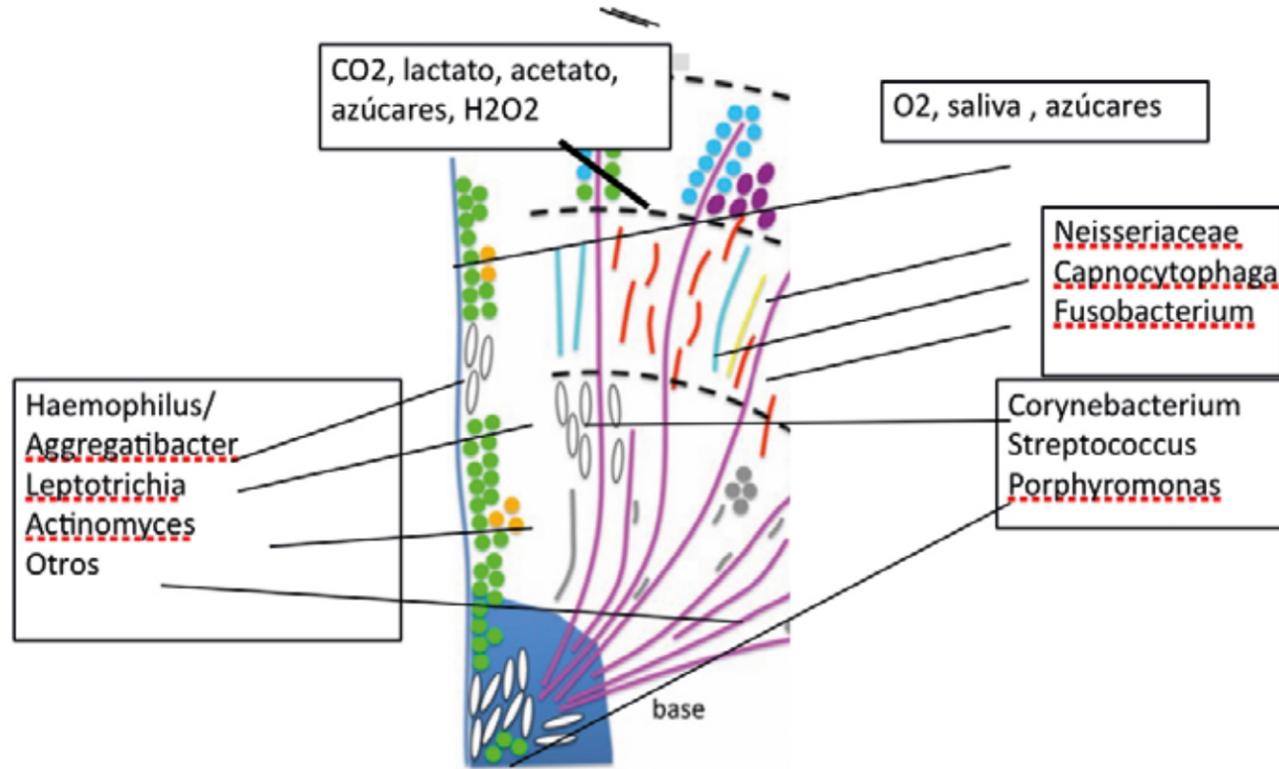


Figura 3. Distribución de microorganismos en la zona oral

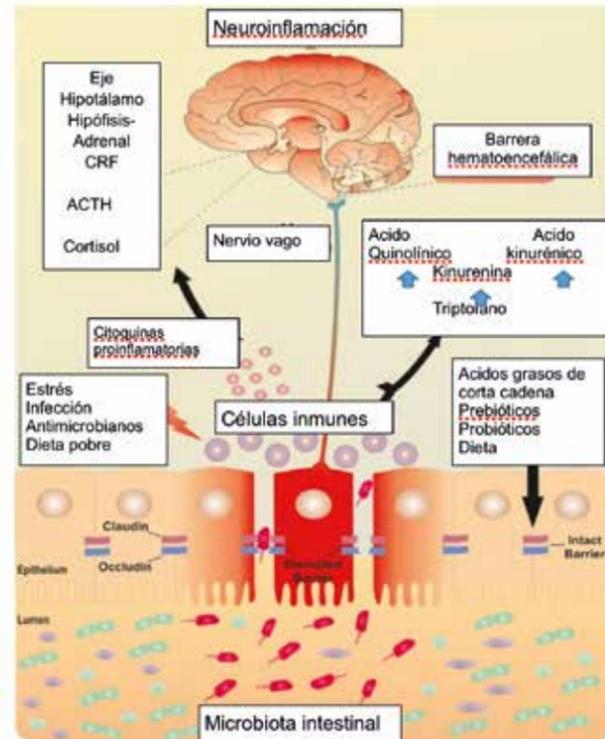


Figura 4. Eje intestino-cerebro

También *M. catarrhalis* es un patógeno importante tanto en niños como en adultos. Existe variabilidad en la epidemiología entre sitios geográficos. En nuestro medio quizás es menos relevante y su hallazgo en las patologías infecciosas del aparato respiratorio superior esta bastante por debajo de los reportados en otros países. Es posible que la baja recuperación obedezca a un reservorio en el tejido linfoideo y penetración intracelular ya que la la inmunidad a largo plazo sugiere que la colonización por *Moraxella catarrhalis* es más frecuente de lo que determina el cultivo de rutina.

MICROBIOMA INTESTINAL

Uno de los hábitats con mayor diversidad de microorganismos es el tracto gastrointestinal, por características tales como las condiciones estables de temperatura, osmolaridad y suministro de alimentos. La microbiota intestinal mantiene la homeostasis en el tracto gastrointestinal y la alteración de este equilibrio da como resultado infección e inflamación. Tal es el caso del estómago: a esta altura, el tracto digestivo tiene

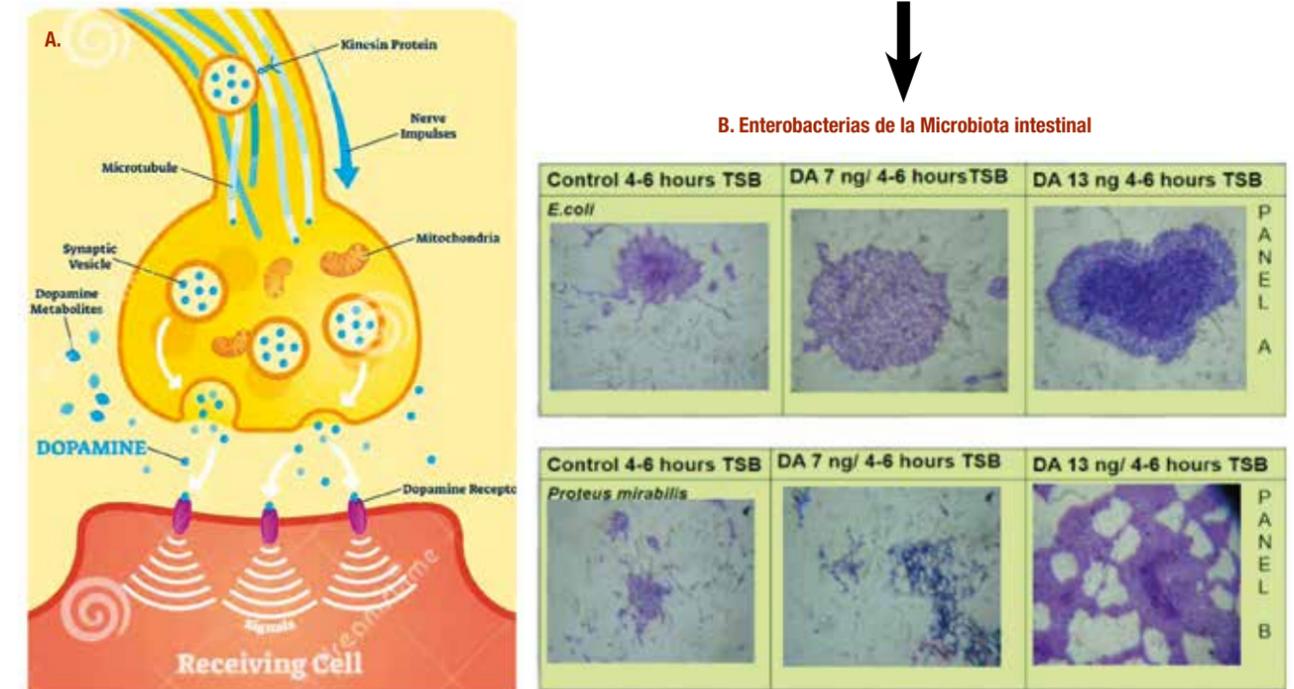


Figura 5. A-Actividad de la dopamina endógena sobre las células B. Enterobacterias *E. coli*, panel A; *Proteus mirabilis*, panel B bajo la influencia de dopamina exógena (DA)

un pH 2 (muy ácido), en el que no todas las especies de microorganismos pueden sobrevivir y prosperar. No obstante, en este nicho pueden desarrollarse las especies aerobias y resistentes a la acidez, como *Helicobacter pylori*, bacteria relacionada con gastritis, úlceras y hasta tumores. El intestino delgado tiene un pH 4 (ácido) y poco oxígeno, por lo que ahí se encuentran especies aerotolerantes. Aquí se presentan principalmente bacterias de los géneros *Streptococcus* y *Lactobacillus*. El colon humano tiene un pH 7 o mayor, es estéril al nacer, y la inoculación microbiana ocurre durante el parto.¹

Generalmente, los primeros colonizadores son anaerobios facultativos, enterococos y enterobacterias, seguidos de anaerobios obligados. La microbiota es diversa y favorecida por el pH. En términos de las poblaciones planctónicas y luminales, las especies numéricamente dominantes en esta microbiota adulta compleja son anaerobios no formadores de esporas pertenecientes a los géneros *Bacteroides*, *Eubacterium* y *Bifidobacterium*. Las especies bacterianas que podemos encontrar aquí son *Faecalibacterium*, *Escherichia* y *Lactobacillus* tanto aerobios como anaerobios, de relevancia clínica por su relación con enfermedades y

con su tratamiento. En menor medida, también están presentes los cocos grampositivos anaeróbicos y clostridios.² Estas bacterias, y muchas más, constituyen un ecosistema microbiano en la magnitud de 10¹³ UFC. La comunidad microbiana intestinal representa una de las fuentes más importante de diversidad metabólica y genética. Podemos encontrar tres modelos de simbiosis microbiana-huésped: Competición, Combinación, Cooperación.

Aparte de la simbiosis microorganismo-huésped debemos mencionar la simbiosis microorganismo-microorganismo para lograr el metabolismo de ciertos compuestos. Las bacterias del tracto digestivo requieren carbohidratos como nitrógeno para crecer en forma óptima. Para permitir la obtención máxima las bacterias podrían funcionar sincrónicamente. Esto ha sido bien estudiado en relación con las bacterias celulolíticas en rumiantes. Recordemos que la microbiota intestinal es la más afectada posiblemente con el uso de antimicrobianos que se eliminan por vía digestiva sin metabolizarse. La presión de selección es notable y los microorganismos resistentes seleccionados se diseminan luego al ambiente. Desde el estómago hasta el colon, el tracto gastrointestinal está cubierto con una capa de moco que

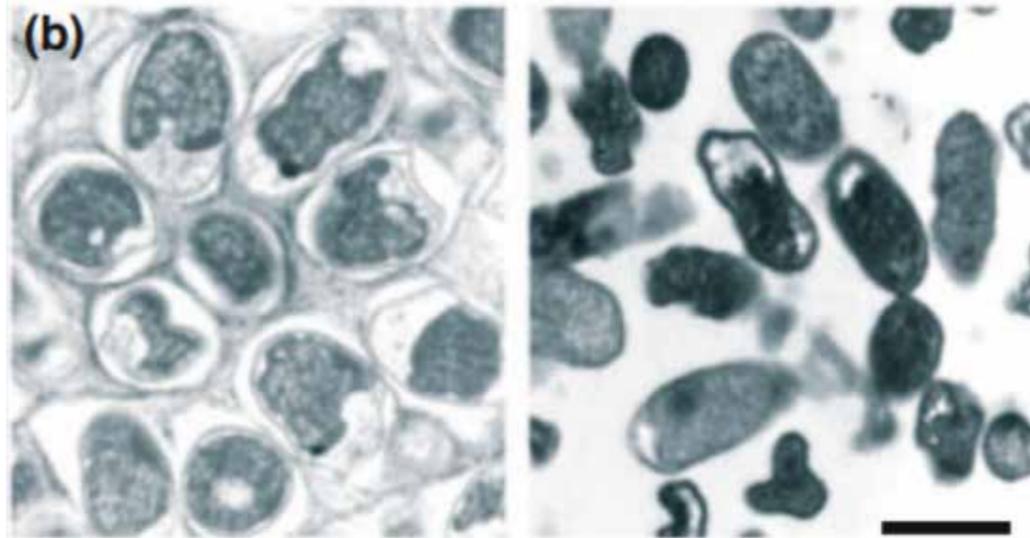


Figura 6. BP de *S.typhimurium* (b) y el control donde la BP está ausente (microscopía electrónica¹⁰. Heinrich Lunsdorf).

forma una interfaz entre el huésped y la luz intestinal.³ De hecho, este moco, adherido a la superficie de las células epiteliales, forma un gel protector de tal manera que, en la situación saludable normal, las células huésped nunca están expuestas directamente al contenido luminal. Esta capa continua varía en grosor mostrando un aumento general desde el colon derecho hasta el recto. De hecho, el grosor del moco varía de 48 a 273 μm . Además de su función protectora generalmente aceptada, esta capa también actúa como lubricante para el tránsito del contenido luminal a lo largo del tracto digestivo. También es interesante destacar que este mucus y posiblemente el exopolímero de las BP permita el atrapamiento de los bacteriófagos. Esta hipótesis denominada BAM (bacteriophage adhering to mucus) sugiere un único componente del sistema inmune animal gobernado por una interacción mutualista entre diferentes reinos. Los anaerobios predominantes que se encuentran asociados con el tejido mucoso son *Bacteroides* y *Fusobacterium spp.* De hecho, se ha descubierto que las fusobacterias tienen una función de "puente" dentro de las BP, formando puentes de cohesión entre colonizadores tempranos y colonizadores tardíos y, por lo tanto, contribuyen al establecimiento y acumulación de BP³.

Grupos bacterianos asociados con el ambiente luminal y mucoso del colon humano.

- Bacterias luminales / planctónicas: *Bacteroides* - *Eubacterium*- *Bifidobacterium* - *Lactobacillus* - cocos grampositivos - *Clostridium*

- Bacterias asociadas a la mucosa / BP: *Bacteroides*- *Fusobacterium* - *Espiroquetas* - *Escherichia coli* - *Helicobacter* - *Bifidobacterium*- Cocos gram positivos. Parece probable que ciertas bacterias tengan una ventaja competitiva al colonizar la capa mucosa. Por ejemplo, las espiroquetas tienen una estructura única que da como resultado una motilidad que les permite nadar en medios altamente viscosos como es el mucus protector. Por lo tanto, estas bacterias pueden penetrar con éxito el moco del colon y residir en él. En el intestino, *L. reuteri* produce abundante formación de BP en presencia de lactosa, galactosa y glucosa. Sin embargo, un aumento gradual en la concentración de azúcar provoca una disminución significativa en su formación. Además, las condiciones relacionadas con el entorno gastrointestinal, como el bajo pH, la presencia de bilis y mucinas, modulan la producción de BP, como ya explicamos sobre la importancia de estos factores. Un nuevo estudio⁴ de Hold G y Allen-Vercoe E que proporciona información mecanicista sobre el potencial carcinogénico de las BP microbianas de la mucosa del colon humano, confirmando que tanto la composición como la organización de la microbiota, junto con la respuesta inflamatoria del huésped, son factores que contribuyen a crear la "tormenta perfecta" en términos de carcinogénesis colorrectal. La capa mucosa también actúa como fuente de nutrientes para las bacterias intestinales. Las bacterias luminales están mejor equipadas para fermentar los sustratos dietéticos exógenos de cadena más corta que los que

poseen cadena larga. Los microorganismos que se extienden en el límite entre el huésped y la luz pueden desempeñar un papel fundamental en el estado de salud de un individuo. De hecho, existe un estado de mutualismo entre las bacterias que residen en esta capa de moco y los colonocitos del huésped. Ya comentamos el rol que desempeñan microorganismos que no están habitualmente colonizando la mucosa colónica y provenientes de la zona orofaríngea, como *K.pneumoniae*, que provocan una respuesta TH1 importante al colonizar el colon proximal.

¿Se puede hablar de especificidad de colonización?

El grupo de *Clostridiales* contribuye a la resistencia a la colonización de patógenos y protege a los ratones recién nacidos de la infección.⁵ En ratones gnotobióticos, la restricción de fibra dietética disminuye el suministro de nutrientes al colon, promueve el crecimiento de *Akkermansia muciniphila* que degrada la mucina

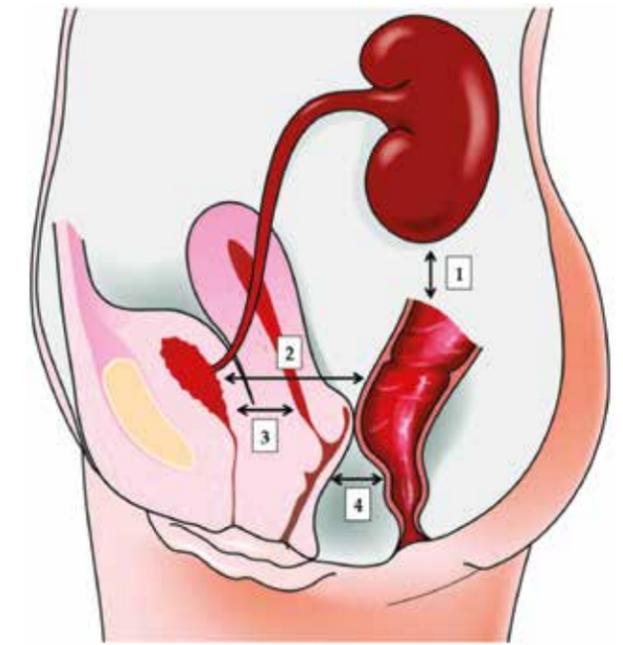


Figura 7. Eje intestino-vagina-aparato urinario.

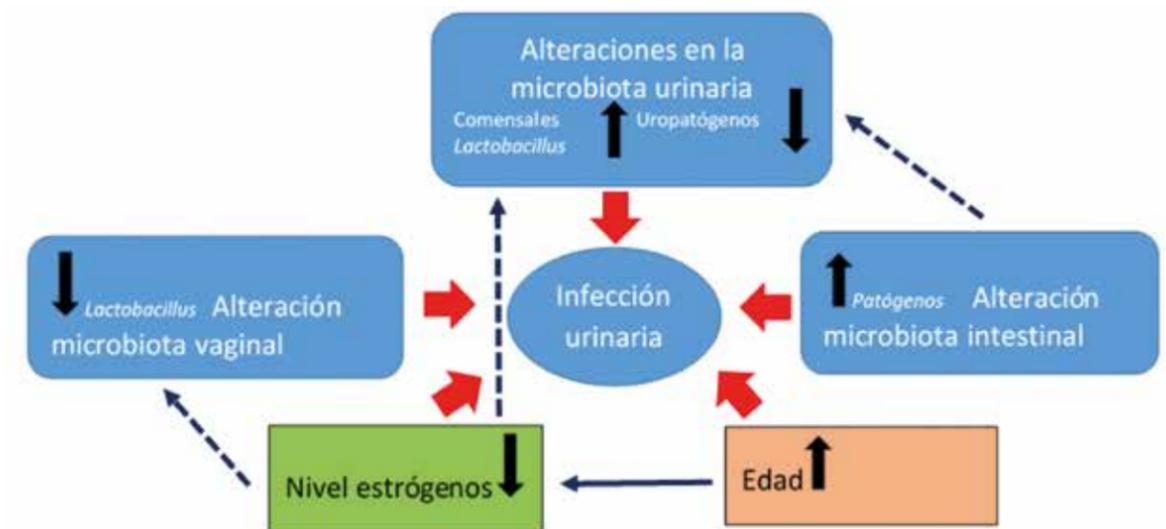


Figura 8. Interacciones entre microbiota intestinal, vaginal e infecciones urinarias.

(Modificado de Perez-Carrasco y cols. *Microbiome:Ying and Yang of the Urinary Tract Front Cell.Infect.Microbiol*, 2021 <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.617002>)¹¹

y reduce el grosor de la barrera mucosa colónica, lo que facilita acceso e infección por *Citrobacter rodentium*.⁶ Es interesante destacar que algunos estudios observacionales resaltan el valor de algunos probióticos y su influencia en el microbioma de recién nacidos prematuros. Tal es el caso de algunas especies de *Bifidobacterium*, entre otros *B.bifidum*, que puede persistir y modular la microbiota intestinal con buena

persistencia en el intestino. Las preguntas son: ¿cómo persiste? ¿Lo hace como BP? Es probable que sea así y entonces la investigación de probióticos tendría que orientarse en cuál o cuáles especies son las que forman BP rotundas ya que de esta manera les facilitaría la permanencia. Esto no sólo es importante para los probióticos intestinales sino para otros que se postulan como reguladores de la microbiota de otras regiones

del organismo. Existe casi una interdependencia de la microbiota intestinal con la obesidad mórbida, la diabetes tipo 2 y otros trastornos metabólicos. Hay factores de esta microbiota, como de su metabolismo, que influyen en procesos neurológicos. Veremos en el capítulo 10, la importancia que tienen las enterohormonas y otras moléculas como la dopamina en la regulación de esta microbiota, además de la importancia que pueden tener los factores exógenos, sean los antimicrobianos, dieta, probióticos y prebióticos.

MICROBIOMA VAGINAL

Aunque normalmente se asocian las BPs con procesos infecciosos, es necesario señalar que pueden tener también papel protector, tal como vimos que ocurre en el intestino. La microbiota vaginal depende en gran medida de la producción de estrógenos y la acumulación de glucógeno en las capas superiores del epitelio vaginal estratificado. Los lactobacilos, además de condicionar el nivel de ácido láctico, disminuyen el pH vaginal, producen bacteriocinas (compuestos antimicrobianos), que les permite competir con otros integrantes de la microbiota vaginal y previenen de esa manera la colonización por microorganismos patógenos. Los análisis moleculares de alto rendimiento permiten una caracterización más profunda y precisa de la microbiota vaginal y una visión del papel de especies o clados específicos en el riesgo de enfermedad. Hay cinco tipos principales de microbiota vaginal, denominados “tipos de estado comunitario” o tipos de comunidad lactobacilar (CST). (Cuatro de estos CST están dominados por *Lactobacillus crispatus* (CST I), *L. gasseri* (CST II), *L. iners* (CST III) o *L. jensenii* (CST V). Además, CST IV no contiene una especie significativa de *Lactobacillus*, sino que comprende una mezcla polimicrobiana de anaerobios estrictos y facultativos que incluyen especies de los géneros *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Prevotella* y otros del orden Clostridiales. Después de haber analizado brevemente las diferentes microbiotas veamos cómo interactúan a través de los denominados ejes.

EJE INTESTINO-CEREBRO

Los ejes son las conexiones que se establecen a partir generalmente de productos metabólicos que producen los microorganismos presentes en una determinada región y que influyen sobre aspectos fisiológicos y/o patológicos de otras zonas alejadas.

(Fig. 4) El intestino, al ser la zona del organismo más densamente poblada es el que se destaca en este tipo de comportamiento como influyente. Los factores que influyen en la microbiota intestinal son múltiples. Podemos mencionar el tipo de nacimiento, si hubo o no amamantamiento, el medio en que se desarrolla el niño, la edad gestacional materna, la genética, la exposición a infecciones y el uso de antimicrobianos. Las variaciones de esta microbiota influyen positiva o negativamente en la función cerebral.⁷ Los microorganismos pueden producir neurotransmisores, hormonas y otras moléculas que son aprovechados por las células, es decir que actúan como verdaderos órganos. Esto posiblemente se acentúe cuando están formando biopelículas (BP). Podemos citar algunos ejemplos: especies del género *Bacillus* (*Bacillus spp*) producen oxitocina (hormona relacionada con comportamiento social), serotonina (felicidad), GABA (atención), entre otras. Hay otros microorganismos, levaduras del género *Candida*, que son importantes en personas con trastornos alimenticios. En algunos casos de producción disminuída de neurotransmisores como dopamina, serotonina y GABA se logra aumentar la presencia de los mismos mediante el uso de alimentos y medicina psicobiótica.⁸ Es interesante mencionar el efecto de la dopamina. La dopamina endógena propia es recibida por las células. En el intestino la dopamina también tiene otros receptores: bacterias. *Escherichia coli* tiene receptores dopaminérgicos y de esta manera influye en el comportamiento bacteriano también. Hemos demostrado que la misma *in vitro* es capaz de fomentar la formación de BP. También demostramos que esto ocurre sobre otras enterobacterias, como *Proteus mirabilis*. (Fig. 5) Se observa la formación de BP con concentraciones de dopamina a nivel sérico (\pm 6-7 ng) y sobre el nivel sérico (13 ng) en diferentes horas de incubación. Esto estaría permitiendo suponer que el estímulo facilitaría la formación de estas BP, que, como veremos más adelante, pueden representar un riesgo si las mismas están formadas por bacterias con algún factor de virulencia importante o bien ser un beneficio. Todo estará supeditado al tipo de microorganismo que se encuentre en el intestino. En una disbiosis podríamos estar ante un sobrecrecimiento de bacterias que no pueden ser erradicadas o moduladas con facilidad.⁹ En la figura 6 se observa la formación de BP de *Salmonella typhimurium*. (Fig. 6)

EJE INTESTINO-VAGINA-APARATO URINARIO

La comunicación intestino-vagina es notablemente bidireccional. Se ha relacionado la microbiota intestinal y su influencia sobre la vaginal en el desarrollo de cáncer genital. (Fig. 7) Otro tema a considerar es la participación en problemas urinarios-urológicos con la interacción de la microbiota intestinal, vaginal y su influencia en las infecciones urinarias. (Fig. 8) El tema sobre la esterilidad vesical hoy ya se aclarado bastante. Se sabe que existe una microbiota vesical y se postula que muchos casos de incontinencia urinaria se deberían a la alteración de la misma. En pacientes cateterizados con incontinencia se identifican bacterias tales como *Methylobacterium*, *Brevundimonas*, *Chitinophaga* y *Sphingomonadales*.¹¹

La región cervicovaginal alberga billones de bacterias. El origen de los microorganismos que la colonizan es el intestino y el recto que posiblemente sean los reservorios.^{12,13} Se han identificado las mismas especies bacterianas en el recto y la vagina del 36% de una cohorte de 132 mujeres embarazadas con 68% de las

especies que comparten genotipos idénticos.¹⁴ Ambas microbiotas interactúan con el sistema inmunológico y modulan la respuesta inmunitaria del huésped. Aunque la microbiota intestinal se ha estudiado extensamente y se describe como similar a un órgano sólido con diversas funciones, el complejo y la naturaleza dinámica de la microbiota cervicovaginal está comenzando ser apreciada especialmente en relación con la salud femenina y los resultados reproductivos (concepción y nacimiento).¹⁵ (Fig. 9) Como se puede observar en la figura 7, los AGCC promueven la eubiosis, la tolerancia y la homeostasis en el intestino al suprimir la translocación de bacterias y lipopolisacáridos (LPS) en la circulación sistémica, inhibiendo la producción de quimiocinas proinflamatorias y aumentando la PGE₂, IL-10 y Células T Foxp3+. Por el contrario, los AGCC promueven principalmente la disbiosis y la inflamación en la vagina.

Los detalles del microbioma en relación con las BP se analizan en el capítulo 4. La importancia del eje intestino-cutáneo y los otros correspondientes a la microbiota oral y faríngea serán tratados en el capítulo 9.

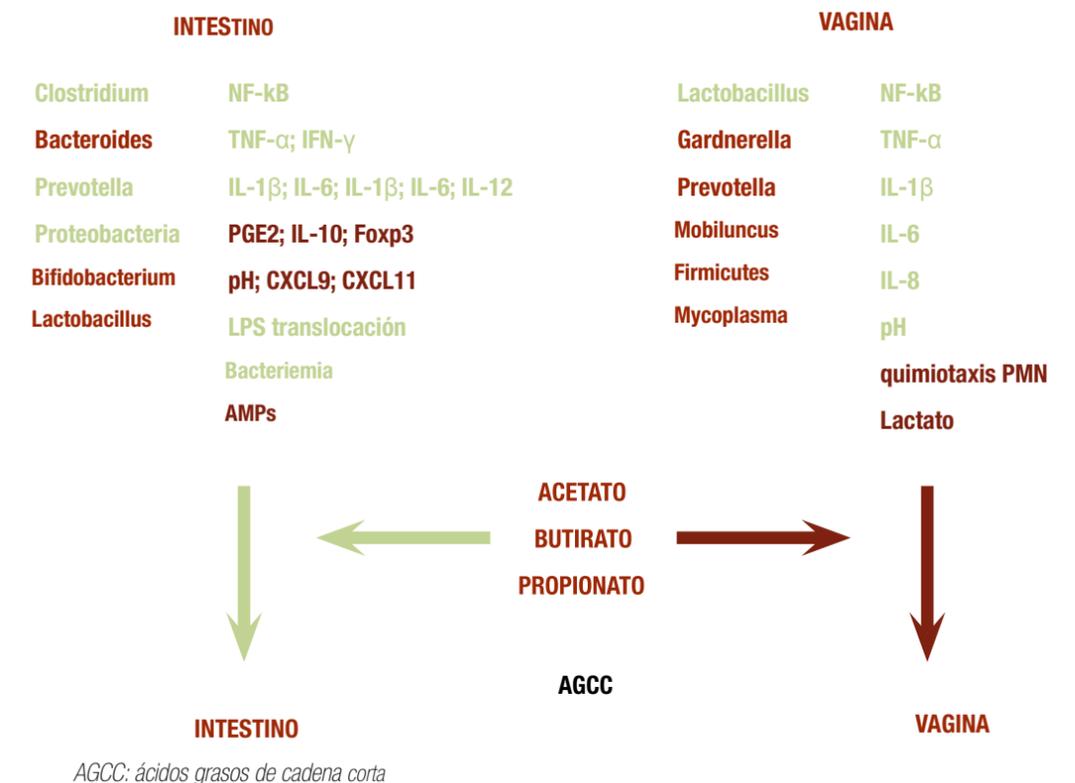


Figura 9. Funciones inmunomoduladoras de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) generados por la microbiota intestinal y vaginal. (Modificado de Amabebe E and Anumba DOC15. (En verde disminución, en rojo, aumento)

Referencias

- Macfarlane GT, McBain AJ. *The Human Colonic Microbiota*. In: Gibson GR, Roberfroid MB. *Colonic Microbiota, Nutrition and Health*. Edit. Springer, Dordrecht. 1999: 1-25.
- Cummings JH, Banwell JG, Englyst HN, Coleman N, et al. The amount and composition of large bowel contents. *Gastroenterology*. 1990; 98: A408.
- Atuma C, Strugala V, Allen A, Holm L. thickness and physical state in vivo The adherent gastrointestinal mucus gel layer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G922-G929.
- Hold GL, Allen-Vercoe E. Gut microbial biofilm composition and organisation holds the key to CRC. *Nat. Rev. Gastroenterol.Hepatol*. 2019; 16: 329-330.
- Kim YG, Sakamoto K, Pickard J, Gilliland MG, et al. Neonatal acquisition of Clostridia species protects against colonization by bacterial pathogens. *Science*. 2017; 356: 315-319.
- Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell*. 2016; 167:1339-1353.
- Andreo-Martínez P, García-Martínez N, Sánchez-Samper EP. The gut microbiota and its relation to mental illnesses through the microbiota-gut-brain axis. *Rev Dis Cili Neuro*. 2017; 4: 52-58.
- Dinan TG, Cryan JF. Brain-gut-microbiota axis—mood, metabolism and behaviour. *Nat. Rev. Gastroenterol.Hepatol*. 2017; 14: 69-70.
- Farinati A, Villanueva R, Marques M, Layño C. in vitro Dopamine Activity On gram Negative Bacilli and *Candida* spp Biofilm from Urogenital Infections. ICAAC , 2016
- Römling U, Balsalobre C. Biofilm Infections, their resilience to therapy and innovative strategies. *J.Int.Medicine*. 2012; 272: 541-561.
- Perez-Carrasco y cols. Microbiome:Ying and Yang of the Urinary Tract Front Cell.Infect.Microbiol , 2021. Fecha de consulta: 31/10/21. Disponible online: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.617002/full>
- Amabebe E, Anumba DOC. Female Gut and Genital Tract Microbiota-Induced Crosstalk and Differential Effects of Short-Chain Fatty Acids on Immune Sequelae. *Front. Immunol*. 2020; 11: 2184.
- El Aila NA, Tency I, Saerens B, De Backer E, et al. Strong correspondence in bacterial loads between the vagina and rectum of pregnant women. *Res Microbiol*. 2011; 162: 506-513.
- El Aila NA, Tency I, Claeys G, Verstraelen H, et al. Identification and genotyping of bacteria from paired vaginal and rectal samples from pregnant women indicates similarity between vaginal and rectal microflora. *BMC Infect Dis*. 2009; 9:167.
- Amabebe E, Anumba DOC. Psychosocial stress, cortisol levels, and maintenance of vaginal health. *Front Endocrinol*. 2018; 9: 568.

Profesor Miguel Ángel José Allevato

12/4/1950 – 20/10/2021



Quienes conocimos a Miguel, hoy estamos hermanados en una pena profunda por su prematura e inesperada partida
 Fue un luchador de la vida
 Amó profundamente a su familia: Analía su esposa y Adela su hija querida, que hoy sigue sus pasos en Medicina
 La Cátedra de Dermatología fue su vida y el Hospital de Clínicas “José de San Martín” su “hogar” durante 50 años
 Se caracterizó por ser un profesional práctico, gran creativo y audaz a la hora de innovar con métodos de enseñanza-aprendizaje; simplemente vale mencionar como ejemplo la construcción de un “Aula avión” en el Clínicas o recordar al payador en el “Pierini”
 Trabajador incansable. Siempre presente en los asuntos académicos, asistenciales y societarios, como así también acompañando generosamente en temas personales de quienes la necesitaban. Supo encender la llama y marcar el camino en sus discípulos.
 “Vivir en los corazones que dejamos tras nosotros... eso no es morir” (Thomas Campbell)

Por el entusiasmo puesto en la tarea diaria e ininterrumpida en la docencia de grado y posgrado, por su gran compromiso con la educación, como por las actividades asistenciales y societarias desarrolladas: Miguel honró a la Dermatología.

Prof. Dr. Mario A. Marini

- Prof. Titular de Dermatología de la Universidad de Buenos Aires
- Prof. Titular de Dermatología de la Fundación H A Barceló
- Jefe de la División de Dermatología del Hospital de Clínicas “José de San Martín”
- Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Dermatología (SAD)

- Editor de la Revista ATD (Actualizaciones Terapéuticas Dermatológicas) y Director del Curso ATD (Argentina), con más de 40 años de vigencia
- Fundador del Grupo Internacional de Terapéutica Dermatológica y Estética
- Premio Maestro de la Medicina Argentina (2019)
- Premio Médico del Año (2019)
- Director de la Diplomatura en Dermatología Oncológica (Fundación Barceló)

Clidan 300

CLINDAMICINA 300MG

SUPERANDO LÍMITES ANTE LA RESISTENCIA BACTERIANA

- BAJO ÍNDICE DE RESISTENCIA
- ALTA EFECTIVIDAD FRENTE A ANAEROBIOS
- TRATAMIENTO DE INFECCIONES PROFUNDAS

CLIDAN 300
CLINDAMICINA

Cápsulas
Contenido: 16 cápsulas

Cassará

Industria Argentina - Venta bajo receta archivada



Biopelículas. Relación entre microbioma y biopelículas.

Autores
/ Farinati Alicia¹

Biofilms. Relationship between microbiome and biofilms.

Fecha de recibido: 31/10/21 / Fecha de aceptado: 02/11/21

Una biopelícula (BP), conocida habitualmente como “biofilm” es una comunidad sétil muy dinámica de microorganismos, caracterizada por células irreversiblemente unidas a un sustrato o interfaz o entre sí, embebidas en una matriz extracelular de sustancias polimerizadas producidas por ellas y que exhiben un fenotipo alterado con respecto al índice de crecimiento y transcripción de genes.^{1,2,3} Se pueden dividir en dos grandes grupos aunque comparten características físicoquímicas: *-las de importancia ambiental.* *-las de importancia médica.*

En general las BPs son formas de vida adaptadas para sobrevivir en medios hostiles. Entre otros sitios, son capaces de formarse en sistemas de flujo rápido y turbulento, de gran fricción, parecidos a los que se pueden encontrar en arterias o venas. También en ecosistemas acuáticos relativamente quietos como una prótesis articular y espacios aéreos. Ocurren tanto en superficies lisas como rugosas, son muy visco-elásticas, resistentes a la tensión y difíciles de desprender. La visualización se efectúa con el microscopio electrónico de barrido e “in situ” e intactos, con la microscopía confocal láser de barrido y otras técnicas.⁴ (Fig. 1) Tienen la forma de un bosque de torres o de hongos con el sombrero deformado donde la fricción es grande, atravesados por canales que permiten el paso de nutrientes y la salida de desechos. Esta capacidad de adhesión y formación de BPs, provee una considerable ventaja ecológica ya que otorga protección contra agentes antimicrobianos o biológicos por la formación de agregados de bacterias dentro de la misma facilita el intercambio eficiente de nutrientes, metabolitos o material genético por la proximidad entre los microorganismos.

Educandonos. 2021; 7 (4): 38-44.

¹ Profesora Emérita Titular de Microbiología Clínica y Parasitología



Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Salvador, CABA, Argentina.

Es por todo esto que son causantes de graves problemas de salud ya que están implicados en infecciones crónicas, lentas, resistentes a los tratamientos, se forman en superficies de tejidos naturales e implantes artificiales y explican características de las infecciones de válvulas cardíacas nativas o protésicas, prótesis articulares, catéteres diversos, cánulas de Scribner, derivaciones ventrículo-peritoneales, dispositivos intrauterinos (DIUs), tubos endotraqueales, etc.. Los principales microorganismos que están involucrados en estos problemas de salud son *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida* y otros oportunistas.

ETAPAS EN EL PROCESO DE FORMACIÓN DE LA BIOPELÍCULA

Para poder establecer métodos que inhiban el desarrollo de biopelículas es necesario entender el complejo proceso de formación de las mismas, que progresa por etapas. (Fig. 2)

Adherencia o adhesión, Colonización, Maduración, Dispersión

La etapa inicial del proceso de formación es la adherencia y colonización sobre una superficie. En bacterias gram negativas (*Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*) se ha visto que los flagelos, las fimbrias de tipo I, IV y los “curli” son importantes para la etapa de adherencia primaria. La movilidad parece que ayuda a la bacteria a alcanzar la superficie y contrarrestar las repulsiones hidrofóbicas. Sin embargo, aunque esta ayuda al proceso no parece ser un requisito esencial, pues muchas bacterias gram positivas inmóviles como estafilococos, estreptococos y micobacterias son capaces de formar biopelículas. En el caso de las bacterias gram positivas se ha descrito la participación de proteínas de superficie (AtIE, Bap, Esp) en esta primera etapa de adherencia primaria.^{5,6} En *Staphylococcus aureus* es importante la expresión de *agr* como se observa en la figura 2 que es un modelo de su expresión en BP de *S.aureus*. Después de la colonización inicial por células individuales (paso 1), las microcolonias alcanzan una densidad celular suficiente para la expresión génica dependiente de *agr* (paso 2) y quizás la señalización entre microcolonias (paso 3, flechas). Porciones de la BP se desprenden a través de mecanismos aún desconocidos (paso 4), ya sea como grandes agregados o como células



Figura 1. Dispositivo de vidrio con biopelícula en su superficie después de un energético lavado.

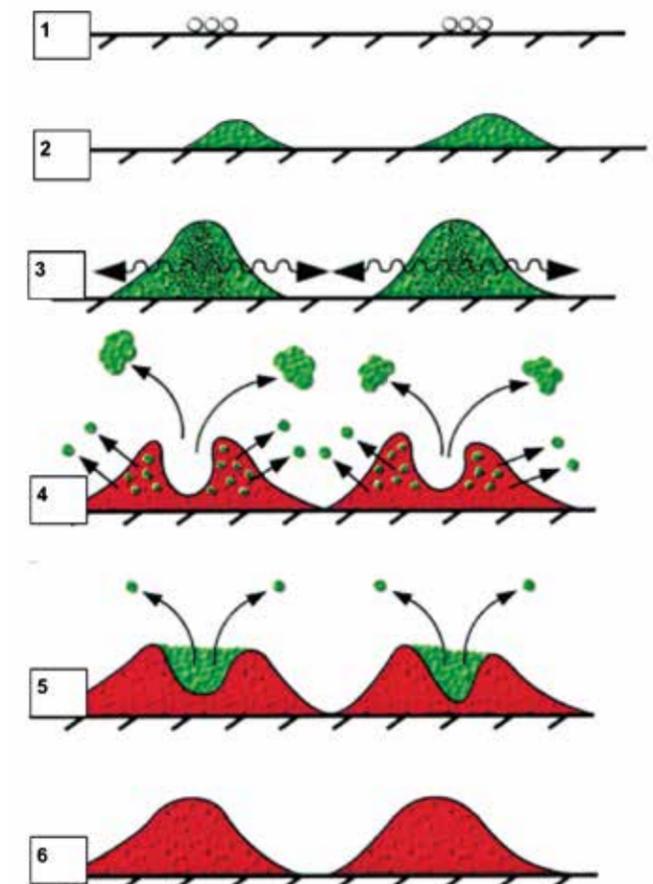


Figura 2. Etapas en la formación de la BP. Modelo de expresión de *agr* en BP de *S.aureus* (Adaptado de Jeremy M. Yarwood y cols. *J.Bacteriol* 2004, 186: 1838-1850)

Correspondencia

Alicia Farinati.
E-mail: farinati.alicia@usal.edu.ar



Figura 3. Evolución de una BP de *Staphylococcus aureus*.

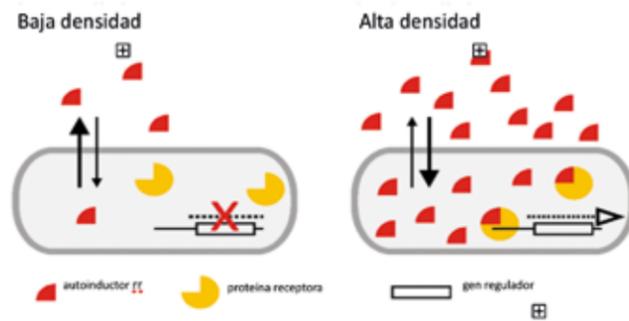


Figura 4. Esquema de la expresión de Quorum Sensing en función de la densidad bacteriana.

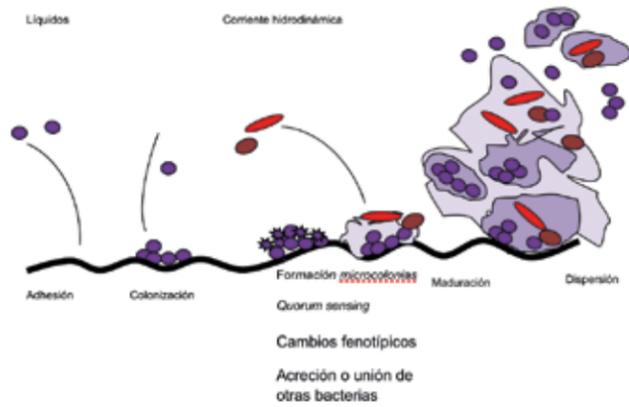


Figura 5. Etapas generales en la formación de una BP.

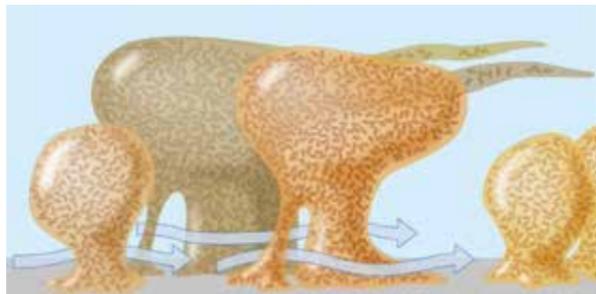


Figura 6. Estructura final de una BP.

individuales. Simultáneamente, partes de la población se vuelven metabólicamente inactivas y pierden la integridad de la membrana y la fluorescencia verde. A esto le sigue un nuevo crecimiento en los huecos que dejan las células desprendidas (paso 5) y se repite el ciclo. La microcolonia finalmente alcanza un estado relativamente inactivo donde cualquier crecimiento es lento y la expresión de agr es indetectable (paso 6).⁷ Nosotros efectuamos la evolución de la formación de una BP de *Staphylococcus* como podemos ver en la figura 3. Numerosas evidencias experimentales sugieren que el proceso de formación de la BP está regulado por una compleja cascada de reguladores: proceso de quorum sensing (QS) o autoinducción. El sistema de quorum sensing es un mecanismo de regulación dependiente de la acumulación en el medio ambiente de una molécula señal, autoinductor, que permite a la bacteria “sentir” la densidad de población existente. En bacterias gram negativas el principal autoinductor es acilhomoserina lactona, mientras que en bacterias gram positivas los autoinductores son péptidos. (Fig. 4) Estas moléculas son tan importantes que de ellas y otros reguladores globales (por ejemplo CsrA en *E. coli*, CytR de *V. cholerae*) depende la formación de las BPs y constituyen un posible blanco para futuros desarrollos de moléculas que los bloqueen. El ejemplo interesante es la denominada “Furanona” producida por el alga *Delisea pulcra*, con una estructura similar a las acilhomoserina lactonas. Estas moléculas se unen a los mismos receptores, pero en lugar de activarlos, los bloquean, inhibiendo la consiguiente formación de BPs.^{8,9} En la actualidad se está intentando desarrollar inhibidores de la formación de la biopelícula basados en derivados de la furanona, ya que esta molécula es extremadamente tóxica. De forma similar en *S. aureus* se ha descrito un péptido denominado RIP, que inhibe un sistema de Quorum-Sensing y el proceso de formación de la biopelícula.¹⁰ Hay bacterias que adhieren más ávidamente que otras y esto puede ser también tiempo dependiente. Pueden expresar diversos factores que facilitan la adherencia de bacterias adicionales. Por ejemplo *Escherichia coli* expresa Ag43 que es una proteína que favorece la autoagregación de bacterias no fimbriadas. Hay interacción intergenérica y esto es bien conocido en la microbiota oral. Esta se puede comparar con lo que ocurre en la vagina. Una vez que la bacteria se ha adherido a la superficie, comienza a dividirse y las células hijas se extienden alrededor del sitio de unión,



Figura 7. BP de *Escherichia coli* en diferentes etapas..

formando una microcolonia similar a lo ocurre durante el proceso de formación de colonias en placas de agar (acumulación 3). En una etapa posterior la bacteria comienza a secretar un exopolisacárido que constituye la matriz de la BP y forma unas estructuras similares a setas entre las cuales se observa la presencia de canales (maduración 4). La composición del exopolisacárido es diferente en cada bacteria y varía desde alginato en *P. aeruginosa*, celulosa en *S. typhimurium*, un exopolisacárido rico en glucosa y galactosa en *V. cholerae*, *poly-N-acetilglucosamina* en *S. aureus*, etc. Además, estudios recientes han puesto de manifiesto

que incluso una misma bacteria, dependiendo de las condiciones ambientales en las que se encuentre, puede producir distintos exopolisacáridos como componentes de la matriz de la biopelícula. Así, algunas cepas de *P. aeruginosa* son capaces de producir, además de alginato, un polisacárido rico en glucosa que forma una película en la interfase medio-aire. Además del polisacárido que es predominante, en el exopolímero hay proteínas y ácidos nucleicos. Finalmente, algunas bacterias de la matriz se liberan de la BP para poder colonizar nuevas superficies cerrando el proceso de desarrollo (dispersión 5). La liberación de las bacterias desde la BP es el proceso que menos se conoce. En el caso de *Staphylococcus aureus* se ha descrito un proceso de variación de fase producido por la inserción reversible de un elemento de inserción (IS256) en el interior del operón (*icaADBC*) responsable de la síntesis del exopolisacárido de la BP. El proceso de inserción del elemento parece ocurrir aleatoriamente en la población con una frecuencia de 10⁻⁶ y produce bacterias deficientes en la síntesis del exopolisacárido y por tanto deficientes en la formación

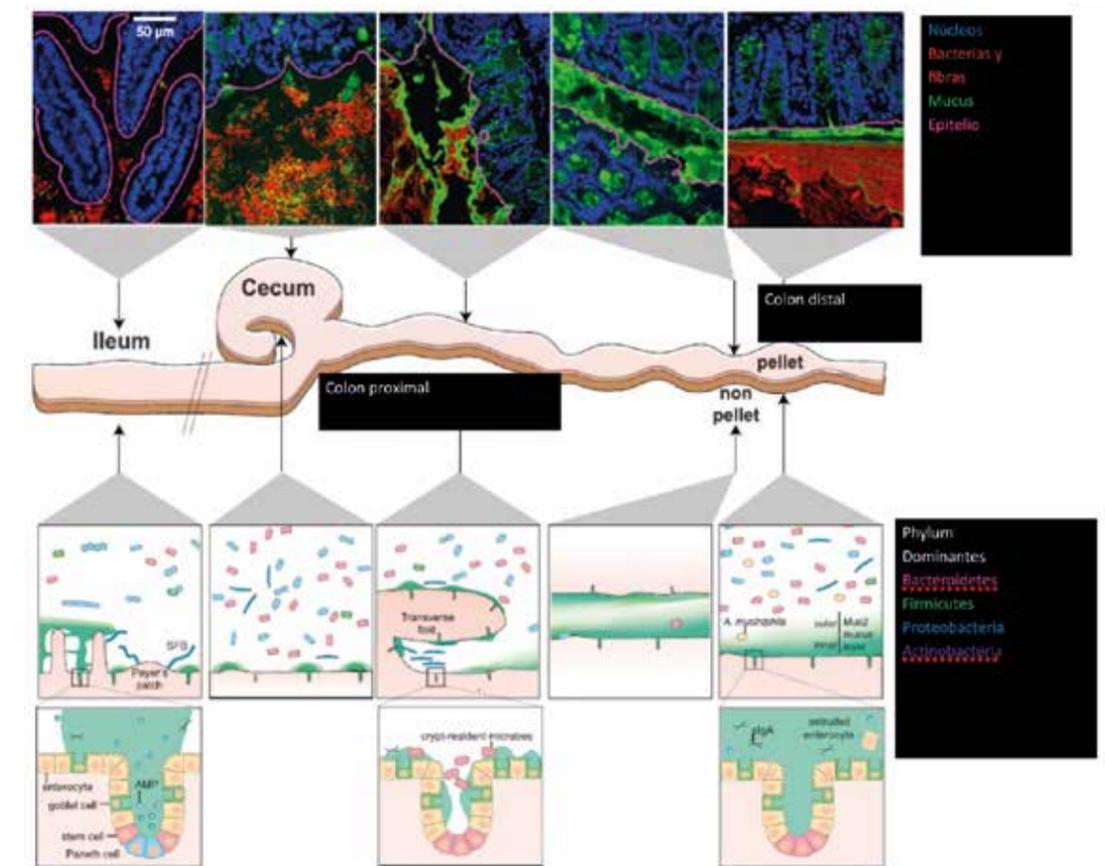


Figura 3. Distribución de BP sobre las diferentes secciones del intestino (Carolina Tropini y cols *Cell Host & Microbe*, 2017; 21:433-442)

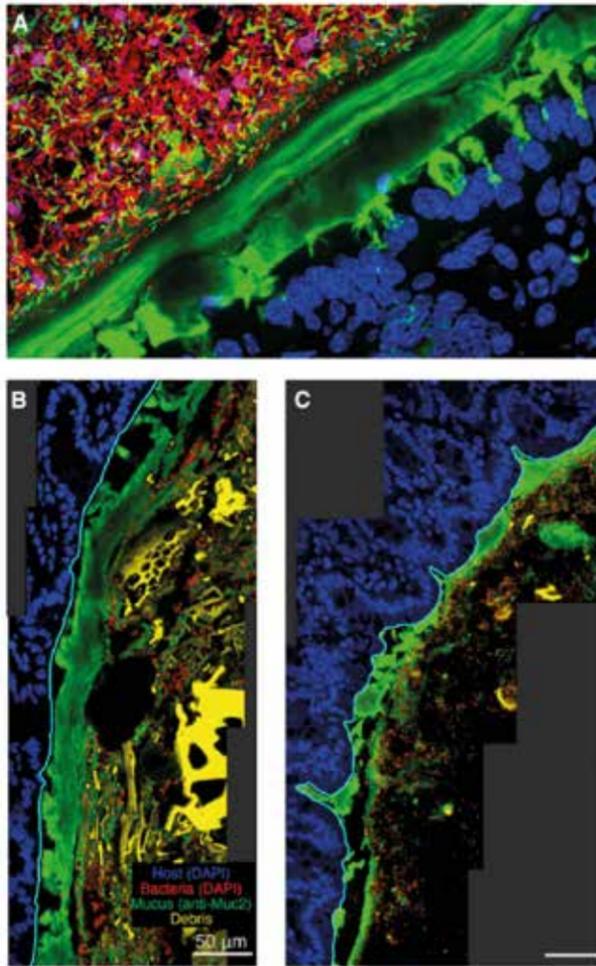


Figura 9. (Carolina Tropini y cols *Cell Host & Microbe*, 2017; 21:433-442)

A: Colon distal: verde-mucus, azul en epitelio, rojo en la luz. Amarillo: Firmicutes, Marrón: Bacteroidetes
B y C: Colon distal - animales gnotobióticos colonizados con *B. thetaotaomicron* (B) dieta con fibra o con polisacáridos (C) verde-mucus; rojo-bacterias; epitelio-azul; amarillo material vegetal. Diferencia grosor de capa de mucus

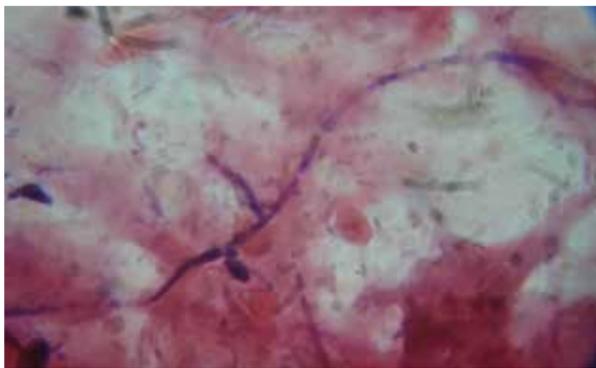


Figura 10. Presencia de hifas sobre células epiteliales vaginales utilizadas como soporte biótico para la formación de BP

de la BP. Esto permite a la bacteria mantener un pequeño porcentaje de la población incapaz de sintetizar el exopolisacárido y poder escapar de lamisma. En *Actinobacillus actinomycetecomitans* se ha descrito una actividad enzimática, denominada dispersina que degradan de forma específica el exopolisacárido de la matriz de la BP. La presencia en distintos genomas de hipotéticas proteínas (endoglucanasas), que podrían ser responsables de una función similar, sugiere que la degradación controlada del exopolisacárido puede representar un mecanismo controlado de liberación de bacterias de la BP.¹¹ (Figs. 5 y 6)

BIOPELÍCULAS COMO MICROBIOTA NORMAL Y PATOLÓGICA

Las bacterias y otros microorganismos pueden vivir de manera planctónica y formando BP. La forma en que habitualmente estudiamos a los microorganismos en las muestras clínicas destinadas a la investigación etiológica es la planctónica. Sin embargo en el organismo la mayor parte lo hace viviendo como BP. El microbioma humano es una verdadera comunidad ecológica de microorganismos comensales y simbióticos. Los patógenos se agregan desencadenando infecciones y compitiendo con los de la microbiota normal. Actualmente el estudio del microbioma humano es un gran proyecto que depara y deparará a futuro importantes avances en el conocimiento de la fisiopatología de infecciones e inclusive de otros procesos considerados por ahora no infecciosos.¹²

Microbioma intestinal: Su estudio es del que hasta ahora se ha aportado los mayores conocimientos. Como vimos es el que se menciona siempre para establecer los ejes de interacción. Lo tomaremos como ejemplo de la relación *microbiota –biopelículas*. El microbioma, como se dijo, parece ser tanto una fuente de salud (en la medida en que mantiene y regula la homeostasia intestinal) como el origen de diferentes enfermedades. En cualquiera de los dos casos es posible inferir que la posibilidad de manipular el microbioma abriría las puertas de todo un nuevo mundo de aproximaciones terapéuticas. Un ejemplo de ello son los probióticos, microorganismos normalmente incluidos en alimentos y llamados a ejercer efectos beneficiosos sobre nuestra fisiología. Este tema se tratara en otro capítulo. Las bacterias que se encuentran en la luz intestinal sean posiblemente las

desprendidas de las BP sobre la mucosa. El estudio de la microbiota no contempla la situación de las mismas. Para su evaluación es necesario disponer de cortes a diferentes niveles del tracto digestivo. Se ha efectuado en ratones y es bien diferente la distribución de los microorganismos en las diferentes secciones. Carolina Tropini y cols¹³ realizaron un estudio muy interesante en ratones y comprobaron precisamente la diferente distribución de los microorganismos en BP sobre el colon proximal, distal y ciego. (Figs 8 y 9) Evidentemente, para comprobar mejor el comportamiento de las BP en relación con la microbiota planctónica, hay que hacer en paralelo estudios adicionales que incluyan biopsias humanas, en particular en muestras con moco conservado.

Microbioma vaginal: En la vagina también es importante relacionar qué sucede con la microbiota planctónica y las BP. La primera es la que habitualmente se estudia para efectuar un diagnóstico microbiológica en casos de infecciones endógenas del tracto genital como candidiasis vulvovaginal (CVV), vaginosis bacteriana (VB) y vaginitis aeróbica (VA). (Fig. 10) Sin embargo, las BP condicionan en muchos casos a dichas patologías y son las facilitadoras en parte, de la recurrencia habitual de las mismas. En la CVV se observa n BP sobre las células vaginales con formación de hifas (Fig. 10) y suelen observarse blastosporos llamados opacos, cuya presencia no se explica debidamente. Posiblemente se deba a alteraciones metabólicas que condicionan esa modificación estructural fenotípica. (Fig. 11) En las mujeres sin patología, las BP se forman inicialmente a expensas de los cocos gram positivos contra lo que se supone que son los lactobacilos los que efectúan el proceso. Estas bacterias también forman BP sobre la mucosas y podría ser que, según la calidad de las mismas, a través de su metabólmica, desempeñen funciones diferentes de acuerdo a las especies que la constituyan. (Figs. 12 y 13) Esto también interesa cuando se considera el uso de probióticos. Seguramente no todos son capaces de formar BP vigorosas capaces de desempeñar una función adecuada La restauración del balance de la microbiota debería incluir este aspecto. Además, *Lactobacillus* como *L.jensenii*, modificado genéticamente para incluir el gen que codifica el inhibidor del virus de la inmunodeficiencia adquirida, *cianovirina N*, debería poder formar una BP persistente a los efectos de cumplir su cometido.¹⁴ (Fig.14) En la VB hay gran diversidad de microorganismos que

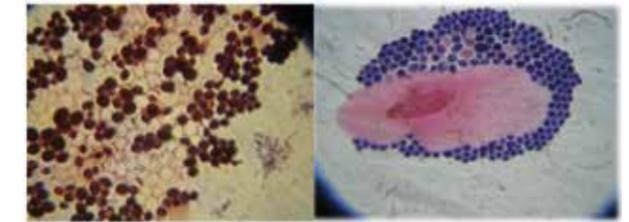


Figura 11. Células opacas en una BP de *C.albicans*.

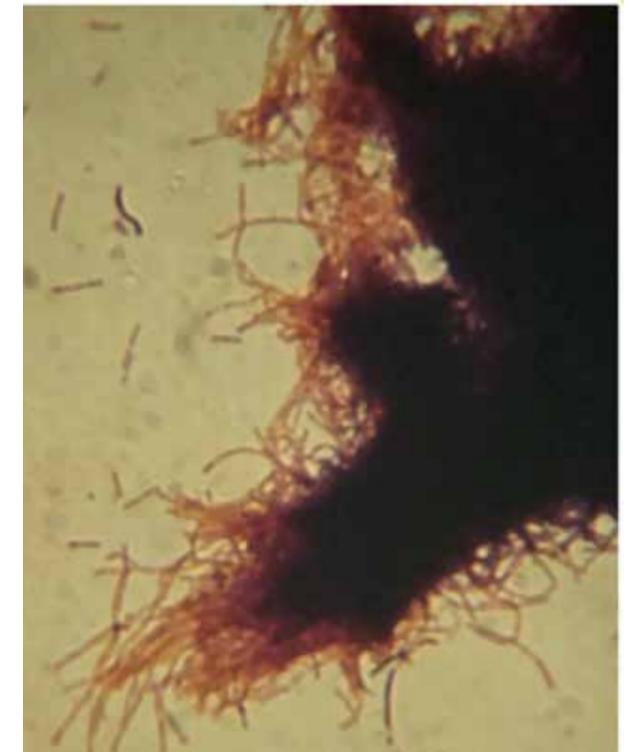


Figura 12. Cocos grampositivos iniciando la BP sobre células vaginales .

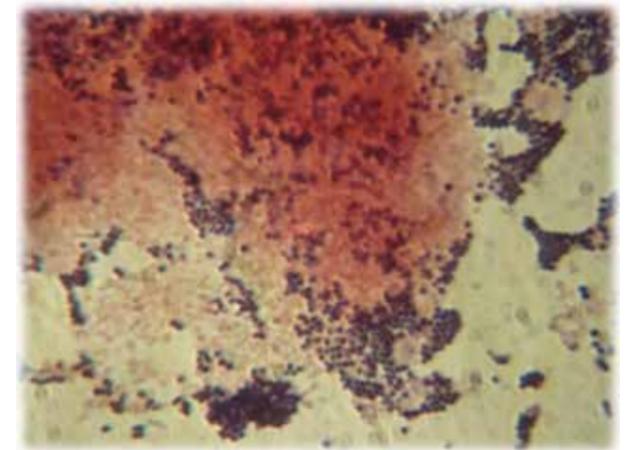


Figura 13. BP de *Lactobacillus* spp

forman una BP integrada mayormente por bacterias anaerobias y los lactobacilos prácticamente no figuran que se forma sobre el epitelio vaginal. El tratamiento antibiótico con los nitroimidazoles suele ser efectivo temporalmente ya que es incapaz de penetrar y dispersar la BP. Recordemos que entre las propiedades más importantes de las BP está en el impedimento que le ofrecen a los antimicrobianos y a los anticuerpos. Por eso es necesario dispersar la matriz de la BP y entonces los antibióticos podrán penetrar. Esto se logra con ciertas sustancias e inclusive con antimicrobianos que puedan inmunomodular y además penetren como la clindamicina. Otras moléculas disruptivas son la lisozima, la ADNasa, sustancias catiónicas anfífilas, ácido bórico que cuando se administran en forma conjunta son eficaces para la eliminación de la BP.

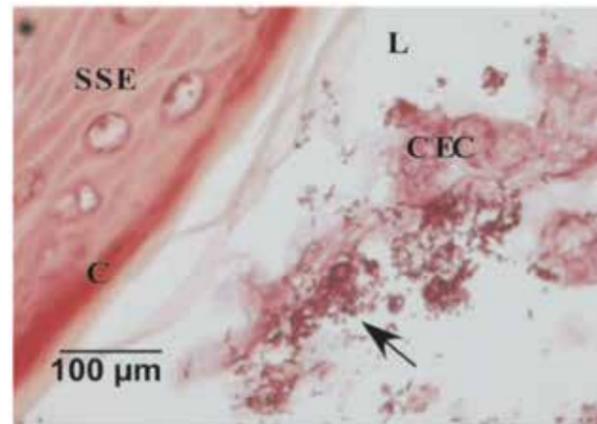


Figura 14. *L.jensenii* formando BP. Persistencia de *L.jensenii* en ratones estrogenizados (Xiaowen Liu, y cols (2006)

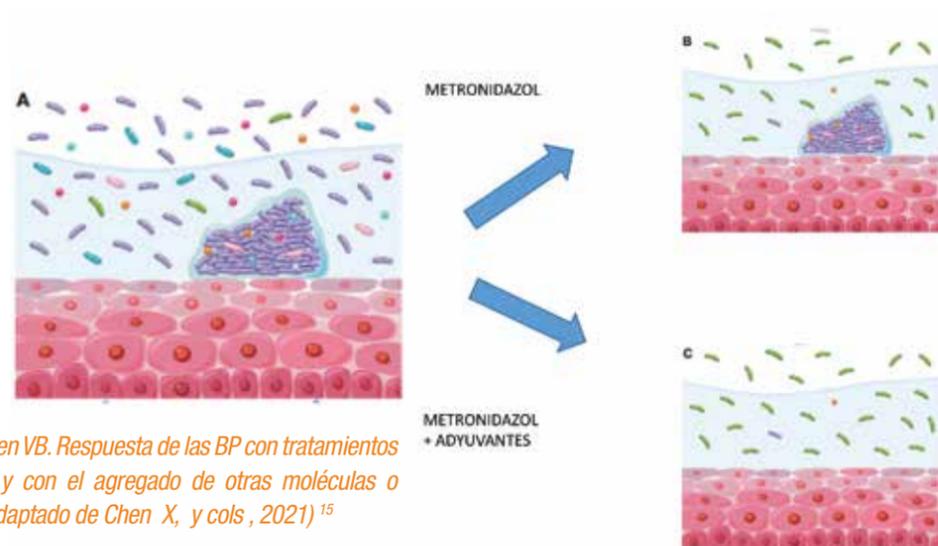


Figura 15. BP en VB. Respuesta de las BP con tratamientos condicionales y con el agregado de otras moléculas o adyuvantes (Adaptado de Chen X, y cols, 2021)¹⁵

Referencias

1. Costerton JW, Lewandowski Z, Calodwell DE, Korber DR, et al. Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol.* 1995; 49: 711-745.
2. Costerton JW. Introduction to biofilm. *Int J Antimicrob Agents.* 1999; 11: 217-221.
3. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol.* 2010; 8: 623-633.
4. Azeredo J, et al. Critical review on biofilm methods. *Crit Rev Microbiol.* 2017, 43: 313-351.
5. Toledo-Arana A, Valle J, Solano C, Arrizubieta MJ, et al. The enterococcal surface protein, Esp, is involved in *Enterococcus faecalis* biofilm formation. *Appl Environ Microbiol.* 2001; 67: 4538-4545.
6. Otto M. Staphylococcal Biofilms. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008; 322: 207-228.
7. Yarwood JM, Bartels DJ, Volper EM, Greenberg EP. Quorum Sensing in *Staphylococcus aureus* Biofilms. *J Bacteriol.* 2004, 186: 1838-1850.
8. Wu H, Song Z, Hentzer M, et al. Synthetic furanones inhibit quorum sensing and enhance bacterial clearance in *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53: 1054-1061.
9. Hume EB, Baveja J, Muir B, Schubert TL, et al. The control of the *Staphylococcus biofilm* and in vivo infection rates by covalently bound furanones. *Biomaterials.* 2004; 25: 5023-5030.
10. Balaban N, Cirioni O, Giacometti A, Ghiselli R, et al. Treatment of *Staphylococcus aureus* biofilm infection by the Quorum Sensing inhibitor RIP. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51: 2226-2229.
11. Kaplan JB, Ragunath C, Ramassub N, Fine DH. Detachment of *Actinobacillus actinomycetencomitans* biofilm cells by an endogenous beta-hexasaminidase activity. *J Bacteriol.* 2003; 185: 4693-4698.
12. Wilson M. Bacterial biofilm and human disease. *Sci Prog.* 2001; 84: 235-254.
13. Tropini C, Earle KA, Huang KC, Justin L, et al. The Gut Microbiome: Connecting Spatial Organization to Function. *Cell Host & Microbe.* 2017; 21: 433-442.
14. Xiaowen L, Laurel A, Lagenaur DA, Simpson KP, et al. Engineered Vaginal *Lactobacillus* Strain for Mucosal Delivery of the Human Immunodeficiency Virus Inhibitor Cyanovirin-N. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50: 3250-3259.
15. Chen X, Lu Y, Chen T, Li R. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021; 11: 631972.

BioCass LR protec

LACTOBACILLUS RHAMNOSUS



Diarrea asociada a antibióticos (DAA): Los síntomas pueden aparecer cuando el paciente está tomando los antibióticos, pero en la mayor parte de los casos se manifiestan entre 1 y 10 días después de la suspensión del tratamiento. En algunos casos extremos, la diarrea puede aparecer hasta 45-60 días después de terminar de tomar el fármaco⁽¹⁾.

Los probióticos mantienen o restauran la microecología intestinal durante o después del tratamiento con antibióticos a través de la competencia de receptores, la competencia por nutrientes, la inhibición de la adherencia de microorganismos patógenos a la mucosa epitelial, la modulación del pH colónico más bajo que favorece el crecimiento de especies no patógenas, la estimulación de la inmunidad y la producción de sustancias antimicrobianas (AMPs).

Lactobacillus rhamnosus es una cepa probiótica con aval científico para ser usada en el tratamiento de la **diarrea asociada a antibióticos (DAA)** estabilizando la microbiota intestinal durante y después de la terapia con antibióticos⁽²⁾.



1. Moreira VF, López San Román A. Diarrea por antibióticos. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2006, 98(7): 550.
2. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JNV, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012 May 9; 307(18):1959-69.

Microbioma cutáneo: dermatitis atópica y acné.

Skin microbiome: atopic dermatitis and acne.

Autores

/ Farinati Alicia¹

Fecha de recibido: 31/10/21 / Fecha de aceptado: 04/11/21

La diversidad de microorganismos (MOs) del microbioma de la piel del humano está determinada por varios factores como por ejemplo, la predisposición genética, la transmisión de microbios, las características demográficas del hospedador, el estilo de vida y características del ambiente.¹ La disrupción del equilibrio de los MOs que forman este microbioma, o disbiosis, se ha relacionado con procesos inflamatorios, incluyendo aquellos que específicamente afectan la piel, como psoriasis, dermatitis atópica, úlceras cutáneas crónicas y acné.²

La *dermatitis atópica* es una condición crónica de la piel que se caracteriza por lesiones ecematosas y picor intenso.³ Se presenta más comúnmente en la temprana infancia, con el 60% de los pacientes desarrollando sintomatología en el primer año de vida. Existe vasta evidencia demostrando el rol central que el microbioma de la piel juega en la patogénesis de la dermatitis atópica. Estudios recientes muestran que el 90% de los pacientes con esta condición son colonizados por *S. aureus* mientras que esta bacteria sólo está presente en el 5 al 20% de los individuos sanos.⁴ *S. aureus* agrava la inflamación en las lesiones de dermatitis atópica a través de la secreción de múltiples factores que modulan la inmunidad del hospedador o comprometen la función de barrera de la piel.

El *acne vulgar*, es una enfermedad cutánea común, que afecta mayoritariamente a adolescentes aunque puede persistir en adultos.⁵ Se presenta cuando se produce un exceso de andrógenos que aumenta la producción de sebo junto con la hiperqueratinización folicular que deriva en el taponamiento del folículo. Esta situación propicia el crecimiento principalmente de la bacteria *C. acnes* en el folículo y consecuentemente el proceso inflamatorio.⁶

Tanto *S. aureus* como *C. acnes* son patógenos oportunistas que forman parte de la MN de la piel y que tienen la capacidad de desarrollar biopelículas (BPs), lo que les otorga un papel fundamental en la patogénesis de las respectivas afecciones mencionadas.^{7,8} La formación de BPs, comunidades metabólicamente integradas que se constituyen por la agrupación de MOs embebidos en una matriz de exopolímero, en la cual se hallan polisacáridos, proteínas y ADN, como ya vimos, es compleja y comprende diferentes instancias, desde la adhesión a una superficie hasta la formación de estructuras maduras. Además, es regulada por múltiples factores entre los que se destaca la comunicación microbiana a través de señales moleculares o quorum sensing (QS). Se conoce que, tanto en *S. aureus* y en *C. acnes*, la formación de BPs está regulada también por QS.⁹ Las BPs, además, presentan una alta tolerancia al tratamiento con antimicrobianos. En cuanto a lo que a antibióticos respecta, estudios demuestran que la formación de BPs vuelve a la población mil veces más resistente que en su vida planctónica.¹⁰ En el tratamiento de afecciones causadas por bacterias, además, existe un aumento de la resistencia de los MOs como consecuencia del uso indiscriminado de antibióticos a nivel mundial (datos de la OMS). Esto motiva la denominada presión de selección que ha desencadenado la aparición de microorganismos multi y extremadamente resistentes. Por tal motivo muchos de los tratamientos antimicrobianos no resulta efectivo. Frente a esta problemática, más allá del desarrollo de nuevas moléculas antibióticas, se ha avanzado en tratamientos alternativos o complementarios como el uso de bacteriófagos o liposomas.¹¹ Asimismo, dada la importancia de la formación de BPs, la ciencia estudia estas formaciones a fin de buscar posibles blancos terapéuticos, del proceso de su desarrollo en sí mismo o de sus reguladores. Por ejemplo, se buscan moléculas que inhiban la formación de BPs o las disgreguen a fin

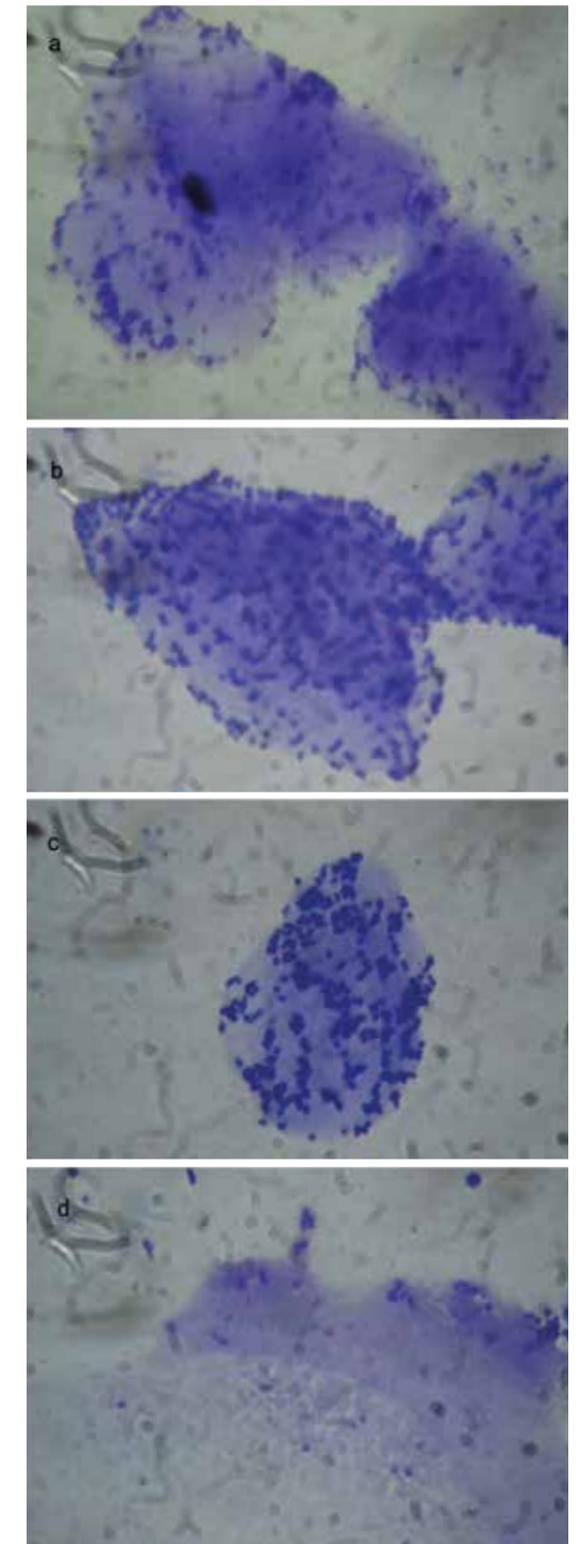


Figura 1. a-b-c: BP de *S.aureus* sobre células epiteliales obtenidas de pacientes con DA; d: Exopolímero de BP de *S.aureus* en DA. Las BP se estudiaron sobre dispositivos de vidrio, teñidas con cristal violeta y observadas con microscopio común (1000x).

Educandonos. 2021; 7 (4): 46-52.

¹ Profesora Emérita Titular de Microbiología Clínica y Parasitología



Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Salvador, CABA, Argentina.

Correspondencia

Alicia Farinati.

E-mail: farinati.alicia@usal.edu.ar

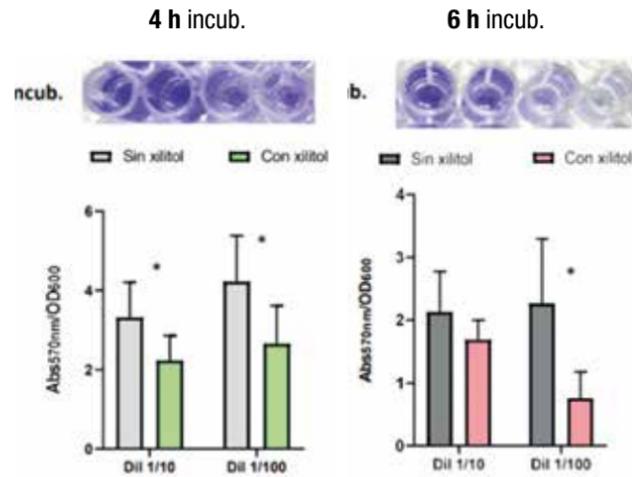


Figura 2. Ensayo de adhesión con cristal violeta en policubeta de *S.aureus* de DA. Los datos se analizaron con *GraphPad Prism*.

de disminuir los efectos de las infecciones en pacientes con afecciones crónicas. El xilitol es una pequeña molécula natural que ha demostrado tener efectos inhibitorios sobre la formación de BPs de varias especies bacterianas¹². De la misma manera, la incorporación de xilitol en la formulación de distintos medicamentos, ha sido muy efectiva, como por ejemplo, en el caso de los *sprays* nasales para enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio. Precisamente en procesos inflamatorios infecciosos de la piel como el acné y la dermatitis atópica en los que se demuestra la formación de BP, proponemos considerar la utilidad de moléculas como el xilitol para el tratamiento de estas infecciones, analizando su capacidad de alterar el desarrollo de las BPs formadas por *S.aureus*, en el caso de DA y por *C.acnes* y otros posibles microorganismos en el caso de acné vulgar. Los resultados que hemos obtenido hasta ahora con esta molécula son promisorios. Describiremos los

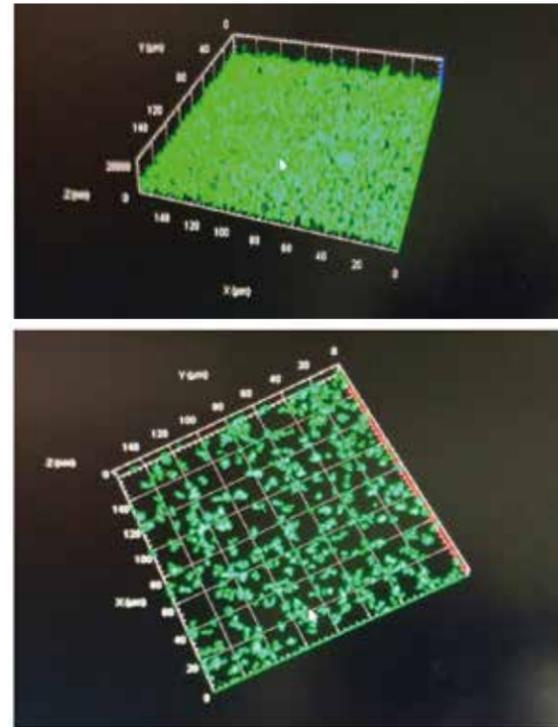


Figura 3. a: Sin xilitol; **b:** Con xilitol. Se observa la inhibición de la adherencia de *S.aureus* de DA (microscopía confocal).

hallazgos efectuados en dermatitis atópica y acné vulgar, tanto acerca de la formación de BP y su implicancia en la terapia como del uso de moléculas inhibitorias para su control.

DERMATITIS ATÓPICA

Es la segunda enfermedad de la piel más diagnosticada en el mundo, siendo su prevalencia más alta en los países industrializados con índices que van de 15 a 30% de los chicos y de 2 a 10% de los adultos¹³ aunque en la actualidad se ha observado un número creciente de casos también en los países en vías de desarrollo^{14,15}. El 90%

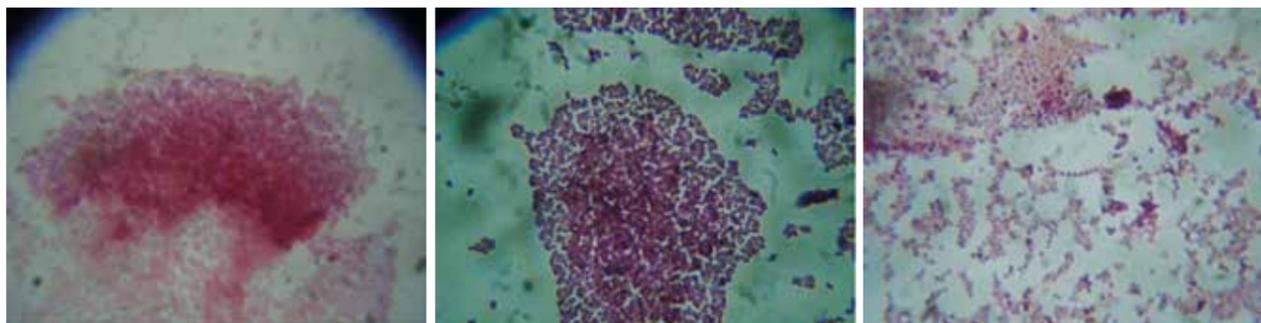


Figura 4. Bacterias desvitalizadas, perdieron la coloración que evidencia alteración de la pared celular.

Figura 4. Testigo: es el mismo aislamiento pero sin el lisado

Figura 4. DISPERSION a partir de la BP formada; estudio efectuado con el lisado en buffer.

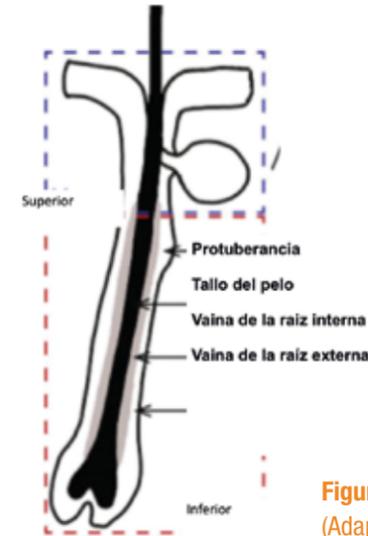


Figura 5. Unidad pilosebácea. (Adaptada de B.Oules y cols).

de los pacientes experimentan el inicio de la enfermedad antes de los 5 años e incluso el 80% antes de los 2 años de edad. En la DA se ha demostrado la formación de BP en zonas lesionadas, (Fig. 1) incluso ocluyendo los conductos sudoríparos, lo que explicaría también el hallazgo de miliaria subclínica en las zonas afectadas por DA.¹⁵ Su presencia podría explicar la falta o escasa respuesta a los tratamientos locales y antibióticos.

Uso de xilitol y lisados de *Lactobacillus* en el tratamiento de DA

El adecuado tratamiento de la DA es al mismo tiempo sencillo y complejo. La inflamación es la base clínica e histológica de la enfermedad, que secundariamente genera el prurito incoercible y el malestar por parte del paciente. La piel del paciente con DA tiene tendencia a la deshidratación. Por tanto, uno de los pilares del manejo debe ser restaurar la barrera cutánea mediante cremas emolientes/hidratantes y que a su vez modulen el microbioma de la piel, inhibiendo la formación de la biopelícula de *S.aureus*. De esta forma, un manejo adecuado y preventivo del desarrollo de la biopelícula y del proceso inflamatorio permitirá controlar los brotes en pieles atópicas. (Figs. 2, 3 y 4)

Experiencias con lisados bacterianos (*Lactobacillus reuterii*) sobre *S.aureus* recuperado de *Dermatitis Atópica*: Hicimos experiencias con *Lactobacillus reuterii* entero y lisado sobre las BP de *S.aureus* recuperados de lesiones de DA. En la figura 4 se observan los primeros resultados obtenidos con el lisado y posterior filtrado de los microorganismos.

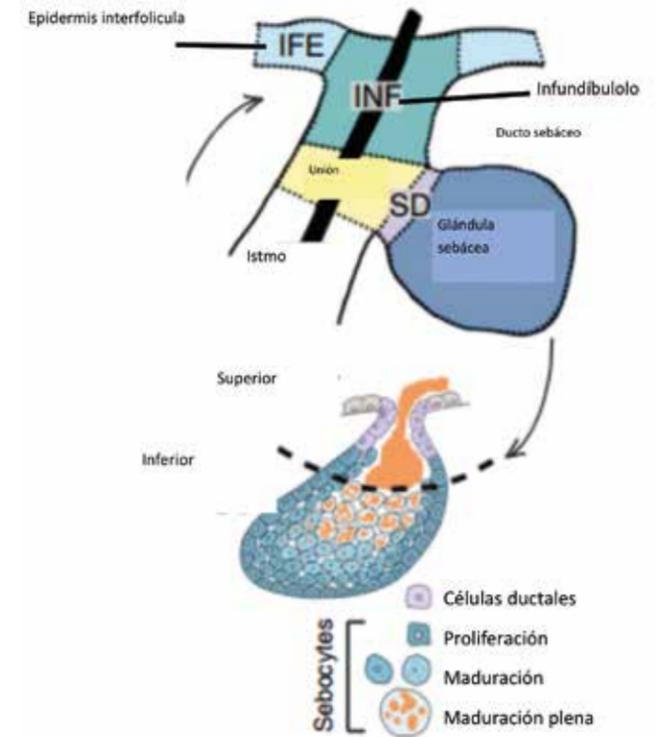
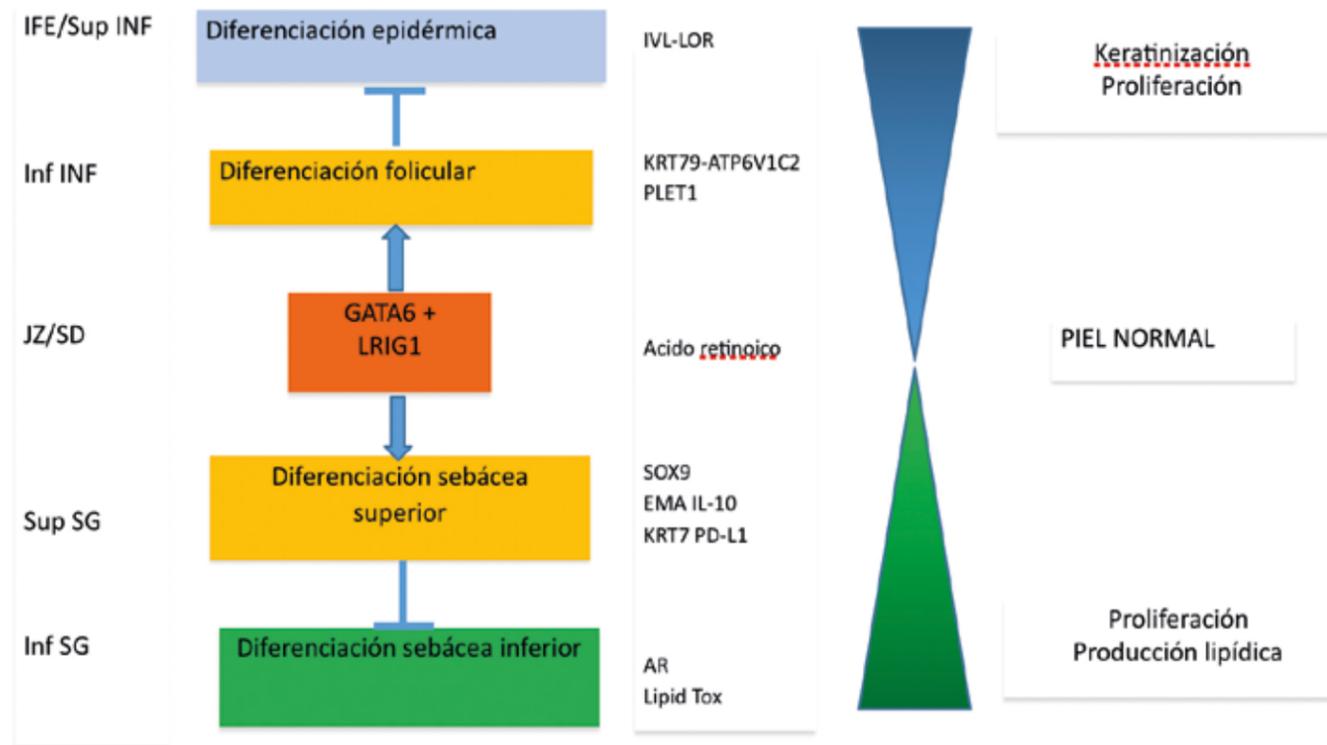


Figura 6. Unidad pilosebácea, estructuras y sebocitos (Adaptada de B.Oules y cols)

ACNE VULGAR

El acné vulgar es una enfermedad de la piel que se caracteriza por una producción excesiva de grasa, puntos negros, puntos blancos, pústulas y cicatrices. Es muy común durante la pubertad, pero también puede persistir o ocurrir más tarde. En su patogenia subyacen factores genéticos, hormonales e infecciosos pero aún no se conocen completamente. Históricamente se han identificado cuatro factores principales que juegan un papel clave: 1) Hiperqueratinización del infundíbulo (INF), que conduce a la oclusión del folículo piloso. 2) Producción excesiva de sebo bajo control de andrógenos. 3) Alteración de la microbiota del INF, que conduce a un aumento de las especies de *Cutibacterium* (*C. acnes*). 4) Liberación de moléculas proinflamatorias.

Varias observaciones han arrojado nueva luz sobre la fisiopatología del acné.¹⁶ En particular, los pacientes con acné a menudo presentan un aumento de la producción de andrógenos sistémicos y locales (es decir, producidos por la glándula sebácea), lo que lleva a un aumento de la proliferación de sebocitos.¹⁷ También se ha observado



IFE: epidermis interfolicular; INF: infundíbulo; JZ: zona de unión; SD: ducto sebáceo; SG: glándula sebácea

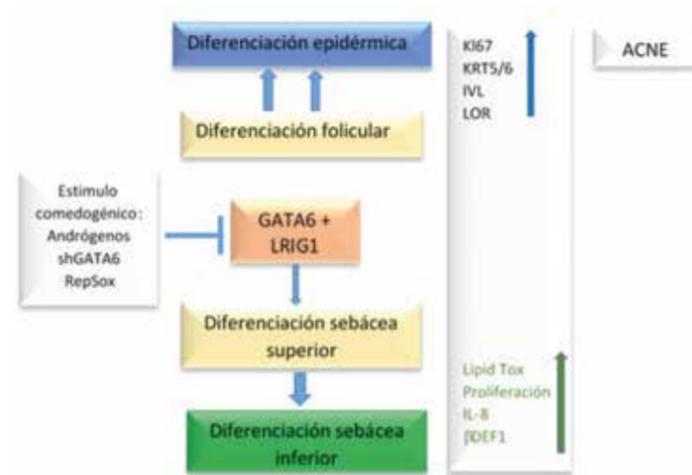


Figura 7. Comparación entre lo que ocurre en la piel sana y en el acné. Modelo del rol de GATA6 en la zona superior del folículo pilosebáceo humano (Adaptada de B.Oules y cols).

sebocitos humanos inmortalizados, GATA6 desencadena una zona de unión y un programa de diferenciación sebácea al tiempo que limita la producción de lípidos y la proliferación celular. Modula el repertorio inmunológico de sebocitos, notablemente regulando al alza PD-L1 e IL10. (Fig. 5) La expresión de GATA6 contribuye al efecto terapéutico del ácido retinoico, el principal tratamiento para el acné. Como esta molécula está involucrada

un desequilibrio hormonal adicional, como niveles más altos de esteroides e IGF1. Los andrógenos y el IGF1 mejoran la producción de lípidos mediante la regulación positiva de las vías de señalización SREBF1, mTor y PPAR mientras inhiben el factor de transcripción FoxO.¹⁸ Oules y cols sugieren que GATA6, que es expresada en la unidad pilosebácea superior de la piel humana normal, está regulada a la baja en el acné. GATA6 controla la proliferación y diferenciación de queratinocitos, mediada por TGFβ, y previene la hiperqueratinización del infundíbulo, que es el evento patológico principal en el acné. Recordemos que GATA6 es un factor de transcripción codificado por el gen GATA, miembro de una pequeña familia que juega un rol importante en la regulación de la diferenciación celular y organogénesis durante el desarrollo de los vertebrados. Se expresa tempranamente en la embriogénesis y se localiza en las células derivadas del endo y mesodermo en la embriogénesis tardía. Su mutación está asociada a defectos congénitos severos. Cuando se sobreexpresa en

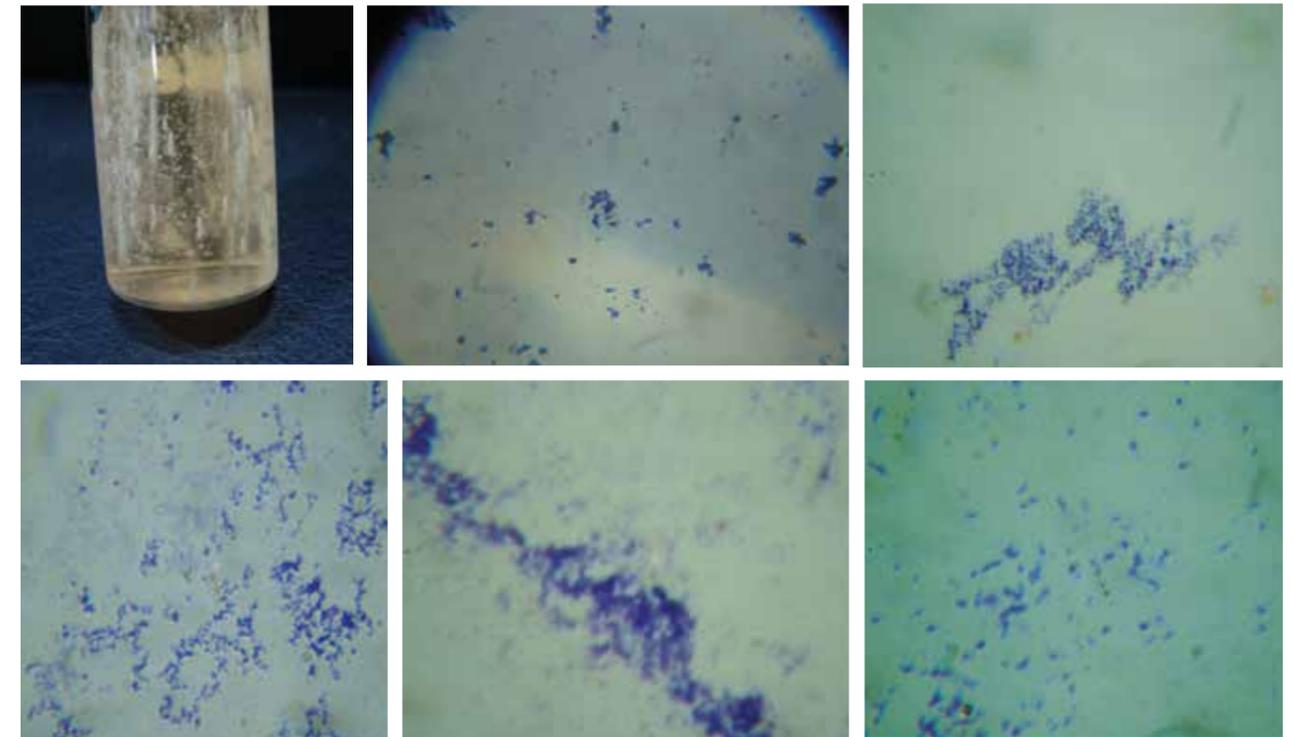


Figura 8. Secuencia del estudio de formación de BP de *C.acnes* en acné vulgar . Actividad del xilitol en la adherencia y en la dispersión a-cultivo inicial de pacientes; b-BP inicial; 3-testigo de adherencia sin xilitol; 4- adherencia con xilitol; 5-testigo de dispersión sin xilitol; 6-dispersión con xilitol.

en la regulación de la unidad pilosebácea superior y su expresión contribuye al efecto terapéutico del ácido retinoico, puede ser un blanco para el tratamiento del acné.¹⁹ (Figs. 6 y 7)

ROL DE CUTIBACTERIUM ACNES

Cutibacterium acnes (*C.acnes*), es una bacteria anaerobia grampositiva ubicua perteneciente al filo *Actinobacteria*, forma parte de la microbiota normal de la piel y reside predominantemente en el folículo sebáceo en contacto con los queratinocitos. Puede actuar como un patógeno oportunista en el acné vulgar, que como vimos es una inflamación difícil de erradicar con antibacterianos. Esta característica podría deberse a su capacidad de formación de BP. Se nutre a expensas de los ácidos grasos de la piel.²⁰ Entre los factores de virulencia, además de la formación de BP regulada por Quorum Sensing, sintetiza y secreta lipasas⁸. Estas son las encargadas de hidrolizar los enlaces ésteres de los triglicéridos del sebo generando glicerol y ácidos grasos.²¹ Otros autores como Acheman Y cols demostraron la presencia de BP de *C.acnes* en tejidos profundos

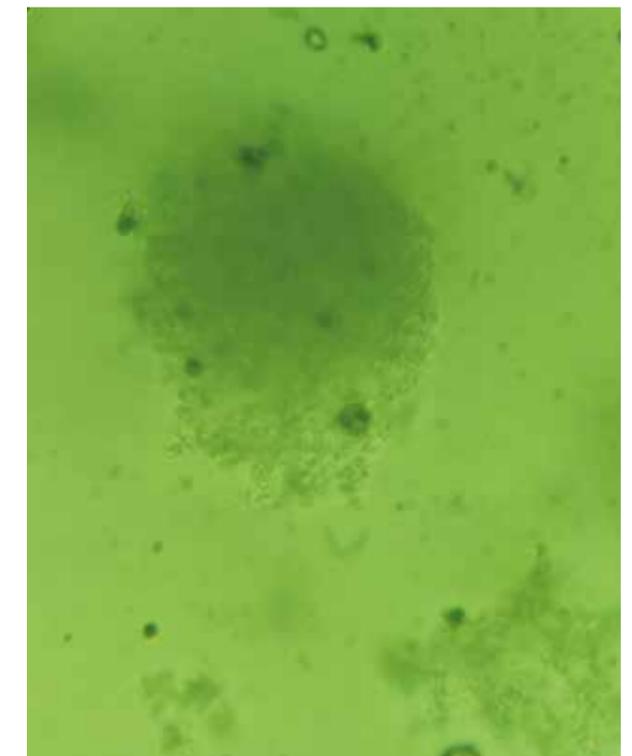


Figura 9. a-Imagen de microscopio confocal; b-Dispersión inicial de la BP de *C.acnes*.

asociadas a prótesis.²² En un trabajo preliminar aislamos *C.acnes* el 33.3% a partir de 10 pacientes con *acné vulgar* severo. Estudiamos la presencia de este y otros microorganismos y su capacidad de formar BP, mediante la toma de muestras que incluyeron la obtención del folículo pilosebáceo afectado.²³ Demostramos la actividad del xilitol sobre la formación de BP de *C.acnes* y de otros microorganismos presentes, como *S.aureus*. La formación de BP de *S.aureus* la demostramos ampliamente en los casos de DA. (Fig. 8) También se hicieron estudios de la formación de BP con microscopio confocal. (Fig. 9) El xilitol demostró actividad sobre la adherencia y la dispersión de la BP de *C.acnes*. Puede ser interesante en la terapia de esta patología para disminuir el uso prolongado de antimicrobianos y corticoides de empleo frecuente y no siempre con éxito.

USO DE ANTIBIÓTICOS EN ACNE

La formación de BP, como es de esperar, confiere mayor resistencia a los antimicrobianos además de facilitar la transferencia horizontal de genes y aparición de células persistentes que son metabólicamente inertes. Varios autores compararon la sensibilidad de las células libres o planctónicas y de BP de *C.acnes*. De todos los antimicrobianos y otras moléculas probadas solas o combinadas, (eritromicina (E), clindamicina (C), ácido azelaico (AA), ácido salicílico (SA), triclosán (Tric), minociclina (M), peróxido de benzoilo (BPO), BPO + E, BPO + C, Doxiciclina (D) y Oxtetraciclina (Ot) sólo AA, E, SA, Tric, M, BPO + C y BPO + E redujeron significativamente la biomasa de la BP. Curiosamente, todos los antimicrobianos probados fueron eficaces contra *C. acnes* planctónico. La mayor parte de ellos coincide en el aumento de la resistencia a los antibacterianos más comunes como los macrólidos.^{22,24,25}

Referencias

- Zeeuwen PLJM, Boekhorst J, Bogaard EH, Van den, et al. Microbiome dynamics of human epidermis following skin barrier disruption. *Genome Biol.* 2012
- Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: At the interface of health and disease. *Nat. Rev. Genet.* 2012
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016; 387 (10023): 1109-1122.
- Otto M. Staphylococcus colonization of the skin and antimicrobial peptides. *Expert Rev Dermatol.* 2010; 5 (2): 183-195.
- Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, Cantrell WC, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58 (1): 56-59.
- Linfañte A, Allawh RM, Allen HB. The Role of Propionibacterium acnes Biofilm in Acne Vulgaris. *J. Clin. Exp. Dermatol. Res.* 2018; 09: 2-5.
- Gonzalez T, Biagini Myers JM, Herr AB, Khurana Hershey GK. Staphylococcal Biofilms in Atopic Dermatitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2017; 17: 1-20.
- Jahns AC, Alexeyev OA. Three dimensional distribution of *Propionibacterium acnes* biofilms in human skin. *Exp Dermatol.* 2014; 23: 687-689.
- Coenye T, Peeters E, Nelis HJ. Biofilm formation by *Propionibacterium acnes* is associated with increased resistance to antimicrobial agents and increased production of putative virulence factors. *Res Microbiol.* 2007; 158: 386-392.
- Johnjuly W, Fuge LH, Kad M, Post C. Introduction to biofilms in family medicine. *South Med J.* 2012; 105: 24-29.
- Chhibber S, Kaur J, Kaur S. Liposome Entrapment of Bacteriophages Improves Wound Healing in a Diabetic Mouse MRSA Infection. *Front Microbiol.* 2018; 9: 561.
- Badeta, C., Aurélie Furigaa and Noélie Thébauda () Effect of Xylitol on an In Vitro Model of Oral Biofilm. *Oral Heal. Prev Dent* 2008; 6: 337-341.
- Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1483-1494.
- Biagini Myers JM, Khurana Hershey GK. Eczema in early life: genetics, the skin barrier, and lessons learned from birth cohort studies. *J Pediatr.* 2010; 157: 704-714.
- Allen HB, Vase ND, Choi C, et al. The Presence and Impact of Biofilm-Producing Staphylococci in Atopic Dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 150: 260-265.
- Clayton RW, Göbel K, Niessen CM, Paus R, et al. Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis. *Br J Dermatol.* 2019; 181: 677-690.
- Moradi Tuchayi S, Makrantonaki E, Ganveciene K, Dessinioti C, et al. Acne vulgaris. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 201; 1: 15029.
- Singh K, Camera E, Krug L, Basu A, et al. JunB defines functional and structural integrity of the epidermo-pilosebaceous unit in the skin. *Nat. Commun.* 2018; 9: 3425.
- Oules B, Philippeos C, Segal J, Tihy M, et al. Contribution of GATA6 to homeostasis of the human upper pilosebaceous unit and acne pathogenesis. *Nat Comm.* 2020; 11: 5067.
- Patrick S, McDowell A. *Propionibacterium*. In: *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria.* 2015; Wiley. 1-29.
- Achermann Y, Goldstein EJ, Coenye T, Shirliff ME. *Propionibacterium acnes*: from commensal to opportunistic biofilm-associated implant pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27:419- 440.
- Farinati AE, Fernandez Nuñez A, Quinteros MG, Conforte V, et al. In Vitro *Cutibacterium Acnes* Biofilms And Their Behavior Against Xylitol. *Microbe.* 2020-EA-1761.
- Ishida N, Nakaminami H, Noguchi N, Kurokawa I, et al. Antimicrobial susceptibilities of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne vulgaris *Microbiol Immunol.* 2008; 52: 621-624.
- Platsidaki E, Dessinioti C. Recent advances in understanding *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*) in acné. *F1000Research.* 2018; 7

Atopix

EL EMOLIENTE QUE CONTROLA EL BIOFILM Y RESTAURA LA BARRERA CUTÁNEA



Cassarà

Microbiota cutánea y Psoriasis.

Cutaneous microbiota and Psoriasis.

Fecha de recibido: 16/10/21 / Fecha de aceptado: 03/11/21

Autores

/ Dei-Cas Ignacio¹

La piel humana es uno de los órganos más grandes y versátiles del cuerpo humano debido a su función de interfaz entre el interior del cuerpo humano (en su mayoría estéril) y el medio externo (no estéril). Con una superficie total de 1,8m² y la abundancia de pliegues, invaginaciones y apéndices, la piel está poblada por una comunidad diversa de microorganismos denominada microbioma de la piel. La gran mayoría de estos microorganismos son comensales, que impiden la invasión por especies patógenas y proporcionan funciones vitales para la salud cutánea.¹⁻² Con respecto al número de células microbianas, la piel humana ocupa el cuarto lugar entre los diversos nichos del cuerpo humano que están colonizados con microorganismos, superados en número solo por el tracto GI humano, la cavidad oral y la vagina. La microbiota de la piel está implicada en varias enfermedades cutáneas (acné, psoriasis, dermatitis atópica, rosácea, etc). Sin embargo, además de ser una fuente potencial de enfermedad y contaminación, la microbiota de la piel también es crucial para la función protectora, por ejemplo contribuyendo a la formación del manto ácido de la piel, activando el sistema inmunológico o previniendo la colonización por microorganismos patógenos.³ Debido a su fisiología muy versátil, los microorganismos son capaces de colonizar muchos de los diferentes nichos (micro-ecosistemas) cutáneos. Algunas áreas de la piel son más seboreicas, lo que resulta en una microbiota dominada por bacterias lipofílicas como *Cutibacterium* (ex *Propionibacterium*). Estas áreas se encuentran en el cuero cabelludo, la frente, el tronco anterior superior y en la parte superior de la espalda. Otras partes del cuerpo son húmedas y cálidas, como las axilas, el área genital y los pies. Finalmente, hay áreas que son relativamente secas, como los antebrazos, las piernas y la parte inferior de la espalda. Estas diferencias son causadas por una distribución desigual del sudor y las glándulas sebáceas sobre la superficie cutánea.⁴

El sistema inmune innato de la piel no solo se limita a la inactivación directa de microorganismos de la piel, sino que también estimula otras funciones celulares.

Educandonos. 2021; 7 (4): 54 -60.

¹ Médico dermatólogo de planta. Doctor en medicina UBA.

Unidad Dermatología. Hospital Pte Perón, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina.

A modo de ejemplo, la catelicidina LL-37 activa una cascada compleja que involucra IL-6, IL-10 y otras citoquinas a través de receptores de superficie.³ Entre las propiedades constitutivas de la piel que ayudan a prevenir la colonización y la infección por microorganismos se encuentran finalmente su temperatura relativamente baja y el pH ácido.⁵ La microbiota de la piel de los seres humanos comprende bacterias, hongos (en su mayoría levaduras), virus y arqueas, es decir, los tres dominios de la vida. Además, se pueden hallar eucariotas parásitos (en su mayoría artrópodos).⁶

MICROBIOTA CUTÁNEA “NORMAL” DE ADULTOS SANOS

Para definir una microbiota cutánea “normal” se estudiaron adultos sanos. La piel de un ser humano adulto sano está aproximadamente colonizada por 10⁸-10¹⁰ microbios que se distribuyen de forma desigual a través de los diferentes nichos. Debido a sus condiciones fisicoquímicas, la piel suele estar colonizada por microorganismos aeróbicos mesófilos, xerófilos, acidofílicos, osmotolerantes y facultativos. Sin embargo, dependiendo del nicho, también pueden aparecer microbios con otros rasgos fisiológicos.³ Aunque durante mucho tiempo se creyó que la vida microbiana de la piel sana se restringe a la epidermis y los apéndices como las glándulas sebáceas y sudoríparas, en los últimos años se publicaron estudios que también sugieren vida microbiana en capas más profundas de la piel, es decir, la dermis y el tejido graso subyacente. Este hallazgo es de gran importancia desde un punto de vista inmunológico, porque sugiere una comunicación directa entre el huésped y las células microbianas en un tejido que antes se consideraba estéril.⁷ Recientemente Prast-Nielsen y col. demostraron diferencias en el microbioma cutáneo de muestras del mismo paciente obtenidas por hisopado o por biopsia, donde los Clostridiales y Bacteroidetes resultaron más frecuentes en las muestras obtenidas por biopsia que en aquellas obtenidas por hisopados y postulan un rol patogénico de la bacterias ubicadas en capas profundas de la piel, en especial en enfermedades con un fuerte componente dérmico como la psoriasis.⁸

BACTERIAS

Las bacterias representan el grupo más abundante y mejor estudiado de microorganismos vivos en la piel sana. Se considera que la piel humana está colonizada por 1 millón de bacterias/cm². La gran mayoría de ellos pertenecen a tres filos: Actinobacterias (*Corynebacterium*,

Cutibacterium, *Micrococcus*, *Brevibacterium*), *Firmicutes* (*Staphylococcus*, *Streptococcus*) y *Proteobacteria* (*Acinetobacter*, *Methylobacterium*). Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la microbiota de la piel es muy diversa y comprende miembros de 36 filos diferentes, aunque en su mayoría con poca abundancia.⁹⁻¹⁰ En un estudio pionero, Gao y col. tomaron muestras de la cara interna de los antebrazos izquierdos y derechos en seis sujetos adultos sanos mediante escarificación e identificaron 182 unidades taxonómicas operativas (OTU) pertenecientes a 91 géneros y 8 filos. En promedio, se detectaron 48 especies por individuo. Actinobacterias, Firmicutes y Proteobacterias representaron ~ 95% de los filos y el 85% de las secuencias correspondió a especies conocidas y cultivables.¹¹ Grice y col. analizaron más de 112000 secuencias de genes 16S rARN bacterianos de longitud casi completa obtenidos de 20 sitios corporales diferentes de 10 adultos sanos (en la mitad de ellos hicieron una segunda determinación con 6 meses de diferencia) y detectaron 19 filos bacterianos, pero la mayoría de las secuencias se asignaron a solo cuatro: Actinobacteria (52%), Firmicutes (24%), Proteobacteria (17%) y Bacteroidetes (6%). De los 205 géneros identificados, tres se asociaron con más del 62% de las secuencias: *Corinebacterias* (23%, Actinobacterias), *Propionibacterias* (23%; Actinobacterias) y *Estafilococos* (17%; Firmicutes). Curiosamente, la diversidad y la estabilidad temporal de la comunidad microbiana dependían de las características específicas del sitio de la piel. Los sitios sebáceos estaban dominados por las *Propionibacterias* y los *Estafilococos*, las *Corinebacterias* y (en menor medida) los *Estafilococos* predominaron en los sitios húmedos. Una población mixta de bacterias residió en sitios secos, con una mayor prevalencia de *β-Proteobacterias* y *Flavobacteriales*. La diversidad de especies (medida por el índice de diversidad de Shannon) fue dependiente de la zona corporal; fue más baja para las muestras de la espalda, el pliegue retroauricular y más alta para las muestras de fosa poplítea, talón y fosa antecubital. La estabilidad temporal de la microbiota cutánea también fue dependiente del sitio: fue alta para sitios protegidos como las narinas y el conducto auditivo externo y baja para muestras de sitios más expuestos, como glúteos y fosa poplítea. En resumen, este y otros estudios demostraron la fuerte influencia del nicho en la composición de la microbiota cutánea, que de hecho es más dependiente del sitio de la piel investigado que del individuo.^{1,12,13}



Correspondencia

Ignacio Dei-Cas.

E-mail: ideicas@hotmail.com

HONGOS, ARQUEAS Y VIRUS

En comparación con las bacterias, se sabe relativamente poco sobre otros miembros de la microbiota de la piel humana, como los hongos, las arqueas y los virus. Estudios previos basados en cultivos demostraron que la microbiota de la piel humana está dominada por levaduras, en particular especies del género *Malassezia*.¹⁴

Curiosamente, las especies de *Malazessia* no fueron los hongos más abundantes en un estudio sobre la microbiota fúngica del cuero cabelludo sano ni en pacientes con pitiriasis seca (caspa). *Acremonium spp.* representó el 62% de todas las secuencias en el cuero cabelludo sano, mientras que *Malazessia spp* solo el 0.07%.^{12,15} Con excepción del tracto intestinal humano, el papel de las Archaeas en la microbiota humana es todavía poco claro.¹⁶ Hasta hace poco tiempo, las Archaeas no se podían detectar en muestras de piel humana, ni por cultivo ni por métodos basados en PCR y, por consiguiente, su presencia era cuestionable. Solo unos pocos estudios informaron la detección ocasional de arqueas en la piel humana. Probst y col. sugirieron que las arqueas pueden representar más del 4% de la microbiota cutánea.^{17,19} Se han detectado Taumarchaeota en un estudio de palmas de dos individuos¹⁷ mientras que tres filos diferentes de Archaea (dos metanógenas y una archaeo halófila) aparecieron marginalmente en un gran subconjunto de secuencias procariontas obtenidas a partir de muestras de ombligo.^{20,21} Sin embargo, el papel fisiológico de estas arqueas es desconocido. Si bien está ampliamente aceptado que la piel humana, en particular la piel de las manos, puede transmitir virus, se sabe muy poco acerca del viroma cutáneo.²² La presencia de fagos, y su posible influencia en poblaciones microbianas de piel sana, ha sido específicamente investigado.²³ Foulongne y col. estudiaron el viroma cutáneo de cinco pacientes sanos y un paciente con cáncer de piel y hallaron que más del 87% de las secuencias correspondían a virus ADN, en su mayoría poliomavirus, papilomavirus y circovirus, incluso en piel aparentemente sana. El papel fisiológico de estos virus en la piel normal es desconocido.²⁴

FACTORES QUE MODULAN LA COMPOSICIÓN DEL MICROBIOMA CUTÁNEO

Se han identificado varios factores que influyen en la composición de la microbiota cutánea. En general, estos factores se pueden dividir en factores intrínsecos (huésped) y

extrínsecos (ambientales).⁵ Dentro de los factores intrínsecos que modulan la microbiota cutánea se mencionan la zona/región corporal, la edad, el sexo, la predisposición genética, la vía de nacimiento, el estado inmunológico y enfermedades cutáneas y no cutáneas, entre otros.³ Es probable que otros factores influyan en la composición de la microbiota de la piel humana, como la dieta, el clima, la radiación solar, la ocupación, los hábitos de higiene, el uso de cosméticos, el estilo de vida, la práctica de deportes de contacto, la localización geográfica, el uso de antibióticos, etc. Sin embargo, todavía faltan estudios apropiados que hayan investigado esta variabilidad en profundidad.³ Finalmente, las interacciones entre los diferentes miembros de la microbiota de la piel son otro factor muy poco conocido. Los estafilococos pueden considerarse como las bacterias mejor investigadas a este respecto. Se demostró que *Staphylococcus epidermidis*, un comensal típico de la piel humana, produce péptidos antimicrobianos, p. ej. modulinas solubles en fenol, que inhiben selectivamente el crecimiento de patógenos de la piel como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* del grupo A.^{3,25}

ASPECTOS FUNCIONALES DE LA MICROBIOTA CUTÁNEA HUMANA

En comparación con la microbiota intestinal, se sabe mucho menos sobre la funcionalidad de la microbiota de la piel humana y su papel en la salud y las enfermedades humanas.

Funciones de protección de la microbiota de la piel humana

Actualmente, se acepta que la colonización de la piel humana con una microbiota normal, equilibrada o saludable es en general beneficiosa ya que protege de infecciones y otras enfermedades cutáneas, un fenómeno también conocido como “resistencia a la colonización”. Sin embargo, en vista de las pronunciadas variaciones temporales, intrapersonales e interindividuales en la diversidad microbiana, resulta difícil proponer una definición de microbiota de piel “sana”, “normal” o “equilibrada” como estado de homeostasis microbiológico. El “manto ácido” de la piel con un pH de 5 representa una importante línea de defensa contra los microorganismos patógenos. Anaerobios facultativos, como *Cutibacterium acnes* -que liberan ácidos grasos libres- contribuyen al pH ácido.⁵ Las interacciones entre la microbiota y el sistema inmunitario humano son bien conocidas en el tracto intestinal humano y lo mismo se aplica a nivel cutáneo.²⁶ Lai y col. demostraron que *S.*

epidermidis puede aumentar los mecanismos de defensa de la piel contra la infección al mejorar la expresión génica de péptidos antimicrobianos como las β defensinas.²⁷ *S. epidermidis* también puede modular la función de los linfocitos T residentes de la piel y contribuir a la defensa contra patógenos cutáneos.²⁸ Estos resultados sugieren que los agentes comensales de la piel como *S. epidermidis* y *C. acnes* son importantes impulsores y amplificadores de la respuesta inmune cutánea y que el cuerpo humano comprende varios nichos (además de los tracto intestinal), donde los sistemas de inmunovigilancia están ajustados localmente por una microbiota comensal.^{26,29}

MICROBIOMA CUTÁNEO EN PSORIASIS

En el pasado, las investigaciones sobre la relación entre microorganismos y las enfermedades dermatológicas han dado lugar a varias asociaciones de un solo organismo: *Staphylococcus aureus* y dermatitis atópica, *Cutibacterium acnes* y acné y *Malassezia furfur* y dermatitis seborreica.³⁰ Diferentes estudios han demostrado que la microbiota de la piel está involucrada en el equilibrio entre la inflamación cutánea y los mecanismos antiinflamatorios.³¹ Los ratones libres de gérmenes (GF) presentan disminución de interferón- γ y de la IL-17A producida por las células T $\alpha\beta$ y la colonización de la epidermis con *Staphylococcus* restaura la producción de IL-17A por las células T a nivel de la piel.³² El papel de las bacterias -en particular los estreptococos como un factor desencadenante potencial para la psoriasis- llevó a la hipótesis de que la patología en sí era una enfermedad autoinmune y mediada por superantígenos del *Streptococcus β hemolítico del grupo A*.³³ Además de la asociación entre infecciones estreptocócicas y psoriasis en gotas, estudios recientes sugieren que las faringitis estreptocócicas también se asocian con exacerbaciones de la psoriasis en placa crónica.³⁴ Los estreptococos se han aislado de la sangre de pacientes con psoriasis en placa crónica y de pacientes con psoriasis en gotas, aunque con una frecuencia variable.³⁵ Aún no está claro si los cambios en el microbioma cutáneo son un efecto de los antígenos estreptocócicos presentes en las amígdalas o son un evento primario en el desarrollo de la psoriasis.

¿Qué evidencia existe para demostrar que el microbioma cutáneo está alterado en la psoriasis?

Uno de los estudios iniciales que tuvo como objetivo caracterizar el microbioma cutáneo en la psoriasis fue

realizado por Gao y col. Los autores informaron que las placas de psoriasis tenían los taxones más diversos, y los Firmicutes formaban el filo más abundante. De hecho, los Firmicutes estaban excesivamente representados en los pacientes con psoriasis (tanto en la piel con lesiones como sin lesiones) vs los controles. Las Actinobacterias fueron el filo más prevalente y diverso en piel sana en los sujetos control. Los taxones que representan el género *Streptococcus* se detectaron significativamente más frecuentemente en la piel psoriásica afectada en comparación con la piel no afectada. Esto contrasta con una reducción significativa de *Cutibacterium* en la piel afectada. El análisis de coordenadas principales (PCoA) reveló que había menos variación intraindividual que variación interindividual dentro del microbioma. A pesar de varios factores metodológicos como el número relativamente pequeño de sujetos evaluados, la falta de un ajuste estricto de los pacientes con psoriasis con los controles, la extensión diversa de la afectación de la psoriasis (área de superficie corporal 5-20%) y la duración variable de la enfermedad (1-24 años), las diferencias significativas en el microbioma cutáneo entre sujetos sanos y pacientes con psoriasis fueron fácilmente detectables.³⁶ Como parte del Proyecto Microbioma Humano, Alekseyenko y col.³⁷ (en una cohorte más pequeña que constituyó un subestudio longitudinal) buscaron determinar hasta qué punto los cambios en el microbioma cutáneo se asociaron con la psoriasis y si estos cambios se vieron influenciados por el tratamiento sistémico. El microbioma se determinó mediante la secuenciación del gen 16S rARN y las muestras fueron obtenidas mediante la técnica de hisopado de lesiones psoriásicas y de zonas contralaterales no comprometidas y de sujetos control. Aunque hubo una tendencia hacia una menor diversidad bacteriana en la psoriasis, particularmente en la piel afectada, los filos Firmicutes, Actinobacteria y Proteobacteria dominaron en todos los grupos. Sin embargo, en términos de géneros bacterianos, hubo diferencias significativas en la abundancia relativa de *Cutibacterium*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* y *Staphylococcus* entre la piel con y sin lesiones de psoriasis y los sujetos control. El cuero cabelludo albergó la comunidad microbiana más diferente y el sitio de piel analizado resultó ser una variable significativa, consistente con la literatura.⁵ Mientras que los autores concluyeron que la correlación entre la gravedad de la psoriasis y la composición microbiana cutánea era débil, la presencia de la psoriasis era una fuente importante de variabilidad

microbiana e identificaron dos “tipos cutáneos”: La piel de los sujetos control estaba dominada por Proteobacteria, mientras que la piel psoriásica tenía una mayor abundancia relativa de Actinobacteria y Firmicutes.³⁷ Fahlen y col. examinaron el microbioma cutáneo utilizando biopsias de piel y se enfocaron en las regiones V3-V4 del gen 16S rARN. La diversidad alfa (índice de diversidad de Shannon) fue mayor en el grupo control en comparación con el grupo de psoriasis; sin embargo, esto no alcanzó significación estadística. El análisis Unifrac reveló la agrupación de las muestras de psoriasis, mientras que las muestras control tenían una microbiota cutánea más diversa. Los filos predominantes tanto en la piel sana como psoriásica fueron Firmicutes, Proteobacteria y Actinobacteria. Las Actinobacterias fueron significativamente más abundantes en la piel normal que en la piel psoriásica (16% y 5%, respectivamente) y la abundancia de Proteobacterias fue significativamente mayor en muestras de piel psoriásica del tronco en comparación con las del grupo control. A nivel de género, la prevalencia de *Streptococcus* superó la de los *Staphylococcus* en la piel psoriásica, mientras que en la piel sana se observó lo contrario. Tal vez, la diferencia más interesante reportada por Fahlen y col. fue la abundancia de Proteobacterias en la piel psoriásica y la representación excesiva de *Streptococcus* tanto en la piel psoriásica como en la sana.³⁸

Tett y col., en un estudio publicado en 2017, estudiaron el microbioma cutáneo de 28 pacientes con psoriasis mediante la técnica de shotgun. Las muestras fueron obtenidas de codos y región retroauricular (bilaterales) mediante la técnica de hisopado. Encontraron que la región retroauricular con lesiones de psoriasis presentaba una menor diversidad y que la psoriasis se asoció con un aumento de *Staphylococcus*. A nivel de especies los microbiomas de los sitios psoriáticos y no afectados mostraron pocas diferencias. Sin embargo, a nivel de cepas encontraron variaciones a nivel funcional y de colonización entre las zonas afectadas y no afectadas por psoriasis, lo que los llevó a postular que existiría una adaptación y/o selección específica en la piel con psoriasis.³⁹ Langan y col. caracterizaron y compararon el microbioma cutáneo de 23 pacientes con psoriasis (piel lesional vs piel sana) y 20 controles sanos mediante análisis del gen 16S rARN y el cultivo tradicional, combinado con espectrometría de masa (MALDI-TOF) y determinaron cambios en el microbioma durante el tratamiento. Las muestras

fueron obtenidas mediante hisopado. Encontraron que la psoriasis se asoció con una mayor abundancia de Firmicutes y una reducción de Actinobacteria, más marcada en la piel lesional, y al menos parcialmente revertida durante el tratamiento sistémico. Los cambios en la composición de la comunidad bacteriana en las lesiones de psoriasis se reflejaron en cambios similares en las bacterias cultivadas. La composición de las comunidades microbianas varió según el sitio de la piel y el microambiente. *Prevotella* y *Staphylococcus* se asociaron significativamente con la piel lesional y *Anaerococcus* y *Cutibacterium* con piel sin lesiones de psoriasis. No hubo diferencias significativas en la cantidad de bacterias cultivadas en la piel de los controles sanos y los pacientes con psoriasis. Los autores concluyen proponiendo que cambios en el microbioma cutáneo en la psoriasis, en particular durante el tratamiento, podrían arrojar nueva luz sobre la patogenia de la enfermedad y podrían ser de utilidad para predecir la respuesta al tratamiento.⁴⁰ En otro estudio, Stehlikova y col. analizaron el microbioma cutáneo de 34 pacientes con psoriasis y 25 sujetos control mediante la secuenciación de 2 grupos de regiones diferentes del gen 16S rARN (V1-V2 y V3-V4). Las muestras fueron obtenidas mediante hisopado, escarificado y biopsia por “punch” para poder analizar la presencia de diferencias dependientes del método. También estudiaron por primera vez el micobioma en psoriasis mediante técnicas de secuenciación NGS. Demostraron que el uso de la región V3-V4 condujo a una mayor riqueza y uniformidad de especies que al usar la región V1-V2. En particular, los géneros *Staphylococcus* y *Micrococcus*, fueron más abundantes cuando se usó la región V3-V4, mientras que las Planococcaceae fueron detectadas solo por la región V1-V2. El análisis detallado de la composición microbiana de la piel de las lesiones psoriáticas, la piel sin lesiones de los pacientes psoriáticos y la piel de los controles arrojó solo algunas características discriminatorias, en su mayoría específicas para el sitio o método de muestreo (hisopado, escarificación o biopsia). Las muestras obtenidas por hisopado de lesiones psoriáticas del dorso y el codo se asociaron con una mayor abundancia de *Brevibacterium* y *Kocuria palustris* y *Gordonia*, respectivamente. En las muestras de lesiones psoriáticas de dorso encontraron una abundancia significativamente mayor del hongo *Malassezia restricta*, mientras que *Malassezia*

sympodialis predominó en el codo. En la piel psoriásica del codo, encontraron una correlación significativa entre la aparición de *Kocuria*, *Lactobacillus* y *Streptococcus* con *Saccharomyces*, que no se observó en la piel sana. Por primera vez, mostraron en pacientes con psoriasis una correlación específica entre las especies de hongos y bacterias, lo que sugiere un vínculo entre la competencia por la ocupación de un nicho específico. Sin embargo concluyen que aún queda por aclarar si el cambio microbiano observado entre reinos es de origen primario o secundario a la enfermedad.⁴¹ Recientemente, Assarsson y col realizaron hisopados de la faringe y la piel del codo de 39 pacientes con psoriasis y 70 controles y encontraron diferencias significativas en la diversidad alfa y beta en la piel, pero no en la faringe. También encontraron diferencias significativas entre varios filos y géneros tanto en la piel como en la faringe. La severidad de la psoriasis no se correlacionó con ningún género en la faringe, pero sí con *Capnocytophaga*, *Leptotrichia*, *Abiotrophia* y *Tannerella* en la piel. Los autores sugieren que la composición del microbioma faríngeo y cutáneo

podría jugar un rol en la patogénesis de la psoriasis.⁴² Quan y col mediante la realización de PCR cuantitativa y la secuenciación del ARNr 16S, analizaron los perfiles de la microbiota cutánea en controles, piel no afectada y lesiones psoriáticas y también investigaron si existía una correlación entre los taxones asociados a la psoriasis y las características clínicas de los pacientes. Identificaron una elevada carga bacteriana en las lesiones psoriáticas en comparación con la piel no afectada y los controles, con un desequilibrio entre *Cutibacterium* y *Corynebacterium* en la piel psoriásica. Las lesiones mostraron una mayor proporción de *Corynebacterium* y una menor proporción de *Cutibacterium* en comparación con la piel no afectada y los controles. El *Corynebacterium* se correlacionó con la severidad de las lesiones, mientras que el *Cutibacterium* mostró correlación con la anormalidad de la capacitancia de la piel.⁴³ En conclusión, a la fecha existe evidencia de que la psoriasis se asocia con cambios en el microbioma a pesar de los resultados no concordantes entre los estudios, probablemente secundarios a las diferentes técnicas y metodologías de análisis empleadas.

Referencias

1. Grice EA, Kong HH, Conlan S, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. 2009; 324:1190-1192.
2. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018; 16:143-155.
3. Ebert M, Simmering R. The Microbiota of the Human Skin. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 902: 61-81.
4. Ebert M, Simmering R, Riedel CU. The Association of the Skin Microbiota With Health, Immunity, and Disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2017; 102: 62-69.
5. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011; 9: 244-253.
6. Chen YE, Erin Chen Y, Fischbach MA, Belkaid Y. Skin microbiota-host interactions. *Nature*. 2018; 553: 427-436.
7. Nakatsuji T, Chiang HI, Jiang SB, et al. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun*. 2013; 4: 1431
8. Prast-Nielsen S, Tobin A-M, Adamzik K, et al. Investigation of the Skin Microbiome: Swabs vs Biopsies. *Br J Dermatol*. 2019; 181 (3): 572-579.
9. Balato A, Cacciapuoti S, Di Caprio R, et al. Human Microbiome: Composition and Role in Inflammatory Skin Diseases. *Arch Immunol Ther Exp*. 2019; 67:1-18.
10. Bouslimani A, Porto C, Rath CM, et al. Molecular cartography of the human skin surface in 3D. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112: E2120-129.
11. Gao Z, -h. Tseng C, Pei Z, Blaser MJ. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104: 2927-2932.
12. Segre JA, Grice EA, Kong HH, et al. Skin microbiome in health and disease. *Genome Biol*. 2010; 11: 118.
13. Perez Perez GI, Gao Z, Jourdain R, et al. Body Site Is a More Determinant Factor than Human Population Diversity in the Healthy Skin Microbiome. *PLoS One*. 2016; 11:e0151990.
14. Findley K, Oh J, Yang J, et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature*. 2013; 498: 367-370.
15. Park HK, Ha MH, Park SG, et al. Characterization of the fungal microbiota (mycobiome) in healthy and dandruff-afflicted human scalps. *PLoS One*. 2012; 7:e32847.
16. Horz H-P. Archaeal Lineages within the Human Microbiome: Absent, Rare or Elusive? *Life*. 2015; 5: 1333-1345.
17. Mahner A, Vaishampayan P, Probst AJ, et al. Cleanroom Maintenance Significantly Reduces Abundance but Not Diversity of Indoor Microbiomes. *PLoS ONE*. 2015; 10:e0134848.
18. Probst AJ, Auerbach AK, Moissl-Eichinger C. Archaea on Human Skin. *PLoS ONE*. 2013; 8: e65388.
19. Koskinen K, Pausan MR, Perras AK, et al. First Insights into the Diverse Human Archaeome: Specific Detection of Archaea in the Gastrointestinal Tract, Lung, and Nose and on Skin. *mBio*. 2017; 8 (6): e00824-17.
20. Hulcr J, Latimer AM, Henley JB, et al. A Jungle in There: Bacteria in Belly Buttons are Highly Diverse, but Predictable. *PLoS ONE*. 2012; 7:e47712.
21. Moissl-Eichinger C, Probst AJ, Birarda G, et al. Human age and skin physiology shape diversity and abundance of Archaea on skin. *Sci Rep*. 2017; 7:4039.
22. Van Zyl LJ, Abrahams Y, Stander EA, et al. Novel phages of healthy skin metaviromes from South Africa. *Sci Rep*. 2018; 8:12265.
23. Hannigan GD, Meisel JS, Tyldsley AS, et al. The Human Skin Double-Stranded DNA Virome: Topographical and Temporal Diversity, Genetic Enrichment, and Dynamic Associations with the Host Microbiome. *mBio*. 2015; 6 (5): e01578-15.

24. Foulongne V, Sauvage V, Hebert C, et al. Human skin microbiota: high diversity of DNA viruses identified on the human skin by high throughput sequencing. *PLoS One* 2012; 7:e38499.
25. Cogen AL, Yamasaki K, Sanchez KM, et al. Selective Antimicrobial Action Is Provided by Phenol-Soluble Modulins Derived from *Staphylococcus epidermidis*, a Normal Resident of the Skin. *J Invest Dermatol*. 2010; 130:192-200.
26. Musthaq S, Mazuy A, Jakus J. The microbiome in dermatology. *Clin Dermatol*. 2018; 36:390-398.
27. Lai Y, Cogen AL, Radek KA, et al. Activation of TLR2 by a Small Molecule Produced by *Staphylococcus epidermidis* Increases Antimicrobial Defense against Bacterial Skin Infections. *J Invest Dermatol*. 2010; 130: 2211-2221.
28. Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C, et al. Compartmentalized Control of Skin Immunity by Resident Commensals. *Science*. 2012; 337: 1115-1119.
29. Nakamizo S, Egawa G, Honda T, et al. Commensal bacteria and cutaneous immunity. *Semin Immunopathol*. 2015; 37: 73-80.
30. Lewis DJ, Chan WH, Hinojosa T, et al. Mechanisms of microbial pathogenesis and the role of the skin microbiome in psoriasis: A review. *Clin Dermatol*. 2019; 37:160-166.
31. Mazur M, Tomczak H, Lodyga M, et al. The microbiome of the human skin and its variability in psoriasis and atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2021; 38: 205-209.
32. Wang WM, Jin HZ. Skin Microbiome: An Actor in the Pathogenesis of Psoriasis. *Chin Med J*. 2018; 131: 95-98.
33. Langan EA, Griffiths CEM, Solbach W, et al. The role of the microbiome in psoriasis: moving from disease description to treatment prediction? *Br J Dermatol*. 2018; 178:e360-e360.
34. Thorleifsdottir R, Eysteinsdóttir J, Olafsson J, et al. Throat Infections are Associated with Exacerbation in a Substantial Proportion of Patients with Chronic Plaque Psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2014; 96 (6): 788-791.
35. Munz OH, Sela S, Baker BS, et al. Evidence for the presence of bacteria in the blood of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res*. 2010; 302:495-498.
36. Gao Z, Tseng C-H, Strober BE, et al. Substantial Alterations of the Cutaneous Bacterial Biota in Psoriatic Lesions. *PLoS ONE*. 2008; 3:e2719.
37. Alekseyenko AV, Perez-Perez GI, De Souza A, et al. Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome*. 2013; 1 (1); 31.
38. Fahlén A, Engstrand L, Baker BS, et al. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Arch Dermatol Res*. 2012; 304: 15-22.
39. Tett A, Pasolli E, Farina S, et al. Unexplored diversity and strain-level structure of the skin microbiome associated with psoriasis. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2017; 3:14.
40. Langan EA, Kunstner A, Miodovnik M, et al. Combined culture and metagenomic analyses reveal significant shifts in the composition of the cutaneous microbiome in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2019;181 (6): 1254-1264.
41. Stehlikova Z, Kostovcik M, Kostovcikova K, et al. Dysbiosis of Skin Microbiota in Psoriatic Patients: Co-occurrence of Fungal and Bacterial Communities. *Front Microbiol*. 2019; 10: 438.
42. Assarsson M, Söderman J, Dienus O, Seifert O. Significant Differences in the Bacterial Microbiome of the Pharynx and Skin in Patients with Psoriasis Compared with Healthy Controls. *Acta Derm Venereol*. 2020; 100: adv00273.
43. Quan C, Chen X-Y, Li X, et al. Psoriatic lesions are characterized by higher bacterial load and imbalance between *Cutibacterium* and *Corynebacterium*. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82: 955-961.

“

Cambiaré de opinión tantas veces y tan a menudo como adquiriera conocimientos nuevos, el día que me aperciba que mi cerebro ha dejado de ser apto para esos cambios, dejaré de trabajar. Compadezco de todo corazón a todos los que después de haber adquirido y expresado una opinión, no pueden abandonarla nunca más

”

Florentino Ameghino

GERMILISÍN

CLOREXIDINA 4% XYLITOL 7%

SOLUCIÓN DEFINITIVA EN LA
DESCOLONIZACIÓN DE LA PIEL

ESPUMA
ANTISÉPTICA BACTERICIDA



Desbalances en el microbioma. Sus implicancias en el desarrollo y en el tratamiento del acné vulgar.

Autor
/ Boncompain Carina Andrea¹

Imbalances in the microbiome. Its implications in the development and treatment of acne vulgaris.

Fecha de recibido: 10/10/21 / Fecha de aceptado: 02/11/21

INTRODUCCIÓN

El acné vulgar es una enfermedad crónica de la piel que compromete a la unidad pilosebacea y que puede producir tanto lesiones no inflamatorias (comedones) como inflamatorias (papula, pustulas y nódulos); la mayoría de los pacientes presentan ambos tipos de lesiones. Afecta el 85% de los adolescentes y adultos jóvenes de todo el mundo, pudiendo tener un impacto negativo en la calidad de vida. Se describen diversos factores etiopatogénicos dentro de los cuales podemos citar: 1- alteraciones en la diferenciación de los queratinocitos con hiperqueratinización, 2- sobreproducción de sebo por los sebocitos y alteraciones en sus fracciones lipídicas, 3- colonización por *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) y 4- una marcada repuesta inflamatoria. La alteración del microbioma cutáneo e intestinal podrían jugar un rol clave en esta entidad.¹

Educandonos. 2021; 7 (4): 62-66.

¹ Médica especialista en Dermatología, Doctora en Ciencias Biomédicas.

Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe, Argentina.

LAS DOS CARAS DE C. ACNES EN EL MICROBIOMA CUTÁNEO

La mayoría de las bacterias de la piel pertenecen a cuatro filos: Actinobacterias, Proteobacterias, Firmicutes y Bacteroidetes. La composición de la microbiota de la piel varía según los individuos, pero *C. acnes* se encuentra sobre todo en las zonas sebáceas (cara, espalda y región pretorácica), lo que refleja su capacidad de sobrevivir en condiciones anaeróbicas y ricas en lípidos.¹

C. acnes es un bacilo gram positivo, anaeróbico. Las bacterias anaeróbicas se caracterizan por su incapacidad para crecer en medios sólidos en presencia de oxígeno atmosférico. Sin embargo, este microorganismo se considera un anaerobio aerotolerante porque posee sistemas enzimáticos que le permiten desintoxicar el oxígeno, permitiendo que se mantenga en la superficie de la piel. Tras su aislamiento, se lo incluyó por primera vez en el género *Bacillus* como *Bacillus acnes*, y luego en el género *Corynebacterium* debido a su morfología. Basado en su capacidad para producir ácido propiónico a través de su catabolismo anaeróbico, luego se le asignó al género *Propionibacterium*, para posteriormente ser rebautizado como *Cutibacterium*. El género *Cutibacterium* pertenece al filo Actinobacteria, familia *Propionibacteriaceae*. (Fig. 1).

Las cepas de *C. acnes* se clasificaron previamente en dos filotipos principales, I y II, sobre la base de su contenido en carbohidratos de la pared celular y en la respuesta a las lectinas del suero. Posteriormente se agregó el filotipo III correspondiente a cepas filamentosas.²⁻³

La antigua hipótesis de que el acné es consecuencia de la proliferación de *C. acnes* ha ido evolucionando a lo largo del tiempo, ya que esta bacteria también participa en el mantenimiento de la homeostasis del ecosistema cutáneo, siendo uno de los miembros más abundantes, y no parece existir diferencias cuantitativas entre la piel sana y la piel afectada por el acné. Sin embargo, se ha demostrado que el acné inflamatorio se desencadena por un desequilibrio en la microbiota cutánea asociado a la selección de tipos específicos de *C. acnes* (diferencia cualitativa). El filotipo IA-1 está fuertemente asociado al acné inflamatorio y al acné fulminante. Este filotipo es capaz de producir altos niveles de porfirinas, que generan una mayor repuesta inflamatoria.⁴

Las porfirinas son moléculas fluorescentes producidas tanto por células eucariotas como procariotas. *C. acnes*

produce porfirinas como parte de la vía de biosíntesis de la vitamina B12 (cobalamina), a la cual necesita para el funcionamiento de varias enzimas. La coproporfirina III está presente en grandes cantidades en las lesiones del acné inflamatorio. Además, las cepas de *C. acnes* de tipo II asociadas a la piel sana sólo producen niveles bajos de porfirinas y poseen un gen llamado “*deoR*” que reprime la biosíntesis de estas moléculas. La población de microorganismos cutáneos debe considerarse bajo una perspectiva dinámica, las comunidades bacterianas interactúan entre sí y con el sistema inmune. como también pueden verse influidas por cambios en las características del huésped (trastornos hormonales, estrés, cambios ambientales), promoviendo la selección de cepas patógenas de *C. acnes* capaces de producir varios factores de virulencia (proteínas de superficie, neuramidinas, lipasas, sialidasas) que aumentan la capacidad inflamatoria. Además, estas cepas pueden formar biopeículas que aumentan la resistencia a antibióticos.²

C. acnes inhibe el desarrollo de *Staphylococcus epidermidis* en el folículo pilosebáceo manteniendo ácido el pH del mismo, hidrolizando los triglicéridos del sebo y secretando ácido propiónico. Por otro lado, los ácidos

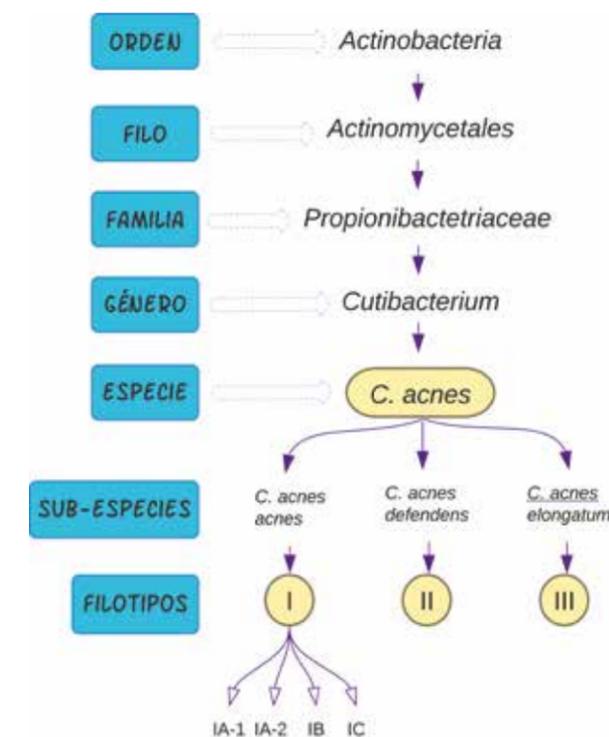


Figura 1. Clasificación actualizada de las cepas de *Cutibacterium acnes*.

Correspondencia

Carina Andrea Boncompain.
E-mail: boncompain.carina@gmail.com

grasos de cadena corta (AGCC) producidos por *C. acnes* inhiben el crecimiento de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, pero no el de otros miembros de la microbiota comensal, aunque si interfieren en la formación de biopelículas por *S. epidermidis*. Mientras que las protoporfirinas, especialmente la coproporfirina III producida principalmente por el filotipo IA favorece la agregación y la formación de biopelículas por *S. aureus*.⁵ La inmunidad innata reconoce a los microorganismos que se encuentran en la piel a través de los receptores de reconocimiento de patrones (RRP), y dentro de este grupo podemos encontrar receptores de tipo Toll (TLRs). *C. acnes* es capaz de activar el sistema inmune interactuando con receptores de tipo TLR-2 y TLR-4, generando la liberación de moléculas pro inflamatorias dentro de las cuales podemos citar IL-1 α/β , IL-6, IL-8, IL-12, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), TNF- α , β -defensina-2 (hBD-2), metaloproteasas de la matriz (MMP) por parte de queratinocitos, sebocitos y monocitos.²⁻⁵ En la figura 2 se plantea un posible modelo del rol de *C. acnes* en el acné vulgar.

ROL DEL MICROBIOMA INTESTINAL EN EL ACNÉ

Estudios científicos demuestran que el microbioma intestinal es diferente en personas sanas vs personas con acné; en estos últimos disminuye el número de *Actinobacterias* y aumenta el de *Proteobacterias*. La disbiosis a nivel intestinal conlleva a un aumento en la permeabilidad de dicho órgano produciéndose una mayor liberación de mediadores inflamatorios a nivel de la circulación tales como lipopolisacáridos y endotoxinas.⁶

REPLANTEANDO LAS TERAPÉUTICAS EN LA ERA DEL HOLOBIONTE

Los tratamientos para el acné recomendados por las actuales directrices europeas incluyen productos tópicos: retinoides, ácido azelaico y peróxido de benzoilo y tratamientos sistémicos: antibióticos e isotretinoína. Mientras que los antiandrógenos orales se recomiendan como tratamiento alternativo para las pacientes femeninas en ausencia de contraindicaciones.⁷ El uso de antibióticos promueve la selección de cepas resistentes y puede incrementar el desequilibrio en el microbioma. En la actualidad, hay una transformación en la forma en que la vida es comprendida. Los animales y las plantas ya no son vistos como entidades autónomas, sino como "ho-

lobiontes", que se componen por el hospedador más todos los microbios simbióticos que en ellos habitan. Los microbios simbióticos son fundamentales para casi cada aspecto del hospedador, como la forma, función y fitness, incluyendo las características que parecen intangibles a la microbiología: comportamiento y sociabilidad.⁸ Por lo que es necesario plantear alternativas terapéuticas que no perturben estas relaciones simbióticas.

Rebiosis: estableciendo una comunidad microbiana de nuevo a un estado saludable

Los microorganismos comensales pueden ser utilizados para corregir la disbiosis en la microbiota de la piel. Se ha demostrado que el restablecimiento de bacterias benéficas puede proteger y aun curar enfermedades. En vista a los nuevos resultados que se han observado, el objetivo del tratamiento del acné no tiene que ser eliminar *C. acnes*, sino restablecer el equilibrio perdido entre los diversos filotipos y disminuir la respuesta inflamatoria.⁶ Desde una mirada holística se proponen terapéuticas más integrales como, por ejemplo, el uso de probióticos, prebióticos, bacteriófagos y/o sus endolisinas.

Probióticos y prebióticos

La Organización Mundial de la Salud definió en el año 2001 el término probiótico como "microorganismos vivos, los cuales, cuando son administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del hospedador". Las cepas de bacterias probióticas pertenecientes al género *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* son las más comunes, aunque otras especies de otros géneros tales como *Bacillus*, *Enterococcus* y *Streptococcus*, además de la levadura *Saccharomyces*, han sido descritos como probióticos.⁹ Por otro lado, los prebióticos son definidos como "ingredientes fermentados selectivamente que permiten cambios específicos, tanto en la composición y/o actividad en la microflora gastrointestinal que confiere beneficios al bienestar y la salud del hospedador", promoviendo el crecimiento de organismos deseables. En formulaciones cosméticas, el término prebiótico puede ser aplicado "en principio" a los carbohidratos que estimulan selectivamente la actividad de la microbiota benéfica "normal" de la piel. Algunos carbohidratos, ej. glucomananos de konjac, fructooligosacáridos, son capaces de promover la salud de la piel.¹⁰ Tanto los probióticos como los prebióticos se complementan unos con otros, la combinación de los dos conceptos es

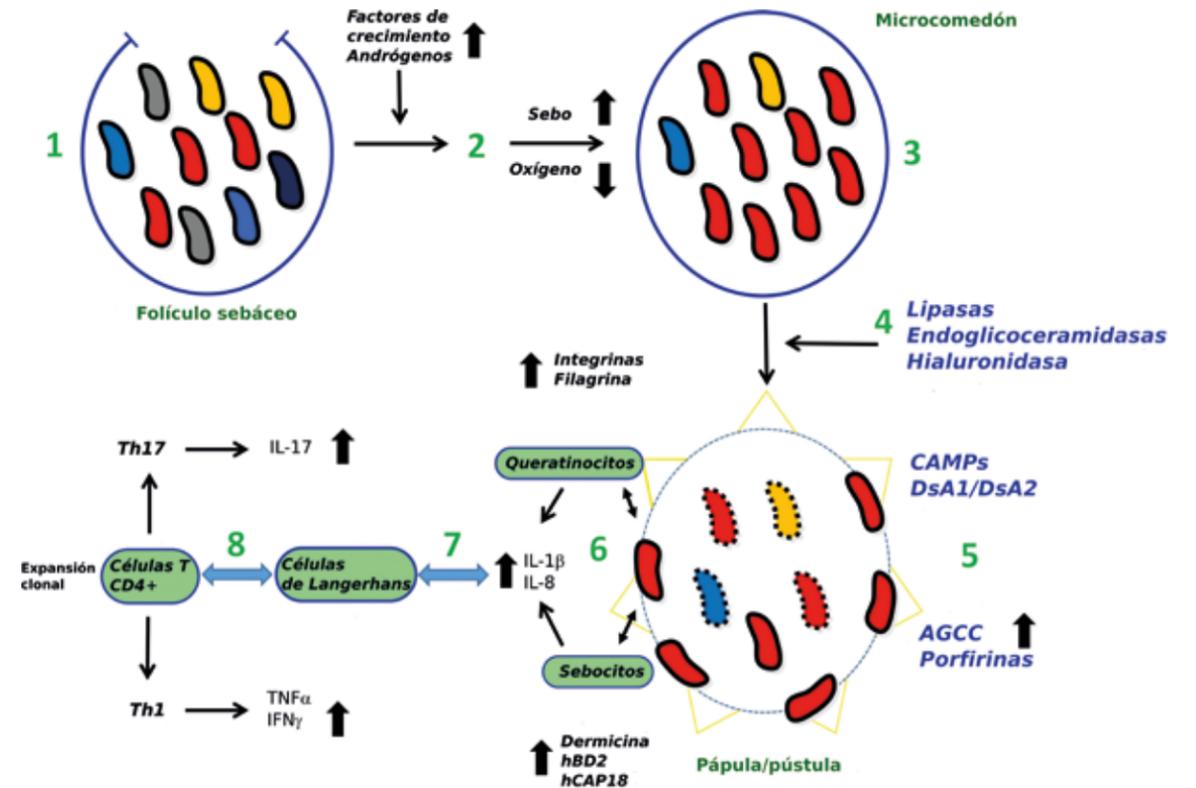


Figura 2. Modelo del posible rol de *C. acnes* en el acné vulgar. Tomada y adaptada de (Brüggemann et al., 2021). La unidad pilosebácea sana se coloniza con una mezcla de diferentes filotipos de *C. acnes* (1). Los niveles de andrógenos y de hormona de crecimiento crecen durante la pubertad; esto activa las glándulas sebáceas para producir más sebo (2). El exceso de sebo y la hiperqueratinización obstruyen el conducto sebáceo, y por lo tanto conduce a la formación de un microcomedón (lesión precursora del acné). El microambiente del microcomedón es más anaeróbico, lo que provee de una ventaja y/o desventaja para los diferentes filotipos de *C. acnes*, esto resulta en la predominancia de las cepas tipos IA-1 y/o IA-2 en el comedón (3). Las cepas IA-1/IA-2 producen y secretan enzimas que degradan tejido del hospedador y lipasas que conducen a la acumulación de ácidos grasos libres (4). Además, las cepas tipos IA-1/IA-2 producen factores CAMP secretados (CAMP 1 y 2), proteínas de unión a la superficie celular y glicoproteínas de adhesión a la superficie (DsA1/DsA2) y produce altos niveles de porfirinas (5). Estas propiedades de la bacteria también modulan el microambiente folicular y preparan el camino para un contacto estrecho de la bacteria con el microambiente celular del folículo (6), incluyendo queratinocitos y posiblemente sebocitos. El contacto directo (superficie de la bacteria) o indirecto (factores secretados) de *C. acnes* con estas células activan la respuesta innata local, principalmente activando TLR-2 lo que provoca liberación de citosinas (6). Las células de Langerhans son reclutadas para infiltrar el tejido lesionado (7). Ellas también interactúan con las células T CD4+, resultando en la expansión clonal (proliferación de células T clon específica de *C. acnes*). La respuesta mixta Th1/Th17 resulta en la secreción de otras citoquinas incluyendo IFN-gamma e IL-17 (8). Todo junto conduce a la formación de pápulas y pústulas como se observan en el acné inflamatorio.

llamado simbiótico, donde los sustratos (prebióticos) pueden incrementar la sobrevivencia de las cepas probióticas.⁹ Los efectos beneficiosos a nivel microbioma cutáneo pueden lograrse ya sea por 1) la ingestión de microorganismos vivos o por 2) aplicaciones tópicas. Los probióticos administrados de manera sistémica pueden disminuir la respuesta inflamatoria. La aplicación de probióticos sobre la piel posee muchos retos, los cuales están relacionados con poder asegurar la viabilidad de la bacteria probiótica luego de su aplicación en un ambiente no tan favorable.¹⁰⁻¹¹

Bacteriófagos y endolisinas

Con la emergencia de muchos patógenos resistentes a drogas y un incremento en la falla de antibióticos y antimicrobianos comunes en la piel, la terapia fágica se presenta como un método prometedor para tratar infecciones bacterianas y para mantener el estado saludable de las comunidades microbianas, permitiendo realizar una modulación específica de las mismas. Los bacteriófagos son virus que infectan bacterias y son componentes importantes de la microbiota humana. Regulan tanto la

abundancia como la diversidad de las bacterias hospedadoras mediante predación. Como dijimos previamente *C. acnes* es la bacteria dominante a nivel de la unidad pilosebácea y en paralelo los bacteriófagos para esta bacteria también lo son. Se sabe hace ya más de 50 años que los bacteriófagos de *C. acnes* existen en la piel y que su morfología corresponde a la de los *Siphoviridae*. La relación entre los fagos de *C. acnes* y *C. acnes* es de aproximadamente 1:20 a nivel de unidad pilosebácea en personas sanas, pero puede variar ampliamente entre individuos y a lo largo del tiempo. Se ha logrado demostrar que el número de bacteriófagos en personas con acné es menor que en personas sanas.¹²⁻¹³ Una gran ventaja que ofrece la modulación del microbioma con bacteriófagos de *C. acnes* es que los mismos solo generan la lisis de las cepas pertenecientes al filotipo I, por lo cual se respetaría la integridad de los filotipos II y III, como la de las demás bacterias que integran este ecosistema.¹²

Otra alternativa que se está evaluando es la utilización de enzimas derivadas de bacteriófagos, las cuales tienen la capacidad de lisar a los mismos hospedadores. Estas enzimas líticas o endolisinas, son utilizadas por los bacteriófagos después de su replicación en el inte-

rior del hospedador para romper la pared de la bacteria y salir al medio. Estas enzimas son modulares y poseen generalmente dos tipos de dominios a) de unión a la bacteria hospedadora, lo que le brinda especificidad y b) dominios activos que degradan la pared. El uso de estas proteínas para el tratamiento de infecciones humanas es por lejos el campo con mayor interés de todas las aplicaciones posibles para estas lisinas.¹⁴ Estas terapéuticas podrían aplicarse de manera individual o de manera combinada por ejemplo bacteriófagos de *C. acnes* más probióticos.

COMENTARIOS FINALES

En los últimos años gracias al desarrollo de las *omicas* nuestro conocimiento sobre el microbioma ha crecido, sobre todo a nivel de las comunidades bacterianas, rompiendo viejos paradigmas y permitiendo darle otro enfoque a enfermedades como el acné. Queda mucho camino por recorrer y para responder interrogantes que aún nos quedan, múltiples investigaciones se están llevando a cabo, lo que si queda claro es que en la era del holobionte se requieren nuevas terapéuticas que sean sustentables con todo el ecosistema.

Referencias

- O'Neill AM, Gallo RL. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome*. 2018; 6 (1): 177.
- Mayslich C, Grange PA, Dupin N. Cutibacterium acnes as an opportunistic pathogen: An update of its virulence-associated factors. *Microorganisms*. 2021; 9 (2): 1-21.
- Spittaels KJ, Ongena R, Zouboulis CC, Crabbé A, et al. Cutibacterium acnes Phylotype I and II Strains Interact Differently With Human Skin Cells. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 575164
- Dagnelie MA, Montassier E, Khammari A, Mounier C, et al. Inflammatory skin is associated with changes in the skin microbiota composition on the back of severe acne patients. *Exp Dermatol*. 2019; 28 (8): 961-967.
- Brüggemann H, Salar-Vidal L, Gollnick HPM, Lood R. A Janus-Faced Bacterium: Host-Beneficial and -Detrimental Roles of Cutibacterium acnes. *Front Microbiol*. 2021; 12. Fecha de consulta: 31/10/21. Disponible online: <https://www.readcube.com/articles/10.3389/fmicb.2021.673845>
- Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol*. 2020; 21 (1): 18-24.
- Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2016; 30 (8): 1261-1268.
- Bordenstein SR, Theis KR. Host biology in light of the microbiome: Ten principles of holobionts and hologenomes. *PLoS Biology*. 2015; 13 (8): e1002226.
- Zawistowska-Rojek A, Tyski S. (2018). Are probiotic really safe for humans? *Pol J Microbiol*. 2018; 67 (3): 251-258.
- Al-Ghazzawi FH, Tester RF. Impact of prebiotics and probiotics on skin health. *Benef Microbes*. 2014; 5 (2): 99-107.
- França K. Topical Probiotics in Dermatological Therapy and Skincare: A Concise Review. *Dermatol Ther*. 2021; 11 (1): 71-77.
- Castillo DE, Nanda S, Keri, J. E. (2019). Propionibacterium (Cutibacterium) acnes Bacteriophage Therapy in Acne: Current Evidence and Future Perspectives. *Dermatol Ther*. 2019; 9 (1): 19-31.
- Liu J, Yan R, Zhong Q, Ngo S, et al. The diversity and host interactions of Propionibacterium acnes bacteriophages on human skin. *ISME J*. 2015; 9 (9): 2078-2093.
- Jończyk-Matysiak E, Weber-Dabrowska B, Zaczek M, Miedzybrodzki R, et al. Prospects of phage application in the treatment of acne caused by Propionibacterium acnes. *Front Microbiol*. 2017; 8: 164.

CLIDAN LOCIÓN

INNOVACIÓN EN EL CONTROL DEL ACNÉ

XYLITOL
INHIBE EL BIOFILM
DE C. ACNES

CLINDAMICINA

NIACINAMIDA
RESTAURA
BARRERA CUTÁNEA



CLINDAMICINA
XYLITOL
NIACINAMIDA

ASOCIACIÓN DE ACTIVOS PARA PONER
FIN A LA RESISTENCIA BACTERIANA



Human
Microbiome

le
Cassarà

Microbiota intestinal y Psoriasis.

Gut microbiota and Psoriasis.

Autor

/ Dei-Cas Ignacio¹

Fecha de recibido: 10/10/21 / Fecha de aceptado: 03/11/21

CARACTERÍSTICAS, COMPOSICIÓN Y FUNCIONES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

El tracto gastrointestinal (GI) humano alberga una gran cantidad de microorganismos, la mayoría de los cuales pertenecen al dominio de las bacterias. La composición de la microbiota cambia a lo largo del tracto GI en respuesta a los cambios en las condiciones fisicoquímicas y la disponibilidad del sustrato. Además, se observan grandes diferencias interindividuales. Una de las funciones principales de la microbiota intestinal reside en la conversión de hidratos de carbono no digeribles y glicanos en ácidos grasos de cadena corta, que proporcionan energía al huésped y tienen funciones reguladoras. El análisis de microbiomas ha llevado a la noción de un "microbioma central" que codifica funciones compartidas con los seres humanos. Los miembros de la comunidad microbiana intestinal interactúan entre sí y con el huésped, lo que constituye un ecosistema microbiano funcional. Sin embargo, todavía existen incógnitas acerca de los mecanismos moleculares que subyacen a tales interacciones.¹

FACTORES QUE MODIFICAN EL MICROBIOMA INTESTINAL

Vía de nacimiento

El proceso de parto expone a los recién nacidos a una amplia gama de microorganismos que también contribuyen a la colonización del microbioma intestinal. La vía de nacimiento afecta la composición de la microbiota intestinal del bebé, y curiosamente, la microbiota intestinal del recién nacido se parece mucho a la microbiota contraída durante el nacimiento. Durante un parto vaginal, el bebé está inoculado con microbiota vaginal, que difiere de la microbiota cutánea encontrada durante una cesárea.² A nivel de filo, diferentes estudios han demostrado que los bebés que nacen por vía vaginal tienen una población mayor de Bacteroidetes que Firmicutes en comparación con los recién nacidos por cesárea.

Educandonos. 2021; 7 (4): 68-75.

¹ Médico dermatólogo de planta. Doctor en medicina UBA.

Unidad Dermatología. Hospital Pte Perón, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina.

La evidencia sugiere que las exposiciones ambientales durante los primeros días de vida, incluida la dieta, son responsables de estas variaciones. La colonización intestinal del recién nacido ocurre en una sucesión de etapas. Inicialmente, el intestino se coloniza principalmente por organismos aeróbicos, tales como Enterobacterias, Estafilococos y Estreptococos, muchos de los cuales tienen el potencial de ser patógenos. Estos primeros colonizadores comienzan a cambiar el entorno intestinal, allanando el camino para la colonización por una comunidad de microbios cada vez más anaeróbica. La estructura de la comunidad intestinal continúa cambiando durante el primer año de vida y posteriormente en respuesta a factores externos como la dieta y el uso de antibióticos, la lactancia materna, el destete y la introducción sucesiva de diferentes tipos de alimentos.³⁻⁵

Edad gestacional del recién nacido: La edad gestacional es un determinante clave en la colonización por la microbiota. La composición de la microbiota intestinal es diferente en menores de 37 semanas que en recién nacidos de término. En los pretérmino la colonización bacteriana se ve modificada por la inmadurez de los tejidos como por factores ambientales como el uso de antibióticos, la hospitalización y la alimentación enteral, entre otros.⁶

Alimentación durante los primeros meses de vida: La leche materna es el alimento óptimo para los bebés, ya que cumple con todos sus requerimientos nutricionales y fisiológicos. La leche humana contiene proteínas, grasas y carbohidratos, así como inmunoglobulinas y endocannabinoides. La leche materna no es estéril, ya que contiene hasta 600 especies diferentes de bacterias beneficiosas incluyendo *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, y *Bifidobacterium dentium*. Además de contener lactosa, el componente de carbohidratos de la leche humana también contiene oligosacáridos. Estos oligosacáridos de la leche humana son polímeros no digeribles formados por un pequeño número de monosacáridos diferentes que sirven como prebióticos estimulando selectivamente el crecimiento de miembros de la microbiota del género *Bifidobacterium*. Se ha demostrado que las bifidobacterias aumentan la producción de inmunoglobulina A, que se correlaciona con la modulación del sistema inmune intestinal. La aerotolerancia de la microbiota intestinal también parece diferir entre lactantes alimentados con leche materna y con fórmula.^{5,7,8}

Cambios en el microbioma intestinal con la edad: La composición de microbiota intestinal se transforma a lo largo de las primeras etapas del desarrollo humano y está influenciada por la dieta. Cuando la dieta de un bebé comprende leche materna y fórmula, el microbioma posee mínima diversidad y está enriquecido en genes para facilitar la utilización de lactato. Previo a la introducción de alimentos sólidos se produce un cambio en la microbiota con la adquisición de bacterias que poseen la capacidad de degradar glicanos derivados de plantas. Cuando un niño tiene alrededor de 3 años, la composición bacteriana se asemeja a la de un adulto y permanece estable hasta la vejez, cuando aumenta la variabilidad en la composición de la comunidad bacteriana. En términos de sucesión ecológica, la microbiota con predominio de *Bifidobacterium* en los niños cambia a una microbiota con predominio de Bacteroidetes y Firmicutes en el adulto. Esta distribución se mantiene bastante estable durante la edad adulta en ausencia de perturbaciones, como cambios en la dieta a largo plazo o uso repetido de antibióticos. Existen diferencias notables en la microbiota entre personas mayores en comparación con adultos jóvenes, predominando los Bacteroidetes en personas mayores en comparación con mayor proporción de Firmicutes en adultos jóvenes. Sin embargo, la microbiota presenta menores variaciones interindividuales.^{9,10}

Influencias geográficas en el microbioma intestinal: Se ha demostrado que la ubicación geográfica y el origen étnico son determinantes de la diversidad y composición general de la microbiota.¹¹ Un estudio de 2013 realizado por Prideaux y col. examinó sujetos caucásicos y chinos en los Estados Unidos y Hong Kong y descubrió que la composición microbiana difería entre países y entre etnias dentro del mismo país.¹²

Influencias de la dieta en el microbioma intestinal: La dieta se ha convertido en uno de los factores más relevantes para influir sobre el microbioma intestinal. Cambios significativos en la microbiota intestinal se han asociado con la dieta, principalmente con el consumo de fibra dietética de frutas, vegetales y otras plantas. Una dieta variada y compleja está asociada con un microbioma más diverso.¹³ A nivel mundial, se observa que la composición del microbioma es diferente entre distintas poblaciones y culturas. De Filippo y col. compararon el microbioma intestinal de niños de 1 a 6 años que viven en una aldea de África rural, en un ambiente que se asemeja al de los agricultores del Neolítico, con la microbiota intestinal de niños europeos (Florencia, Italia) de la misma edad, con

Correspondencia

Ignacio Dei-Cas.

E-mail: ideicas@hotmail.com

hábitos alimenticios y condiciones de vida típicas de los países desarrollados. Mientras que se encontraron bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) en ambas poblaciones, ciertas bacterias (*Xylanibacter*, *Prevotella*, *Butyrivibrio*, y *Treponema*) que usan xilano, xilosa y carboximetilcelulosa para producir altos niveles de SCFA y tienen un rol protector contra la inflamación intestinal se encontraron exclusivamente en los niños africanos. En particular, los niños africanos tenían mayores niveles de SCFA totales, con niveles 4 veces mayores de butirato y propionato que los niños europeos.¹⁴

El enriquecimiento microbiano se ha asociado con dietas altas en frutas, verduras y fibra en comparación con una dieta occidental rica en grasas, azúcares y proteínas animales y sin fibra.¹⁵ La menor diversidad de la microbiota intestinal en personas que consumen una dieta occidental se asocia con una mayor incidencia de obesidad, enfermedad coronaria, síndrome metabólico y ciertos tumores malignos.^{16,17}

Índice de masa corporal (BMI): Bervoets y col. demostraron que la microbiota de niños obesos presenta un aumento en la relación Firmicutes:Bacteroidetes en comparación con la microbiota de niños delgados.¹⁸ Riva y col. confirmaron que la obesidad está asociada con niveles elevados de Firmicutes como *Ruminococcaceae* y niveles disminuidos de Bacteroidetes como *Bacteroidaceae* y *Bacteroides*. Los niveles de SCFA son mayores en niños obesos, lo que sugiere una elevada utilización del sustrato. Estos hallazgos sugieren que la disbiosis de la microbiota intestinal puede contribuir a la fisiopatología de la obesidad y la mayor proporción de Firmicutes:Bacteroidetes se asocia con una mayor producción de SCFA y aumento de la producción de energía en el colon.¹⁹ Un BMI bajo también se asoció con profundas variaciones en la microbiota intestinal. Los resultados mostraron que la microbiota intestinal en pacientes con anorexia nerviosa presentaban un aumento significativo en *Enterobacteriaceae* y *Methanobrevibacter smithii* en comparación con los controles sanos.²⁰ Los valores de BMI representan un valor predictivo válido para la disbiosis de la microbiota intestinal. Los estudios han demostrado que las variaciones de la microbiota están correlacionadas con una producción aumentada o reducida de SCFA que pueden contribuir respectivamente a la fisiopatología de la obesidad o la anorexia nerviosa.

Estrés: El tracto gastrointestinal y la microbiota intestinal son sensibles al estrés. Las bacterias entéricas responden a la liberación de mediadores neuroquímicos por parte del huésped, que pueden influir en la respuesta frente a una infección bacteriana. Teorías recientes sugieren que las

bacterias podrían actuar como vehículos para la entrega de compuestos neuroactivos y por lo tanto pueden afectar las características fisiológicas del huésped.^{5,21}

Ejercicio físico: Bai y col. sugirieron en niños y adolescentes una relación entre la frecuencia del ejercicio físico y la composición de la microbiota.²² Realizar ejercicio diariamente aumenta la diversidad bacteriana con un aumento de Firmicutes: *Clostridiales*, *Roseburia*, *Lachnospiraceae* y *Erysipelotrichaceae* productores de SCFA que aumentan la expresión de proteínas de unión en el epitelio intestinal, reduciendo la permeabilidad de la mucosa e inhibiendo citoquinas inflamatorias.²³ Clarke y col. investigaron el impacto de una dieta rica en proteínas y del ejercicio en atletas y encontraron mayor diversidad en este grupo (presentaron mayor riqueza con más de 20 filos que los controles).²⁴

Fármacos: La microbiota intestinal ayuda a la conversión de compuestos inactivos (p.ej. prodrogas) y bioactivos dietéticos en sus productos activos. Por ejemplo, la sulfasalazina (utilizada en el tto de la colitis ulcerosa, entre otras patologías) permanece inactiva hasta que alcanza intestino distal donde es transformada en el compuesto activo. Asimismo, alimentos como frutas, verduras, cereales y café contienen hidroxycinamatos conjugados, compuestos antioxidantes y antiinflamatorios que son activados luego de la biotransformación microbiana. Por lo tanto, surge la pregunta de si la variación en la respuesta a ciertos fármacos entre las personas se debe a alteraciones en su microbioma intestinal. Datos actuales sugieren que la microbiota intestinal protege al huésped de patógenos compitiendo por sitios de unión y nutrientes y por inhibición directa a través de la liberación de moléculas inhibitorias.⁵ Cuando se interrumpen estos mecanismos de protección, puede producirse también un desequilibrio en la microbiota intestinal.

Supresión de ácido gástrico: Varias afecciones como la dismotilidad intestinal, alteraciones anatómicas del tubo digestivo, deficiencias inmunes e hipoclorhidria son factores predisponentes para el sobrecrecimiento de bacterias intestinales. Si bien la hipoclorhidria puede ser el resultado de la colonización por *Helicobacter pylori* o secundaria al envejecimiento, muchas personas también toman medicamentos para disminuir la acidez gástrica o como profilaxis de úlcera gastroduodenal o enfermedad por reflujo gastroesofágico. Dado el papel protector que tiene la acidez gástrica protegiendo al huésped contra los patógenos ingeridos, es factible que el uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol contribuya al sobrecrecimiento bacteriano.^{25,26}

Antibióticos: Las terapias con antibióticos se dirigen no solo a los microorganismos patógenos sino también (de forma no intencionada) a las comunidades microbianas intestinales asociadas al huésped. La mayoría de los antibióticos tienen una actividad de amplio espectro. Por lo tanto, aunque los antibióticos son diseñados para atacar organismos patógenos, la microbiota también se ve afectada, dejando un efecto negativo duradero en la comunidad microbiana intestinal que persiste mucho tiempo después luego que el tratamiento antibiótico ha concluido. Los antibióticos también pueden promover la expansión de cepas resistentes a los antibióticos, que pueden actuar como reservorio para genes de resistencia en el microambiente intestinal. Generalmente, luego del tratamiento antibiótico se constata disminución de la diversidad en el microbioma, y aunque la mayor parte de la microbiota vuelve a los niveles pretratamiento, algunos miembros de la comunidad bacteriana se pierden para siempre. Además, la dosis del antibiótico es importante para determinar el impacto ecológico que tendrá en la microbiota. Mientras que dosis de antibióticos subterapéuticas a menudo utilizados por la agricultura y para promover el crecimiento animal no reducen la masa bacteriana total, este uso es criticado ya que cambia la composición de la microbiota y promueve peligrosos niveles de resistencia a los antibióticos. De manera similar, en humanos, las dosis terapéuticas están diseñadas para minimizar estos efectos, aunque a pesar de estos esfuerzos, la microbiota puede cambiar a una mayor colonización por patógenos oportunistas como *Clostridium difficile* y *Candida albicans*. Estos efectos del suministro de antibióticos no se limitan a la administración oral. Las alteraciones de la comunidad microbiana intestinal secundarias al uso de antibióticos pueden provocar disregulación de la homeostasis inmune del huésped y una mayor susceptibilidad a diversas enfermedades como la EII, y asma entre otras patologías.²⁷⁻²⁹ Hace ya más de una década, Chang y col. identificaron que los pacientes con infecciones recurrentes por *C. difficile* poseían una microbiota caracterizada por una reducción en la diversidad bacteriana en comparación con los controles y con pacientes que tuvieron un único episodio de infección por *C. Difficile*.³⁰ Erradicar la colonización por *C. difficile* y corregir la disbiosis intestinal mediante el trasplante de materia fecal ha demostrado ser un tratamiento exitoso para eliminar la infección recurrente y refractaria por *C. difficile* y para restablecer la microbiota con tasas de curación mayores al 90%.^{31,32} (Fig. 1)

VARIACIONES INTERINDIVIDUALES

Una forma de estimar la herencia de los rasgos microbianos es mediante estudios basados en gemelos, que comparan la similitud de la abundancia de taxones microbianos. Dos



Figura 1. Factores que modifican el microbioma intestinal. Extraído de Cresci y colab.⁵

estudios de gemelos realizados en 2009 y 2012 mostraron poca o ninguna evidencia de la presencia de herencia en el microbioma intestinal.^{33,34} Sin embargo, un estudio más reciente que consistió en una muestra más grande (1126 pares de gemelos) mostró que el 8,8% de los taxones microbianos intestinales fueron hereditarios.³⁵ Los autores demuestran además que estos taxones hereditarios son temporalmente estables durante largos períodos, lo que sugiere un efecto menor de los factores ambientales en su abundancia relativa. En resumen, aunque existen muy pocos datos humanos hasta la fecha, parece que los miembros del microbioma intestinal experimentan una evolución adaptativa dentro de las personas. Sin embargo, en base a estas observaciones iniciales y que las estimaciones de nuevas mutaciones dentro del microbioma intestinal son del orden de miles de millones por día, ahora está claro que las consideraciones evolutivas deben extenderse a la escala más fina posible, es decir a la evolución de microbiomas personales.³⁶

MICROBIOTA INTESTINAL Y PSORIASIS

Alteraciones en la simbiosis entre los microbios y el cuerpo humano han sido implicadas en el desarrollo de múltiples enfermedades inflamatorias inmunomediadas. En

particular, la disbiosis intestinal se ha relacionado con la estimulación inmunológica continua, lo que resulta en respuestas inmunes sistémicas, que pueden inducir procesos inflamatorios crónicos, como la psoriasis.³⁷ Zakostelska y col. han demostrado que la exposición de ratones a antibióticos inhibió el desarrollo de psoriasis, sugiriendo que el microbioma intestinal estaría implicado en la génesis de la psoriasis.³⁸ Los ratones se caracterizaron por presentar un aumento de lactobacilos fecales, que suprimen el eje IL-23/Th17, implicado en la patogénesis de la psoriasis. Otros investigadores han demostrado que el tratamiento neonatal de ratones con vancomicina y polimixina condujo a la desregulación de la microbiota intestinal y cutánea en la edad adulta, como se manifiesta por la exacerbación de la psoriasis inducida por imiquimod.³⁹ De manera similar, los cambios en la microbiota intestinal observados entre los pacientes con artritis psoriásica incluyeron una disminución de la diversidad microbiana, con una abundancia relativa reducida de *Akkermansia*, *Ruminococcus* y *Pseudobutyrvivrio* en comparación con controles sanos.⁴⁰ Hallazgos recientes demuestran la presencia de ADN bacteriano en muestras de sangre periférica de pacientes con psoriasis, acompañado de elevación en los valores sanguíneos de mediadores inflamatorios involucrados en la patogénesis de la psoriasis como TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6 e IL-12, sin proceso infeccioso concurrente.⁴¹ Este fenómeno se conoce como translocación bacteriana (TB) de la luz intestinal y está relacionado con la integridad de la barrera intestinal, que se ha descrito en otras afecciones, como la EC y la cirrosis hepática.^{42,43} Codoñer y col. estudiaron un total de 52 pacientes diagnosticados con psoriasis en placas y detectaron ADN bacteriano en 13 muestras de sangre (13/52 = 25%) considerándose pacientes con TB positiva. Además, observaron diferencias significativas al comparar la diversidad de pacientes con TB positiva y TB negativa ($p = 0.013$). La variabilidad fue menor y más estable en pacientes con TB positiva que en pacientes con TB negativa. En ese estudio, el microbioma psoriásico resultó más diverso que el de la población sana. El análisis mostró algunos géneros diferencialmente en individuos psoriáticos, siendo relevante el aumento de *Faecalibacterium* y la disminución de *Bacteroides*. Los géneros *Akkermansia* y *Ruminococcus* mostraron valores más altos en los pacientes psoriáticos. La comparación de sujetos con psoriasis TB+ / TB- versus la población sana no identificó bacterias específicas para la TB. Los grupos de *Parabacteroides*, *Collinsella*, *Blautia* y *Ruminococcus* se presentaron diferencialmente solo en sujetos con TB+, pero considerándose que el grupo con

TB+ representaba solo el 25% de las personas psoriásicas incluidas en el estudio, estas diferencias deben considerarse como un resultado puntual, requiriéndose más estudios para confirmar estos hallazgos.⁴⁴ Tan y col. evaluaron 14 pacientes con psoriasis y 14 controles y aunque no encontraron diferencias significativas en diversidad alfa entre los dos grupos, los sujetos con psoriasis mostraron una diversidad ligeramente disminuida en comparación con los controles sanos. A nivel de filo, encontraron que la abundancia relativa de Verrucomicrobia y Tenericutes disminuyó drásticamente en pacientes con psoriasis. A nivel de familia, la abundancia relativa de Verrucomicrobiaceae y S24-7 disminuyó, mientras que la abundancia relativa de Bacteroidaceae y *Enterococcaceae* aumentó en la psoriasis. A nivel de género, encontraron disminución de la abundancia de *Akkermansia* y aumento de *Enterococcus* y *Bacteroides* en pacientes con psoriasis. A nivel de especies encontraron menor abundancia de *Akkermansia muciniphila* y mayor de *Clostridium citroniae* en los pacientes con psoriasis en comparación con los controles sanos.⁴⁵ La *A. muciniphila* es una bacteria Gram negativa que reside en el tracto intestinal de humanos y animales, y pertenece a Verrucomicrobia (filo), Verrucomicrobiae (clase), Verrucomicrobiales (orden), Verrucomicrobiaceae (familia), *Akkermansia* (género) y *muciniphila* (especie). En condiciones normales, la población de *A. muciniphila* constituye aproximadamente el 3% -5% de las especies intestinales colónicas de los adultos y representa más del 1% de la microbiota total en las heces.⁴⁶ Estudios recientes mostraron que *A. muciniphila* podría asociarse con las células intestinales para mantener la función de barrera celular, mientras que un estudio de intervención dietética demostró que *A. muciniphila* puede actuar como un indicador de estado de salud. La evidencia ha demostrado que la abundancia de *A. muciniphila* se reduce significativamente en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, incluida la obesidad, así como diversas enfermedades intestinales como la EC.^{47,48} Hidalgo Cantabrana y col. analizando 19 pacientes con psoriasis y 20 controles encontraron menor diversidad alfa en pacientes con psoriasis, en comparación con el grupo control. Además, los análisis de diversidad β realizados en una matriz de distancia UniFrac no ponderada revelaron una agrupación significativa de individuos sanos y pacientes con psoriasis apoyando el teoría de que la composición de la microbiota intestinal difiere entre ambos grupos. Las Actinobacterias y Firmicutes aumentaron significativamente en el grupo de psoriasis en comparación con el grupo control, mientras que Bacteroidetes y Proteobacterias se redujeron signifi-

cativamente. El número de OTU identificadas en la microbiota fecal del grupo de psoriasis fue significativamente menor en comparación con los controles sanos. Encontraron un aumento en la relación Firmicutes:Bacteroidetes en los pacientes con psoriasis en comparación con el grupo control sano. Además, detectaron diferencias significativas en la abundancia relativa de ciertas familias de bacterias en pacientes con psoriasis. A nivel de género, *Blautia*, *Bifidobacterium*, *Collinsella* y *Slackia* estaban significativamente sobrerrepresentadas en el grupo de psoriasis, mientras que *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Barnesiella*, *Alistipes* y *Paraprevotella* estaban subrepresentadas. *Faecalibacterium* fue significativamente menor en el grupo de psoriasis y *Akkermansia* no mostró variabilidad entre los grupos.⁴⁹ Chen y col., en un estudio que incluyó 32 pacientes con psoriasis y 64 controles, no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos al analizar la diversidad alfa. Los pacientes con psoriasis mostraron un aumento de Firmicutes y una disminución de Bacteroidetes en comparación con los controles. La disminución de Bacteroidaceae, Prevotellaceae y el aumento de las familias Ruminococcaceae y Lachnospiraceae se observaron en pacientes con psoriasis. El análisis de coordenadas principales (PCoA) reveló una diferencia significativa en la composición de las OTU bacterianas entre la psoriasis y los controles en aquellos con valores de BMI inferiores a 25, pero no entre sujetos obesos (BMI ≥ 25). *Ruminococcus*, *Megasphaera*, *Dialister* y *Dorea*, pertenecientes al filo de Firmicutes, fueron los géneros aumentados de la microbiota fecal de pacientes con psoriasis, mientras que *Sutterella* y *Paraprevotella* resultaron ser los dos principales en los sujetos control. Hallaron una disminución de la abundancia de *Akkermansia* en pacientes con psoriasis, que fue consistente con un estudio previo en pacientes con PsA de reciente comienzo. Otras covariables, como el sexo, la severidad de la enfermedad evaluada por el índice PASI, el tratamiento con fototerapia, la presencia de artritis psoriásica, así como la dieta, el consumo de alcohol, café o té, el tabaquismo, y la actividad física no afectaron significativamente el perfil de abundancia de la microbiota intestinal entre los pacientes con psoriasis y sin psoriasis. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre cada uno de estos tres grupos de pacientes: controles, pacientes con psoriasis que usan DMARDS o biológicos; y pacientes con psoriasis que no usan DMARD o productos biológicos. Estos resultados revelaron que el tratamiento sistémico, incluidos los productos biológicos, no hizo que el intestino psoriático fuera más parecido al intestino sano, sino que creó un perfil microbiano espe-

cífico para los pacientes bajo tratamiento sistémico.⁵⁰ Huang y col. incluyeron 35 pacientes con psoriasis y 27 controles. Entre los pacientes con psoriasis, 16 fueron diagnosticados con psoriasis en placas, 8 con psoriasis pustulosa, 7 con artritis psoriásica y 4 con eritrodermia psoriásica. Del total pacientes, 12 fueron confirmados como casos graves. Los controles sanos estaban compuestos por 16 hombres y 11 mujeres sin antecedentes de psoriasis. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la diversidad alfa entre los grupos con psoriasis y controles mediante los índices Simpson o Shannon lo que demostró que el nivel de diversidad fue similar en estos dos grupos. Firmicutes resultó ser el filo predominante, representando el 59.10% y el 45.82% de la microbiota intestinal en individuos sanos y pacientes con psoriasis, respectivamente. Bacteroidetes fue el segundo filo más abundante en ambos grupos y, con una proporción de 12.04% en sujetos sanos y 36.60% en los pacientes con psoriasis. No encontraron un aumento en la relación Firmicutes:Bacteroidetes. A nivel de género, *Bacillus*, *Bacteroides*, *Sutterella*, *Lactococcus*, *Lachnospiraceae* UCG004, *Lachnospira*, *Mitochondria_norank*, *Cyanobacteria_norank* y *Parabacteroides* fueron relativamente más abundantes en pacientes con psoriasis, mientras que *Thermus*, *Streptococcus*, *Rothiala*, *Granulica*, *Albaria*, *Gordon*, *Granul*, *Caultel*, *Granul*, *Caultel*, *Granulca*, *Granul*, y *Carnobacterium* en los sujetos control. En relación a la variedad clínica de psoriasis, a nivel de filo, los autores no encontraron diferencias significativas entre los cuatro grupos evaluados.⁵¹

Scher y col. analizando un total de 48 muestras fecales de pacientes con artritis psoriásica (PsA), psoriasis y sujetos sanos e identificaron un total de 2835 OTU. En comparación con los sujetos sanos, la diversidad microbiana alfa se redujo significativamente en las muestras de pacientes con PsA y psoriasis. En los pacientes evaluados, la abundancia relativa de varios géneros microbianos disminuyó tanto en PsA como en psoriasis cutánea. Utilizando tecnología NGS, los autores encontraron por primera vez, que los pacientes con PsA y psoriasis tienen menor diversidad en su microbiota intestinal, principalmente debido a la menor abundancia relativa de varios taxones. Parte de esta reducción de taxones se comparte entre ambas condiciones [i.e. OTU 43 (*Coprococcus*)]. Sin embargo, otros géneros como *Ruminococcus* y *Akkermansia* se redujeron solo en PsA. El perfil de la microbiota intestinal de la psoriasis, según los autores, sería intermedio entre la PsA y los sujetos sanos, lo que sugiere un posible espectro

continuo en la desaparición de los taxones intestinales a través de la historia natural de la enfermedad.⁴⁰

Shapiro y col. estudiaron la microbiota intestinal de 24 pacientes con psoriasis y 22 sujetos control. En relación a la diversidad alfa, no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, al considerar la diversidad beta, el análisis UniFrac reveló una diferencia significativa en las comunidades bacterianas de los grupos psoriáticos versus control siendo esta diferencia significativa tanto en los análisis ponderados (weighted) como no ponderados (unweighted). A nivel de filo, hubo un aumento significativo en la abundancia relativa de Firmicutes en la cohorte de pacientes psoriáticos, y una proporción significativamente menor del filo Bacteroidetes en comparación con el grupo de control. Esto se tradujo en un aumento significativo en la relación Firmicutes:Bacteroides en la cohorte psoriática. Las proporciones de 11 géneros fueron significativamente diferentes entre las dos cohortes. Algunos de los grupos bacterianos, generalmente asociados con propiedades antiinflamatorias, como *Blautia* y *Faecalibacterium*, fueron más prominentes en las muestras fecales de los pacientes psoriáticos en comparación con los participantes del grupo control. Estas diferencias se mantuvieron significativas para la mayoría de los grupos bacterianos después de la corrección por edad, sexo e BMI. A nivel de especie, hubo aumentos significativos en las proporciones relativas de *Ruminococcus gnavus*, *Dorea formicigenerans* y *Collinsella aerofaciens* en el grupo psoriático, mientras que *Prevotella copri* se incrementó significativamente en el grupo control.

No encontraron diferencias significativas tanto para la diversidad alfa y beta, ni en bacterias específicas a nivel de género y especie entre los grupos al considerar el tratamiento recibido al momento de la recolección de las muestras (tópico, biológico y sin tratamiento) ni al considerar la duración de la enfermedad.⁵²

Recientemente publicamos un estudio que incluyó 55 pacientes con psoriasis en placas crónica (28 con psoriasis leve y 27 con psoriasis moderada-severa) y 27 controles no relacionados pareados por sexo, edad y BMI con aquellos

pacientes con psoriasis moderada-severa, siendo hasta la fecha el estudio con el mayor número de pacientes con psoriasis y el primero que evalúa los cambios en la microbiota intestinal según la severidad de la psoriasis basada en criterios estrictos bien definidos. Incluimos solo pacientes con psoriasis en placas crónica y excluimos pacientes con PsA y enfermedad inflamatoria intestinal (comorbilidades de psoriasis que están relacionadas con cambios en la microbiota intestinal) y aquellos pacientes bajo tratamiento sistémico (incluida la fototerapia) para eliminar los posibles efectos del tratamiento sobre la microbiota intestinal. En relación a los resultados de la investigación, no encontramos una menor riqueza de taxones entre pacientes con psoriasis y controles. Bacteroidetes y Firmicutes fueron los filos más prevalentes en pacientes con psoriasis y en controles. Sin embargo, hubo diferencias significativas entre ambos grupos de sujetos. La relación Firmicutes:Bacteroidetes fue de 0.94 en pacientes psoriáticos y de 0.55 en controles. La variación en la composición de géneros entre las diferentes muestras o diversidad beta, mostró que los géneros *Faecalibacterium* y *Blautia* fueron los más relevantes en pacientes con psoriasis que discriminaron contra los controles sin psoriasis. *Faecalibacterium prausnitzii* (*F. prausnitzii*) puede regular la diferenciación de células Th17/Treg y es una de las principales bacterias intestinales productoras de butirato. En el grupo control, los géneros predominantes fueron *Bacteroides* y *Paraprevotella*. Evidencias crecientes proponen que los *Bacteroides* aprovechan los glicanos complejos gracias a su repertorio de loci de utilización de polisacáridos. Los pacientes con psoriasis moderada-severa presentaron menor riqueza (diversidad alfa) en su microbiota intestinal que los pacientes con enfermedad leve, aunque esta diferencia fue sutil. Cuando comparamos si la microbiota de pacientes con psoriasis leve versus pacientes con psoriasis moderada-severa se veía afectada por la edad, el sexo, la edad de inicio de la enfermedad, los años de enfermedad y las comorbilidades como la hipertensión o la diabetes, no encontramos diferencias entre ambos grupos. Estos resultados también podrían explicar que los cambios de la microbiota intestinal en la psoriasis dependerían de la presencia de la enfermedad y no se verían afectados por su severidad.⁵³

Referencias

1. Debnath N, Kumar R, Kumar A, et al. Gut-microbiota derived bioactive metabolites and their functions in host physiology. *Biotechnol Genet Eng Rev.* 2021; :1-49.
2. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: An Integrative View. *Cell.* 2012; 148:1258-1270.
3. Wampach L, Heintz-Buschart A, Fritz JV, et al. Birth mode is associated with

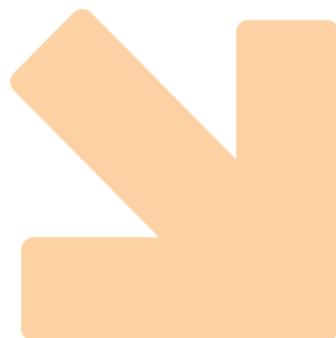
earliest strain-conferred gut microbiome functions and immunostimulatory potential. *Nat Commun.* 2018; 9: 5091.

4. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med.* 2016; 8:343ra82.
5. Cresci GA, Bawden E. Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. *Nutr Clin Pract.* 2015; 30:734-746.

6. Ren S, Hui Y, Obelitz-Ryom K, et al. Neonatal gut and immune maturation is determined more by postnatal age than by postconceptional age in moderately preterm pigs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018; 315: G855-867.
7. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med.* 2016; 8:343ra82.
8. Le Doare K, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother's Milk: A Purposeful Contribution to the Development of the Infant Microbiota and Immunity. *Front Immunol.* 2018; 9:361.
9. Differding MK, Benjamin-Neelon SE, Hoyo C, et al. Timing of complementary feeding is associated with gut microbiota diversity and composition and short chain fatty acid concentrations over the first year of life. *BMC Microbiol.* 2020; 20:56.
10. Wu L, Zeng T, Deligios M, et al. Age-Related Variation of Bacterial and Fungal Communities in Different Body Habitats across the Young, Elderly, and Centenarians in Sardinia. *mSphere.* 2020; 5 (1): e00558-19.
11. Deschasaux M, Bouter KE, Prodan A, et al. Depicting the composition of gut microbiota in a population with varied ethnic origins but shared geography. *Nat Med.* 2018; 24: 1526-1531.
12. Prideaux L, Kang S, Wagner J, et al. Impact of ethnicity, geography, and disease on the microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19: 2906-2918.
13. Singh RK, Chang H-W, Yan D, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.* 2017; 15:73.
14. Filippo CD, De Filippo C, Cavalieri D, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107: 14691-14696.
15. Makkí K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe.* 2018; 23: 705-715.
16. Martinez KB, Leone V, Chang EB. Western diets, gut dysbiosis, and metabolic diseases: Are they linked? *Gut Microbes.* 2017; 8:130-142.
17. Klement RJ, Paziienza V. Impact of Different Types of Diet on Gut Microbiota Profiles and Cancer Prevention and Treatment. *Medicina.* 2019; 55 (4):84.
18. Bervoets L, Van Hooenbeek K, Kortleven I, et al. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study. *Gut Pathog.* 2013; 5: 10.
19. Riva A, Borgo F, Lassandro C, et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ Microbiol.* 2017; 19: 95-105.
20. Borgo F, Riva A, Benetti A, et al. Microbiota in anorexia nervosa: The triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests. *PLoS One.* 2017; 12:e0179739.
21. Tetel MJ, de Vries GJ, Melcangi RC, et al. Steroids, stress and the gut microbiome-brain axis. *J Neuroendocrinol.* 2018; 3030 (2):10.1111/jne.12548.
22. Bai J, Hu Y, Bruner DW. Composition of gut microbiota and its association with body mass index and lifestyle factors in a cohort of 7-18 years old children from the American Gut Project. *Pediatr Obes.* 2019; 14: e12480.
23. Monda V, Villano I, Messina A, et al. Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effects. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017:3831972.
24. Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut.* 2014; 63: 1913-1920.
25. Yang Y-CSH, Chang H-W, Lin I-H, et al. Long-term Proton Pump Inhibitor Administration Caused Physiological and Microbiota Changes in Rats. *Sci Rep.* 2020; 10:866.
26. Koo SH, Deng J, Ang DSW, et al. Effects of proton pump inhibitor on the human gut microbiome profile in multi-ethnic groups in Singapore. *Singapore Med J.* 2019; 60:512-521.
27. Zou Y, Wu L, Xu W, et al. Correlation between antibiotic use in childhood and subsequent inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2020; :1-11.
28. Hirsch AG, Pollak J, Glass TA, et al. Early-life antibiotic use and subsequent diagnosis of food allergy and allergic diseases. *Clin Exp Allergy.* 2017; 47:236-244.
29. Slob EMA, Brew BK, Vijverberg SJH, et al. Early-life antibiotic use and risk

of asthma and eczema: results of a discordant twin study. *Eur Respir J.* 2020; 55(4):1902021.

30. Chang JY, Antonopoulos DA, Kalra A, et al. Decreased diversity of the fecal Microbiome in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Infect Dis.* 2008; 197:435-438.
31. Wang Z-K. Intestinal microbiota pathogenesis and fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20:14805.
32. Mounsey A, Lacy Smith K, Reddy VC, Nickolich S. Clostridioides difficile Infection: Update on Management. *Am Fam Physician.* 2020; 101:168-175.
33. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009; 457: 480-484.
34. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012; 486: 222-227.
35. Goodrich JK, Davenport ER, Beaumont M, et al. Genetic Determinants of the Gut Microbiome in UK Twins. *Cell Host Microbe.* 2016; 19:731-743.
36. Zhao S, Lieberman TD, Poyet M, et al. Adaptive Evolution within Gut Microbiomes of Healthy People. *Cell Host & Microbe.* 2019; 25: 656-667.
37. Luo A, Leach ST, Barres R, et al. The Microbiota and Epigenetic Regulation of T Helper 17/Regulatory T Cells: In Search of a Balanced Immune System. *Front Immunol.* 2017; 8: 417.
38. Zákostelská Z, Málková J, Klimešová K, et al. Intestinal Microbiota Promotes Psoriasis-Like Skin Inflammation by Enhancing Th17 Response. *PLoS One.* 2016; 11:e0159539.
39. Zarvit P, Konkel JE, Jiao X, et al. Antibiotics in neonatal life increase murine susceptibility to experimental psoriasis. *Nat Commun.* 2015; 6:8424.
40. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, et al. Decreased Bacterial Diversity Characterizes the Altered Gut Microbiota in Patients With Psoriatic Arthritis, Resembling Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease. *Arthritis Rheum.* 2015; 67:128-139.
41. Ramírez-Boscá A, Navarro-López V, Martínez-Andrés A, et al. Identification of Bacterial DNA in the Peripheral Blood of Patients With Active Psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2015; 151: 670-671.
42. De Hertogh G, Aerssens J, Geboes KP, Geboes K. Evidence for the involvement of infectious agents in the pathogenesis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 845-852.
43. Francés R, González-Navajas JM, Zapater P, et al. Translocation of bacterial DNA from Gram-positive microorganisms is associated with a species-specific inflammatory response in serum and ascitic fluid of patients with cirrhosis. *Clin Exp Immunol.* 2007; 150: 230-237.
44. Codoñer FM, Ramírez-Bosca A, Ciiment E, et al. Gut microbial composition in patients with psoriasis. *Sci Rep.* 2018; 8: 3812.
45. Tan L, Zhao S, Zhu W, et al. The Akkermansia muciniphila is a gut microbiota signature in psoriasis. *Exp Dermatol.* 2018; 27:144-149.
46. Ottman N, Huuskonen L, Reunanen J, et al. Characterization of Outer Membrane Proteome of Akkermansia muciniphila Reveals Sets of Novel Proteins Exposed to the Human Intestine. *Front Microbiol.* 2016; 7:1157.
47. Dao MC, Everard A, Aron-Wisniewsky J, et al. Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut.* 2016; 65: 426-436.
48. Derrien M, Belzer C, de Vos WM. Akkermansia muciniphila and its role in regulating host functions. *Microb Pathog.* 2017; 106: 171-181.
49. Hidalgo-Cantabrana C, Gómez J, Delgado S, et al. Gut microbiota dysbiosis in a cohort of patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2019; 181:1287-1295.
50. Chen Y-J, Ho HJ, Tseng C-H, et al. Intestinal microbiota profiling and predicted metabolic dysregulation in psoriasis patients. *Exp Dermatol.* 2018; 27:1336-1343.
51. Huang L, Gao R, Yu N, et al. Dysbiosis of gut microbiota was closely associated with psoriasis. *Sci China Life Sci.* 2019; 62: 807-815.
52. Shapiro J, Cohen NA, Shalev V, et al. Psoriatic patients have a distinct structural and functional fecal microbiota compared with controls. *J Dermatol.* 2019; 46: 595-603.
53. Dei-Cas I, Giliberto F, Luce L, et al. Metagenomic analysis of gut microbiota in non-treated plaque psoriasis patients stratified by disease severity: development of a new Psoriasis-Microbiome Index. *Sci Rep.* 2020; 10:12754.



Autor
/ Farinati Alicia¹

Zona orofaríngea. Microbioma normal y patológico. Influencia *in situ* y a distancia.

Oropharyngeal area. Normal and pathological microbiome. Influence on site and remotely.

Fecha de recibido: 31/10/21 / Fecha de aceptado: 02/11/21

La zona orofaríngea presenta una microbiota compleja con sectores bien definidos: la zona oral con su componente dentario, la zona faríngea que es zona de paso para el aparato digestivo y respiratorio. Por eso es que las modificaciones que se producen en estas zonas pueden contribuir al desarrollo de procesos en ambos aparatos.

Educandonos. 2021; 7 (4): 76-81.

¹ profesora Emérita Titular de Microbiología Clínica y Parasitología.

Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Salvador, CABA, Argentina.

MICROBIOMA ORAL

En contraste con los numerosos estudios sobre la microbiota oral, la estructura de dicha comunidad, incluyendo levaduras y Archeas, ha sido sólo recientemente examinado. Hay muchos procesos locales y sistémicos vinculados a la microbiota oral: formación de la placa dentaria y desarrollo de caries, asociación con el cáncer oral, enfermedades cardiovasculares, neumonías, nacimiento de pretérmino y diabetes. Es en esta zona del organismo, conjuntamente con el tracto intestinal, donde se han estudiado exhaustivamente las interacciones de los microorganismos. La mayor parte de las BP que se producen son mixtas. La cavidad bucal puede servir de reservorio de patógenos intestinales potenciales que pueden exacerbar una enfermedad intestinal. Esto se ha demostrado en un trabajo reciente que utiliza animales gnotobióticos. Se les administró *Klebsiella* spp aisladas de la microbiota salival mutirresistente y resultaron ser inductoras potentes de las células TH1 cuando colonizan el intestino. Solamente la administración oral de *K.pneumoniae* indujo significativamente células TH1, ya que una mezcla de otras cepas no lo hizo. Esto que indica que *K. pneumoniae* fue el principal contribuyente a la acumulación de células TH1 observadas. Las experiencias efectuadas con microorganismos muertos y con *E.coli* no arrojaron los mismos resultados. Es evidente que hay bacterias no comunes en el tracto intestinal, que al colonizarlo dañan y/o estimulan respuestas anormales. Además es más factible que lo hagan cuando la microbiota intestinal es disbiótica y el huésped es genéticamente susceptible. La cavidad bucal puede servir de reservorio de patógenos intestinales potenciales que pueden

exacerbar una enfermedad intestinal. Esto se ha demostrado en un trabajo reciente que utiliza animales gnotobióticos. Se les administró *Klebsiella* spp aisladas de la microbiota salival mutirresistente y resultaron ser inductoras potentes de las células TH1 cuando colonizan el intestino.

PARTICIPACIÓN DE LA MICROBIOTA ORAL EN PROCESOS ODONTOLÓGICOS

El creciente número de adultos mayores con diferentes desórdenes en su salud bucal, son más propensos al desarrollo de patología oral y sistémica y es un problema médico en aumento. Hay una urgente necesidad de prestar más atención a los componentes de la microbiota oral, que son agentes etiológicos de las infecciones oportunistas humanas y son particularmente peligrosas para los adultos de la tercera edad y también influye en la mujer embarazada. Los factores predisponentes para las infecciones orales son el contacto con los portadores de patógenos, el sistema inmunitario deteriorado, la mala higiene bucal y el tabaquismo. La formación de BP y su sistema de quórum-sensing son fundamentales en la vida bacteriana de *Streptococcus mutans* y *Porphyromonas gingivalis*, ya que este tipo de crecimiento les ofrece las condiciones óptimas para el funcionamiento del sistema de señalización entre las células facilitando el intercambio genético y la generación de factores de virulencia. La caries y la enfermedad periodontal son causadas por un desequilibrio en las poblaciones bacterianas de BP que se forman naturalmente y ayudan a mantener el estado normal de la cavidad oral. En la periodontitis crónica, la inserción del diente se pierde como resultado de

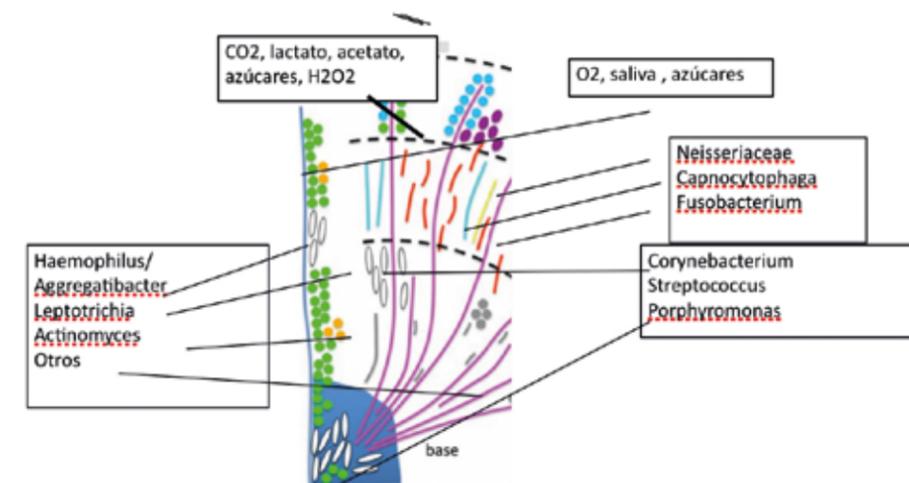


Figura 1. Distribución de microorganismos en la zona oral.

Correspondencia

Alicia Farinati.
E-mail: farinati.alicia@usal.edu.ar

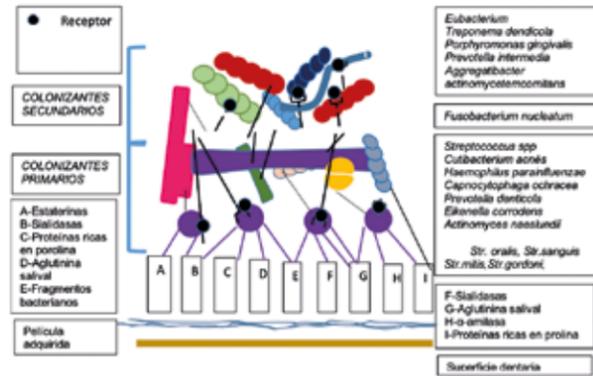


Figura 2. Esquema de la distribución de los colonizantes primarios y secundarios en la placa dental.

la inflamación, y se forman bolsas entre el diente y la encía. La periodontitis crónica, enfermedad inflamatoria causada por BPs polimicrobianas, se asocia con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, infecciones pulmonares y un control glucémico deficiente de la diabetes. Esto puede deberse a la liberación constante de bacterias patógenas y citoquinas proinflamatorias en el torrente sanguíneo. La adherencia al sustrato se puede hacer de diversas maneras como se explica en el mecanismo de formación de BP. En este caso, el patógeno periodontal *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* muestra dos estructuras de superficie proteica, las fibrillas y la proteína A de unión a la matriz extracelular no fimbrial (EmaA), como se observa por microscopía electrónica. Las fimbrias participan en la biogénesis de la BP y las adhesinas EmaA median la unión al colágeno. La modificación también puede correlacionarse con procesos no infecciosos como el liquen plano, especulando si se trata la causa o la consecuencia. (Fig. 3) También se ha visto que la presencia de infecciones orales (presencia de caries, gingivitis) pueden influir negativamente durante el embarazo y particularmente

se señala a *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* *Filifactor alocisid*, *Campilobacter rectus*, de este proceso. Las vías probables pueden ser: A) diseminación hematogena de los microorganismos periodontales desprendidos de las BP. B) diseminación hematogena de mediadores inflamatorios múltiples generados por el huésped y/o respuesta inmune fetal a las bacterias patógenas. C) transmisión de los microorganismos orales con la consiguiente colonización vaginal por relaciones sexuales orales. Esta influencia se puede traducir en preeclampsia, nacimiento de pretérmino, bajo peso al nacer con todo lo que eso significa en la evolución del niño. Entre los procesos a distancia relacionados con la microbiota oral y su perturbación podemos mencionar a: aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, complicaciones de la diabetes, enfermedad de Alzheimer entre otras.^{1,2,3}

MICROBIOMA FARÍNGEO

La faringe conecta la cavidad bucal y las fosas nasales con el esófago y la laringe, respectivamente. Interviene en numerosas funciones del aparato digestivo como la salivación, gustación, y del aparato respiratoria como la relacionada con el intercambio gaseoso, además de la olfatoria y auditiva. En cuanto a la participación de la microbiota faríngea en procesos respiratorios del tracto superior e inferior es bien conocida. Hay varios eventos importantes que se concatenan ya sea para crear un escenario favorable o desfavorable. (Fig. 4) Los microorganismos en las zonas donde colonizan ejercen acciones interbacterianas físicas y metabólicas e interacciones antagónicas. Hay números ejemplos de todas estas actividades. Mencionaremos algunos: Físicas: *Actinomyces* reconoce los receptores polisacáridos para varias especies de *Streptococcus*.⁴ Metabólicas: hay microorganismos incapaces de formar

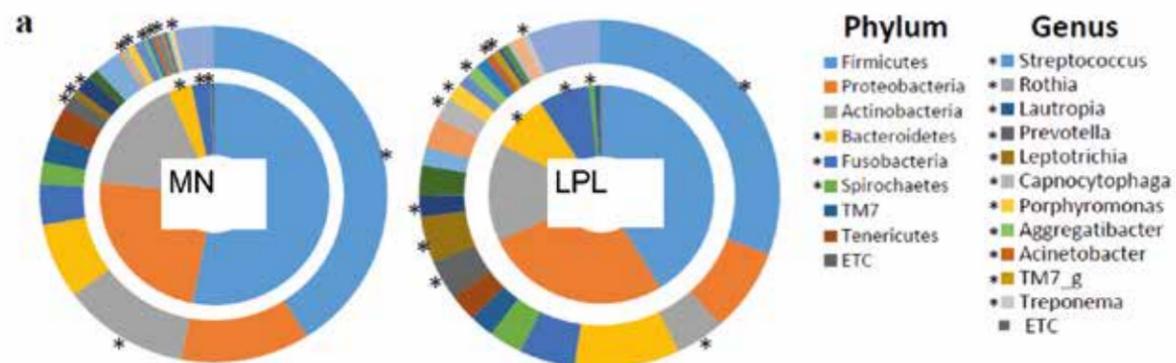


Figura 3. Modificaciones que sufre la microbiota normal en presencia de liquen plano.

| Bacterias | | Hongos | Parásitos |
|---------------------------|---------------------------|---------|--------------------------|
| Facultativas | Anaerobias | | |
| <i>Acinetobacter</i> | <i>Cutibacterium</i> | Candida | Entamoeba Trichomonas |
| <i>Actinobacillus</i> | <i>Eikenella</i> | | |
| <i>Actinomyces</i> | <i>Eubacterium</i> | | |
| <i>Cardiobacterium</i> | <i>Fusobacterium</i> | | |
| <i>Corynebacterium</i> | <i>Peptostreptococcus</i> | | |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | <i>Porphyromonas</i> | | |
| <i>Haemophilus</i> | <i>Prevotella</i> | | |
| <i>Kingella</i> | <i>Treponema</i> | | |
| <i>Moraxella</i> | <i>Veillonella</i> | | |
| <i>Staphylococcus</i> | | | |
| <i>Streptococcus</i> | | | |
| <i>Stomatococcus</i> | | | |

Figura 4. Géneros de microorganismos que colonizan con más frecuencia el aparato respiratorio superior.

BP en forma individual como *Streptococcus* en sus colonización inicial, *Veillonella* y *P.gingivalis*, pero si cuando crecen en forma conjunta y simultáneamente. *Veillonella* utiliza lactato como fuente de mayor energía y es incapaz de producirlo porque carece de una vía glucolítica adecuada, pero este es excretado por los estreptococos. A su vez *P.gingivalis* requiere Vitamina K que no es sintetizada en los humanos. Hay un análogo de la misma que se encuentra en los sobrenadantes de cultivos de *Veillonella*. También existen antagonistas de la interacción interbacteriana y se producen cambios de microorganismos en algunas superficies que pueden condicionar efectos indeseados como la halitosis. En este caso *Streptococcus salivarius*, el mayor componente de la la colonización de la superficie lingual, es reemplazado por *Atopobium parvulum* y otras bacterias anaerobias posiblemente por el repertorio de adhesinas que poseen ciertos estreptococos que los hacen muy versátiles en el momento de su ubicación. Dependerá entonces de la existencia de unos u otros para que se produzca el cambio. Esto suele indicar la presencia de una patología como la gingivitis. Dentro de la microbiota faríngea hay microorganismos que se destacan por la producción de patologías sinusales y óticas: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* no tipificable, *Moraxella catarrhalis* y *Staphylococcus aureus*. Este último en menor proporción. Las infecciones de oído son frecuentes en la edad pediátrica, son resultado de la afectación de las vías respiratorias superiores, y

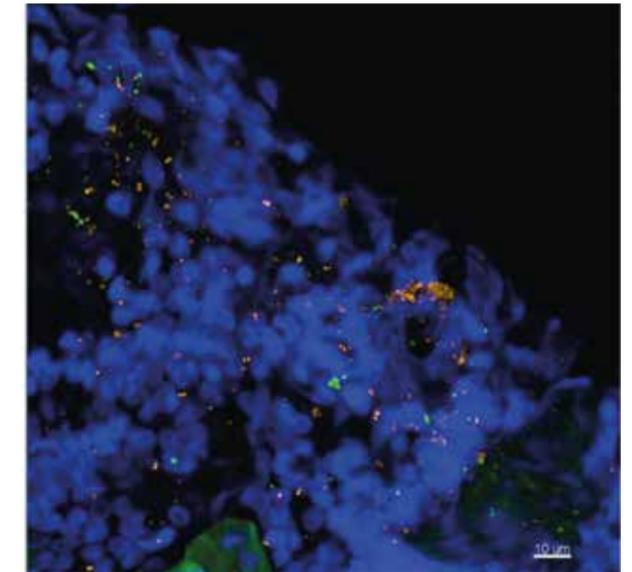


Figura 5. (de Thornton y col) BMC Pediatr 2011; 11, 945. Otitis media aguda recurrente (OMAr) y Otitis media con efusión crónica (OMEC). Imagen representativa de la mucosa obtenida por biopsia *S.pneumoniae*: verde, *H.influenzae*: rosa <https://doi.org/10.1186/1471-2431->

una de las principales causas de atención médica. La otalgia, otorrea e hipoacusia son los signos y síntomas predominantes cuya atención no sólo reducirá la morbilidad, además evita complicaciones y secuelas. De acuerdo al tipo de afección, se las clasifica en:

- Miringitis: Cuando se trata de la inflamación de la capa externa de la membrana timpánica (MT).
- Otitis media aguda supurada (OMA): Cuando es una infección aguda del oído con exudado y de corta duración.
- Otitis media secretoria (otitis media serosa, otitis media con derrame o efusión, otitis media mucosa) (OME): Cuando hay presencia de líquido en el oído medio, con MT íntegra y sin datos agudos evidentes.
- Otitis media crónica supurada (otitis media crónica) (OMC): Ante presencia de otorrea crónica o MT perforada.

Cuando se habla de OMA nos referimos a la participación de los microorganismos propios de la zona orofaríngea que ascienden por la trompa de Eustaquio hasta el oído medio. En general hay referencias a un solo tipo de microorganismo que interviene en la patología. Muchas veces los cultivos o búsqueda de Ag en las OMA son negativos pero esto ocurre a menudo en casos de

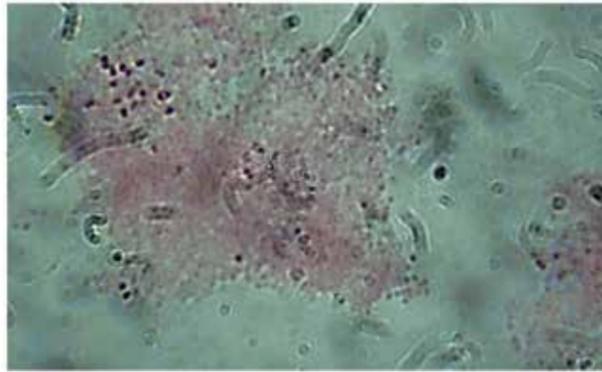


Figura 6. *M. catarrhalis* y *S. pneumoniae* de una OMC de un niño al que se le iba a colocar tubos de timpanostomía.

OMC. Los estudios bacteriológicos convencionales en estos casos comparados con los estudios moleculares han demostrado que el primero puede ser inadecuado. Sin embargo, ninguno de los estudios generalmente basados en la amplificación de ácidos nucleicos (PCR), refleja completamente la dinámica de lo que sucede en esta patología. Hay hallazgos que apoyan la hipótesis de que las BP juegan un papel etiológico importante en la otitis media y sus frecuentes complicaciones, incluida la otorrea pos-timpanostomía. De esta forma, se perpetúan generando infecciones crónicas con un deterioro grave del parénquima porque la respuesta inflamatoria continúa sin poder resolverse adecuadamente. Nosotros estudiamos niños con OMC a los que se les iba a colocar tubos de timpanostomía. Además del estudio del material

del oído medio obtenido durante el acto quirúrgico, se efectuó también el de las adenoides correspondientes. El material del oído medio resultó sumamente escaso y no se pudo investigar en todos los pacientes pero sí en el tejido adenoideo. Encontramos un neto predominio de BP mixtas con la participación predominante de *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*. Probablemente esto dificulte su erradicación con los antimicrobianos habituales. Nuestros hallazgos coincidieron con los de Thornton y colaboradores en el hallazgo de especies múltiples en las BP. Es necesario entonces recurrir a combinaciones de antibacterianos entre sí que incluya alguno con actividad inmunomoduladora y/o que actúe sobre los Quorum Sensing para bloquear la formación del exopolímero, o facilitar su dispersión. Pudimos comprobar que la combinación de claritromicina con amoxicilina-sulbactam daba mejores resultados clínicos que el uso de uno u otro por separado. También la asociación de un antibacteriano con otra molécula puede influir favorablemente. El uso de xilitol aplicado en forma de spray sobre la faringe de niños sanos demostró disminuir la presencia de *Streptococcus pneumoniae*. (Figs. 5 a 9) Con respecto a *Streptococcus pyogenes*, que no forma parte de la microbiota habitual de faringe, debemos destacar que se trata de un microorganismo dotado de numerosos factores de virulencia que lo ponen en óptimas condiciones de provocar patología en

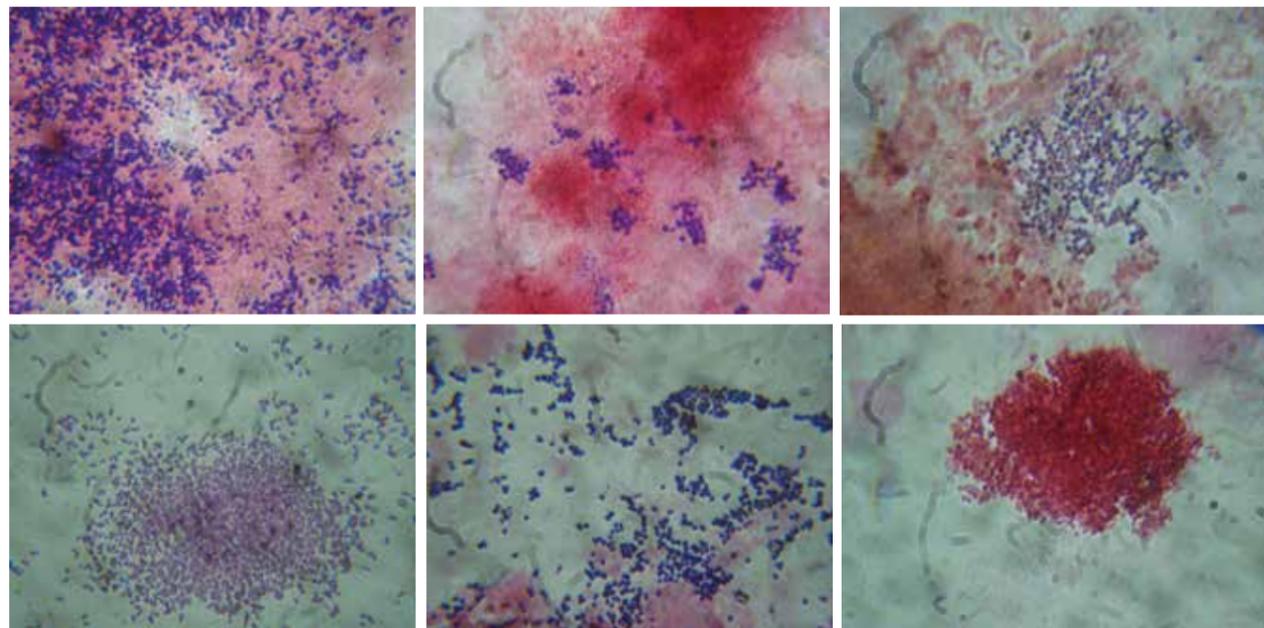


Figura 7. BP en tejido adenoideo de niños con otitis media crónica. a-BP mixta *Corynebacterium spp* y *Neisseria spp*; b- ídem; c- *S. aureus* y *Neisseria spp*; d- *Streptococcus pneumoniae*; e- *Streptococcus* grupo *viridans*; f- *Neisseria spp*

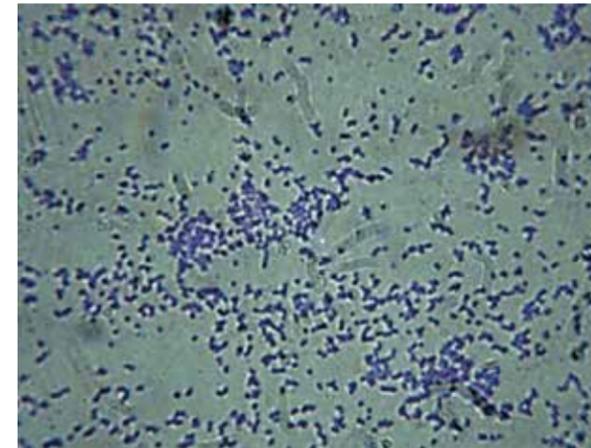


Figura 8. BP de *S. pneumoniae* de un niño con en OMC

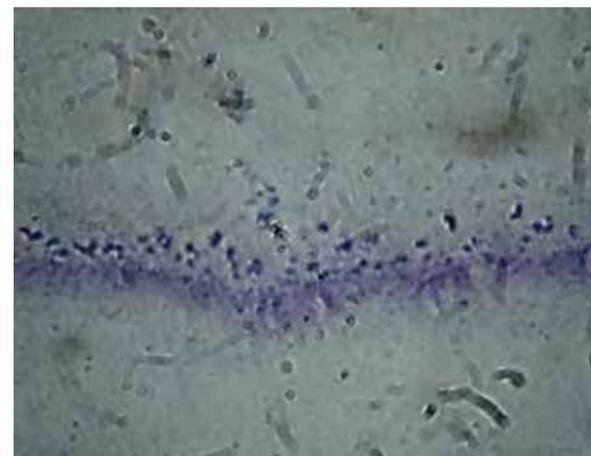


Figura 9. BP de *S. pneumoniae* con eritromicina. Se observa el exopolímero dispersándose. Igual efecto se obtiene con la claritromicina.

la zona faríngea. Debido a sus características es capaz de desarrollar complicaciones locales y a distancia. Estas últimas relacionadas con mimetismo molecular como es la glomerulonefritis difusa aguda (GDA), la fiebre reumática (FR) y la corea menor o Corea de Sydenham debida a la producción de autoanticuerpos que reaccionan contra los ganglios de la base tras una infección respiratoria generalmente debida a *S. pyogenes*. La GDA es una lesión

Referencias

1. Szulc M, Kustrzycki W, Janczak D, et al. Presence of Periodontopathic Bacteria DNA in Atheromatous Plaques from Coronary and Carotid Arteries. *Bio Med Res Int*. 2015; 2015 : 1-6.
2. Beck JD, Offenbacher S. The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: a state-of-the-science review. *Ann Periodontol*. 2001; 6: 9-15
3. Kawabata Y, Ekuni D, Miyai H, Kataoka K, et al. Relationship Between Prehypertension/Hypertension and Periodontal Disease: A Prospective Cohort Study. *Am J Hypertens*. 2016; 29: 388-396.
4. Cisar JO, Sandberg AL, Abeygunawardana C, Redy GP, et al. Lectin recognition of host-like saccharidemoifins in streptococcal cell wall polysaccharides. *Glycobiology*. 1995; 5: 655-662.
5. Thornton RB, Rigby PJ, Wiertsema SP, et al. Multi-species bacterial biofilm and intracellular infection in otitis media. *BMC Pediatr*. 2011;11: 94.
6. Joseph JJ, Ferretti, Stevens DL, Fischetti VA. *Streptococcus pyogenes* Basic Biology to Clinical Manifestations. Publisher: University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City. 2017.



Figura 10. faringitis por *S. pyogenes*

inflamatoria no supurativa de predominio glomerular que se produce posinfección estreptocócica, aunque hay otros microorganismos que la pueden generar. La patogenia más importante es la formación de inmunocomplejos *in situ* debido al depósito de antígenos de ciertas cepas de *S. pyogenes* llamadas nefritógenas. La FR se produciría por factores autoinmunes; la proteína M activa los monocitos que entran al torrente sanguíneo y estimula la producción de antiestreptolisinas por los linfocitos B. Estos intentan destruir a *S. pyogenes*. La transformación de los monocitos en macrófagos, presentan el antígeno a los linfocitos T que, a su vez, se activan y producen linfoquinas en los tejidos donde están radicados. El daño tisular se produce principalmente en las válvulas mitral y aórtica. (Fig. 10) No es un dato menor conocer que esta bacteria es capaz de formar BP que suele dificultar la erradicación y producir cuadros recurrentes Destacamos que es capaz de introducirse en las células como una forma de evasión.⁶



Autor
/ Farinati Alicia¹

Influencia de moléculas estresantes sobre el microbioma: Su uso en terapias no convencionales.

Influence of stressful molecules on the microbiome: Its use in unconventional therapies.

Fecha de recibido: 31/10/21 / Fecha de aceptado: 02/11/21

La alteración de la microbiota de una región o de todas puede acarrear desequilibrios que influyan en la vida de la persona y conducir a infecciones de tipo endógeno.¹ También, cuando liberan nichos pueden facilitar la presencia de microorganismos exógenos. El grado de inhibición y competencia se conocía para algunos microorganismos; pero hoy vamos descubriendo que hay patologías en el hombre que obedecen al aumento o ausencia de determinados grupos bacterianos que con las técnicas habituales no se podían pre scisar. Los desafíos de las diferentes moléculas y/o sustancias que provocan beneficios o perjuicios sobre el microbioma son múltiples. Se observan sobre todo en el aparato gastrointestinal donde además de la microbiota planctónica existen BP sectorizadas como ya hemos visto.

Cómo se puede alterar el microbioma en general ²

- Uso de antimicrobianos (AM)
- Uso de medicamentos no antimicrobianos

En el caso del microbioma intestinal podemos agregar particularmente

- Probióticos
- Prebióticos
- Dieta

Como vemos el impacto en la microbiota no se limita a los antibióticos y muchas moléculas que no lo son, alteran significativamente la composición de la misma.³ En general podemos hablar de moléculas exógenas y moléculas endógenas.

Educandonos. 2021; 7 (4): 82-84.

¹ Profesora Emérita Titular de Microbiología Clínica y Parasitología.

Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Salvador, CABA, Argentina.

MOLÉCULAS EXÓGENAS

Antibacterianos

Comencemos con la actividad que generan los antibacterianos (AB) sobre la microbiota intestinal que posiblemente por sus características es la más estudiada. En la figura 1 se observan los diferentes antibacterianos y los microorganismos que pueden seleccionar den la microbiota normal. (Fig. 1) Hay AB que ejercen más influencia que otros en la presión selectiva. Como ejemplos podemos ver varios AM que, usados por más de 7 días provocan la selección de MOS que causan importantes infecciones a nivel institucional y ambulatorio. Además la alteración del equilibrio de la microbiota intestinal influye en lo que denominamos ejes y que ya fueron explicados. Aunque la diversidad del microbioma puede recuperarse y llegar al estado pretratamiento, puede permanecer alterado, en algunos casos, hasta cuatro años postratamiento.^{4,5}

Probióticos

“Son microbios que administrados en cantidad adecuada confieren un beneficio saludable al huésped”, según definición propuesta por la FAO en 2001. Este concepto ha madurado recientemente y los probióticos han tomado una gran importancia en la medida que se conoce la composición y la influencia sobre la salud y la enfermedad del microbioma. Hay varias categorías de microorganismos probióticos. Los principales géneros son:

Lactobacillus spp
Bifidobacterium spp
Saccharomyces spp
Streptococcus spp

Posiblemente los más conocidos y empleados sean los lactobacilos y las bifidobacterias. *Lactobacillus* spp.: Comprende unas 113 especies reconocidas y 16 subtipos. Es un género de bacilos grampositivos muy heterogéneo. Constituyen uno de los integrantes más comunes de bacterias grampositivas en el microbioma humano. La mayoría posee plásmidos con genes para el metabolismo de la lactosa, síntesis de bacteriocinas, resistencia a drogas, producción de exopolisacáridos, entre otras funciones. Su uso como probióticos data desde hace años. Demostraron poseer las características que se exigen a estos microorganismos para ser usados como tales: seguridad con escaso o nulo poder patógeno, capacidad de sobrevivir y reproducirse en condiciones fisiológicas en el nicho elegido, producción de moléculas con actividad antimicrobiana u otras sustancias que bloqueen el establecimiento de patógenos. Desde el punto de vista

médico se han empleado como candidatos viables para portar moléculas destinadas a provocar la formación de anticuerpos ya que son capaces de expresarlas en su superficie actuando como verdaderos vectores vacunales. En este sentido también pueden actuar como inductores inespecíficos de inmunidad. Se usan en la corrección de problemas intestinales ya sea de disbiosis o intentando eliminar a ciertos patógenos, en el aparato genitourinario y en procesos dérmicos. En todos los casos los resultados no son iguales y habrá que estudiar profundamente el uso de estos en las diferentes patologías. *Bifidobacterias*: Son bacterias grampositivas con un elevado contenido C+G, mno esporuladas, inmóviles y anaerobias. Adoptan formas en Y o en V y pueden ser pleomórficas en presencia de determinados metabolitos. Se encuentran en la microbiota de insectos, animales y en humano en la cavidad oral, en el intestino y particularmente a partir de la materia fecal de niños alimentados con leche materna. Poseen funciones metabólicas interesantes como son la síntesis de purinas, pirimidinas para la glutamina como también los genes necesarios para la síntesis de ácido fólico y tiamina. *B.longun* posee los genes para la síntesis de al menos 19 aminoácidos del amonio y los mayores precursores biosintéticos (fosfoenolpiruvato, oxaloacetato, oxoglutarato y fumarato). Como se ve representa un grupo importante para tener en cuenta en el equilibrio de la microbiota intestinal. Muchas de las moléculas nombradas forman parte de ciertos alimentos denominados funcionales y son los que introducen los prebióticos.

Prebióticos

Estos son ingredientes no digeribles que afectan beneficiosamente al hospedador mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o la actividad de una o de un limitado número de MOs en el colon.⁶ Son sustancias, fundamentalmente oligosacáridos, que resisten la digestión en el intestino proximal y llegan intactas al colon donde ejercen su actividad fisiológica y afectan al ecosistema estimulando el crecimiento de los probióticos presentes. Su actividad depende del grado de polimerización, pero recordemos que no todos los carbohidratos de la dieta son prebióticos.

Dieta

La dieta es la gran modificadora del contenido intestinal y la aparición o ausencia de determinados MOS por influencia de la dieta provoca severas alteraciones en el individuo como la obesidad por ejemplo. ⁷ Posiblemente junto con los antimicrobianos sea el factor destacado en la constitución del microbioma.

Correspondencia

Alicia Farinati.
E-mail: farinati.alicia@usal.edu.ar

OTRAS MOLÉCULAS CON INFLUENCIA EN LA MICROBIOTA INTESTINAL

Entre las de origen endógeno podríamos considerar a los neuropéptidos que son moléculas pequeñas, formadas por la unión de dos o más aminoácidos, y que se originan por transducción sináptica cerebral. La dopamina es el neuropéptido predominante en el cerebro de los mamíferos. Permite la formación de biopelículas de enterobacterias como *E.coli* y *Proteus mirabilis*. Su influencia sobre *Candida* spp es diferente: mientras que sobre *C.albicans* no influye si lo hace sobre las especies no *albicans* de *Candida*. Esto explicaría en parte la influencia del estrés en las infecciones urogenitales. La melatonina también influye y sabemos que *E.coli* produce melatonina a partir de serotonina

serotonin N-acetiltransferasa (SNAT)

Serotonina \longrightarrow N-acetil-serotonina

N-acetilserotonin O-metiltransferasa (ASMT)

N-acetil-serotonina \longrightarrow O-metilado NAS: MELATONINA

Posiblemente hay muchas moléculas, tanto exógenas como endógenas con influencia en el equilibrio de la microbiota intestinal. Hemos procurado destacar las más relevantes o por lo menos conocidas.

OTRAS MOLÉCULAS

Son numerosas las moléculas exógenas que pueden provocar modificaciones en la microbiota intestinal y otras microbiotas. Algunas ya han sido citadas, particularmente las de uso tópico como el xilitol. Nuestra experiencia ha sido positiva en cuanto a la influencia sobre la adherencia y la dispersión de biopelículas en los casos de Dermatitis Atópica, Acné vulgar y en Candidiasis vulvovaginal (ver capítulos anteriores).

Referencias

1. The Human Microbiome Project Consortium. Structure function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486: 207-214.
2. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis*. 2001; 1: 101-114.
3. Le Bastard Q, Berthelot L, Soullillou JP, Montassier E. Impact of non-antibiotic drugs on the human intestinal microbiome. *Expert Rev Mol Diagn*. 2021; 21(9): 911-924.
4. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjolund-Karlsson M, et al. Short-Term Antibiotic Treatment Has Differing Long-Term Impacts on the Human Throat and Gut Microbiome. *PLoS ONE*. 2010; e9836, 5: 1-12
5. Jernberg C, Lofmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007; 1 (1): 56-66.
6. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995; 125: 1401-1412.

| Grupo | Antimicrobiano | Bacterias seleccionadas |
|-----------------------------|--|--|
| Betalactámicos | Ampicilina o amoxicilina-sulbactam | Cepas productoras de BLEE <i>P. aeruginosa</i> SAMR y SCNMR <i>E. faecium</i> |
| | Amoxicilina/clavulánico | Enterobacterias productoras de amp C derreprimida <i>P. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter spp.</i> SAMR y SCNMR |
| | Ticarcilina/clavulánico | Enterobacterias productoras de ampC <i>Acinetobacter spp.</i> SAMR y SCNMR Neumococos |
| | Piperacilina-tazobactam | SAMR y SCNMR <i>P.aeruginosa</i> o <i>Acinetobacter</i> resistentes a PIP/TAZ |
| | Imipenem, meropenem | <i>S. maltophilia</i> <i>Burkholderia spp.</i> <i>E. faecium</i> <i>P.aeruginosa</i> o <i>Acinetobacter</i> resistentes a carbapenemas |
| | C3G (cefotaxima, ceftriaxona) | <i>E.coli</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i> u otros BGN productores de BLEE tipo CTX-M <i>E.cloacae</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Serratia</i> , etc. productores de amp C derreprimida BGNNF (<i>P.aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> , etc) Enterococos SAMR o SCNMR |
| | Ceftacídima | Estafilococos meti S y meti R Enterococos Neumococos y Estreptococos grupo <i>viridans</i> Productores de BLEE tipo SHV <i>Acinetobacter</i> |
| | C4G : cefepima y cefpiroma | Enterobacterias productoras de BLEE tipo CTX-M <i>Acinetobacter spp.</i> SAMR y SCNMR Enterococos |
| Glicopéptidos | Vancomicina | Enterococos vancomicina resistentes |
| Fluoroquinolonas en general | Norfloxacina, ofloxacina, levofloxacina | Enterobacterias productoras de BLEE (CTX-M o SHV) <i>Acinetobacter spp.</i> <i>P. aeruginosa</i> |
| | Ciprofloxacina, además de las anteriores | Neumococos, estreptococos grupo <i>viridans</i> SAMR Y SCNMR |
| Nitroimidazoles | Metronidazol | Enterococos resistentes a la vancomicina (VRE) |

Figura 1. Antimicrobianos y su actividad selectiva.

AXNE

XYLITOL

ADAPALENO

NIACINAMIDA

ÚNICA ASOCIACIÓN DE ADAPALENO
QUE RESTAURA LA BARRERA CUTÁNEA
E INHIBE EL BIOFILM DE C. ACNES



Human
Microbiome

Cassará



Autor
/ Boncompain Carina Andrea¹

Bacteriófagos: Actores claves de nuestro microbioma y sus potenciales aplicaciones bioterapéuticas.

Bacteriophages: Key actors of our microbiome and their potential biotherapeutic applications.

Fecha de recibido: 31/10/21 / Fecha de aceptado: 02/11/21

¿QUÉ SON LOS BACTERIÓFAGOS? ¿DÓNDE SE ENCUENTRAN?

Los bacteriófagos (fagos) son una parte ubicua del cuerpo humano, y se los puede encontrar en la piel, cavidad oral, pulmones, intestinos, y tracto urinario. Se estima que los fagos superan en número a las bacterias por al menos 10 veces.¹ Son capaces de infectar numerosos géneros de los dominios Eubacteria y Archaea, por lo que pueden definirse como “virus de procariontes”. Estos virus presentan una mayor variabilidad genética que sus hospedadores bacterianos (presa); sin embargo, estos microorganismos solo infectan un rango estrecho de bacterias debido a la combinación de varios factores. Los cuales incluyen la especificidad de las proteínas de unión del virión con su huésped, interacciones bioquímicas durante la infección, la presencia de profagos relacionados o plásmidos en el hospedador, y mecanismos de resistencia bacteriana a los fagos (su depredador).²

Educandonos. 2021; 7 (4): 86-91.

¹ Médica especialista en Dermatología, Doctora en Ciencias Biomédicas.

Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe, Argentina.

¿CÓMO SE LOS CLASIFICA?

Los bacteriófagos, como todos los virus, son partículas infecciosas que tienen al menos dos componentes: ácido nucleico y proteínas, siendo muy diversos en cuanto a sus propiedades estructurales, fisicoquímicas y biológicas. Existen dos maneras principales de clasificarlos: 1) según su morfología y 2) según el ciclo de vida que realizan.

Clasificación morfológica: Los virus de procariontes pueden ser, con o sin cola, polihédricos, filamentosos o pleomórficos. Ellos contienen ADN simple hebra, doble hebra o ARN. La mayoría de los bacteriófagos de arqueas y bacterias poseen cola, y pertenecen al orden de los *Caudovirales*, tienen un genoma de ADN doble hebra y se los agrupa en tres familias: *Myoviridae*, *Siphoviridae* y *Podoviridae*. (Fig. 1) Los miembros de la familia *Siphoviridae* se caracterizan por tener colas largas y no contráctiles, los *Myoviridae*, poseen colas largas y contráctiles y la familia *Podoviridae*, tienen colas cortas y no contráctiles.³

Clasificación según el ciclo de vida: Los bacteriófagos pueden ser clasificados como virulentos o temperados (causando una infección lítica o lisogénica, respectivamente). (Fig. 2) Ambos ciclos de infección comienzan con el paso de reconocimiento del hospedador, y se produce gracias a la presencia de receptores en la superficie de la bacteria que interaccionan con proteínas ubicadas principalmente en la base de la cola del fago. Esta interacción determina la elevada especificidad del fago y su hospedador, que incluso puede llegar a nivel de cepa. Posteriormente se produce la inyección del ADN del fago dentro de la bacteria, y utilizará toda la maquinaria de replicación de su hospedador para multiplicarse (parásito intracelular obligado). El ciclo lítico continúa con una rápida multiplicación dentro de la bacteria y la generación de la progenie fágica. Una vez finalizada esta etapa, empleando enzimas codificadas por él (endolisinas), el fago rompe la pared celular de la bacteria y libera su progenie al medio extracelular. En cambio, en el ciclo lisogénico, cuando el ADN del fago ingresa a la célula, éste se integra al genoma de la bacteria y permanece allí en esta de profago replicándose simultáneamente con su hospedador. El fago puede permanecer en ese estado un largo período de tiempo hasta que por condiciones fisiológicas o medioambientales se active el ciclo lítico.⁴

LOS FAGOS COMO PARTE INTEGRAL DE NUESTRA MICROBIOTA

En la actualidad estamos familiarizados con el hecho de que nuestro cuerpo está colonizado por millones de bacterias, las que forman parte de nuestra microbiota. Sin embargo, las personas saludables también se encuentran colonizadas por virus, lo que se conoce como “viroma”, el cual está compuesto principalmente por bacteriófagos (conocido como, *fagoma*). El viroma tiene una composición variable en función de las distintas partes del cuerpo, por lo cual los bacteriófagos también varían su composición en función del sitio anatómico, y esto puede estar directamente relacionado a la presencia de sus hospedadores naturales.⁵ La estimación de la cantidad de virus totales que componen una muestra se estima mediante el recuento de las VLP (del inglés, *virus-like particles*), ya que, a diferencia de las bacterias, los virus no poseen un gen marcador para su análisis metagenómico.⁶ Donde el tracto gastrointestinal es el principal sitio de colonización viral alcanzando $\sim 10^9$ VLP por gramo de contenido intestinal, siendo los bacteriófagos los principales miembros. Un análisis de estos bacteriófagos ha demostrado que la mayoría de ellos en personas adultas pertenece al orden de los *Caudovirales*.⁷ Se ha demostrado que el tracto respiratorio y los pulmones

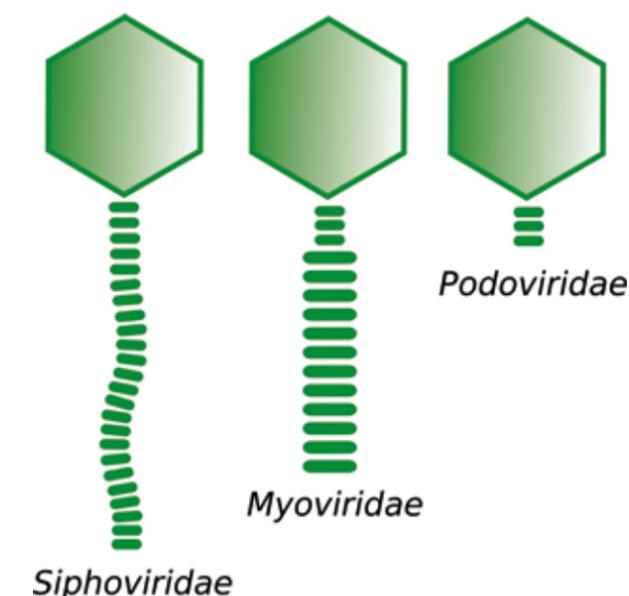


Figura 1. Morfología de los *Caudovirales*. Este orden está compuesto por bacteriófagos con ADN doble hebra y se divide en tres familias *Siphoviridae*, de cola larga y flexible, *Myoviridae*, *Podoviridae*, cola corta y no contráctil.

Correspondencia

Carina Andrea Boncompain.
E-mail: boncompain.carina@gmail.com

de personas sanas poseen una gran diversidad viral. Sin embargo, los datos sobre microbioma pulmonar aún son limitados. Los bacteriófagos encontrados en esta parte del cuerpo, pertenecen principalmente a los *Caudovirales*, *Microviridae* e *Inoviridae*. La piel por su parte posee una baja biomasa microbiana comparada con otras partes del cuerpo, y en ciertos casos es difícil distinguir entre el microbioma y viroma residente, del que proviene de la contaminación ambiental. Se ha demostrado además que el viroma de la piel es dependiente de la localización y posee variabilidad interpersonal. Los principales bacteriófagos en la piel pertenecen al orden de los *Caudovirales*. Los análisis metagenómicos sugieren que los fagos de *Cutibacterium* y *Staphylococcus* son los más abundantes de la piel, mientras que otros fagos, tal como los de *Streptococcus* y *Corynebacterium*, están también presentes, pero en menor medida.⁸⁻⁹ Otras partes del cuerpo donde se han encontrado diversidad y predominancia de estos virus son la sangre, el sistema urogenital y el sistema nervioso. La Figura 3 muestra la distribución de los distintos tipos de bacteriófagos en función de la ubicación corporal. Los bacteriófagos como miembros principales del viroma humano, pueden ejercer diferentes efectos sobre el hospedador, ya sea indirectamente modulando tanto la composición como el fitness bacteriano, o mediante la interacción directa con las células humanas desencadenando la respuesta inmune.¹⁰

¿CÓMO EL FAGOMA MODULA NUESTRO MICROBIOMA?

El tracto gastrointestinal como dijimos previamente es uno de los sitios con mayor variabilidad y contenido de bacteriófagos, el cual se ve influenciado por diversos factores, tales como, el tipo de nacimiento, la dieta y otros factores ambientales. A su vez los bacteriófagos a través de la interacción con sus hospedadores bacterianos pueden afectar al hospedador humano. Por ejemplo, cuando el ADN de un fago temperado se integra en la bacteria, le puede aportar diferentes propiedades a su hospedador; por ejemplo, le confiere resistencia a la infección por otros bacteriófagos o incrementa su virulencia transfiriéndole determinados genes. También puede ocurrir que la integración del genoma del bacteriófago interrumpa genes del hospedador que incrementen su fitness, lo que implica que aumente las oportunidades de sobrevivir de ambos o que le genere pérdida de determinadas funciones. El estudio de las interacciones entre el fagoma y el microbioma se ve afectado porque la mayoría de los bacteriófagos temperados que se hallan en el intestino son desconocidos y no se encuentran en ninguna de las bases de datos de secuencia (virales y microbianas).¹¹ En este último tiempo, gracias al desarrollo de nuevas tecnologías de secuenciación se ha podido asociar desbalances en el microbioma (disbiosis) con determinadas enfermedades como, arteriosclerosis,

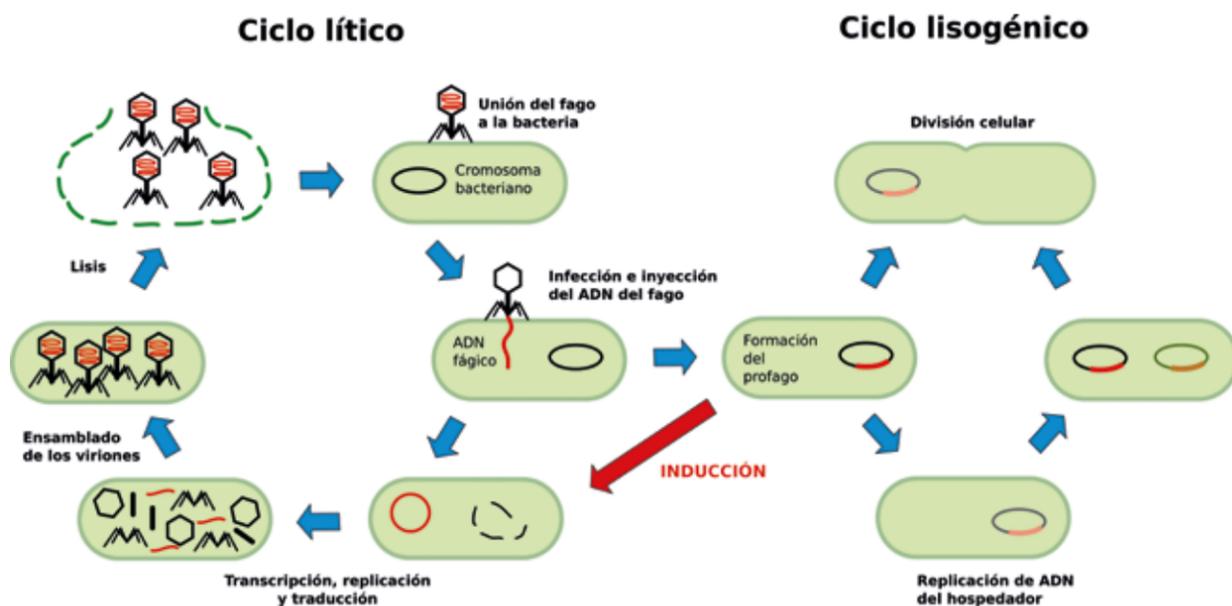


Figura 2. Ciclo de vida de los bacteriófagos. Los bacteriófagos líticos sólo tienen una alternativa, infectar al hospedador, replicarse en su interior empleando toda la maquinaria de la célula y finalmente producir la lisis de la misma. En cambio, los fagos temperados tienen, dos alternativas, por un lado, pueden integrarse en el genoma de la bacteria hospedadora y replicarse junto con ella. Por otro lado, si se dan las condiciones adecuadas (inducción), escindir del genoma y comenzar un ciclo lítico.

inflamación, esclerosis lateral amiotrófica, esteatosis hepática. Sin embargo, en muchos casos se desconoce el origen de la disbiosis, y los bacteriófagos podrían estar involucrados en ella. Un ejemplo, es la enfermedad inflamatoria intestinal, en la cual se ha visto un incremento en la abundancia de *Caudovirales* y disminución de los *Microviridae* cuando se compara con controles sanos. Además, se observó que este cambio es inversamente proporcional a la diversidad bacteriana.¹² Los disparadores en el cambio del fagoma podrían ser productos inflamatorios y/o cambios en los niveles de nutrientes asociados al proceso inflamatorio, los cuales podrían causar la escisión de profagos para iniciar un ciclo lítico.

¿QUÉ APLICACIONES POSEEN LOS BACTERIÓFAGOS?

De acuerdo a las características que presentan los fagos (principalmente su especificidad) poseen numerosas aplicaciones, entre las más destacadas podemos mencionar: 1) como agentes de biocontrol, en el cual uno o múltiples bacteriófagos (cóctel) son empleados para destruir una bacteria en particular o varias, 2) como moduladores del microbioma, 3) como biosensores, principalmente mediante la modificación genética de los mismos de manera que podamos detectarlos, por ejemplo, al incorporar un gen "reportero" y 4) los bacteriófagos codifican enzimas (endolisinas), con actividad lítica sobre las bacterias, ya que son utilizadas por los bacteriófagos para su liberación post replicación. Estas endolisinas han sido propuestas para su uso como compuesto anti-bacteriano.

HISTORIA DE LA TERAPIA FÁGICA

Frederick Twort, bacteriólogo inglés, reportó por primera vez evidencia de bacteriófagos (lisis de cultivos bacterianos) en 1915 y sugirió que el efecto podría deberse a la presencia de un virus o una enzima. Independientemente, en 1917, Felix d'Herelle, un microbiólogo franco-canadiense en el Instituto Pasteur, hizo observaciones similares, atribuyendo rápidamente el efecto a un virus y fue quien denominó a estos microbios "bacteriófagos" o "comedores de bacterias"; y fue el primero en utilizar fagos como agentes antimicrobianos para tratar infecciones. En aquella época las enfermedades infecciosas eran la principal causa de mortalidad y morbilidad en las poblaciones humanas.¹³ Sin embargo, la década de 1940 trajo una era dorada para la utilización de los antibióticos como agentes antimicrobianos con la introducción de la penicilina al mercado, y estos fármacos

rápidamente eclipsaron el uso de la terapia con fagos en la medicina occidental. Actualmente uno de los desafíos más grandes que tiene la ciencia y la medicina es hacerle frente a la creciente aparición de bacterias resistentes a múltiples antibióticos. Se estima que aproximadamente 700.000 personas mueren anualmente por infecciones causadas por bacterias resistentes. La Organización Mundial de la Salud proyecta que para el año 2050, este número podría ascender a 10 millones sino se buscan alternativas para combatir a estos microorganismos.¹⁴ Es en este contexto mundial, es donde los bacteriófagos vuelven a cobrar vigencia convirtiéndose en una prometedora alternativa, tanto para disminuir el uso indiscriminado de antibióticos en producción animal intensiva (ganadería, agricultura, acuicultura, etc), preservación de alimentos, y hasta para uso preventivo y/o tratamiento en salud humana (terapia fágica).¹⁵ Sin embargo, su aplicación posee tanto ventajas como desafíos (Fig. 4). Entre las principales ventajas se encuentra su seguridad clínica, que se ha demostrado en numerosos ensayos clínicos que se están llevando a cabo.¹⁶ Otra característica es que, a diferencia de los antibióticos, los bacteriófagos no alteran la microbiota normal y tienen actividad contra biopelículas. Debido a la gran cantidad de bacteriófagos presentes en el medioambiente su aislamiento

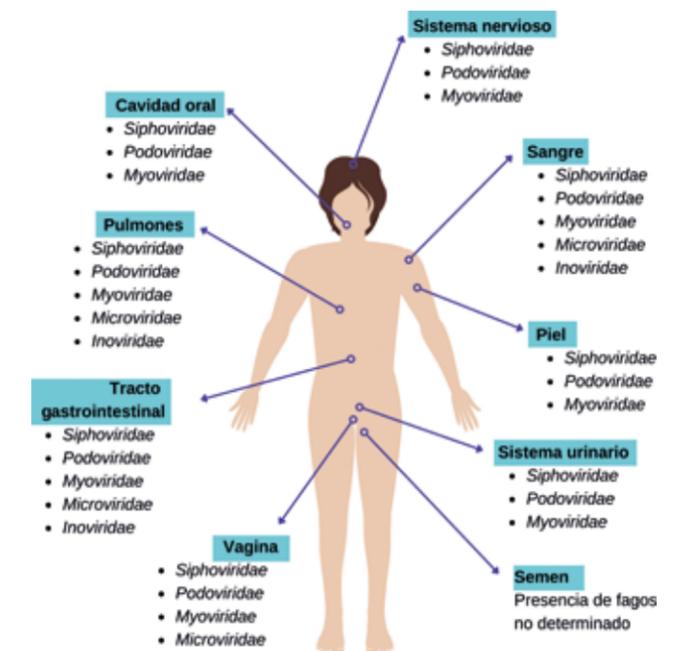


Figura 3. El fagoma humano en los diferentes sitios del cuerpo. Podemos observar las principales familias de bacteriófagos y como se distribuyen a lo largo de todo el cuerpo humano. Esta figura fue adaptada de (Liang & Bushman, 2021).

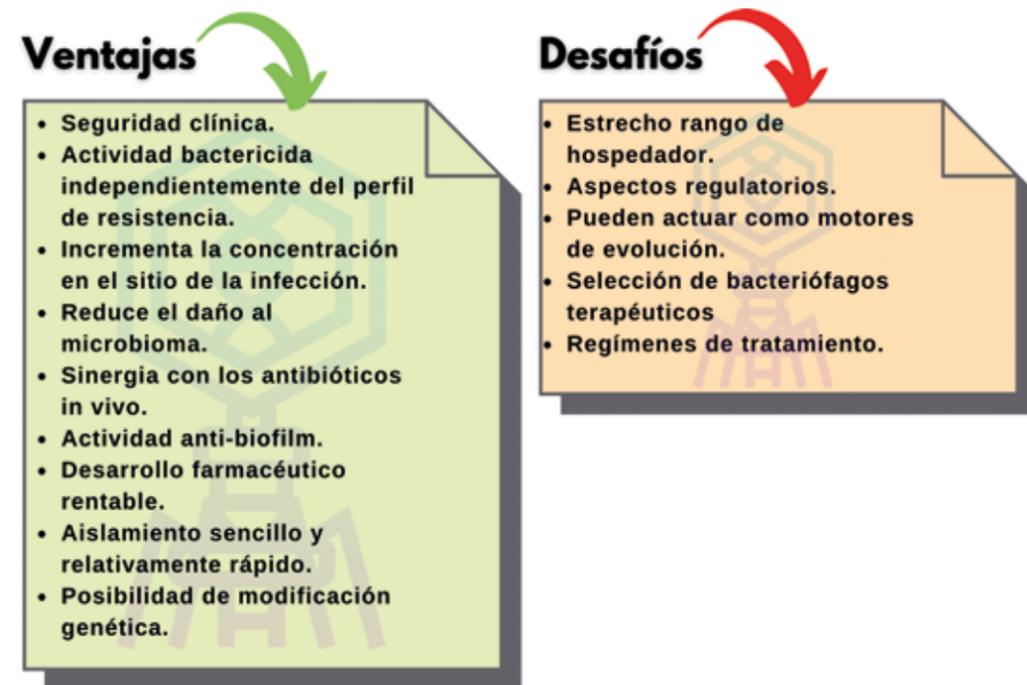


Figura 4. Representación esquemática sobre las ventajas y desafíos que tiene el empleo de bacteriófagos para el biocontrol de patógenos en humanos.

es relativamente sencillo y rápido. Como contraparte, existen desafíos que se deben superar, por ejemplo, poseen un rango estrecho de hospedador, por lo que hay que conocer exactamente al patógeno que causa la enfermedad. Otra dificultad es que la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) aún no ha aprobado su uso para tratamiento en humanos, sólo para descontaminación en alimentos, suplementos dietarios y profilaxis medioambiental. Además, a pesar de los importantes avances en el estudio de la terapia fágica aún se requieren mayores conocimientos sobre los regímenes de tratamiento (dosificación y frecuencia, duración y rutas de administración).¹⁷ Para poder utilizar a los bacteriófagos con fines terapéuticos, estos deben cumplir una serie de requisitos: ser fagos líticos (virulentos), el bacteriófago no debe transducir en la bacteria hospedadora, debe poseer el rango de hospedador adecuado, y debe estar libre de genes de toxinas que puedan afectar al paciente.¹⁸

BACTERIÓFAGOS COMO HERRAMIENTAS PARA MODULAR EL MICROBIOMA

De acuerdo a las propiedades que poseen los bacteriófagos, se los está considerando como una alternativa para modular de forma específica el microbioma en

patologías asociadas a disbiosis. De esta manera, los fagos líticos o temperados, podrían actuar como herramientas para llevar adelante *terapéuticas basadas en el microbioma*. Estos desarrollos se ajustan a las nuevas tendencias y a la implementación de medicina de precisión. Existen dos alternativas planteadas, una es a través del uso de bacteriófagos líticos, dirigidos específicamente contra la bacteria causal de la disbiosis. La otra es emplear la inducción selectiva de bacteriófagos temperados albergados por las bacterias comensales. La primera alternativa posee los mismos desafíos que la terapia fágica, mientras que la segunda, requiere la inducción específica de los fagos temperados, la cual está poco estudiada. En la actualidad se están desarrollando tecnologías basadas en bacteriófagos, para modular el microbioma. Por ejemplo, la empresa Intralytix (Columbia, EE.UU), demostró que la administración oral de cinco fagos líticos (ShigActive™) contra la bacteria *Shigella sonnei*, fue capaz de disminuir el recuento fecal de esta bacteria tan efectivamente como la ampicilina; y sin generar un alto impacto en el microbioma intestinal a diferencia del antibiótico. Por lo que proponen la administración oral de bacteriófagos líticos (fagobióticos), para mantener una microbiota intestinal saludable mediante la eliminación de las bacterias patógenas.¹⁹ Además, se ha

demostrado en recientes publicaciones la potencialidad de la aplicación de bacteriófagos en patologías causadas por desbalances en la microbiota, como, por ejemplo, el mal pronóstico asociado a la presencia de *Enterococcus faecalis* citolítica en pacientes con hepatitis alcohólica.²⁰ También se ha relacionado la progresión tumoral y la respuesta a quimioterapéuticos con la microbiota simbiótica en los tumores, la cual se pudo modular empleando fagos bio-ingenierados.²¹ Por último, es importante remarcar que las bacterias que componen la microbiota no son entidades individuales, sino que existe una interrelación entre ellas. La eliminación de una de ellas por un bacteriófago puede significar una cascada de eventos. Esto lo demostró un estudio realizado en ratones libre de microorganismos, donde se los inocularon con las 10 bacterias más importantes presentes en la microbiota intestinal humana y se agregaron cuatro bacteriófagos específicos contra cuatro de ellas. Lo que se observó fue que los bacteriófagos tienen influencias sobre bacterias que

no son sus hospedadores, resultando en un cambio sustancial en la microbiota total, y afectando el perfil metabólico del hospedador. Este modelo propone una nueva metodología para estudiar la terapia fágica dirigida a la modulación del microbiota intestinal.²²

COMENTARIOS FINALES

Las nuevas tecnologías de secuenciación masiva, han correlacionado un gran número de patologías con desbalances del microbioma. Los bacteriófagos juegan un rol fundamental en la regulación del mismo por lo que son una atractiva propuesta para su modulación. Queda un largo camino para que estos microorganismos y o sus endolisinas sean utilizados como terapéutica en el país, pero el incremento de la resistencia a antibióticos hace imperioso que sean evaluadas nuevas alternativas, y el conocimiento actual nos permite saber que de elección las nuevas terapéuticas deberían ser más selectivas para no generar mayor daño en el ecosistema bacteriano.

Referencias

1. Batinovic S, Wassef F, Knowler SA, Rice DTF, et al. Bacteriophages in natural and artificial environments. *Pathogens*; 2019; 8 (3): 100.
2. Ganeshan SD, Hosseindoust Z. Phage therapy with a focus on the human microbiota. *Antibiotics*. 2019; 8 (3): 131.
3. Ackermann HW, Prangishvili D. Prokaryote viruses studied by electron microscopy. *Arch Virol*. 2012; 157 (10): 1843-1849.
4. Campbell A. The future of bacteriophage biology. *Nat Rev Genet*. 2003; 4 (6): 471-477.
5. Liang G, Bushman FD. The human virome: assembly, composition and host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2021; 19 (8): 514-527.
6. Townsend EM, Kelly L, Muscatt G, Box JD, et al. The Human Gut Phageome: Origins and Roles in the Human Gut Microbiome. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2021; 11: 643214.
7. Shkoporov AN, Hill C. Bacteriophages of the Human Gut: The "Known Unknown" of the Microbiome. *Cell Host Microbe*. 2019; 25 (2): 195-209.
8. Hannigan GD, Meisel JS, Tyldsley AS, Zheng Q, et al. The human skin double-stranded DNA virome: Topographical and temporal diversity, genetic enrichment, and dynamic associations with the host microbiome. *MBio*. 2015; 6 (5): e01578-15.
9. Van Zyl LJ, Abrahams Y, Stander EA, Kirby-McCollough B, et al. Novel phages of healthy skin metaviromes from South Africa. *Sci Rep*. 2018; 8 (1):12265.
10. Runge S, Rosshart SP. The Mammalian Metaorganism: A Holistic View on How Microbes of All Kingdoms and Niches Shape Local and Systemic Immunity. *Front Immunol*. 2021; 12.
11. Federici S, Nobs SP, Elinav E. (2021). Phages and their potential to modulate the microbiome and immunity. *Cell Mol Immunol*. 2021; 18 (4): 889-904.
12. Norman JM, Handley SA, Baldrige MT, Droit L, et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell*. 2015; 160 (3): 447-460.
13. Wittebole X, De Roock S, Opal SM. A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens. *Virulence*. 2014; 5 (1): 226-235.
14. Neill JO. Tackling a global health crisis: initial steps The Review on Antimicrobial Resistance Chaired The Review on Antimicrobial Resistance, Chaired by Jim O'Neill. 2015. Fecha de consulta: 31/10/21. Disponible online: <https://wellcomecollection.org/works/bfepg7pb>
15. D'accolti M, Soffritti I, Mazzacane S, Caselli E. Bacteriophages as a potential 360-degree pathogen control strategy. *Microorganisms*. 2021; 9 (2): 1-15.
16. McCallin S, Sacher JC, Zheng J, Chan BK. Current state of compassionate phage therapy. *Viruses*. 2019; 11 (4): 343.
17. Duplessis CA, Biswas B. (2020). A Review of Topical Phage Therapy for Chronically Infected Wounds and Preparations for a Randomized Adaptive Clinical Trial Evaluating Topical Phage Therapy in Chronically Infected Diabetic Foot Ulcers. *Antibiotics*. 2020; 9 (7): 377.
18. Düzgüneş N, Sessevmez M, Yildirim M. (2021). Bacteriophage therapy of bacterial infections: The rediscovered frontier. *Pharmaceuticals*. 2021; 14 (1), 1-16.
19. Mai V, Ukhanova M, Reinhard MK, Li M, et al. Bacteriophage administration significantly reduces shigella colonization and shedding by shigella-challenged mice without deleterious side effects and distortions in the gut microbiota. *Bacteriophage*. 2015; 5 (4): e1088124
20. Duan Y, Llorente C, Lang S, Brandt K, et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease. *Nature*. 2019; 575 (7783): 505-511.
21. Zheng DW, Dong X, Pan P, Chen KW, et al. Phage-guided modulation of the gut microbiota of mouse models of colorectal cancer augments their responses to chemotherapy. *Nat Biomed*. 2019; 3 (9): 717-728.
22. Hsu BB, Gibson TE, Yeliseyev V, Liu Q, et al. Dynamic Modulation of the Gut Microbiota and Metabolome by Bacteriophages in a Mouse Model. *Cell Host & Microbe*. 2019; 25 (6): 803-814.

Probióticos en Dermatología.

Probiotics in Dermatology.

Fecha de recibido: 16/11/21 / Fecha de aceptado: 20/11/21

Autor

/ Gaviria John¹

PROBIÓTICOS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define los probióticos como un preparado de una o varias cepas de microorganismos vivos que cuando son administrados en cantidad adecuada confieren un efecto beneficioso sobre la salud del huésped.

El término prebiótico se refiere a los ingredientes de los alimentos no digeribles que producen efectos beneficiosos sobre el huésped, estimulando selectivamente el crecimiento y/o la actividad de un tipo o número limitados de bacterias en el colon.

El término simbiótico describe aquellos productos que contienen probióticos y prebióticos.

La microbiota intestinal puede afectar la patogenia de la Dermatitis Atópica (DA) a través de su acción sobre la tolerancia inmunológica. Los infantes con eccema asociado a IgE elevada tienen una baja diversidad de la microbiota intestinal con una proporción reducida de bifidobacterias durante los primeros años de vida.¹ En los últimos años se ha profundizado en el conocimiento de las cepas de probióticas que mejoran la DA. Passeron y cols. compararon la utilización de probióticos y prebióticos en niños con DA y descubrieron que ambos mejoraban de manera significativa el SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis).

Educandonos. 2021; 7 (4): 92-96.

¹ Médico especialista en Dermatología.

Maestría en Biología Molecular cutánea y capilar de la Université de Paris, Hôpital Saint Louis, Paris.
Pontificia Universidad Javeriana, Santa Fé de Bogotá, Colombia.

Diferentes cepas de probióticas han demostrado tener efectos beneficiosos sobre la dermatitis atópica moderada-grave sugiriendo que la utilización de probióticos podría tener un efecto potencial en el tratamiento.³ En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo se analizó el efecto de un simbiótico de siete cepas de bacterias probióticas (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus bulgaricus*) y fructooligosacáridos en el tratamiento de la DA en niños de 3 meses a 6 años de edad. Los niños del grupo simbiótico lograron reducciones sustanciales y estadísticamente significativas en el SCORAD después de 4 y 8 semanas. Este estudio proporciona evidencia de que una mezcla de siete cepas de probióticos y fructooligosacáridos puede mejorar clínicamente la gravedad de la DA en niños pequeños.⁴

Navarro-López y cols. realizaron un ensayo clínico en 50 niños de edades comprendidas entre 4 y 17 años para evaluar el tratamiento oral con una mezcla de las cepas *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum* (infantis) y *Lactobacillus casei* durante 12 semanas en niños con dermatitis atópica moderada. La mezcla probiótica utilizada demostró ser eficaz reduciendo la intensidad y duración de los brotes, la extensión e intensidad del eczema y el uso de corticoides tópicos.⁵

Se ha demostrado que los probióticos tienen un efecto preventivo sobre el fotoenvejecimiento cutáneo inducido por la irradiación UV a corto plazo, sin embargo, los mecanismos subyacentes siguen sin estar claros. La administración de *Bifidobacterium breve* tendió a suprimir la producción de interleucina-1 β inducida por UV en la piel. Estos resultados indican el uso potencial del *B. breve* en la prevención del fotoenvejecimiento y el mantenimiento de la salud de la piel.⁶ Se conoce que el estrés crónico causa un cambio de la inmunidad celular mediada por TH1 hacia la inmunidad humoral mediada por TH2, que puede influir en el curso de una infección y/o la susceptibilidad a un microorganismo. Sin embargo, las bacterias también pueden responder directamente a las señales del huésped relacionadas con el estrés. Las catecolaminas pueden alterar el crecimiento, la motilidad, la formación de biopelículas y/o la virulencia de patógenos y bacterias comensales, y como consecuencia pueden generar infecciones por estas bacterias en muchos huéspedes. Para algunas

bacterias, como *Salmonella*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* se demostró que esta influencia está regulada por mecanismos de quorum sensing que activan la formación de biofilms.⁷ El estrés influye entonces sobre la microbiota intestinal generando la estimulación de factores de virulencia de los microorganismos comensales. En pacientes con psoriasis se encontró que tenían mayores niveles de ADN bacteriano en el torrente sanguíneo en comparación con pacientes con otros fenotipos de psoriasis y controles sanos en los que no se detectó. La edad del paciente en el momento del diagnóstico de psoriasis y los años desde el primer episodio de psoriasis mostraron diferencias estadísticamente significativas en pacientes con y sin ADN bacteriano en sangre. La respuesta inflamatoria sistémica fue significativamente mayor en pacientes con ADN bacteriano en sangre, en comparación con otros pacientes y controles sanos encontrando niveles aumentados de IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF e interferón γ . *E. coli* fue la fuente predominante y el resto de los fragmentos genómicos detectados también correspondían al tipo de flora que se encuentra comúnmente en la luz intestinal. Este fenómeno se conoce como translocación bacteriana de la luz intestinal y está relacionado con la integridad de la barrera intestinal en pacientes con psoriasis en placa activa.⁸ Un estudio clínico evaluó el efecto de una mezcla de probióticos de *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis* y *Lactobacillus rhamnosus* como tratamiento coadyuvante junto con esteroides tópicos en 90 pacientes con psoriasis en placas durante 12 semanas. Los resultados mostraron una mayor reducción en la puntuación de los índices de gravedad en el grupo de probióticos en comparación con el grupo de placebo. El análisis de la microbiota intestinal demostró la eficacia del probiótico en la modulación de la composición de la microbiota. Los resultados mostraron un menor riesgo de recaída en los pacientes del grupo de probióticos luego de 6 meses de seguimiento. Esta mejor evolución, junto con los cambios observados en la microbiota intestinal en pacientes que recibieron previamente la mezcla de probióticos, sugieren un papel preventivo de los probióticos (más tiempo libre de recaídas), y no solo un beneficio terapéutico del tratamiento coadyuvante.⁹

En el tratamiento del acné vulgar leve a moderado la administración oral de probióticos como terapia adyuvante cumple un papel eficaz previniendo directamente el crecimiento de bacterias oportunistas o controlando la inflamación.

 Correspondencia

Gaviria John.

E-mail: johngaviria@eternajuventud.com.co



Figura 1. Secuencia evolutiva de un cuadro de rosácea unilateral severa tratada con probióticos.

Jung y col. estudiaron su eficacia en 45 pacientes mujeres de 18 a 25 años con acné vulgar. Un grupo solo recibió probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus del brueckii subespecie bulgaricus*, *Bifidobacterium bifidum*), un segundo grupo que recibió probióticos y minociclina, y un tercer grupo solo recibió minociclina. El número total de lesiones disminuyó significativamente en todos los pacientes después de 4 semanas y la mejoría continuó durante un seguimiento de 12 semanas. Se observó una disminución significativa en el número total de lesiones en el grupo que recibió probióticos y minociclina en comparación con los otros dos grupos, mientras que el grupo que recibió minociclina sola desarrolló vaginitis por *Cándida*. Los probióticos pueden considerarse una opción terapéutica o un complemento para el acné vulgar al proporcionar un efecto antiinflamatorio sinérgico con antibióticos sistémicos al tiempo que reducen los posibles eventos adversos secundarios al uso crónico de antibióticos mejorando la salud del paciente y su calidad de vida.¹⁰

La misma Organización Mundial de la Salud ha propuesto desde hace varios años el "One Health Concept" cuyo principio es el estudio de las relaciones entre las personas, los animales, las plantas y el medio ambiente que todos compartimos. Ese principio ha sido llevado al análisis y estudio de la microbiota¹¹ y empiezan a elucidarse los mecanismos por los cuales los microbios (hongos, virus, parásitos y bacterias) interactúan e impactan directamente la salud humana. Desde que la microbiota se ha propuesto como otro órgano de nuestro cuerpo¹² las in-

vestigaciones muestran cada vez más variadas, diversas y prometedoras funciones que nos obligarán a incluirla dentro del algoritmo fisiológico y terapéutico en los años venideros. Uno de esos campos, y que genera cada vez más interés en la comunidad científica es el llamado eje intestino-piel que vendría siendo la simplificación dermatológica de un principio más global que es el eje intestino-cerebro-piel. Desde que Parodi y colaboradores¹³ propusieron que los pacientes afectados con SIBO (small intestinal bacterial overgrowth) mejoraban sus cuadros de rosácea concomitante al erradicar el SIBO, en nuestro grupo se empezó el diseño de un modelo que nos permitiese documentar científicamente las observaciones anecdóticas pero recurrentes de pacientes que presentaban coincidentes cuadros de rosácea con enfermedad gastrointestinal de diversos tipos. Fue así como concebimos, después de varios casos exitosos, que los probables protagonistas de nuestros buenos resultados eran los probióticos, más que los antibióticos tipo rifaximina que anotaban algunas publicaciones. Iniciamos un protocolo clínico para los pacientes de ROSACEA basado en 4 preguntas de su vida gastrointestinal:

1. ¿Sufre de diarrea fácil?
2. ¿Algún tipo de comida le genera intolerancia?
3. ¿Es estreñido?
4. ¿La morfología de su deposición no es tubular?

Si cualquiera de esas 4 preguntas tenía una respuesta positiva, iniciábamos terapia con probióticos en las do-

POLIMIX

7 CEPAS PROBIÓTICAS + PREBIÓTICOS + VITAMINA D₃

PRIMER PROBIÓTICO MULTICEPA DE BIFIDOBACTERIAS Y LACTOBACILOS CON FRUCTOOLIGOSACÁRIDOS, OMEGA-3 Y VITAMINA D₃



INDICACIONES

COMPLEMENTO DE LA TERAPEÚTICA DE PATOLOGÍAS DERMATOLÓGICAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS:

- Psoriasis
- Acné
- Dermatitis Atópica
- Rosácea
- Hidradenitis Supurativa
- Dermatitis Seborreica
- Eczema de Manos
- Dermatitis de Contacto
- Fotoenvejecimiento Cutáneo



sis convencionales con las cuales siempre fracasamos: ni mejoraba el intestino, ni mejoraba la piel. Acudimos entonces al principio básico de la ecología: repoblar un ecosistema requiere de muchos y muy variados individuos. En el caso de los probióticos, de muchas y muy variadas cepas. Incorporamos el concepto de la aneste-siología de las “dosis de impregnación” y a partir de allí nuestra experiencia clínica exitosa se enriqueció día a día al punto que hoy contamos con pacientes de 4 años de seguimiento que nos han enseñado que la terapia probiótica es el eje sobre el cual pivota toda nuestra terapéutica contra la rosácea.

El advenimiento del conocimiento sobre péptidos antimicrobianos¹⁴ y el poder de la microbiota de generarlos además de la profundización en el ya mencionado eje intestino-piel, está abriendo un horizonte insospechado de conocimiento acerca de la etiología de enfermedades que antes se consideraban de origen desconocido y que en el futuro cercano sabremos probablemente sus cau-

sas^{15,16,17}. La creciente evidencia que muchas enfermedades cutáneas como acné, psoriasis, rosácea y dermatitis atópica serían realmente una expresión del desbalance de la microbiota (y su implícito poder de actuar sobre el sistema inmune cutáneo y sistémico)¹⁸. En el caso específico de la rosácea, es claro que hay una conexión entre la microbiota enteral y la inflamación cutánea¹⁹.

En la figura 1 podrá apreciarse la mejoría clínica en 7 días de un caso de una rosácea unilateral severa de 5 meses de evolución con el solo suministro de probióticos. La paciente está en su 6° mes de terapia y no presenta recaídas a pesar del consumo de alcohol, el sol y las comida picante o caliente que eran los disparadores previos al inicio de su terapia. Los probióticos son, sin duda, el eje terapéutico sobre el cual se está construyendo el control futuro de la inflamación. Hay que seguir investigando para poder apreciar mejor sus mecanismos de acción, sus interacciones y sus probables efectos colaterales.

Referencias

1. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, *et al*. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 434-440.
2. Passeron T, Lacour JP, Fontas E, Ortonne JP. Prebiotics and synbiotics: two promising approaches for the treatment of atopic dermatitis in children above 2 years. *Allergy*. 2006; 61(4): 431-437.
3. Huang R, Ning H, Shen M, Li J, Zhang J, *et al*. Probiotics for the treatment of atopic dermatitis in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017; 7: 392.
4. Farid R, Ahanchian H, Jabbari F, Moghiman T. Effect of a new symbiotic mixture on atopic dermatitis in children: a randomized-controlled trial. *Iran J Pediatr*. 2011; 21: 225-230.
5. Navarro-López V, Ramírez-Boscá A, Ramón-Vidal D, Ruzafa-Costas B, *et al*. Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients With Moderate Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2018; 154: 37-43.
6. Satoh T, Murata M, Iwabuchi N, Odamaki T, *et al*. Effect of *Bifidobacterium breve* B-3 on skin photoaging induced by chronic UV irradiation in mice. *Benef Microbes*. 2015; 6(4): 497-504.
7. Verbrugghe E, Boyen F, Gastra W, Bekhuis L, *et al*. The complex interplay between stress and bacterial infections in animals. *Vet Microbiol*. 2012 ; 155: 115-127.
8. Ramírez-Boscá A, Navarro-López V, Martínez Andrés A, Such J, *et al*. Identification of Bacterial DNA in the peripheral blood of patients with active psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2015; 151(6): 670-671.
9. Navarro-López V, Martínez-Andrés A, Ramírez-Boscá A, Ruzafa-Costas B, *et al*. Efficacy and Safety of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains in Patients with Psoriasis: a Randomized Clinical Trial. *Acta Derm Venereol*. 2019; 99(12):1078-1084.
10. Jung GW, Tse JE, Guiha I, Rao J. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. *J Cutan Med Surg*. 2013; 17(2), 114-122.
11. Trinh P, Zaneveld JR, Safraneck S, Rabinowitz PM. One Health Relationships Between Human, Animal, and Environmental Microbiomes: A Mini-Review. *Public Health Front*. 2018; 6: 235.
12. Baquero F, Nombela C. The microbiome as a human organ. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18 (Suppl. 4): 2-4.
13. Parodi A, Paolino S, Greco A, Drago F, *et al*. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6(7): 759-764.
14. Teruaki Nakatsuji T, Gallo RL. Antimicrobial peptides: Old Molecules with New Ideas. *J Invest Dermatol*. 2012; 132 (302): 887-895.
15. Paredes-Gamero EJ, Martins MNC, Cappabianco FAM, de Antonio Miranda JSI. Characterization of dual effects induced by antimicrobial peptides: Regulated cell death or membrane disruption. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1820 (7): 1062-1072.
16. Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. *Exp Dermatol*. 2017; 26(8): 659-667.
17. Bloemendaal ALA, Buchs NC, George BD, Guy RJ. Intestinal stem cells and intestinal homeostasis in health and in inflammation: A review. *Surgery*. 2016; 159 (5): 1237-1248.
18. Gallo RL, Nakatsuj T. Microbial Symbiosis with the Innate Immune Defense System of the Skin. *J Invest Dermatol*. 2011; 131(10): 1974-1980.
19. Nam J , Yun Y , Saem Kim H , Na Kim H, *et al*. Rosacea and its association with enteral microbiota in Korean females. *Exp Dermatol*. 2018; 27(1): 37-42.