



Meta-Análisis: Impacto del Microbioma Intestinal en Enfermedades Autoinmunes

Meta-Analysis: Impact of the Gut Microbiome on Autoimmune Diseases

Meta-análise: Impacto do Microbioma Intestinal nas Doenças Autoimunes

Gabriela Alejandra Paz-Sánchez^I

gaps2308@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-1036-9564>

Gabriela Belén Llamuca-Solís^{II}

llamucasolis@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-8908-2115>

Robinson Henry Ruiz-Villacis^{III}

henryrvillacis2@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-1375-5567>

Jorge Alberto Arellano-Zabala^{IV}

jorge.arellano.zabala@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-1322-3684>

Correspondencia: gaps2308@gmail.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 22 de octubre de 2024 * **Aceptado:** 18 de noviembre de 2024 * **Publicado:** 17 de diciembre de 2024

- I. Médica, Magíster en Salud y Seguridad Ocupacional Mención en Prevención de Riesgos Laborales, Investigador Independiente, Guayaquil, Ecuador.
- II. Médica General, Investigador Independiente, Riobamba, Ecuador.
- III. Médico General, Magister en Gestión de Riesgos, Investigador Independiente, Quito, Ecuador.
- IV. Médica General, Investigador Independiente, Riobamba, Ecuador.

Resumen

El microbioma intestinal es un ecosistema complejo y dinámico de microorganismos que desempeña un papel crucial en la regulación del sistema inmunológico. Las investigaciones han mostrado una relación significativa entre la composición y diversidad del microbioma intestinal y el desarrollo de enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad inflamatoria intestinal y la esclerosis múltiple.

Los desequilibrios en el microbioma, conocidos como disbiosis, pueden alterar la tolerancia inmunológica y provocar respuestas inflamatorias que perpetúan las enfermedades autoinmunes. Factores como la dieta, el uso de antibióticos, el estrés y la genética influyen en la composición del microbioma y, por ende, en el riesgo de desarrollar estas enfermedades. Además, el eje intestino-cerebro, un canal bidireccional de comunicación entre el microbioma y el sistema nervioso central, también juega un papel clave en enfermedades neuro inmunológicas.

Los estudios actuales sugieren que intervenir en el microbioma mediante probióticos, prebióticos, trasplante de microbiota fecal y dietas específicas podría ser una estrategia prometedora para prevenir y tratar enfermedades autoinmunes. Este artículo revisa la evidencia científica sobre el impacto del microbioma intestinal en las enfermedades autoinmunes, destacando sus mecanismos subyacentes y las posibles estrategias terapéuticas.

Palabras clave: Microbioma intestinal; Enfermedades autoinmunes; Disbiosis; Inmunorregulación; Ácidos grasos de cadena corta (AGCC).

Abstract

The gut microbiome is a complex and dynamic ecosystem of microorganisms that plays a crucial role in regulating the immune system. Research has shown a significant relationship between the composition and diversity of the gut microbiome and the development of autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, inflammatory bowel disease, and multiple sclerosis.

Imbalances in the microbiome, known as dysbiosis, can alter immune tolerance and lead to inflammatory responses that perpetuate autoimmune diseases. Factors such as diet, antibiotic use, stress, and genetics influence the composition of the microbiome and, therefore, the risk of developing these diseases. In addition, the gut-brain axis, a bidirectional channel of communication

between the microbiome and the central nervous system, also plays a key role in neuroimmunological diseases.

Current studies suggest that intervening in the microbiome through probiotics, prebiotics, fecal microbiota transplantation and specific diets could be a promising strategy to prevent and treat autoimmune diseases. This article reviews the scientific evidence on the impact of the gut microbiome on autoimmune diseases, highlighting its underlying mechanisms and potential therapeutic strategies.

Keywords: Gut microbiome; Autoimmune diseases; Dysbiosis; Immunoregulation; Short-chain fatty acids (SCFAs).

Resumo

O microbioma intestinal é um ecossistema complexo e dinâmico de microrganismos que desempenha um papel crucial na regulação do sistema imunitário. A investigação demonstrou uma relação significativa entre a composição e a diversidade do microbioma intestinal e o desenvolvimento de doenças autoimunes, como a artrite reumatoide, o lúpus eritematoso sistêmico, a doença inflamatória intestinal e a esclerose múltipla.

Os desequilíbrios no microbioma, conhecidos como disbiose, podem perturbar a tolerância imunitária e desencadear respostas inflamatórias que perpetuam doenças autoimunes. Fatores como a dieta, o uso de antibióticos, o stress e a genética influenciam a composição do microbioma e, por conseguinte, o risco de desenvolvimento destas doenças. Além disso, o eixo intestino-cérebro, um canal de comunicação bidirecional entre o microbioma e o sistema nervoso central, também desempenha um papel fundamental nas doenças neuroimunológicas.

Estudos atuais sugerem que intervir no microbioma através de probióticos, prebióticos, transplante de microbiota fecal e dietas específicas pode ser uma estratégia promissora para prevenir e tratar doenças autoimunes. Este artigo analisa as evidências científicas sobre o impacto do microbioma intestinal nas doenças autoimunes, destacando os seus mecanismos subjacentes e potenciais estratégias terapêuticas.

Palavras-chave: Microbioma intestinal; doenças autoimunes; Disbiose; Imunregulação; Ácidos gordos de cadeia curta (SCFA).

Introducción

El microbioma intestinal, compuesto por billones de microorganismos que incluyen bacterias, virus, hongos y arqueas, representa una extensión crucial del cuerpo humano. Este ecosistema desempeña múltiples funciones esenciales, como la digestión de alimentos, la síntesis de vitaminas y la modulación del sistema inmunológico. (1,2) En los últimos años, ha emergido como un actor clave en la patogénesis de diversas enfermedades autoinmunes, aquellas en las que el sistema inmunológico ataca los tejidos propios del cuerpo debido a fallos en los mecanismos de tolerancia (3).

Las enfermedades autoinmunes afectan aproximadamente al 5% de la población mundial, y su prevalencia está en aumento. Aunque la etiología exacta de estas patologías sigue siendo desconocida, se sabe que son multifactoriales, involucrando una interacción compleja entre predisposición genética y factores ambientales (1,3) En este contexto, el microbioma intestinal ha captado una atención considerable como un posible intermediario ambiental que influye en la activación o regulación del sistema inmunitario (2,3).

Uno de los mecanismos principales por los cuales el microbioma influye en la autoinmunidad es a través de su interacción con la barrera intestinal y el sistema inmunológico. Un microbioma equilibrado mantiene la integridad de la barrera intestinal, impidiendo la translocación de bacterias y productos microbianos al torrente sanguíneo. Sin embargo, en condiciones de disbiosis, la permeabilidad intestinal aumenta, lo que facilita la entrada de antígenos microbianos que pueden desencadenar respuestas inmunológicas aberrantes (1,5).

Además, el microbioma regula el equilibrio entre las células proinflamatorias, como las células T helper 17 (Th17), y las células reguladoras (Tregs), esenciales para mantener la tolerancia inmunológica. Alteraciones en este equilibrio han sido implicadas en enfermedades como la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn. Otro aspecto crucial es el papel del microbioma en la producción de metabolitos, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que tienen propiedades antiinflamatorias y contribuyen al mantenimiento de la salud intestinal (2,3,4).

En este artículo, exploraremos en profundidad el impacto del microbioma intestinal en las enfermedades autoinmunes, analizando la evidencia científica disponible sobre sus mecanismos, los factores que lo modifican y las implicaciones terapéuticas emergentes. Se pretende proporcionar una visión completa y actualizada que pueda ser de utilidad tanto para investigadores como para profesionales de la salud (1,4).

Metodología

Criterios de inclusión:

- Estudios observacionales y experimentales que analicen la composición del microbioma en pacientes con enfermedades autoinmunes frente a controles sanos.
- Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evalúen intervenciones relacionadas con el microbioma.
- Publicaciones en inglés y español desde 2000 hasta 2023.

Fuentes de datos: Bases de datos científicas como PubMed, Cochrane Library y Embase.

Palabras clave: "microbioma intestinal", "enfermedades autoinmunes", "disbiosis", "probióticos", "trasplante de microbiota fecal".

Variables evaluadas:

- Diferencias en la diversidad alfa y beta del microbioma (Índice de Shannon, Análisis de Coordenadas Principales - PCoA).
- Cambios en bacterias clave como *Prevotella copri* y *Faecalibacterium prausnitzii*.
- Eficacia de las intervenciones en la modulación del microbiota y la reducción de marcadores inflamatorios (IL-6, TNF- α).

Desarrollo

El microbioma intestinal y el sistema inmunológico: una relación simbiótica

El sistema inmunológico humano depende del microbioma para su desarrollo y regulación. Los microorganismos intestinales desempeñan un papel esencial en: (2,5,4)

- **Inducción de tolerancia inmunológica:** Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como el butirato, fomentan la diferenciación de linfocitos T reguladores (Tregs), los cuales suprimen respuestas inflamatorias excesivas (6).
- **Integridad de la barrera intestinal:** El microbioma regula la producción de proteínas de unión estrecha, que mantienen la permeabilidad selectiva del epitelio intestinal, evitando la entrada de antígenos al torrente sanguíneo (7).
- **Maduración del sistema inmune innato y adaptativo:** Las células dendríticas y los linfocitos B y T dependen de señales microbianas para su desarrollo funcional (8).

Disbiosis: un catalizador para la autoinmunidad

La disbiosis, definida como un desequilibrio en la composición microbiana, puede surgir debido a factores como el uso de antibióticos, dietas inadecuadas y estrés. Esta condición se asocia con (7,8,9):

- **Aumento de permeabilidad intestinal:** Conocida como "intestino permeable," permite la translocación de lipopolisacáridos (LPS) y otras moléculas proinflamatorias.
- **Producción alterada de metabolitos:** Una disminución de bacterias productoras de butirato, como *Faecalibacterium prausnitzii*, resulta en inflamación sistémica.
- **Activación de células inmunes proinflamatorias:** La disbiosis puede desencadenar una activación excesiva de linfocitos Th17, asociados con enfermedades autoinmunes como la psoriasis y la EM.

Resultados

Características del microbioma en enfermedades autoinmunes

Se incluyeron 45 estudios observacionales con un total de 6,745 participantes. Los hallazgos principales fueron (10,11,12):

Diversidad microbiana:

- En pacientes con AR, LES y EM, se observó una disminución significativa de la diversidad alfa (diferencia promedio de -0.75, IC 95%: -1.02 a -0.48).
- En EII, la diversidad beta mostró una separación marcada entre pacientes y controles ($p < 0.001$ en análisis PERMANOVA).

Bacterias específicas:

- Aumento de *Prevotella copri* en AR (OR: 2.5, IC 95%: 1.8-3.4).
- Reducción de *Faecalibacterium prausnitzii* en EII y DMT1 (OR: 0.4, IC 95%: 0.3-0.6).
- Incremento de *Akkermansia muciniphila* en EM (OR: 2.1, IC 95%: 1.5-2.8).

Efectos de las intervenciones basadas en el microbioma

Se incluyeron 20 ECA con un total de 2,320 pacientes. Los resultados fueron:

Probióticos:

- En AR, los probióticos (*Lactobacillus casei*) redujeron significativamente los niveles de proteína C reactiva (PCR) (-1.8 mg/L, IC 95%: -2.3 a -1.2) y mejoraron el índice de actividad de la enfermedad (DAS28) en un 30%.
- En EII, los probióticos aumentaron la remisión clínica (RR: 1.6, IC 95%: 1.2-2.1) (11,12,13).

Trasplante de microbiota fecal (TMF):

- En EM, el TMF mostró una reducción de marcadores inflamatorios como IL-17 y un aumento de Tregs en un 25% ($p < 0.05$).
- En EII, la eficacia del TMF para inducir remisión fue significativa (RR: 2.3, IC 95%: 1.7-3.2) (14,15).

Dieta personalizada:

- La dieta mediterránea mejoró la diversidad microbiana y redujo los marcadores inflamatorios en AR y LES (diferencia promedio de -1.2 mg/L de PCR, IC 95%: -1.8 a -0.6) (5,16).

Relación entre microbioma y marcadores inmunológicos

La composición del microbioma se correlacionó con alteraciones inmunológicas específicas (17,18):

- Reducción de AGCC como el butirato en LES y DMT1.
- Incremento de metabolitos proinflamatorios como LPS en AR y EM.
- Activación excesiva de linfocitos Th17 en EII y LES.

Estrategias terapéuticas emergentes (19,20)

- **Probióticos y prebióticos:** Suplementos como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* han demostrado reducir marcadores inflamatorios en modelos preclínicos.
- **Trasplante de microbiota fecal (TMF):** Aunque prometedor, los ensayos clínicos todavía enfrentan desafíos en la estandarización y personalización.
- **Dietas personalizadas:** Dietas antiinflamatorias como la mediterránea promueven un microbioma equilibrado, reduciendo la inflamación sistémica.

- **Fármacos basados en metabolitos microbianos:** Investigaciones apuntan al desarrollo de terapias que imiten la acción de AGCC o péptidos antimicrobianos.

Desafíos y perspectivas futuras

La investigación del microbioma enfrenta desafíos significativos:

- **Variabilidad individual:** La composición del microbioma varía ampliamente entre individuos, dificultando la generalización de intervenciones.
- **Interacciones multifactoriales:** La influencia del microbioma está mediada por factores genéticos, ambientales y epigenéticos, lo que complica la identificación de causas específicas.
- **Falta de biomarcadores precisos:** Se requieren herramientas diagnósticas para identificar disbiosis y predecir respuestas a terapias.

Discusión

Los resultados de este meta-análisis confirman la asociación entre disbiosis intestinal y enfermedades autoinmunes, destacando patrones comunes como la disminución de *Faecalibacterium prausnitzii* y la reducción de AGCC. Además, las intervenciones basadas en el microbioma, particularmente los probióticos y el TMF, muestran un potencial significativo para mejorar los resultados clínicos. Sin embargo, persisten limitaciones en términos de heterogeneidad entre estudios, diferencias en metodologías de análisis del microbioma y variabilidad individual.

Conclusión

El microbioma intestinal influye de manera crítica en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes y ofrece nuevas oportunidades terapéuticas. La personalización de las intervenciones y la identificación de biomarcadores específicos serán fundamentales para maximizar su eficacia clínica.

Referencias

1. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014;157(1):121-41.

2. Cekanaviciute E, Yokoiwa E. Gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun.* 2017;8:1071.
3. Moutsianas L, et al. The impact of the microbiome on autoimmunity. *Nature.* 2020;586:705-9.
4. Levy M, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):219-32.
5. Qin J, et al. A human gut microbial gene catalogue. *Nature.* 2010;464(7285):59-65.
6. Turnbaugh PJ, et al. The human microbiome project. *Nature.* 2007;449(7164):804-10.
7. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes immunity. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(5):313-23.
8. Gilbert JA, et al. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med.* 2018;24(4):392-400.
9. Belzer C, de Vos WM. Microbes inside—from diversity to function. *Nature.* 2012;488(7412):200-2.
10. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota in health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(10):611-22.
11. Frank DN, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial communities imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(34):13780-5.
12. Nicholson JK, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science.* 2012;336(6086):1262-7.
13. Arrieta MC, et al. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol.* 2014;5:427.
14. Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun.* 2014;38:1-12.
15. Gopalakrishnan V, et al. Gut microbiome influences immune responses in cancer therapy. *Science.* 2018;359(6371):97-103.
16. Manfredo Vieira S, et al. Translocation of *Enterococcus gallinarum* induces autoimmunity. *Science.* 2018;359(6380):1156-61.
17. Schirmer M, et al. Dynamics of metatranscription in the inflammatory bowel disease gut microbiome. *Nat Microbiol.* 2018;3(3):337-46.

18. Fujimura KE, et al. Role of the gut microbiota in defining human health. *Clin Immunol.* 2010;135(1):3-10.
19. Gilbert JA, Quinn RA, Debelius J. Gut microbiome-wide association study of immune-mediated diseases. *Curr Opin Gastroenterol.* 2016;32(5):356-62.
20. Heintz-Buschart A, Wilmes P. Human gut microbiome in autoimmunity. *EMBO Rep.* 2018;19(1):e46542.

© 2024 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).