

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

LA MICROBIOTA INTESTINAL Y EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Trabajo final de graduación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Posgrado en Especialidades en Microbiología para optar el grado y título en Especialidad en Inmunología Clínica

EDWIN ELICIO BOLAÑOS PORRAS

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2025

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTO

Dios, esposa, familia y personas que creyeron en mí brindándome su apoyo.

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Comisión del Programa de Posgrado en Especialidades en Microbiología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en Inmunología Clínica

MSc. Laura Barzuna Venegas
Tutora

MSc. Elexandra Lucía Barboza Arguedas
Lectora

Esp. Eva Edelmira Villalobos Chacón
Lectora

MSc. Ingrid Salas Campos
Directora
Programa de Posgrado en Especialidades en Microbiología

PhD. Silvia Molina Castro
Representante de la Coordinación Especialidad en Inmunología Clínica

Lic. Edwin Elicio Bolaños Porras
Sustentante

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTO.....	ii
HOJA DE APROBACIÓN.....	iii
TABLA DE CONTENIDO.....	iv
RESUMEN.....	vi
LISTA DE CUADROS.....	vii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	viii
INTRODUCCIÓN.....	1
EL SISTEMA INMUNOLÓGICO Y LA MICROBIOTA.....	3
La microbiota en enfermedades autoinmunes.....	18
Enfermedades inflamatorias intestinales.....	18
Esclerosis múltiple.....	19
Artritis Reumatoide.....	20
Síndrome antifosfolipídico.....	21
Síndrome de Sjögren.....	21
<i>Microbiota en otras enfermedades.....</i>	22
Enfermedad cardiaca-metabólica.....	22
Cáncer.....	22
HIPÓTESIS DE LAS INTERACCIONES ENTRE LOS MICROORGANISMOS Y EL SER HUMANO: UNA BREVE HISTORIA.....	23
Hipótesis de la higiene.....	24
Hipótesis de los “viejos amigos”.....	25
Teoría de la disbiosis y la autoinmunidad.....	27
Teoría del eje microbiota-intestino-cerebro y enfermedades neurológicas.....	34
Teoría del microbioma como órgano inmunomodulador.....	36
FUNDAMENTOS DE LA MICROBIOTA Y SU COMUNICACIÓN CON EL SISTEMA INMUNOLÓGICO.....	40
Comunicación de la microbiota con el sistema inmune.....	45
GENERALIDADES DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.....	48

Epidemiología.....	48
Sintomatología y fisiopatología.....	49
Factores involucrados en la enfermedad.....	51
Diagnóstico.....	52
Tratamiento.....	55
LA MICROBIOTA INTESTINAL Y EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.....	56
Mecanismos potenciales de disbiosis en el LES.....	63
Mecanismos de impacto de la microbiota en el LES.....	64
Terapias relacionadas con la microbiota en el LES.....	70
CONCLUSIONES.....	75
Bibliografía.....	76
Anexo.....	92

RESUMEN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la pérdida de tolerancia inmunológica y producción de autoanticuerpos que provoca inflamación sistémica y daño tisular, en la cual, se ha evidenciado la influencia de la microbiota intestinal sobre la patogénesis y modulación de la respuesta inmunitaria en el LES. Los estudios sobre esta interacción han mostrado que la disbiosis intestinal, particularmente el aumento de microorganismos proinflamatorios y disminución de bacterias comensales productoras de ácidos grasos de cadena corta, provoca la activación de linfocitos autorreactivos, liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-17, IFN- α) y el desequilibrio Th17/Treg, generando la alteración de la homeostasis inmunológica. Aunado a estos eventos, la exacerbación del LES se ha asociado a mecanismos como el mimetismo molecular, la traslocación bacteriana y el aumento de la permeabilidad intestinal. Las investigaciones respaldan una relación entre la microbiota y el LES, sin embargo, la evidencia actual no permite establecer la causalidad definitiva, esto debido a la variabilidad de los estudios y limitaciones metodológicas. Asimismo, las terapias de modulación de la microbiota como el uso de probióticos, prebióticos, trasplantes fecales e intervenciones dietéticas, emergen como estrategias potenciales para restaurar la homeostasis inmunológica y metabólica, así como la reducción de la enfermedad, requiriéndose más estudios a profundidad de tipo longitudinal para validar su eficacia en humanos.

LISTA DE CUADROS

Cuadro I. Diversos miARN involucrados en la conformación del microbioma y sus funciones en las enfermedades inflamatorias y autoinmunes.....	28
Cuadro II. Principales microorganismos intestinales involucrados en la inhibición o estimulación de enfermedades autoinmunes.....	30
Cuadro III. Principales hallazgos de las investigaciones relacionadas con la interacción de la microbiota intestinal con el Lupus eritematosos Sistémico	60
Cuadro IV. Criterios de clasificación de Lupus Eritematoso Sistémico desde 1982	53
Cuadro V. Metabolitos endógenos en concentraciones alteradas en pacientes con LES respecto al grupo control sano y potenciales biomarcadores en manifestaciones orgánicas...	68

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT: 5-Hidroxitriptamina.

ACA: anticentrómero.

ACR: Colegio Americano de Reumatología.

ANA: anticuerpos antinucleares.

Anti-ARNPIII: anti-ARN polimerasa III.

Anti-Scl-70: antitopoisomerasa.

AR: Artritis reumatoide.

BCAAs: Aminoácidos de cadena ramificada.

CDPA: células dendríticas presentadoras de antígenos.

CPA: células presentadoras de antígenos.

dsADN: doble banda de ADN.

EII: Enfermedades inflamatorias intestinales.

EM: Esclerosis múltiple.

EULAR: Liga Europea contra el Reumatismo.

GABA: ácido gamma aminobutírico.

GALT: Tejido asociado a mucosas.

GLM: ganglios linfáticos mesentéricos.

GWAS: estudio de asociación del genoma amplio.

HDAC: histonas desacetilasas.

IFN-I: Interferón tipo I.

LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

LII: linfocitos intraepiteliales intestinales.

LLP: linfocitos de la lámina propia.

LPP: linfocitos de placas de Peyer.

MALT; tejido linfoide asociado a mucosas.

MWAS: estudio de asociación del metagenoma amplio.

NETs: trampas extracelulares de neutrófilos.

NK: Natural killers.

OTU: Unidad taxonómica operativa.

PSA: polisacárido A.

SCFA: ácidos grasos de cadena corta.

SLEDAI: Índice de Actividad de la Enfermedad del Lupus Eritematoso Sistémico.

SLICC: Clínica Colaboradora Internacional de Lupus Sistémico.

TLR: receptores *Toll-like*.

TNF: factor de necrosis tumoral.

Treg: linfocitos T reguladoras.

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) se ha descrito como una de las enfermedades autoinmunes más frecuentes en el mundo, siendo las mujeres en edad fértil las más afectadas. Su prevalencia ronda en 161.000 casos definitivos con LES y 322.000 casos definitivos o probables con LES anuales en Estados Unidos, y su incidencia es de 1-5 casos por cada 100.000 habitantes en el mismo país. Estos pacientes presentan una inflamación general y daño en los tejidos debido al sistema inmune, afectando articulaciones, piel, cerebro, pulmones, riñones y vasos sanguíneos, y donde la terapia se basa en el control de la enfermedad por la ausencia de cura (Dall’Era, 2013) (Helmick et al., 2008) (Izmirly et al., 2021).

Dentro de los tratamientos utilizados para el LES que son enfocados en la patogénesis de la enfermedad, se nombran corticoesteroides, antipalúdicos, ciclofosfamida, micofenolato mofetilo, azatioprina y metotrexato; así como terapias dirigidas a células inmunes y terapias anticitoquinas. Estos tratamientos presentan efectos adversos para el tracto gastrointestinal, úlceras orales, vómitos, diarrea, entre otros. Datos de diversos autores muestran costos altos de estos medicamentos, rondando los \$1,500 a \$13,000 dólares, aunado a los costos de atención anual, donde para un paciente en estado leve ronda los \$23,000-\$44,000 dólares, y un paciente en estado moderado/severo ronda los 39,000-\$56,000 dólares, esto en los Estados Unidos. (Yildirim & Diamond, 2011) (Hammond et al., 2017) (Clarke et al., 2020).

Los estudios sobre esta enfermedad han arrojado múltiples causas, desencadenadas por diversos factores, llegando a generar daños graves en los pacientes que no cuentan con los medios económicos para mantenerse en control; y otros, que mediante medicamentos pueden controlar la enfermedad, sufren por la privación de diversas actividades, siendo propensos a recaídas, experimentando una disminución de tratamientos efectivos o poca adherencia al mismo. (Centers for Disease, Control and Prevention [CDC], 2022).

Las nuevas tecnologías enfocadas en el estudio de la microbiota han tenido un gran auge en los últimos años, gracias a la curiosidad de entender cómo esa simbiosis interacciona con nuestra salud. Diversos estudios se han dado a la tarea de explicar cómo la desregulación bacteriana (disbiosis) puede llegar a afectar la salud de las personas, siendo las enfermedades

autoinmunes como la Artritis Reumatoide o Enfermedad de Sjögren un blanco de estudio, y el LES una de las más estudiadas comparándola con las demás. (Zhang et al., 2021).

Por ende, la finalidad de este trabajo es poder recopilar la información actual relacionada con las características de la microbiota intestinal y el desarrollo del LES; identificando los microorganismos más comúnmente descritos, describiendo sus mecanismos de acción en la enfermedad, pretendiendo discernir cuál es el papel de la microbiota en esta enfermedad, y determinando si existe relación entre los microorganismos intestinales y el progreso del LES.

EL SISTEMA INMUNOLÓGICO Y LA MICROBIOTA

El sistema inmunitario está conformado por células y moléculas responsables de la protección frente a enfermedades, de una manera más específica de enfermedades infecciosas, sin embargo, esa respuesta inmunitaria va más allá de las enfermedades por microorganismos, capaz de reconocer sustancias extrañas en una manera conjunta y coordinada, por ende, se puede ampliar esta función en términos de reconocimiento a componentes microbianos, macromoléculas como proteínas y polisacáridos, y pequeñas sustancias químicas. Si bien, el reconocimiento de estas moléculas por parte del sistema inmunológico llega a desencadenar respuestas inmunitarias, éstas también podrían provocar respuestas autoinmunitarias, en las que las moléculas propias pueden provocar una respuesta en contra del huésped (Abbas et al., 2012).

Respuesta inmune innata

En el sistema inmunitario podemos encontrar 2 tipos de respuestas: la innata y la adaptativa. La respuesta o inmunidad innata, es la primera línea de defensa contra los microorganismos y es de acción rápida. La especificidad de esta respuesta se basa en estructuras que son comunes en grupos de microorganismos relacionados (PAMPS: patrones asociados a microorganismos patógenos) y que son reconocidos por receptores especializados (PRR: receptores de reconocimiento de patrones), por ende, no diferencia entre componentes específicos de éstos, y llega a generar la producción de citoquinas y péptidos antimicrobianos. La inmunidad innata está compuesta por barreras físicas y químicas (epitelio y sustancias antimicrobianas producidas por superficies epiteliales), células fagocitarias como neutrófilos y macrófagos; células dendríticas y linfocitos citolíticos naturales (NK); proteínas sanguíneas como el sistema de complemento y citoquinas (responsable de la coordinación de la respuesta inmune). Las barreras, como la piel y la mucosa, previenen la entrada de microorganismos principalmente; además, la mucosa tiene la función de secretar proteínas, algunas con función enzimática. Dentro de las células efectoras tenemos los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos), monocitos/macrófagos y células dendríticas, encargadas de la fagocitosis, producción de citoquinas, secreción de proteínas y enzimas, y destrucción de patógenos; las células asesinas naturales (NK) responsables de la lisis de células infectadas y tumorales, así

como la activación de macrófagos mediante la producción de citoquinas; las células linfoides innatas que median la respuesta inmune, regulan la homeostasis y la inflamación de los tejidos; y por último las células endoteliales/epiteliales que reconocen los microorganismos y producen citoquinas. Dentro de las proteínas séricas podemos encontrar el sistema de complemento, cuyas funciones incluyen la opsonización, destrucción de patógenos y activación de linfocitos T; la proteína C reactiva que opsoniza patógenos y activa el complemento. El sistema de coagulación está encargado de la localización del daño o tejido infectado, llevando a cabo el control de sangrado y la defensa contra agentes infecciosos, esto debido a que las plaquetas presentan receptores de reconocimiento de patrones (PRR) en su superficie. Así también, las plaquetas pueden producir citoquinas y moléculas quimiotácticas, importante para el llamado de células inmunes al sitio de inflamación, el potencial de interacción con las células endoteliales mediante la expresión de moléculas de adhesión como la selectina P. Aunado a estos componentes, las citoquinas son los principales mensajeros en la comunicación de la respuesta inmune innata y adaptativa (Aristizábal & González, 2013)

Citoquinas y quimiocinas

Las citoquinas son proteínas que se secretan en respuesta a una agresión inmunitaria, con funciones proinflamatorias o antiinflamatorias, y más específicamente, promueven el crecimiento y diferenciación celular y la activación de las respuestas inmunitarias y el control de las células inmunitarias. Las respuestas que se llegan a desencadenar son de tipo citotóxico, humoral, mediada por células o una respuesta alérgica; en muchos casos actuando en sinergia junto con otras citoquinas para una respuesta óptima. Si bien, cada citoquina puede tener determinada función, ésta depende del tipo de célula que la produce y de la célula blanco, e incluso de la etapa de la respuesta inmunitaria en la que es secretada (Borish & Steinke, 2003).

En el inicio de la respuesta inmune, muchas de las citoquinas van a ser generadas por células fagocíticas mononucleares. En la respuesta inmune innata, al producir IL-1 e IL-6 se llega a desencadenar una respuesta de fase aguda a nivel de hígado; al producir IL-1, IFN- α y TNF- α generará fiebre, letargia y anorexia como respuesta en el sistema nervioso central; y si se

produce IL-1, IFN- γ , TNF- α provocará la adhesión leucocitaria y la filtración vascular; y la generación de CXCL8 provocará el reclutamiento de polimorfonucleares.

Las citoquinas descritas en la literatura son numerosas, por ende, se han clasificado según su naturaleza y función. A continuación, se describirán las citoquinas que poseen un mayor papel en las interacciones de la respuesta inmunológica con la microbiota. Entre estas, se mencionan el factor de necrosis tumoral (TNF) en sus dos presentaciones α y β ; el TNF- α es producido por los fagocitos mononucleares, y el TNF- β secretado por los linfocitos, siendo su más potente inductor los LPS a nivel de los monocitos. Dentro de sus funciones destacan la inducción de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina) y la activación de neutrófilos, favoreciendo el proceso inflamatorio a partir de su adherencia, quimiotaxis, desgranulación y el estallido respiratorio. Las citoquinas también se pueden ordenar por familias, como la familia de los interferones (IFN), que se dividen en los tipos α β y γ , derivando su nomenclatura con base a la capacidad de interferir en el crecimiento viral; el IFN- α y IFN- β son producidos principalmente por monocitos, macrófagos, linfocitos B y células NK, con la finalidad de inhibir la replicación viral dentro de las células infectadas por partículas virales, protege a las células no infectadas y estimula la inmunidad antiviral por medio de las células NK y linfocitos citotóxicos. El IFN- γ es producido principalmente por los linfocitos T y las células NK, favorece el aumento de la expresión de las moléculas MHC clase I y II, estimulando así la presentación de antígenos y la producción de citoquinas en los monocitos, y así también estimulando la adherencia, fagocitosis, producción de óxido nítrico y el estallido respiratorio en estas células. La IL-2 posee la función como factor de crecimiento de linfocitos T, activador de células NK, linfocitos B, linfocitos T citotóxicas y macrófagos. Otro ejemplo de familia de citoquinas son la familia de la IL-1, que está conformada por cuatro péptidos: IL-1 α , IL-1 β , IL-1ra (Receptor antagonista), e IL-18; estas proteínas son producidas por células fagocíticas mononucleares, osteoblastos y neutrófilos, entre otras; su estímulo es ocasionado por endotoxinas, otras citoquinas y microorganismos; su principal función radica en la capacidad de activar a los linfocitos T para la producción de IL-2 y la expresión de sus receptores. Ante la ausencia de esta familia de citoquinas, la respuesta inmune se ve disminuida o llega a un estado de tolerancia, por lo que se entiende que son citoquinas proinflamatorias (Borish & Steinke, 2003).

Adicionalmente, se llegan a describir citoquinas puntuales con importancia en la relación de la microbiota con la respuesta inmune, como lo es la interleucina 6 (IL-6), producida principalmente por las células fagocíticas mononucleares, así también por los linfocitos T y B, fibroblastos, células endoteliales, hepatocitos, entre otras; su liberación hace que los linfocitos B se diferencien a células plasmáticas maduras y secreten inmunoglobulinas, además, favorece la activación, crecimiento y diferenciación de los linfocitos T, induce la producción de proteínas de fase aguda, y adicionalmente posee efectos antiinflamatorios, esto debido a la capacidad de regulación de la cascada inflamatoria y su potencial para inhibir la síntesis de IL-1 y TNF. Así también, la IL-12 radica su importancia en la activación y promoción de la proliferación, citotoxicidad y producción de citoquinas de las células NK. Continuando, la IL-11 es un factor estimulante de las células precursoras hematopoyéticas, estimula la producción de proteínas de fase aguda y promueve la diferenciación de las células linfoides. La IL-16 es un quimiotáctico para eosinófilos, monocitos y linfocitos CD4+. La IL-17 genera la activación de macrófagos, fibroblastos y células estromales, así como la expresión de ICAM-1 y la secreción de citoquinas; y ha sido relacionada con el asma debido a su capacidad de activación de fibroblastos, lo que sugiere la remodelación de vías respiratorias. La IL-4 posee funciones regulatorias en la producción de IgE, estimula la producción de moléculas de MHC clase II, la expresión de ligando coestimulador B7 (CD80 y CD86), CD40, IgM y el receptor de IgE de baja afinidad (CD23), promueve el cambio de isotipo de IgM a IgE, posee efecto sobre el crecimiento, diferenciación y supervivencia de los linfocitos T y estimula la producción de mucina, contribuye a la producción de mucosa en las vías respiratorias en los cuadros asmáticos y fomenta la función de los mastocitos en la inflamación al aumentar la producción de cisteinil leucotrienos. La IL-5 estimula la producción, quimiotaxis y activación de eosinófilos, y además logra bloquear su apoptosis para una mayor supervivencia. (Borish & Steinke, 2003)

Dentro de las citoquinas antiinflamatorias se describe al factor de crecimiento transformante β (TGF- β) encargado de la regulación del crecimiento celular, es inhibidor de los linfocitos B y T cooperadores y citotóxicos e inhibe la secreción de inmunoglobulinas; a nivel intestinal es el responsable de la producción secretora de IgA y la regulación de la respuesta inmunitaria en esta zona. La familia de la IL-10 (IL-10, 19, 20, 22 y 24) tiene como mayor representante a la IL-10 encargada de la inhibición de la producción de citoquinas en los linfocitos Th1, Th2,

fagocitos mononucleares y células NK, además inhibe la expresión de las moléculas MHC clase II de monocitos, de los ligandos de la familia B7 (CD80 y CD86), ICAM-1 y CD23; y su función llega a inhibir citoquinas asociadas a la inmunidad celular e inflamación alérgica, mientras que estimula la respuesta inmune citotóxica y humoral, debido a la estimulación de cofactores de crecimiento y secreción de inmunoglobulinas (Borish & Steinke, 2003)

Otro grupo de moléculas con gran importancia en la respuesta inmunológica son las quimiocinas, siendo su principal función la inducción de quimiotaxis en células como neutrófilos, monocitos, linfocitos, eosinófilos, fibroblastos y queratinocitos. Si bien se sabe que su producción se da en el sitio de inflamación, esta llega a generar una respuesta proinflamatoria, sin embargo, también posee funciones en el tránsito de linfocitos, hematopoyesis y vigilancia inmunológica. Estas se pueden dividir respecto a la posición N-terminal de los residuos de cisteína (CC, C, CXC, CX3C) (Borish & Steinke, 2003)

Las células linfoides innatas (ILC) son los nuevos miembros del linaje linfoide, éstas no expresan el receptor de célula T, por lo que no responden específicamente a antígenos, además que no expresan otros marcadores de superficie asociados a otros linajes de células inmunes. Se dividen en 3 subgrupos: Grupo I conformado por ILC1 y células NK, encargadas de la producción de citoquinas proinflamatorias y de tipo 1, inducen citotoxicidad mediante la expresión de perforina y granzimas. El Grupo II conformado por ILC2, que producen citoquinas de tipo 2, y están presentes en grupos linfáticos asociados a la grasa mesentérica, los ganglios linfáticos mesentéricos, el bazo, el hígado, los intestinos y las placas de Peyer, además posee un papel importante en la respuesta antihelmíntica e inflamación pulmonar alérgica. El Grupo III compuesto por las ILC3 y células inductoras de tejido linfoide (LTi, por sus siglas en inglés), donde las ILC3 residen en el tejido mucoso y parecen tener una función en el equilibrio de la microbiota simbiótica y el sistema inmunológico intestinal, además esas células expresan el receptor activador de células NK (NKp46 en ratones y NKp44 en humanos) pero carecen de efectos citotóxicos y no producen citoquinas tipo 1; y las células LTi se encargan de la producción de IL17 e IL-22 y la expresión de moléculas para el desarrollo del tejido linfoide como los ganglios linfáticos y las placas de Peyer (Aristizábal & González, 2013).

Respuesta inmune adaptativa

La respuesta o inmunidad adaptativa, se basa en la exposición repetida a microorganismos infecciosos; conforme esa exposición aumenta, mejora la capacidad de defensa. Esta respuesta es mucho más específica, ya que, logra discernir las pequeñas diferencias entre las moléculas de los microorganismos, y también tiene la capacidad de memoria para en una posterior exposición, reconocer y responder al mismo agente. Esta inmunidad está conformada por células denominadas linfocitos, como por ejemplo los linfocitos T y B, y sus respectivas subpoblaciones (linfocito T cooperador, linfocito T citotóxico, células plasmáticas), así como los productos de secreción, por ejemplo, los anticuerpos de los linfocitos B. Este último mecanismo sólo se encuentra en los vertebrados. Describiendo los diferentes linfocitos presentes en la inmunidad adaptativa podemos encontrar: los linfocitos B que ante un reconocimiento del antígeno se transformará en célula plasmática, la cual se encarga en la producción de anticuerpos para la posterior neutralización y/o fagocitosis del microorganismo, y activación del complemento; los linfocitos T cooperadores capaces de activar macrófagos, generar inflamación, además de estimular la proliferación y diferenciación de linfocitos T y B; los linfocitos T citotóxicos encargados de la muerte de una célula infectada por un microorganismo, los linfocitos T reguladores donde su papel rige la supresión de la respuesta inmune, y los linfocitos NK que darán muerte a las células infectadas (Abbas et al., 2012)

Las clasificaciones más recientes muestran una división más detallada para los linfocitos T. Estos se clasifican en linfocitos T convencionales y “no convencionales”. Los linfocitos T convencionales están conformados por los linfocitos T $\alpha\beta$ que se dividen en CD4+ (cooperadores y reguladores) y en CD8+ (citotóxicos). Los linfocitos T “no convencionales” están integrados por los linfocitos T $\gamma\delta$, MAIT (células T invariantes asociadas a mucosas) y iNKT (Sun, et al., 2023)

En la inmunidad adaptativa, la respuesta generada por linfocitos T, en especial los linfocitos T CD4+ (linfocitos T cooperadores o “helper” en inglés), presentan diferentes divisiones de subpoblaciones, donde se encuentran linfocitos T CD4+: Th1, Th2, Th3, Th17, Treg (reguladores) Tfh (cooperador folicular), Th9, Th22, Th1/17 híbridos, entre otros. Se describirá a continuación las mejores subpoblaciones descritas. Primeramente, los linfocitos Th1 iniciarán su respuesta por el estímulo de citoquinas como IL-12, 18, 23 para iniciar una inmunidad celular activando más macrófagos mediante la producción de IFN- γ , IL-2 y M-

CSF; los linfocitos Th2 iniciarán al respuesta debido a citoquinas como IL-4, 25, CCL-2,7, 8, 13 para generar una respuesta de tipo alérgica y humoral, esto mediante la activación de eosinófilos, basófilos, mastocitos, producción de IgE, aumento de la expresión de VCAM-1 y el reclutamiento de células inflamatorias, por medio de citoquinas como IL-3, 4, 5, 7, 9, 10, 13, entre otras; los linfocitos Th3, que provocarán una respuesta de inmunomodulación al producir IL-10 y TGF- β ; los linfocitos Th17 están encargadas del reclutamiento de neutrófilos y defensa de mucosas, utilizando citoquinas como IL-17A/F e IL-22; y Treg que producen citoquinas como IL-10 y TGF- β para la mantención de la tolerancia, control de la inflamación y termino de respuestas inmunológicas (Borish & Steinke, 2003) (de Aguiar & Vieira, 2023) (Sun, et al., 2023).

Los linfocitos T CD8⁺ presentan su clasificación mediante subclases y estados funcionales. El primer grupo está formado por los vírgenes, efectores y de memoria (T_{cm}: mayor capacidad de proliferación, T_{em}: circulación a tejidos y rápida respuesta, y T_{emra}: forma terminal), y sus funciones radican en la citotoxicidad mediada por perforinas y granzimas, secreción de IFN- γ , eliminación de células infectas y tumorales. Se describe la población CD8⁺ “exhaustas”/disfuncionales donde su importancia explica el fracaso de respuesta ante infecciones crónicas y son diana en terapias de inhibición de puntos de control. Los linfocitos CD8⁺ stem-like (TCF1⁺) es un subpoblación con capacidad de autorrenovación. Por último, los linfocitos T de memoria residentes en tejidos (TRM) que son células que permanecen en mucosas/tejidos actuando como primera línea de defensa local, generando respuestas rápidas e inflamación localizada, y han sido correlacionados positivamente con un mejor pronóstico en cáncer (Koh, et al., 2023) (Osman, et al., 2023) (Sun, et al., 2023).

Contemplando los linfocitos T “no convencionales”, se ha descrito a las células T $\gamma\delta$ con función en la vigilancia tumoral, respuestas contra bacterias y reparación tisular, además, reconocen patrones y metabolitos sin restricción de MCH. Las células MAIT (células T invariantes asociadas a mucosas) están implicadas en repuestas contra infecciones en mucosas, generan una respuesta rápida contra bacterias y hongos, y reconocen metabolitos derivados de la vía de biosíntesis de riboflavina presentados por MR1. Las células iNKT/NKT se nombran como el puente entre la inmunidad innata y adaptativa, reconocen lípidos presentados por CD1d, y produce citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias (Gu, et al., 2025) (Sun, et al., 2023).

La inmunidad adaptativa presenta 2 tipos de respuestas: la inmunidad adaptativa humoral y la inmunidad adaptativa celular. La inmunidad humoral está compuesta por un tipo de proteínas conocidas como anticuerpos producidos por los linfocitos B y secretados a nivel sanguíneo o mucosas. Estas proteínas se encargan de reconocer antígenos microbianos (sustancias ajenas que producen las respuestas inmunitarias específicas), neutralizar las infecciones y opsonizar a estos microbios para su posterior eliminación. Esta inmunidad es la principal para la protección ante microorganismos extracelulares y toxinas, donde el mecanismo efector se basa en la especialización del anticuerpo dado por su isotipo (IgG, IgA, IgM, IgE) y sus subclases. Por otro lado, la inmunidad celular es la encargada de la eliminación de microorganismos que residen dentro de las células, donde los anticuerpos no pueden ejercer su función. La inmunidad celular es realizada por los linfocitos T, que generarán la destrucción de estos microorganismos residentes en los fagocitos, o bien, en la desaparición de las células infectadas (Abbas et al., 2012).

En el nivel inmune, la mucosa humana está conformada por el MALT, constituida por los linfocitos de las placas de Peyer (LPP), linfocitos intraepiteliales intestinales (LII), linfocitos de la lámina propia (LLP) y ganglios linfáticos mesentéricos (GLM). Los LII están conformados por linfocitos T CD3+, linfocitos B y células NK; y los LLP se conforman de subpoblaciones de linfocitos T y B. Aunado a la función del sistema inmune como encargado de la defensa del cuerpo ante patógenos mediante reconocimiento y eliminación, se suma la función de equilibrar la microbiota que habita en las superficies mucosas (Xu et al., 2019).

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son respuestas inmunes exacerbadas contra un antígeno o alérgeno. Las reacciones de hipersensibilidad se clasifican en cuatro grupos por Coombs y Gell. Las respuestas I, II y III son categorizadas como reacciones de hipersensibilidad inmediata porque ocurren dentro de las primeras 24 horas, mientras que el tipo IV sucede a las 48 o 72 horas posterior a la exposición al agente. La hipersensibilidad tipo I es mediada por la reacción de los anticuerpos IgE, el tipo II es una reacción citotóxica mediada por anticuerpos IgG o IgM, la hipersensibilidad tipo III es provocada por inmunocomplejos, y el tipo IV es mediada por la respuesta celular, por tal motivo siendo la respuesta más retardada. (Justiz et al., 2022) (Marwa & Kondamudi, 2020).

La hipersensibilidad tipo I ocurre cuando el sistema inmunológico genera anticuerpos tipo IgE contra proteínas ambientales como el polen, caspa de animales o ácaros, o alimentos. Este proceso es iniciado con la sensibilización, donde las células dendríticas de la piel y las mucosas tienen una primera exposición con el alérgeno, lo fagocitan y procesan para presentarlo a los linfocitos T CD4⁺ Th2 en los ganglios linfáticos, los cuales secretarán citoquinas como IL-4 e IL-3 que promueven la diferenciación de los linfocitos B hacia la producción de anticuerpos tipo IgE específicos contra el alérgeno. Posteriormente, estos anticuerpos IgE producidos por los linfocitos B activados, se unen a los mastocitos y basófilos mediante los receptores FcεRI, “sensibilizándolos” ante al alérgeno. Al momento de presentarse una reexposición al alérgeno, éste se une a los anticuerpos enlazados en la superficie de los mastocitos y basófilos, induciendo la desgranulación celular para liberar moléculas como histamina (genera vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y contracción del músculo liso), heparina (anticoagulante), proteínas que favorecen la quimiotaxis de eosinófilos, proteasas como triptasa y quimasa (degradación de la matriz extracelular, remodelación tisular y activación de otras proteínas), leucotrienos como LTC₄, LTD₄ y LTE₄ (responsables de la bronco y vasoconstricción y de la permeabilidad vascular), prostaglandinas (bronco y vasoconstricción, quimiotaxis para eosinófilos y neutrófilos), factor activador de plaquetas y citoquinas como IL-4, IL-5, IL-13. TNF- α (amplificación y regulación de la inflamación). En una fase inmediata, se observan síntomas como edema, eritema, prurito, broncoconstricción, aumento de secreciones mucosas y contracción del músculo liso; y en una fase tardía se observa un daño tisular prolongado, inflamación crónica y síntomas persistentes, esto debido al reclutamiento y activación de eosinófilos, neutrófilos y linfocitos, liberando prostaglandinas, leucotrienos y citoquinas. Los antígenos de esta hipersensibilidad son proteínas con un peso molecular entre los 10 y 40 kDa, que pueden incluir alérgenos de gato, ácaros, cucarachas, hongos, entre otros. (Abbas et al., 2012) (Justiz et al., 2022) (Owen, et al., 2013).

Este tipo de hipersensibilidad se llega a observar en pacientes con síntomas de anafilaxia (liberación de histamina en gran cantidad y posteriormente leucotrienos pudiendo generar la muerte por insuficiencia respiratoria), dermatitis alérgica, rinitis alérgica (síntomas como rinorrea, estornudos y obstrucción nasal son causados por histamina y leucotrienos generados por alérgenos similares del asma bronquial), asma bronquial (caracterizada por

broncoespasmo, de etiología ambiental y trasfondo genético), alergia alimentaria (afectación en tracto respiratorio, piel e intestino, generada por alérgenos como maní, huevos, pescado y leche; deben ser diferenciadas de intolerancias alimentarias que son generadas por malabsorción o enfermedad celiaca) y alergias a medicamentos (anafilaxia causada por anticuerpos IgE, por ejemplo, contra la penicilina o monobactámicos (como el aztreonam), carbapenémicos y cefalosporinas por reacciones cruzadas) (Abbas et al., 2012) (Justiz et al., 2022) (Owen, et al., 2013).

La hipersensibilidad tipo II, o mediada por citotoxicidad, es generada por anticuerpos IgG e IgM contra proteínas de la superficie celular y matriz extracelular, con aparición aproximada de la respuesta de 6-8 horas después de la exposición al antígeno. Los antígenos involucrados en esta hipersensibilidad se pueden encontrar en la membrana de los eritrocitos: A, B, O, C, c, D, d, E, e, K, k, Fy, M y N, por ejemplo. Los mecanismos presentes en esta hipersensibilidad incluyen la activación del sistema de complemento por unión de los anticuerpos a los antígenos celulares, llevando a procesos como la opsonización, inflamación y lisis celular mediante el complejo de ataque a membranas (MAC por sus siglas en inglés); la citotoxicidad mediada por células efectoras, ésta realizada por las células NK al reconocer la porción Fc de los anticuerpos (IgG principalmente) unidos a la célula diana, provocando la muerte de la celular mediante la citotoxicidad mediada por anticuerpos; fagocitosis y eliminación celular llevado a cabo por el sistema mononuclear fagocítico; daño tisular por enzimas liberadas de los neutrófilos activados por la unión a los anticuerpos; o bien la acción directa de los anticuerpos sobre los receptores diana, alterando su funcionalidad (bloqueo o agonismo) y de la célula diana. Ejemplos de esta respuesta son la trombocitopenia inmunitaria (PTI), donde los anticuerpos van dirigidos contra las plaquetas, y éstas al estar sensibilizadas son destruidas por los fagocitos, provocando petequias y sangrado en encías, nariz, intestinos y tracto urinario, y puede estar acompañada por otras enfermedades como Lupus eritematoso sistémico, la anemia hemolítica autoinmune (AIHA) mediada por IgG denominada AIHA caliente, y mediada por IgM denominada AIHA fría (siendo consecuencia de otras enfermedades como malignidades, infecciones por virus, o idiopática); la enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad Rh; y la neutropenia autoinmune (acompañada por infecciones bacterianas y fúngicas, o con otras enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide o Hepatitis autoinmune). La

Myasthenia Gravis es otro tipo de desorden autoinmune en donde los anticuerpos producidos van a atacar los receptores de acetilcolina interfiriendo así en la transmisión neuromuscular, generando fatiga muscular extrema, visión doble y hasta dificultad para tragar (Abbas et al., 2012) (Justiz et al., 2022) (Owen, et al., 2013).

La hipersensibilidad tipo III es caracterizada por la formación de complejos antígeno-anticuerpo derivada de la formación de anticuerpos IgM e IgG que reaccionan contra antígenos solubles (propios o extraños), que se llegan a depositar en diferentes tejidos, principalmente en el lecho capilar, entre las células endoteliales y la membrana basal, observados en infecciones crónicas o enfermedades autoinmunes como Lupus Eritematoso Sistémico. Lo más característico son los daños en tejidos provocando vasculitis o glomerulonefritis, debido a la activación del sistema de complemento que atrae neutrófilos causando inflamación. La hipersensibilidad es iniciada por la formación de complejos antígeno-anticuerpo (inmunocomplejos) solubles en la circulación cuando la capacidad de eliminación es insuficiente; posteriormente estos inmunocomplejos se van depositando en tejidos específicos, activando el sistema de complemento por la vía clásica, generando proteínas quimiotácticas para los neutrófilos y monocitos; seguido, se da la liberación de enzimas lisosómicas, radicales libres y mediadores inflamatorios por parte de los leucocitos activados, causando daño tisular, inflamación y agregación plaquetaria. Las consecuencias clínicas dependerán del lugar de depósito de los inmunocomplejos, siendo incluso localizadas (reacción de Arthus) o sistémicas (glomerulonefritis post infecciosa, Lupus Eritematoso Sistémico o Enfermedad del suero). Dentro de los ejemplos que se puede observar son la Enfermedad de suero, la cual es inducida por inyecciones repetitivas o masivas de un antígeno extraño llegando a causar una permeabilidad vascular aumentada y procesos inflamatorios como vasculitis y artritis; la reacción de Arthus, una reacción local observada en la piel ante pequeñas cantidades de antígenos inyectados repetidamente, llegando a generar un edema marcado y hemorragia dependiendo de la dosis administrada (Abbas et al., 2012) (Justiz et al., 2022) (Owen, et al., 2013).

La hipersensibilidad tipo IV, o hipersensibilidad retardada, se caracteriza por una reacción mediada por células en respuesta a ciertos antígenos que puede llegar a generar dermatitis por contacto, por ejemplo. Esta respuesta es considerada como tardía ya que la reacción ocurre usualmente después de las 12 horas de la exposición al alérgeno, con un máximo de tiempo de

aparición entre las 48 y 72 horas. Esta reacción esta mediada por linfocitos T principalmente, generando una reacción inflamatoria contra antígenos exógenos o endógenos, así bien, otras células también pueden estar involucradas como los monocitos, neutrófilos y eosinófilos. Primeramente, se da la fase de sensibilización, donde el antígeno va a ser presentado a los linfocitos T CD4+ vírgenes por los macrófagos o células dendríticas (células presentadoras de antígeno, CPA) a través del Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II (MHC II, por sus siglas en inglés), provocando la sensibilización, activación y proliferación de los linfocitos T CD4+ Th1, y así liberando citoquinas e interleucinas, como el IFN- γ e IL-2 respectivamente. La fase efectora es la siguiente en aparecer, cuando tras exposiciones repetidas al antígeno, los linfocitos previamente sensibilizados se activan y secretan citoquinas que reclutan y activan macrófagos y neutrófilos, por ejemplo; siendo los macrófagos los encargados en liberar enzimas hidrolíticas, especies reactivas de oxígeno y óxido nítrico, induciendo daño tisular. Este daño tisular también se ve exacerbado por la acción de los linfocitos T CD8+ citotóxicos por la liberación de perforinas, granzimas o interacción Fas-FasL, ejecutando lisis celular, acción derivada por el reconocimiento de células infectadas o alteradas mediante el Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase I (MHC-I). El daño tisular y la aparición de la clínica es el resultado de esta reacción, conduciendo a una inflamación crónica y daño del tejido, culminando en ocasiones con fibrosis por la secreción persistente de citoquinas y factores de crecimiento; y las manifestaciones serán dependientes del órgano o tejido afectado. Ciertas enfermedades, infecciones o reacciones a fármacos son provocadas por esta hipersensibilidad como lo son la dermatitis por contacto, la tuberculosis (reacción a la prueba de Mantoux), la Artritis Reumatoide, fármacos como antibióticos o anticonvulsivantes. Incluso, se ha descrito que ciertas infecciones virales pueden generar una reacción cruzada contra los fármacos desencadenando la hipersensibilidad tipo IV, por ejemplo, Citomegalovirus, Epstein Barr o el virus del Herpes 6. (Abbas et al., 2012) (Marwa & Kondamudi, 2020) (Owen, et al., 2013).

Reacciones autoinmunes

La reacción autoinmune se deriva de linfocitos B y T que reaccionan contra elementos propios del hospedero, esto derivado de la pérdida de la tolerancia inmunológica, variando para cada enfermedad. Los puntos de control de la tolerancia central se presentan en la médula ósea para los linfocitos B y en el timo para los linfocitos T; al nivel de la tolerancia periférica, esta ocurre en los tejidos linfoides donde las células reguladoras, como los linfocitos T reguladoras (Treg) producen citoquinas inmunosupresoras. La enfermedad autoinmune se puede presentar a cualquier edad, sin embargo, hay una mayor predominancia en mujeres. Las enfermedades autoinmunes presentan componentes importantes en el desarrollo de la enfermedad como la predisposición genética y factores ambientales, incluso se ha estudiado el papel de la microbiota en éstas. La enfermedad se puede manifestar en un solo órgano o en forma sistémica (Pisetsky, 2023).

La determinación de anticuerpos es el mejor biomarcador para el diagnóstico, clasificación y actividad de la enfermedad, ya que la actividad de los linfocitos T es más difícil de medir. El estudio específico de autoanticuerpos, aunado al estudio de la biopsia, tiene un papel importante en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades autoinmunes, ya que, cada una presenta uno o más anticuerpos específicos contra determinados antígenos. El impacto que llegan a tener estos autoanticuerpos en los tejidos es de gran importancia, debido a su potencial para ser marcadores de diagnóstico, seguimiento e incluso de tratamiento. Los autoanticuerpos, al unirse a su antígeno, alteran la función de la célula, aumentándola o disminuyéndola (como en la enfermedad de Graves y Miastenia Gravis); eliminan conjuntos de células mediante la lisis por complemento o citotoxicidad dependiente de anticuerpos; provocan la formación de inmunocomplejos que llegan a depositarse en tejidos, como los riñones, resultando en la activación del complemento y desencadenando la inflamación derivada por neutrófilos y otras células inmunes. Por ejemplo, en la nefritis lúpica, la formación de los inmunocomplejos por parte de los anticuerpos anti-ADN contra los antígenos de ADN, provoca la activación del complemento e inflamación (Pisetsky, 2023). Respecto al papel de los linfocitos T en estas enfermedades, se pueden categorizar en marcadores fenotípicos o propiedades funcionales. En general, los linfocitos T cooperadores o “helper” CD4+ antígeno específicas (Th) serán los encargados de la estimulación de los linfocitos B para la producción de los autoanticuerpos, mientras que los linfocitos T CD8+ citotóxicos llegarán a dañar o matar a las células. La medición de éstos, más allá de técnicas

como la citometría de flujo, presenta un reto respecto a la medición de la autorreactividad de estas células, debido a la complejidad en el reconocimiento del antígeno y la gran diversidad de moléculas que posee el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) (Pisetsky, 2023). Los estudios genéticos han mostrado que ciertos marcadores pueden aumentar el riesgo de padecer determinada enfermedad autoinmune, siendo propenso a la autorreactividad. Estos estudios también han ayudado a dilucidar los mecanismos de la enfermedad, como por ejemplo en la neuromielitis óptica que se llegó a caracterizar la afinidad de los autoanticuerpos a la proteína de la aquaporina 4 (manifestaciones de ceguera y parálisis del miembro). Para enfermedades como la Artritis Reumatoide, LES y la Diabetes tipo 1 se han localizado 100 diferentes loci genéticos que pueden conferir riesgo de padecimiento, principalmente en las variaciones del MHC, sin embargo, se agrupa un gran número de genes involucrados en la presentación antigénica, quimiotaxis, o la señalización de los linfocitos B y T (Pisetsky, 2023).

La asociación de las enfermedades autoinmunes con el sexo indica que la relación es mayor en mujeres que en hombres: El Lupus Eritematoso Sistémico afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva; se ha relacionado por el efecto de las hormonas como los estrógenos y la progesterona. Las hormonas sexuales poseen una actividad inmunológica importante, donde los estrógenos son capaces de aumentar su actividad. Sin embargo, en otras enfermedades como la Artritis Reumatoide, ésta se puede desarrollar durante el embarazo, aumentando la complejidad de las interacciones hormonales. Además, la presencia de genes en el cromosoma X puede tener un papel determinante en la producción de proteínas con actividad inmune, ya que, si bien en las mujeres uno de los cromosomas se ve silenciado, puede llegar a tener una activación incompleta de éste y aumentar la producción de proteínas inmunológicas, repercutiendo en la proporción de mujeres que padecen enfermedades autoinmunes (Pisetsky, 2023).

El rol de los microorganismos ha asumido una gran relevancia en las enfermedades autoinmunes. Dentro de los mecanismos descritos se nombran el mimetismo molecular, donde se presentan similitudes de moléculas propias con las moléculas del patógeno, los anticuerpos van a ir dirigidos contra los antígenos propios en vez de directamente a los antígenos extraños, por ejemplo, en la Fiebre reumática donde se da una reacción cruzada de los anticuerpos contra los estreptococos del grupo A; y la estimulación no específica del

sistema inmune, por los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP's), como endotoxinas o lipopolisacáridos, que van a ser reconocidos por los receptores de las células inmunes innatas, desencadenando un aumento de las respuestas inmunes, tanto a “lo propio” como a lo “no propio” por parte de los linfocitos T y B. Estas reacciones pueden ser contra componentes específicos o no específicos, por ejemplo, en la infección del virus Epstein-Barr, en donde sus proteínas presentan una similitud estructural con las proteínas de unión a ARN, llevando a una reacción cruzada de anticuerpos generando la formación de complejos inmunes con posterior producción de citoquinas (Pisetsky, 2023).

La microbiota (microorganismos comensales que coexisten en y con el hospedero), ha presentado una gran relación en las funciones homeostáticas, principalmente en el sistema inmune, donde la disbiosis llega a inducir respuestas inmunes tanto específicas como no específicas que dirigen a la autorreactividad. En la Artritis Reumatoide, la colonización por *Prevotella copri* se ha asociado con la expresión de la enfermedad, debido a que los péptidos generados por este microorganismo muestran homología con los antígenos propios por un epítipo compartido. En el Lupus Eritematoso Sistémico, el sobrecrecimiento de *Ruminococcus gnavus* se ha asociado con la actividad de la enfermedad y la presencia de anticuerpos contra antígenos de lipoglicanos de esta bacteria. Además, se ha descrito la influencia del microbioma (microbiota más sus metabolitos) en la respuesta al tratamiento. Se ha visto que las bacterias del intestino pueden viajar por circulación, debido a la pérdida de función de la barrera intestinal, y localizarse en tejidos, creando un cúmulo de microorganismos y por ende desencadenar la producción de autoanticuerpos. Aunado a la interacción directa del microbiota intestinal, productos de su metabolismo como las cadenas de ácidos grasos, llegan a interactuar con las proteínas G en los receptores de las células inmunes modulando su función. Así también, el microbioma posee efectos sobre el metabolismo del triptófano, metabolito que tiene efectos inmunomoduladores, y donde se ha observado que la afectación de este aminoácido, debido a la disbiosis intestinal, puede desencadenar cambios importantes en el sistema inmunológico (Pisetsky, 2023).

La microbiota en enfermedades autoinmunes

La microbiota varía entre los organismos y sus diferentes órganos como la piel, intestino, boca o vagina, entre otros. Su diversidad depende de factores dietéticos, ambientales,

genéticos, ubicación anatómica y su mecanismo de colonización. Estos microorganismos generan cambios en los productos elaborados que pueden regular el desarrollo y respuesta inmune del anfitrión. Algunos estudios han relacionado la presencia de anticuerpos contra *Saccharomyces cerevisiae* (microorganismo comensal) con la Artritis Reumatoide, el Lupus Eritematoso Sistémico y el Síndrome antifosfolipídico. En la Enfermedad de Crohn, el anticuerpo anti-*Saccharomyces cerevisiae* se considera un marcador específico de la enfermedad. Al observar ese panorama, los científicos han establecido la hipótesis de que la utilización de vacunas que poseen como adyuvante este microorganismo aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes. (Belkaid & Hand, 2014) (Rinaldi et al., 2013) (Shamriz et al., 2016).

Los mecanismos por los cuales se relaciona la microbiota con las enfermedades autoinmunes son diversos, y están basados en la generación de linfocitos B productores de autoanticuerpos, de linfocitos T autorreactivos y producción anómala de citoquinas. El desequilibrio en la microbiota intestinal puede modular y activar la presentación antigénica por parte de las células dendríticas, produciendo citoquinas que afectarán la diferenciación y función de linfocitos T, interrumpiendo en la homeostasis entre las poblaciones Th17 y Treg. Además, se puede presentar un mimetismo antigénico donde hay similitudes de antígenos extraños con autoantígenos, que llegarán a activar linfocitos B y T autorreactivos, promoviendo autoinmunidad. En resumen, los mecanismos descritos que pueden desencadenar enfermedades autoinmunes son el mimetismo molecular, cambios en la permeabilidad intestinal, mimetismo antigénico, y la respuesta inmune del huésped causada por el desbalance en la microbiota. (Xu et al., 2019).

Enfermedades inflamatorias intestinales

Las alteraciones de la microbiota intestinal y su relación con la inducción de enfermedades se pueden comprender mejor con las Enfermedades inflamatorias intestinales (EII) como la enfermedad de Crohn y la Colitis ulcerativa. Estas enfermedades han sido las más comúnmente asociadas con la disbiosis de la microbiota intestinal y colonización de bacterias particulares que afectan su desarrollo. La disbiosis en estos pacientes se describe como la pérdida de la microbiota central, el agotamiento de las bacterias beneficiosas y el enriquecimiento de factores de virulencia bacteriana en comparación con controles sanos. La

producción de citoquinas por parte de los linfocitos intraepiteliales intestinales (LII) está influenciada por la constitución de la microbiota en estas enfermedades autoinmunes; su actividad se ha correlacionado positiva o negativamente con la abundancia de diferentes taxones bacterianos: Los pacientes con colitis ulcerativa secretaron más cantidades de IL-1B, y los pacientes con Enfermedad de Crohn de IL17A, IFN- γ y TNF- α . Los microorganismos más relacionados con la EII son *Actinobacteria* y *Proteobacteria* que se encuentran aumentados, y *Firmicutes* disminuidos a nivel intestinal. Una complicación común en estos pacientes es la presencia de *Clostridium difficile* que llega a generar una disbiosis más pronunciada, empeorando el cuadro. En general estos pacientes presentan una menor diversidad y riqueza de la microbiota intestinal, por lo tanto, su restauración resulta beneficiosa, siendo los trasplantes de microbiota fecal o los ciclos de dieta (que imitan el ayuno) algunos ejemplos de terapias para mejorar las EII. (Regner et al., 2018) (Xu et al., 2019) (Zhou et al., 2018).

Esclerosis múltiple

El funcionamiento del sistema nervioso central también se ha relacionado con la microbiota intestinal. Se describe que la microbiota es esencial en el desarrollo y maduración del sistema nervioso central, las funciones cognitivas y el comportamiento humano. Esta comunicación es bidireccional y se conoce como el eje cerebro-microbiota intestinal en donde están involucrados productos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC o SCFAs en inglés), el ácido gamma aminobutírico (GABA en inglés) y la 5-Hidroxitriptamina (5-HT). En la Esclerosis múltiple (EM) se encuentran anticuerpos antinucleares (ANA), antitopoisomerasa (anti-Scl-70), anticentrómero (ACA) y anti-ARN polimerasa III (anti-ARNPIII). La EM resulta de la desmielinización de las neuronas ocasionada por linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺, y monocitos. En estos pacientes se ha encontrado una disminución de *Bacteroides*, *Faecalibacterium prausnitzii* y bacterias productoras de SCFAs, así como un incremento en *Methanobrevibacter*, *Enterobacteriaceae* y *Akkermansia*. Adicionalmente, se ha visto que los pacientes con recaídas en esta enfermedad presentan una colonización por *Clostridium perfringens* tipo B, donde las toxinas producidas por este microorganismo pueden inducir complicaciones microvasculares resultando en el daño neuronal y de oligodendrocitos. (Adamczyk et al., 2017) (Belkaid & Hand, 2014) (Joseph et al., 2014) (Miyake et al., 2015).

Artritis Reumatoide

La Artritis Reumatoide (AR) se ha relacionado con las personas que padecen periodontitis, observándose una inflamación crónica en la mucosa oral ocasionada por las bacterias presentes en esta zona. Así también se denota una infiltración leucocitaria resultando en una destrucción del hueso, mecanismo observado en la AR de igual manera, presentando una acumulación del infiltrado leucocitario, y liberación de citoquinas y mediadores inflamatorios. El principal microorganismo relacionado con la periodontitis es *Porphyromonas gingivalis*, encargado del proceso de citrulinación (convertir arginina en citrulina). La proteína encargada de contener la citrulina es reconocida por los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado de la AR, punto donde se ha observado la correlación. Sin embargo, *P. gingivalis* no es el único microorganismo descrito en la periodontitis, siendo *Anaeroglobus geminatus* y *Prevotella/Leptotichia* relacionados con la presencia de anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado. Diversos análisis han determinado que en la microbiota intestinal de estos pacientes se encuentran disminuidos los niveles de *Actinobacteria*, y que microorganismos como *Collinsella*, *Eggerthella* y *Faecalibacterium* están relacionados con la AR. La abundancia de *Collinsella* se asoció a niveles más altos de ácido alfa-aminodípico y asparagina, con la producción de IL-17A y se ha confirmado su papel en la alteración de la permeabilidad intestinal y gravedad de la enfermedad. Se ha encontrado que *Lactobacillus* y *Prevotella copri* están aumentados a nivel intestinal y pueden estar involucradas en la patogenia, pero si poseen abundancia de *Prevotella histicola*, ésta promueve una supresión en el desarrollo de AR. Se ha descrito que los metabolitos producidos por la microbiota intestinal contribuyen en la AR a nivel genético (interacción con el 18% de los genes relacionado con AR), funcional (interacción con el 71% de las vías genéticas relacionadas con AR) y fenotípico (afectación del 51% de los fenotipos relacionados con AR). (Araújo et al., 2015) (Brusca et al., 2014) (Chen et al., 2016) (van der Meulen et al., 2016) (Xu et al., 2019) (Wang & Xu, 2019).

Síndrome antifosfolipídico

Otra enfermedad relacionada con la microbiota es el Síndrome antifosfolipídico, enfermedad donde se encuentran anticuerpos contra la membrana aniónica de fosfolípidos y sus proteínas

asociadas como la beta-2 glicoproteína I, donde la clínica se caracteriza por trombosis a nivel venoso o arterial y abortos a repetición. Modelos murinos han demostrado un efecto de mimetismo en los anticuerpos que reaccionan contra *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* o el toxoide tetánico. Las bacterias filamentosas segmentas son comensales que tienen influencia en el fenotipo de linfocitos T y la producción T-dependiente o T-independiente de anticuerpos; así también como *Roseburia intestinalis*, una bacteria gramnegativa anaeróbica común en estos pacientes que codifica para epítomos de linfocitos B y T que puede llegar a estimularlos (Belkaid & Hand, 2014) (Ruff et al., 2015).

Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica donde se dan cambios a nivel de las glándulas salivares, lagrimales y páncreas, reduciendo así la secreción de saliva, lágrimas y jugo pancreático respectivamente. La patogénesis de esta enfermedad es provocada por la respuesta inmune de los linfocitos T CD4+, células dendríticas y linfocitos B, donde se da una hiperactividad policlonal de linfocitos B y producción de anticuerpos anti SSA/Ro. Se ha descrito que ciertos péptidos derivados de la microbiota oral, intestinal o piel pueden estimular la activación de linfocitos T reactivas a Ro. Ejemplos de estas bacterias son *Prevotella disiens* y *Capnocytophaga* a nivel oral, *Bacteroides finegoldii* y *Bacteroides fragilis* a nivel intestinal, *Corynebacterium amycolatum* y *Acinetobacter johnsonii* a nivel de piel. Además, en muestra fecales se observó una disminución de *Faecalibacterium prausnitzii*, importante productora de butirato (ácido graso de cadena corta), que posee un papel importante en el sistema inmunológico al modular la respuesta mediante la inhibición del factor nuclear kappa-B ((NF-kB), y evitando la entrada de patógenos a circulación mediante el fortalecimiento de la barrera intestinal. Una asociación interesante encontrada es la disminución del género *Bifidobacterium* en disbiosis severa, donde se encuentra una actividad alta de la enfermedad, bajos niveles de complemento en suero por activación y altos niveles de calprotectina. (De Paiva et al., 2016) (Mandl et al., 2017).

Microbiota en otras enfermedades

Enfermedad cardiaca-metabólica

En este grupo de enfermedades se incluyen la diabetes mellitus, obesidad, aterosclerosis y la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) en las cuales hay una inflamación

crónica de bajo grado. Estudios evidencian la presencia de metabolitos de la microbiota intestinal en el sistema circulatorio que traspasan la barrera intestinal y colaboran con la inflamación. Diversos TLRs (Toll like receptors, por sus siglas en inglés) presentes en el hígado, reconocen estos metabolitos y desencadenan cascadas inflamatorias, contribuyendo al desarrollo de NAFLD y la esteatosis no alcohólica, mostrado en la señalización LPS-TLR4. Además de los TLR, los inflamasomas NLRP6 y NLRP3 pueden ejercer efectos protectores contra NAFLD/NASH a través de la modulación de la microbiota intestinal. Otro metabolito derivado de la microbiota involucrado es el N-óxido de trimetilamina (TMAO), que se ha relacionado con la enfermedad aterosclerótica en ratones y humanos, ya que, aumenta la regulación de los receptores relacionados a esta enfermedad (CD36 y SR-A1), provocando la acumulación de colesterol en los macrófagos y formación de células espumosas. (Zheng et al., 2020)

Cáncer

EL cáncer no es la excepción en investigaciones respecto a la microbiota relacionada con el sistema inmune. A nivel de colon, las células NK son inhibidas directamente por la presencia de *Fusobacterium nucleatum* en el microambiente tumoral, evento mediado por la unión de la proteína Fap2 de la bacteria al receptor TIGIT (receptor de punto de control inmunitario) del humano. Altas poblaciones de esta bacteria también se han relacionado con una baja concentración de linfocitos T CD3+, población asociada con un pronóstico más favorable. En el hígado, especies de *Clostridium* utilizan los ácidos biliares como mensajeros para aumentar el efecto antitumoral de las células NK hepáticas CXCR6+, afectando tumores primarios y metastásicos hepáticos. También se ha descrito el papel de la microbiota en las respuestas a inmunoterapias anticáncer, donde la abundancia de especies comensales como *Bifidobacterium longum*, *Collinsella aerofaciens* y *Enterococcus faecium* estimulan una respuesta de linfocitos T más favorable a las terapias anti-PD1 en pacientes que sufren de melanoma metastásico. (Zheng et al., 2020)

HIPÓTESIS DE LAS INTERACCIONES ENTRE LOS MICROORGANISMOS Y EL SER HUMANO: UNA BREVE HISTORIA

El estudio de los microorganismos ha venido en auge desde las primeras investigaciones por Antonie van Leeuwenhoek en el siglo XVII, donde el uso del microscopio dio el punto de partida para realizar avances en este ámbito y acuñando el término de “animáculos”. En una entrevista realizada por parte de la revista Nature al profesor de Medicina y Microbiología e Inmunología de la Universidad de Stanford en Estados Unidos, el profesor David Relman comenta que el siguiente gran avance después del microscopio fue el poder cultivar esa vida microscópica (Louis Pasteur) y medir sus propiedades bioquímicas, continuando con la secuenciación del ADN, ARN y proteínas, permitiendo estudiar las relaciones e interacciones de las comunidades microbianas, dando inicio a la investigación sobre la microbiota (década de 1990), señalado por la entrevistadora Ananda Jagaia. El profesor destaca el trabajo de Joel Dore en 1999 donde amplificaron secuencias de muestras fecales humanas y estudiaron las relaciones de esos microorganismos; al mismo tiempo Relman en su laboratorio estaba trabajando en su proyecto de comparación entre técnicas de secuenciación y cultivo a partir de raspados dentales (Relman & Jagaia, 2019).

En la entrevista se destaca el papel del microbioma como una de las principales defensas contra la invasión e infección de patógenos; la microbiota y su relación con la nutrición (obesidad o desnutrición), en enfermedades crónicas y el modelaje del sistema inmunitario. Sin embargo, se va generando más preguntas acerca de los factores ambientales y del huésped que afectan la microbiota y qué determina la composición de la misma en cada individuo, entre otras. Como consecuencia han surgido proyectos como el Proyecto del Microbioma Humano, el Proyecto de la Flora Intestinal Flamenca y el Proyecto del Intestino Americano (Relman & Jagaia, 2019).

En un artículo de la Sociedad Americana de Microbiología, escrito por Janet Goins, se interesan por el origen del término “microbioma”. Este término empezó a popularizarse en el 2001 por el Premio Nobel y Microbiólogo Joshua Lederberg derivando del estudio de las “ómicas”, importante en la época, aunque ya Whipps y sus colegas en 1988 utilizaron el concepto para referirse a la descripción del conjunto de microbios y sus actividades dentro de un ambiente. Sin embargo, el concepto y la importancia del microbioma se remonta a los años 1800s en Rusia por Sergei Winogradsky. Sergei realizó su primer investigación en microbioma sobre el crecimiento y metabolismo de *Beggiatoa* (bacteria filamentosa), en el Instituto Politécnico de Zúrich, posteriormente realizó el estudio de los microbios en la

nitrificación en el Instituto Imperial Estatal de Medicina Experimental de San Petersburgo, donde observó que las bacteria nitrificadoras que requieren oxígeno del suelo reducían los niveles de oxígeno a niveles requeridos para que bacterias fijadoras de nitrógeno pudieran crecer y fijar el nitrógeno, observando la interconexión existente entre los microorganismos (Goins, 2019).

Con las tecnologías recientes de la metagenómica, metatranscriptómica, metabolómica y metaproteómica; surgen herramientas para un estudio más completo y robusto sobre el microbioma para comprender sus interacciones y sus efectos sobre quien lo habita (Goins, 2019).

Estas investigaciones han sido de gran utilidad a nivel experimental, sin embargo, en la teoría han surgido diferentes hipótesis para poder explicar los eventos que ocurren entre las interacciones de la microbiota con el humano, describiéndose una relación simbiótica, dónde el sistema inmunológico se ve altamente ligado a la microbiota del huésped (Goins, 2019).

Hipótesis de la higiene

La hipótesis de la higiene descrita por Strachan en 1989 sugiere el desbalance en el sistema inmunológico debido a “una esterilización ambiental” en la cual el sistema inmunológico tiene menor exposición a antígenos, favoreciendo el desarrollo de condiciones inflamatorias crónicas. Investigadores observaron que las enfermedades atópicas eran menos frecuentes en familias con gran número de hijos, niños que iban a centros de cuidado en edades tempranas, y personas que crecieron en las zonas rurales. Esta hipótesis tomó fuerza al ver hacia atrás, debido a la aparición de la denominada epidemia del asma y alergia, donde los casos de estos padecimientos aumentaron posterior al declive de enfermedades infecciosas en países industrializados, como resultado del mejoramiento de la sanitización, accesos a agua limpia y la introducción de vacunas y fármacos entre los siglos XIX y XX. Sin embargo, quedaron las dudas acerca de la relación de estos eventos fue ocasionada por la casualidad, por factores epigénéticos o verdaderamente fue la “revolución sanitaria”, debido a que la diferencia en el tiempo excedía al menos una generación. Otro evento interesante fue el aumento de casos de atopia (hipersensibilidad ante alérgenos ambientales o alimentarios) con el declive de infecciones parasitarias como la helmintiasis (Sironi & Clerici: 2010) (Ege & Rompa; 2016). Al inicio se pensaba que una exposición reducida a antígenos estimulantes de los linfocitos

CD4⁺ Th1 iba a crear un nicho donde los linfocitos CD4⁺ Th2 se iban a expandir, sin embargo, esta idea perdió fuerza cuando se observó que citoquinas como IL-12 y IFN- γ (citoquinas Th1) estaban en altas concentraciones en condiciones de dermatitis atópica y asma, y que las condiciones atópicas no eran más frecuentes en anomalías genéticas asociadas con las citoquinas Th1. Con el tiempo, se avanzó con los estudios en la comprensión del comportamiento de los linfocitos CD4⁺ Th1/Th2, llevando a la explicación inmunológica, genética y bioquímica, dando el surgimiento al paradigma Th1/Th2: los linfocitos CD4⁺ Th1 se asociaron con la producción de citoquinas proinflamatorias, el desarrollo de condiciones autoinmunes mediadas por células y la respuesta inmune antiviral; y por otra parte, los linfocitos CD4⁺ Th2 como inductores de la producción de IgE y eosinofilia como marcadores de la atopia, definida como la sensibilización a sustancias no comúnmente inmunogénicas que resulta en enfermedades como las alergias (Sironi & Clerici, 2010) (Ege & Rompa, 2016).

Hipótesis de los “viejos amigos”

Posterior a la descripción de la hipótesis de la higiene se empezó a estudiar las subclases de linfocitos T, en especial los linfocitos T reguladores (Treg). Estas células tienen la función de modular la reactividad inmune y la inflamación, por lo tanto, la alteración de éstas puede llegar a desencadenar procesos autoinmunes. A partir de esto, se ha sugerido una nueva hipótesis en la cual algunos patógenos intestinales y algunos helmintos pueden modular la respuesta inmunológica, descrita como la hipótesis de los “viejos amigos”, ya que, éstos han estado presentes en la evolución histórica de los mamíferos interactuando con el sistema inmunológico que ha crecido acostumbrado a ellos. Otros autores la han descrito como la hipótesis de “pocas infecciones” o “desafío inmunológico reducido”, sin embargo, es menos conocida por estos nombres. Esta hipótesis señala que el sistema inmune está bien adaptado para tolerar los microorganismos que son ubicuos en el ambiente (“viejos amigos”), esto porque no son dañinos o porque la respuesta inmune puede generar más daños al huésped que al parásito. Estos microorganismos son importantes en la regulación inmune al mantener e inducir la tolerancia mediante el desarrollo de las subclases de células dendríticas, linfocitos B, linfocitos T y macrófagos. Por ejemplo, se ha visto que las células dendríticas son estimuladas por los antígenos de estos “viejos amigos” (en los receptores *toll-like*), resultando

en su madurez y desencadenando respuestas mediadas por linfocitos Treg hacia estos organismos, provocando una continua activación de los mecanismos regulatorios que modulan la homeostasis inmune. El exceso de limpieza en los países industrializados, donde estos “viejos amigos” se ven disminuidos, provoca menores estimulaciones de los linfocitos Treg y una homeostasis defectuosa de la respuesta inmune, que conduce a los desórdenes inmunológicos como el asma, las alergias, las enfermedades inflamatorias como la Esclerosis Múltiple, la Diabetes tipo 1 y la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Estos postulados se toman como una extensión de la hipótesis de la higiene, ya que, el descubrimiento de las subclases de linfocitos T (Treg, Th17, Th9 y Th22) llega a complementar el paradigma Th1/Th2. (Sironi & Clerici, 2010) (Ege & Rompa, 2016).

A finales de 1940, Haldane discutió el papel de los agentes infecciosos sobre la genética, siendo responsables del mantenimiento de alelos deletéreos, y por ende fenotipos en la población humana. Esta idea surgió de la observación de la prevalencia de talasemia en las regiones mediterráneas, donde sugirió una imposición de la presión selectiva por parte de los parásitos del género *Plasmodium*. Este fenómeno de imposición de la presión selectiva se describe como el proceso en el que los factores ambientales o no ambientales provocan que ciertos individuos de una población tengan más éxito reproductivo que otros, conduciendo a cambios graduales en la composición genética de la población en el tiempo. Esta hipótesis fue posteriormente confirmada, y se sabe que el plasmodio moldeó los genes humanos en la evolución. Esta idea crea la pregunta de cuántos de estos alelos deletéreos han sido modificados por patógenos y contribuyen a condiciones inflamatorias crónicas. Sin embargo, queda mucho por discutir acerca de estas hipótesis debido a la existencia de la presión selectiva de los microorganismos en los genes. ¿Por qué la hipótesis de la higiene no llega a describir la existencia de ciertos genes protectores para unas enfermedades autoinmunes, pero estos mismos genes muestran predisposición a otras de estas enfermedades? Autores partidarios de esta hipótesis señalan que el cambio o depleción en la composición y diversidad de la microbiota genera un cambio en el ambiente que favorece las enfermedades inflamatorias crónicas en personas genéticamente susceptibles (Sironi & Clerici, 2010) (Ege & Rompa, 2016).

Teoría de la disbiosis y la autoinmunidad

Esta teoría describe el papel crucial de los microorganismos a nivel intestinal en la salud humana, involucrándolos con el desarrollo y maduración de nuestro sistema inmune, en especial, a nivel intestinal. Al presentarse la disbiosis microbiana, se puede llegar a desencadenar enfermedades inflamatorias y autoinmunes locales o sistémicas. Los microorganismos llegan a interactuar con nosotros mediante los microARN del huésped (involucrados en la expresión génica postranscripcional) o a través de metabolitos microbianos que se ligan a receptores celulares como los TLR y GPCR (receptores acoplados a proteína G). Estas interacciones permiten la diferenciación de linfocitos, la producción de interleucinas y el control de “fugas” de moléculas inflamatorias desde el intestino hacia la circulación sanguínea. Dentro de los principales microorganismos que conforman la microbiota intestinal se encuentran *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacterias*, *Proteobacterias*, *Fusobacterias* y *Verrucomicrobia*, que han llegado a evolucionar junto el sistema inmune innato y adaptativo del ser humano, ayudando en la digestión, el desarrollo de tejido linfoide intestinal, la síntesis de vitaminas, la prevención de la colonización de patobiontes y la polarización de las respuestas inmunes específicas (Mousa et al., 2022) (Sai et al., 2024).

Los microorganismos intestinales, sus metabolitos o ambos, llegan a interactuar directamente con los Tejidos Linfoides Asociados al Intestino (GALT), como las placas de Peyer, ganglios linfáticos mesentéricos, y con los linfocitos intraepiteliales, la lámina propia y folículos linfoides aislados. Estas interacciones llevan a la diferenciación de células inmunitarias, generando el equilibrio entre linfocitos T auxiliares y linfocitos T reguladores, todo mediante el reconocimiento por los receptores tipo Toll. Además, están involucrados en el mantenimiento de la barrera mucosa, gracias a la generación de la formación de la barrera de mucina y de la síntesis de las uniones estrechas; y la modulación de los genes del huésped mediante los microARN. Esta relación entre el microARN y el microorganismo intestinal funciona como una simbiosis, en donde el microARN del huésped afecta la expresión génica microbiana y su colonización en la mucosa, y así controla la abundancia de la población microbiana. Por su parte, los microorganismos, sus metabolitos, o ambos, modulan los microARN que afectan los genes del huésped involucrados en la diferenciación de linfocitos T, la producción de interleucinas, el proceso de autofagia, la permeabilidad intestinal y la

proliferación de células epiteliales intestinales. A continuación, se muestran algunos ejemplos de estos microARN descritos (Mousa et al., 2022).

Cuadro I. Diversos miARN involucrados en la conformación de la microbiota y sus funciones en las enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

miR	Efecto
miR-150 miR-143	Reducción de la inflamación al ser regulado por <i>Lactobacillus salivarius</i> y <i>L. fermentum</i>
miR-21	Aumenta los niveles de la prostaglandina E2 e IL-10. Inhibe la respuesta de los linfocitos T antitumorales provocando la progresión del cáncer. Es modulado por <i>F. nucleatum</i> .
miR-let 7f	Supresión del sistema inmune mediante la disminución del factor de necrosis tumoral e IL-1 β . Modulado a la baja por <i>M. tuberculosis</i> .
miR-20 ^a , miR-20b, miR-21, miR-93, miR-106 ^a y miR-152	Disminución de la inflamación por la supresión de la diferenciación de Th17
miR-1, miR-27 ^a y b, miR-30c y miR-141	Aumento de la inflamación por la inducción de la diferenciación de Th17

miR-155	Mejora la función inmunogénica Th17 y suprime la Treg al estar sobreexpresado, regulado mediante los receptores tipo Toll (TLR)
miR-18 ^a y miR-4802	Interfiere en la autofagia y aumenta la resistencia a quimioterapéuticos. Regulado a la baja por <i>F. nucleatum</i> .
miR-20 ^a -5p	Mejora la expresión de factores de crecimiento involucrados en el cáncer colorrectal. Sobreexpresado por algunas cepas de <i>E. coli</i> .

(Mousa et al., 2022)

Las enfermedades autoinmunes son causadas, en término generales, por una falla en la tolerancia inmunológica, ocasionando reactividad inmune contra moléculas propias. Las investigaciones muestran que los posibles desencadenantes pueden ser factores hereditarios, ambientales, infecciones específicas y la microbiota intestinal. Las personas al estar expuestas a estrés, fármacos, estilos de vida, el envejecimiento y la dieta, pueden sufrir una disbiosis intestinal, llevando a inflamación y sensibilización del sistema inmune, causando o fomentando enfermedades autoinmunes, esto debido a desequilibrios en los linfocitos T auxiliares/ linfocitos T reguladores. Por ejemplo, metabolitos como los lipopolisacáridos al sensibilizar al sistema inmune provocan la producción de interleucinas proinflamatorias y la invasión microbiana junto a la irritación del revestimiento intestinal por la degradación de la mucina. Se ha observado que *Faecalibacterium prausnitzii* promueve la producción de IL-10 al inducir la diferenciación de Treg, por lo que previene la inflamación; por el contrario, *Fusobacterium nucleatum* suprime la autofagia mediante microARN e inhibe los linfocitos T citotóxicos provocando inflamación. Otra especie importante en el mantenimiento de la integridad de la barrera de la mucosa es *Akkermansia muciniphilia*, al generar la

sobreexpresión de proteínas de unión estrecha para mantener la impermeabilidad intestinal. En el Cuadro II se puede observar más microorganismos involucrados en la homeostasis inmune (Mousa et al., 2022) (Sai et al, 2024).

Cuadro II. Principales microorganismos intestinales involucrados en la inhibición o estimulación de enfermedades autoinmunes.

Microorganismos	Función en la modulación de la inflamación
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Inhibición de las histonas desacetilasas para silenciar la expresión del gen NF-kB generando la hiperacetilación de este gen. Actividad antiinflamatoria mediante la inducción de linfocitos Treg y producción de butirato.
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> <i>Roseburia</i>	Reducción de inflamación mediante la transformación de carbohidratos a butirato o su producción directa.
<i>Lactobacillus salivarius</i> y <i>L. fermentum</i>	Actividad antiinflamatoria por la producción de miR-150 y miR-143.
<i>F. nucleatum</i>	Inhibición de la respuesta antitumoral de los linfocitos T mediante la modulación del miR-21. Genera inflamación aumentando la expresión del gen NF-kB mediante miARN.
<i>M. tuberculosis</i>	Disminución de la producción del TNF e IL-1Beta al reducir el miR-let 7f en los macrófagos infectados.

<i>Cytophaga-flavobacter-bacteroides</i> (CFB)	Involucrado en la homeostasis inmunitaria de Th17/Treg. Induce la diferenciación a Th17, y en su ausencia induce a Treg en la lámina propia.
<i>Prevotella</i>	Involucrada en la inflamación intestinal y descomposición de la mucina.
<i>Bacterias filamentosas segmentadas</i>	Aumenta la producción de Th1 y Th17 al producir la proteína amiloide sérica A contribuyendo a enfermedades autoinmunes sistémicas.
<i>Enterococcus gallinarum</i>	Sobreproducción de anticuerpos autoinmunes, inflamación y mortalidad en ratones, esto al trasladarse del intestino al hígado.

(Mousa et al., 2022) (Sai et al, 2024)

Si bien la relación de la disbiosis microbiana ha sido relacionada con inflamación local y enfermedades autoinmunes a nivel intestinal, para las enfermedades autoinmunes sistémicas el vínculo no se ha estudiado a profundidad. Estudios sugieren interacciones de los microorganismos intestinales con la inmunidad innata y adaptativa, generando una respuesta inmune sistémica. Para generar tolerancia inmunológica a los microorganismos comensales, las células dendríticas presentan antígenos de estos microorganismos intestinales a las linfocitos T en los ganglios linfáticos pancreáticos (NGL); sin embargo, en algunas ocasiones los linfocitos T activadas por fragmentos de antígenos de estos microorganismos se propagan y generan una respuesta inmunitaria sistémica, o bien, algunos metabolitos microbianos se filtran por la barrera intestinal y llegan a otros tejidos y órganos. Por ejemplo, los ácidos

grasos de cadena corta (AGCC) al unirse a los GPCR (receptores acoplados a proteína G) de los neutrófilos, llegan a suprimirlos, mientras que los peptidoglicanos de estos microorganismos estimularán los neutrófilos a través del Nod1 (Mousa et al., 2022).

El microbiota intestinal llega a interactuar mediante sus moléculas como la flagelina, el ácido murámico, el peptidoglicano, los polisacáridos capsulares (PSA), lipopolisacáridos, y los espacios CpG no metilados del ADN bacteriano, uniéndose a una amplia gama de células inmunes innatas con receptores para ligandos de tipo bacteriano. Las células dendríticas participan en la respuesta innata junto con otras células presentadoras de antígenos como los macrófagos y las células linfoides innatas (ILC), neutrófilos, mastocitos intestinales y las células asesinas naturales o *Natural killer* (NK). Cuando existen variaciones pequeñas en la microbiota, las células presentadoras de antígenos son las encargadas de mantener la homeostasis inmune, conduciendo a un estado de anergia inflamatoria. Éstas son apoyadas por la mucosa en un intestino sano, resultando en inmunotolerancia. Mientras las condiciones sean estables, los ligandos de la microbiota, al unirse a sus respectivos receptores tipo Toll (TLR), llegarán a limitar la inflamación y autoinmunidad, reduciendo la cantidad de bacterias transportadas a los ganglios linfáticos mesentéricos por los fagocitos mononucleares. De igual manera, las células dendríticas esplénicas estimuladas generan linfocitos T tolerogénicos y las células dendríticas de las Placas de Peyer producirán una mayor cantidad de IL-10, manteniendo la tolerancia inmunológica en el intestino. (Sai et al., 2024) (Steinman, 2012).

Las ILC están muy influenciadas por la microbiota. Se ha observado que el paso de ILC3 a ILC1 se ve afectado por la ausencia de simbiosis, debido al requerimiento de las bacterias comensales para aumentar la concentración de ILC1; y en las ILC2, la producción de IL-25, importante en el fortalecimiento de la barrera intestinal, es controlada por la microbiota. Los neutrófilos, mediante los TLR, el inflammasoma y NOD1, detectan metabolitos de la microbiota para mejorar su respuesta contra los invasores. Respecto a los mastocitos, existe la hipótesis que los comensales inducen ligandos CXCR2 (quimiocina) en las células epiteliales intestinales para atraer a los mastocitos a esta región. Las células NK se ven estimuladas por *Lactobacillus plantarum* que promueve el aumento de la producción de IL-22 y miembros de la familia del receptor de citotoxicidad natural (Gury-BenAri et al., 2016) (Kunii et al., 2011) (Sai et al., 2024) (Ye et al., 2017).

Respecto a la inmunidad adaptativa, la teoría indica que la microbiota es capaz de inducir la diferenciación de los linfocitos T CD4+, en especial en linfocitos T reguladores y linfocitos T efectoras. Se describe que *Bacteroides fragilis* y grupo *Clostridium* estimulan la diferenciación y expansión de Treg en el intestino; por otra parte, el ATP microbiano y las bacterias adherentes al epitelio como las bacterias filamentosas segmentadas (SFB), estimulan a los linfocitos CD4+ Th17 intestinales y los linfocitos CD4+ Th2. Con respecto a la respuesta Th1, esta será estimulada principalmente por patógenos intracelulares como *Listeria monocytogenes* y *Toxoplasma gondii*. Así también, se nombra a *B. fragilis* como un microorganismo que ayuda a esta diferenciación a nivel sistémico, mediante el reconocimiento de su polisacárido (PSA). Los linfocitos CD4+ Th1 se encargarán con proteger contra la perfusión de microorganismos intracelulares, y los linfocitos CD4+ Th17 promoverán o atenuarán la inflamación. El desequilibrio entre Th1 y Th17 está dado por la producción alterada de ácidos grasos de cadena corta llevando a la autoinmunidad; siendo estos AGCC los metabolitos involucrados en la diferenciación de las células auxiliares. Para la generación de estas respuestas, los antígenos de la microbiota son transportados a través de las células microplegadas (células M), por pasajes de antígenos asociados a células caliciformes (GAP) o por las células dendríticas transepiteliales (CD). Los linfocitos T CD8+ se ven afectados por el butirato, un ácido graso de cadena corta producido por la microbiota, que al estimular su metabolismo celular mejora el potencial de memoria de los linfocitos TCD8+ activados y promueve la supervivencia a largo plazo de los linfocitos TCD8+ de memoria. Cabe recalcar que estas células influyen en los linfocitos B de la zona marginal, las células dendríticas plasmocitoides y los linfocitos T asesinos naturales. Los linfocitos B secretores de IgA en las placas de Peyer se encargarán de moldear a la microbiota intestinal mediante la secreción de estos anticuerpos. Los linfocitos B vírgenes maduros en el intestino, pueden encontrar antígenos en áreas extrafoliculares dentro de la lámina propia transformándose en células plasmocitoides secretoras de IgM, o bien, pueden migrar a las áreas foliculares de las placas de Peyer e interactuar con los linfocitos T CD4+. La presencia de linfocitos B reguladores (Bregs) en estas regiones anatómicas es importante para la reducción de la inflamación autoinmune al producir IL-10 (Bachem et al., 2019) (Botia-Sánchez et al., 2021) (Sai et al., 2024) (Zhao & Elson, 2018).

La teoría de la disbiosis y la autoinmunidad describe mecanismos por los cuales se llegan a desencadenar este tipo de enfermedades, entre ellos se mencionan el estrés, las infecciones virales, una dieta inadecuada y la predisposición genética. El estrés, el alcohol o una ictericia obstructiva puede afectar la permeabilidad intestinal, facilitando la traslocación de microorganismos desde el intestino hacia el resto del sistema, tal y como ocurre en los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas y en familiares de primer grado de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, en los cuales se encuentran altas concentraciones plasmáticas de lipopolisacárido bacteriano. Se ha propuesto la hipótesis, en pacientes con Artritis Reumatoide, donde *Prevotella copri* imitaría los autoantígenos de las membranas sinoviales (filamina A y N-acetilglucosamina-6-sulfatasa), lo que estimularía a los linfocitos T autorreactivos. Además, el patrón dietético donde se observa el consumo excesivo de sal, y deficiencias en vitaminas B5, D y B12, lleva a la alteración de metabolitos como los AGCC y el ácido láctico indol-3 por parte de las bacterias comensales (Miele et al., 2013) (Ogunrinde et al., 2019) (Sai et al., 2024) (Zhao et al., 2022)

Teoría del eje microbiota-intestino-cerebro y enfermedades neurológicas.

Se han descrito diversos ejes en los que participa la microbiota, como el eje intestino-hígado, intestino-corazón, y el de mayor estudio que ha sido el eje intestino-cerebro. En este último, las investigaciones se dirigen a comprender la afectación de la inmunidad innata y adaptativa cuando esta relación se ve alterada; se ha relacionado con condiciones como el autismo, la ansiedad, la depresión, la esquizofrenia, la Esclerosis Múltiple, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, entre otras. El comprender esta interacción ayuda a fortalecer el conocimiento sobre cómo la microbiota logra interactuar con el sistema inmunológico y su alcance a nivel fisiológico (O'Riordan et al., 2025)

La comunicación de la microbiota intestinal con el cerebro se realiza mediante diversos canales, en una comunicación bidireccional, lo que incluye conexiones neuronales directas mediante el nervio vago, el sistema nervioso entérico, las vías endocrinas, metabolitos neuroactivos, neurotransmisores, citoquinas, ácidos grasos de cadena corta y cierto tipo de aminoácidos, entre otras. A nivel endocrino se observa un gran papel de la microbiota, donde las bacterias producen neuroquímicos como la serotonina, el ácido γ -aminobutírico, las catecolaminas y derivados del indol, que llegan a afectar las respuestas inmunitarias del

huésped, la cognición y el estado de ánimo. Los productos del triptófano interactúan con el metabolismo: la generación de serotonina y quinurenina influye sobre la regulación inmunitaria, los sistemas serotoninérgicos gastrointestinales y la salud mental; los indoles llegan a afectar la integridad de la barrera intestinal, la inflamación y la salud metabólica. La histamina producida por las bacterias induce hiperalgesia visceral y las B-glucuronidasas afectan la inflamación, la enfermedad y desintoxicación. Estas últimas pueden ser provenientes tanto del huésped como de los microbios (Gheorghe et al., 2019) (O’Riordan et al., 2025)

La existencia de las células entero endocrinas permiten la comunicación entre el intestino y el cerebro, ya que, al detectar los metabolitos microbianos, como los ácidos grasos de cadena corta y los ácidos biliares secundarios, liberan hormonas como el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y el péptido YY (PYY), influyendo en la respuesta inmunitaria, la ingesta de los alimentos y la saciedad. Los ácidos biliares secundarios, como el ácido desoxicólico y las poliaminas del ácido litocólico, afectan la barrera epitelial facilitando la traslocación al torrente sanguíneo u otros órganos de componentes bacterianos como el peptidoglicano, lipopolisacárido y flagelina, ocasionando respuestas inmunitarias e inflamación sistémica. Algunos autores han clasificado los diversos metabolitos basados en su condición inflamatoria; se ha determinado que las poliaminas, derivados del indol, bacteriocinas, metabolitos bacterianos como los AGCC, y ciertas hormonas intestinales tienen un potencial antiinflamatorio; mientras que los ácidos biliares secundarios, el peptidoglicano, la flagelina, las B-glucuronidasas, lipopolisacáridos y la microbiota patógena, tiene el potencial proinflamatorio (O’Riordan et al., 2025) (Sharkey & Mawe, 2023)

La producción de ciertos metabolitos microbianos y la microbiota en sí, pueden aumentar o disminuir una respuesta inmunológica en nivel cerebral. La microbiota intestinal al alterar o regular las células inmunes, estas pueden infiltrarse al cerebro y desencadenar inflamación, provocando cambios en la función y estructura cerebral, cambios a nivel cognitivo, estado de ánimo y comportamiento; además, las citoquinas y quimiocinas influye sobre la neurogénesis, actividad neuronal y transmisión sináptica, esto al cruzar la barrera hematoencefálica. En modelos de ratones libres de gérmenes se ha observado que la microglía presenta defectos en maduración, morfología, número y función metabólica

derivados de la falta de exposición a la microbiota. Uno de los metabolitos producidos por la microbiota es el acetato (AGCC), el cual parece regular este proceso, por ejemplo, mediante el aumento en la acetilación de histonas, inhibición de la expresión de mediadores inflamatorios (IL-1 β), y la influencia en la vía de señalización del NF- κ B. Otro metabolito importante es el N6-carboximetilisina que induce disfunción mitocondrial en la microglía envejecida. La inflamación intestinal promovida por los neutrófilos se ha relacionado con el Trastorno del Espectro Autista (TEA), la enfermedad de Parkinson (EP) y la enfermedad de Alzheimer (EA). En el caso de EA, se ha sugerido que la inflamación intestinal aguda acelera la acumulación de los depósitos β -amiloide, debido a la extravasación de los neutrófilos, que bien se puede mitigar con su agotamiento (Donoso et al., 2023) (Erny et al., 2015) (Kaneko et al., 2023) (O'Riordan et al., 2025)

En la esclerosis múltiple (EM), una enfermedad neurológica autoinmune, y caracterizada por la destrucción de la mielina en el sistema nervioso central, se ha asociado con alteraciones en la microbiota correlacionado con una mayor actividad inflamatoria por parte de los monocitos. Se ha observado que al suministrar probióticos que contienen *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus* (géneros disminuidos en la microbiota de estos pacientes), éstos reducen la activación de los monocitos e inducen respuestas antiinflamatorias. Así también, el uso de otros productos probióticos ha tenido mejoras en la desmielinización e inducción de células dendríticas tolerogénicas en estos pacientes (Jangi et al., 2016) (O'Riordan et al., 2025)

Teoría del microbioma como órgano inmunomodulador

Se define el microbioma como el conjunto de microorganismos y sus metabolitos en un entorno específico en relación con el huésped. La teoría del microbioma como órgano inmunomodulador ha tomado los conocimientos que se han adquirido con los años de las teorías anteriormente descritas, dando un mejor panorama para comprender cómo, cuándo, dónde y por qué se dan estas interacciones. El condicionamiento del sistema inmunológico (promoción del desarrollo inmune, diversificación de la capacidad funcional, respuestas inflamatorias o tolerancia inmunológica) por parte del microbioma, se da por la naturaleza de los estímulos de entrada, momento de la exposición y la dosis, estímulos como los patrones moleculares extraños, antígenos y metabolitos, que son detectados por receptores acoplados a

proteína G (GPCR), receptores nucleares (NR) y otros receptores, generando una respuesta posterior y modulando las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. En modelos de ratones, se ha observado que el sistema inmune adaptativo es influenciado por los ácidos grasos de cadena corta (AGCC). En modelos de ratones, se ha observado que los AGCC como el butirato, inducen la diferenciación de los linfocitos T reguladores, cuando este metabolito es reconocido por los GPCR de los linfocitos T; los indoles promueven el desarrollo de linfocitos intraepiteliales cuando son reconocidos por los receptores de hidrocarburos arílicos (AhR). Contemplando el sistema inmune innato, los patrones moleculares conservados serán reconocidos por los Receptores de Reconocimiento de Patrones (PRR), que son conocidos por detectar los Patrones Asociados a Patógenos (PAMP), pero que tiene la capacidad de unirse a ligandos del microbioma. El sistema inmune adaptativo es modulado por el reconocimiento de antígenos y señales inmunomoduladores, por ejemplo, los linfocitos B reconocerán los antígenos de la microbiota, y los linfocitos T responderán a los fragmentos de antígenos presentados por el Complejo Mayor de Histocompatibilidad, CD1 y MR1. Esta interacción de los antígenos de la microbiota con los linfocitos T y B promueve la inmunidad homeostática al preservar la homeostasis tisular y reforzar la tolerancia; así como, mediante mimetismo molecular, estos antígenos pueden potenciar las respuestas de los linfocitos T, o bien, promover el mantenimiento del repertorio de linfocitos T por selección periférica. (Fischbach, 2018) (Graham & Xavier., 2023).

La comunicación entre la microbiota y el huésped es bidireccional, al observarse un intercambio de metabolitos, describiéndose como vías co-metabólicas. Esta interacción se ha descrito, por ejemplo, en la potenciación de los resultados de la inmunoterapia en el cáncer de mama y el adenocarcinoma ductal pancreático por parte del N-óxido de trimetilamina (TMAO) derivado de la microbiota; y en la inducción de linfocitos Treg por la colonización de microorganismos comensales productores de AGCC en modelos con ratones. Además, se ha observado que estos metabolitos del microbioma se redistribuyen en los tejidos del huésped a diferentes concentraciones, siendo capaces de modular la inmunidad y fisiología del huésped (Graham & Xavier., 2023) (Schlechte et al., 2022).

Los estudios sobre *Akkermansia muciniphila*, uno de los microorganismos más estudiados, ha permitido comprender el condicionamiento inmunitario de la microbiota. Estudios de asociación de la microbiota, en los cuales se identifican las asociaciones estadísticas entre la

composición de la microbiota y enfermedad o estado fisiológico, han involucrado a esta bacteria con autoinmunidad, enfermedades neurodegenerativas y metabólicas, e inmunoterapia en cáncer. En estudios con ratones se ha visto que *A. muciniphila* tiene el potencial de degradar la mucina en la barrera mucosa del huésped, promueve la inmunidad homeostática asociada a respuestas mediadas por IgG y la reactividad de linfocitos T hacia sus antígenos cuando hay una disrupción de la barrera. Así también, la diacilfosfatidiletanolamina (a15:0-i15:0 PE) de *A. muciniphila*, un lípido de membrana puede restablecer el umbral de activación y moderar las respuestas de TNF- α a ligandos de TLR y LPS, en células dendríticas humanas y en ratones (Bae et al., 2022) (Graham & Xavier, 2023).

La interacción del microbioma con el sistema inmune es uno de los puntos en los que se ha centrado la comprensión de su interacción con el huésped. El objetivo de entender esta relación ha llevado hasta la búsqueda en la comprensión de cómo el microbioma interfiere con la respuesta a medicamentos, vacunas e incluso tratamientos contra el cáncer, desde un punto de vista inmunológico. Desde esta perspectiva, y centrándose a nivel intestinal, las placas de Peyer son las zonas que más reciben señales por parte del microbioma, esto al permitir la selección clonal y maduración de linfocitos B en el centro germinal cuando no existe evidencia de infección o inmunización, ajustándose a la diversidad y presencia del microbioma. El microbioma intestinal también tiene el potencial de fomentar la producción de linfocitos T invariantes asociadas a mucosas (MALT) en el Tejido Linfoide Asociado a Mucosas (MALT), capaces de reconocer metabolitos microbianos presentados por el MHC (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) clase I (Constantinides et al., 2019) (Juarez et al., 2022) (Nowosad et al., 2020).

Los metabolitos derivados de la fibra dietética y la exposición a la microbiota durante el tiempo desde el nacimiento, tiene el potencial de regular las respuestas de las células linfoides e interfieren en la resistencia a inmunopatologías. El cuerpo en condiciones homeostáticas detecta lisados de la microbiota mediante el receptor TLR2, MyD88 y PI3K, llevando a la proliferación de los linfocitos B productoras de IL-10, inhibiendo así la activación de linfocitos T y liberación de citoquinas inflamatorias por parte de los macrófagos. Se ha observado que para inducir una respuesta Th17, es necesaria la adecuada adherencia de los microorganismos a la pared intestinal. Los microorganismos que presentaban una adherencia

defectuosa no tenían este potencial de inducción Th17. Además, investigaciones han demostrado que *Bifidobacterium*, presente en la microbiota comensal intestinal, puede favorecer la respuesta antitumoral a los inhibidores de punto de control anti-PD-L1, esto en modelos murinos; y a nivel humano, la microbiota tuvo implicancia en la modelación de la respuesta a la inmunoterapia contra la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1). Se ha relacionado la abundancia de la familia Ruminococcaceae con una mejor respuesta a la terapia anti-PD1; mientras que la baja cantidad de *Akkermansia muciniphila* debido al consumo de antibióticos se ha relacionado con una respuesta deficiente por parte de esta terapia. (Atarashi et al., 2015) (Mishima et al., 2019) (Routy et al., 2018) (Sivan et al., 2015)

FUNDAMENTOS DE LA MICROBIOTA Y SU COMUNICACIÓN CON EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

En los últimos años el estudio del microbiota ha tenido un gran auge para comprender, e incluso, dar una causa a diversas patologías que afectan al ser humano. Estos estudios poco a poco han ido describiendo la patogénesis de enfermedades autoinmunes, entre ellas, el Lupus

Eritematoso Sistémico, adquiriendo gran relevancia en el tiempo (Belkaid & Hand, 2014) (Silverman, Azzouz, & Alekseyenko, 2019).

Los seres vivos están expuestos a relaciones simbióticas con el ambiente y su entorno, y todos esos factores influyen en su desarrollo, siendo de gran importancia el papel de los microorganismos que los habitan, en especial la microbiota intestinal. La microbiota se define como el conjunto de microorganismos vivos presentes en un entorno definido; los fagos, los virus, los plásmidos, los priones, los viroides y el ADN libre, que no se consideran microorganismos vivos, no se incluyen en esta definición. El microbioma, por su parte, incluye esta comunidad de microorganismos y su función en el hábitat, incluyendo sus elementos estructurales, a saber, ácidos nucleicos, proteínas, lípidos y polisacáridos así también como sus metabolitos, entre los que se mencionan las moléculas de señalización, las toxinas y las moléculas orgánicas e inorgánicas. Por lo anterior, todos los elementos genéticos móviles (fagos, virus y ADN extracelular) sí se incluyen en este último término (Belkaid & Hand, 2014).

La disbiosis se define como la composición alterada de la microbiota dentro de 3 diferentes escenarios: la pérdida de organismos beneficiosos, el crecimiento excesivo de microorganismos patógenos y la pérdida general de la diversidad microbiana, los cuales pueden ocurrir simultáneamente. La disbiosis puede favorecer una regulación anormal a nivel metabólico e inmune, llegando a provocar el desarrollo de enfermedades autoinmunes o inflamatorias. Contemplando esto, se ha descrito que la microbiota intestinal está compuesta por alrededor de 100 trillones de bacterias las cuales secretan diversas sustancias que pueden funcionar como inmunomoduladores o activadores de la respuesta inmune repercutiendo en la salud de los humanos. Por esta razón, muchos investigadores han puesto sus esfuerzos en poder dilucidar las causas de enfermedades autoinmunes o incluso las consecuencias de la enfermedad en la microbiota intestinal (Belkaid & Hand, 2014) (Berg et al., 2020) (Silverman, Azzouz, & Alekseyenko; 2019).

El intestino humano es un gran hábitat para microorganismos que establecen una relación mutualista con el huésped. La microbiota contempla aproximadamente dos terceras partes de la comunidad microbiana del humano, teniendo efectos beneficiosos y adversos en la salud, ya que, es la principal interfaz del ambiente externo con el cuerpo. La composición de la microbiota se empieza a dar desde las primeras etapas, empezando en la infancia y conforme

se va avanzando en edad, se van viendo sus efectos en la salud y homeostasia inmunitaria en edad adulta. Las tres principales etapas por las que pasa la microbiota intestinal son: la fase de desarrollo que abarca de los 3 a los 4 meses, la fase tradicional que comprende de los 15 a 30 meses, y la fase estable que va de los 31 meses a los 46 meses. Por lo tanto, la lactancia materna es un factor fundamental en el desarrollo de la microbiota intestinal. Adicionalmente, esta microbiota está involucrada en actividades nutricionales, metabólicas, de desintoxicación y en la síntesis de vitaminas. Es importante aclarar que la microbiota intestinal contempla hongos, protozoos y bacterias, sin embargo, el nivel bacteriano es el más estudiado, categorizándolas en bacterias aerobias, anaerobias, anaerobias facultativas y anaerobias obligadas (Opazo et al., 2018) (Ranucci et al., 2017) (Xu et al., 2019).

La comunidad científica describe la microbiota intestinal como el “segundo genoma humano” debido a que codifica más de 100 veces que el genoma humano (3,3 millones de genes). En el intestino se alberga la mayor comunidad de microorganismos que habitan en el cuerpo humano, siendo este último mayor a 10^{14} microorganismos. Los componentes de la microbiota intestinal se pueden dividir en 4 dependiendo de la funciones que ejercen; en el primer componente están los microorganismos comensales “beneficiosos” que interactúan con los tejidos para mantener un ambiente saludable en el huésped; el otro grupo son los microorganismos “sensibles” los cuales se desequilibran en presencia de una enfermedad; los microorganismos patógenos que son los causantes de enfermedades; y por último se encuentran los microorganismos “terapéuticos” que tienen la función de corregir cualquier alteración. En general, se ha descrito que a lo largo del tracto gastrointestinal, existen composiciones características de la microbiota en personas sanas, por ejemplo, en la región superior se encuentran microorganismos como *Gemella*, *Veillonella*, *Neisseria*, *Fusobacterium*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Pseudomonas* y *Actinomyces*, y en la parte inferior se encuentran *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* y *Bacteroides*, sin embargo, estos nichos no son estáticos a lo largo del tracto gastrointestinal. Esta composición se ve influenciada por diversos factores generales como la edad, el sexo, la ubicación geográfica, y con mayor importancia el uso de antibióticos, prebióticos, probióticos y postbióticos. Existen otros factores que son más propios de la interacción microbiota-huésped tales como las fluctuaciones metabólicas que involucran la dieta y los comportamientos alimenticios, la inflamación, la movilidad intestinal ocasionada por el ritmo circadiano, el sistema nervioso

entérico y el eje intestino-cerebro, la integridad de la barrera intestinal que contempla las uniones de las células epiteliales, el glicocálix y la viscosidad de la mucosa, así como sustancias que directamente pueden afectar a la microbiota como los péptidos antimicrobianos (AMP), la IgA y los ácidos biliares, los cuales al ser secretados en el lumen intestinal por su efecto antimicrobicida alteran la microbiota pudiendo generar disbiosis (Graham & Xavier, 2023) (Xu et al., 2019) (Yacoub et al., 2018).

Los probióticos se describen como microbios vivos agregados a diferentes productos como alimentos, medicamentos y suplementos dietéticos en cantidades adecuadas para el beneficio de la salud. Las principales especies que se utilizan son *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y, en menor proporción, *Saccharomyces cerevisiae* y algunas especies de *Escherichia coli* y *Bacillus*. Los probióticos, a nivel inmunológico, pueden llegar a activar a los macrófagos locales y así aumentar la presentación antigénica a los linfocitos B, los cuales producirán inmunoglobulina secretora, tanto local como a nivel sistémico; pueden inducir una respuesta disminuida a los antígenos propios y llegan a modular los perfiles de citoquinas. Así también, se puede producir sustancias antimicrobianas, ácido láctico, bacteriocinas y peróxido de hidrógeno para moldear el ambiente microbiano en el intestino. Los prebióticos son polisacáridos y oligosacáridos no digeribles por enzimas humanas presentes en algunos alimentos, como por ejemplo galletas, cereales, chocolates y productos lácteos, entre otros. Estos azúcares tipo oligofruktosa, inulina, oligosacáridos de leche materna y lactulosa nutren a los microorganismos habitantes en el intestino, favoreciendo principalmente el crecimiento de bacterias beneficiosas y mejorando la salud del huésped. A nivel inmunológico, los prebióticos logran aumentar la inmunidad del huésped mediante la producción de IgA, la modulación de citoquinas; además, logran fomentar la producción de ácidos grasos de cadena corta, el metabolismo de las grasas y absorción de iones (Martínez et al., 2022) (O'Riordan et al., 2025) (WGO, 2011).

Existen otros compuestos como los postbióticos que son preparados de metabolitos que han sido producidos o secretados por un probiótico, o bien liberados después de la lisis bacteriana, se ha visto que influyen en la respuesta fisiológica del hospedero, ya sea a nivel inmunomodulador, inmunoestimulador, neuroregulador y antimicrobiano. Dentro de estas sustancias se nombran los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (butirato, acetato y el propionato, por ejemplo), proteínas funcionales como las enzimas, polisacáridos

extracelulares, vesículas extracelulares, paredes celulares bacterianas (LPS), y el ácido gamma aminobutírico (GABA), entre otros. Estas sustancias pueden llegar a activar los receptores tipo *Toll* y desencadenar una respuesta inmune, además tienen efectos antioxidantes, cardioprotectores y antiulcerosos. Estos productos no necesitan la colonización en el hospedero, así como lo requieren los probióticos. Además, existen otros compuestos que impactan a la microbiota intestinal como los alimentos fermentados, que son alimentos producidos por medio del crecimiento microbiano y conversiones enzimáticas de los componentes alimentarios; y los simbióticos, que son una mezcla de microorganismos vivos y sustratos (probióticos y prebióticos) que son utilizados selectivamente por la microbiota del huésped, dando un beneficio para su salud (Martínez et al., 2022) (O’Riordan et al., 2025) (WGO, 2011).

El uso de antibióticos en edades tempranas se ha asociado con diversas enfermedades mediadas por el sistema inmune como las alergias y las enfermedades inflamatorias intestinales. La alteración microbiana mediada por antibióticos de amplio espectro y el agotamiento de los AGCC provenientes de la microbiota, generan la hiperactivación de los macrófagos intestinales y la expansión de los linfocitos T auxiliares proinflamatorios, incrementando la susceptibilidad a infecciones y la inflamación en las vías respiratorias. Además, en ratones libres de gérmenes (*Germ free*, GF en inglés) o ratones expuestos a antibióticos se ha visto que las Treg ROR γ t⁺ están reducidas significativamente y promueven una respuesta tipo Th2 e inflamación tras la infección por helmintos. En humanos, las personas expuestas a antibióticos poseen un conteo bajo de anticuerpos contra la vacuna de influenza estacional y poseen un metaboloma alterado, así como marcadores inflamatorios aumentados (Zheng et al., 2020).

Estudios recientes han mostrado la conexión entre la inmunidad y la modulación de la microbiota mediada por la dieta. En modelos de ratones se han probado los efectos de las dietas del Oeste con un alto consumo de grasas saturadas que eleva el ácido taurocólico (ácido biliar secundario) y fomenta la expansión de *Bilophila wadsworthia*, implicada en la promoción de una respuesta Th1 y una susceptibilidad a sufrir colitis. Este tipo de dieta también ha mostrado sus efectos en la reducción de los niveles de butirato y ácido retinoico, afectando la homeostasis intestinal en las células dendríticas residentes y agravando la colitis en humanos y ratones. En humanos, se ha visto que un consumo a corto plazo de cereales

integrales disminuye los niveles séricos de IL-6 correlacionando con la presencia disminuida de la familia *Coriobacteriaceae* y abundancia de la familia *Dialister* en muestras fecales. (Zheng et al., 2020)

VARIABLES EN LA DIETA COMO LOS SON LA CANTIDAD Y EL CONTENIDO, ASÍ COMO LOS TIEMPOS DE COMIDA LLEGAN A AFECTAR LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA Y LA INMUNIDAD. EN RATONES SE HA OBSERVADO QUE EL AYUNO INTERMITENTE DISMINUYE LA SEVERIDAD DE LA ENCEFALOMIELITIS AUTOINMUNE; Y EN HUMANOS, SE VE LA REDUCCIÓN EN LA GRAVEDAD DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE, ESTO MEDIANTE LA REGULACIÓN EN LA PRODUCCIÓN DE IL-17 Y LINFOCITOS TREG POR PARTE DE LA MICROBIOTA. (Zheng et al., 2020)

ANTE LA ABUNDANCIA DE MODELOS EN RATONES PARA EL ESTUDIO DE LA MICROBIOTA, ES IMPORTANTE DESTACAR QUE LA MICROBIOTA DE ÉSTOS PUEDE SER MUY DIFERENTE RESPECTO AL DE LOS HUMANOS, SI SE COMPARAN LOS RATONES CRIADOS EN EL LABORATORIO CONTRA LOS RATONES SALVAJES. ESTOS ÚLTIMOS MUESTRAN MÁS RESISTENCIA A FACTORES AMBIENTALES Y ANTE INMUNOTERAPIA SE ASEMEJAN MÁS A LA MICROBIOTA DE LOS HUMANOS. POR ENDE, ES IMPORTANTE LOS ESTUDIOS DONDE LAS CONDICIONES AMBIENTALES SEAN MÁS SIMILARES A LAS EXPUESTAS A LOS HUMANOS, ASÍ OBTENIENDO UNA MEJOR COMPRESIÓN DEL PAPEL DE LA MICROBIOTA EN EL SISTEMA INMUNOLÓGICO. (Zheng et al., 2020)

ADICIONALMENTE, LAS INVESTIGACIONES DE LA MICROBIOTA NO SOLO HAN LLEGADO A EXPLICAR EL MECANISMO DE COMUNICACIÓN CON EL HUÉSPED, SINO QUE HA PERMITIDO EL DESARROLLO DE TERAPIA: EL TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL (FMT, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS) ES USADO COMO MÉTODO CONTRA LAS INFECCIONES POR *Clostridium difficile*, RESTABLECIENDO ASÍ LA MICROBIOTA NORMAL. ADemás, SE HA EMPEZADO A RECOMENDAR LOS “PROBIÓTICOS DE PRÓXIMA GENERACIÓN”, POR EJEMPLO, LOS BACTERIOFAGOS COMO TERAPIA PARA PROVOCAR EL AGOTAMIENTO SELECTIVO Y PRECISO DE CIERTOS PATOBIONTES. OTRO ENFOQUE UTILIZADO ES LA DIETA BASADA EN LA DISPONIBILIDAD DE NUTRIENTES, QUE PUEDE AYUDAR A LA MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA. ADICIONALMENTE, LOS METABOLITOS TIPO POSTBIÓTICO PRESENTES EN ALTAS CONCENTRACIONES A NIVEL INTESTINAL O SANGUÍNEO, PROVENIENTES DE LA MICROBIOTA, PUEDEN SER UNA OPORTUNIDAD DE TRATAMIENTO. (Zheng et al., 2020)

Comunicación de la microbiota con el sistema inmune

LA RELACIÓN ENTRE LA MICROBIOTA Y LA ENFERMEDAD INMUNOLÓGICA AUTOINMUNE ESTÁ EN PROCESO DE INVESTIGACIÓN, POR LO CUAL NO SE HAN ASENTADO CONCLUSIONES CONSOLIDADAS AL RESPECTO. LA MICROBIOTA, ASÍ COMO OTROS MICROORGANISMOS, PUEDEN SER RECONOCIDA POR LOS PRR (RECEPTORES

Relacionados a Patógenos, por sus siglas en inglés) durante la colonización, produciendo ligandos llamados Patrones Moleculares Asociados a Microbios (PAMP, por sus siglas en inglés). Los TLR y los NOD2 están involucrados en la defensa contra patógenos, la integridad del tejido y la regulación de la abundancia de microbios comensales. En el epitelio intestinal se puede encontrar una gran variedad de estos receptores, sin embargo, el de particular importancia es el TLR5 por estar involucrado en la conformación de la microbiota durante el periodo neonatal. (Zheng et al., 2020)

La comunicación de la microbiota con el sistema inmune en la mayoría de las ocasiones se da por la secreción de metabolitos. Estos metabolitos funcionan como inmunomoduladores o activadores de la respuesta inmune. En modelos murinos, se ha visto que la producción de butirato por parte de la microbiota puede provocar la diferenciación de monocito a macrófago mediante la inhibición de la histona deacetilasa 3 (HDAC3), incrementando la respuesta de defensa. Otras células afectadas por los metabolitos microbianos son las células linfoides innatas (ILCs) cuya proliferación y función se ve regulada por el sensor de metabolitos Ffar2 (en especial las ILC 3); estas células están especializadas en la secreción rápida de citoquinas y quimiocinas para combatir infecciones y reparar el tejido; también realizan la vigilancia inmunológica de la configuración microbiana para facilitar la resistencia a la colonización temprana a través de un regulador transcripcional. (Zheng et al., 2020)

Diversos investigadores han ido dilucidando estas relaciones donde describen la injerencia del receptor de hidrocarburo de arilo (factor de transcripción) que es activado por un ligando (compuestos dietéticos, metabolitos secundarios de microorganismos derivados del triptófano y contaminantes ambientales), que cumple la función de moderador de las interacciones huésped-microbiota, formando al sistema inmune e impactando al metabolismo, provocando la transcripción de interleucinas como IL-22 e IL-17, moduladores de la homeostasis intestinal. Recientemente se han descrito mecanismos donde la microbiota interacciona con el sistema inmune adaptativo. Por ejemplo, los linfocitos B están involucrados en la homeostasis intestinal produciendo anticuerpos IgA en respuesta a los comensales, que pueden ser producidas vía T-dependiente o T-independiente. La secreción de IgA contribuye a la diversidad y balance de la microbiota facilitando la expansión de linfocitos Treg Foxp3+, encargándose de la eliminación de patógenos, y promoviendo la simbiosis huésped-microbio, y favoreciendo la adherencia de bacterias beneficiosas. Estos

anticuerpos recubren preferentemente las bacterias del colon, por lo que previenen la alteración de la homeostasis entérica y la inflamación. En ausencia de linfocitos B o de IgA, los mecanismos de defensa del epitelio intestinal se regulan al alza por vías de respuesta inducibles por interferón, ocasionando cambios posteriores en la microbiota. (Xu et al., 2019) (Zhang et al., 2017) (Zheng et al., 2020).

Se describen otros mecanismos en la regulación de la inmunidad por parte de la microbiota mediante la secreción de diversos metabolitos. Estos mecanismos poseen efectos a larga distancia, siendo los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), ácidos biliares secundarios y metabolitos de triptófano los principales metabolitos involucrados. Los AGCC (acetato, butirato y propionato) provienen de la fermentación de la fibra dietética, y están involucrados en la reducción de la obesidad y la diabetes, la tolerancia inmunológica y el desarrollo del cerebro. Los ácidos biliares secundarios son producto del metabolismo de los ácidos biliares provenientes del hígado por parte de ciertas bacterias; éstos tienen su papel en la señalización endocrina que afecta la homeostasis metabólica y en el eje hígado-intestino. Las bacterias también pueden metabolizar el triptófano produciendo indol que pueden afectar la inflamación, esto debido por el efecto del indol sobre los receptores de hidrocarburos arílicos (AhR), aumentando la producción de IL-22 (citoquina antiinflamatoria) y promoviendo la respuesta antiinflamatoria. Además, fomenta la expresión de neurotransmisores, la función de barrera y la secreción de hormonas. (Belkaid & Hand, 2014) (Roager & Licht, 2018) (Zheng et al., 2020).

En el tracto gastrointestinal se han descrito diversos productos metabólicos de la microbiota intestinal. Los microorganismos presentes en este órgano pueden modular la función de los linfocitos T reguladores (Treg) mediante la producción de IL-10 y TGF-beta, siendo *Bacteroides fragilis* el principal productor. El *B. fragilis* al producir el Polisacárido A (PSA) genera la producción de IL-10 por parte de los linfocitos T intestinales, y limita la respuesta de los linfocitos CD4⁺ Th17 durante la inflamación intestinal, esto debido a que el PSA se une al receptor Toll-like 2 (TLR-2) de la superficie de los linfocitos y células dendríticas, lo que promueve la maduración de los linfocitos T CD4⁺ a linfocitos Treg, culminando en la producción de IL-10. Los AGCC producidos, en especial el butirato, inhiben la expresión del gen de las histonas desacetilasas (HDAC en inglés) lo que provoca el aumento en la función de los linfocitos Treg y macrófagos. Por lo tanto, la disbiosis generada por factores como

toxinas, dieta, drogas o patógenos puede llegar a ocasionar inflamación local o sistémica, y sumando la afectación de la barrera, puede permitir el desarrollo de enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas, la disfunción metabólica o el cáncer. (Belkaid & Hand, 2014) (Chang et al., 2014) (Roszyk & Puszczewicz, 2017) (Zhong et al., 2018).

La disbiosis intestinal llega a generar afectación en la expresión de los receptores tipo *Toll* (TLR) de las células presentadoras de antígenos (CPA) y contribuye en el desequilibrio Th17/Treg. La composición de la microbiota intestinal y sus metabolitos intervienen en la producción de anticuerpos, en el repertorio de linfocitos B, mantenimiento del equilibrio Th17/Treg, regulación de subpoblaciones de linfocitos Th17 y regulación de homeostasis en poblaciones de linfocitos T auxiliares. Los receptores de arilo también tienen un papel en el equilibrio Th17/Treg y la retención de linfocitos intraepiteliales intestinales en ratones (Steimle & Frick, 2016) (Xu et al., 2019) (Ye et al., 2017).

GENERALIDADES DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

La comprensión del rol de la microbiota en las enfermedades autoinmunes ha tomado mayor importancia en este siglo, siendo el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) una de las enfermedades estudiadas. En general, es una enfermedad causada por la pérdida de la tolerancia frente a los antígenos propios que lleva a que el sistema inmunitario adaptativo

responda contra ellos produciendo lesión celular y tisular. Esta patología es potencialmente fatal y crónica, afecta diversos órganos como los riñones, articulaciones, sistema nervioso central y la piel, siendo las mujeres en edad reproductiva y ciertos grupos raciales los más predispuestos. Estos pacientes pueden llegar a desarrollar el síndrome anti-fosfolípido por presencia de anticuerpos antifosfolípidos generados en el curso de la enfermedad que favorece eventos trombóticos y enfermedad cardiovascular. Se han descrito factores desencadenantes como la luz ultravioleta, la infección por virus de Epstein-Barr y factores hormonales (dehidroepiandrosterona, estrógeno, progesterona), resultando en desregulación de las células inmunes (macrófagos, linfocitos T y B) y producción de citoquinas. Entre los factores genéticos que se han relacionado con esta enfermedad se han encontrado defectos en los genes codificantes del C1q y C4 del sistema de complemento, del loci del interferón (IFN) y del factor regulador 5 (IRF5) (Kaul et al., 2016).

Epidemiología

El número de personas que padecen LES, la edad de inicio de síntomas y el riesgo de mortalidad varía entre los países, sin embargo, las mujeres son las más propensas a desarrollarlo, en una proporción 9:1 respecto a los hombres. La enfermedad es menos común en niños (antes de la pubertad), siendo su presencia mayor en adultos. En Estados Unidos la incidencia va de 2 a 7.6 por 100.000 y la prevalencia de 19 a 159 por 100.000; y en Europa se reporta una incidencia de 1 a 4.9 por 100.000 y una prevalencia de 28 a 97 por 100.000. A nivel étnico, las personas de origen africano y que han migrado a los Estados Unidos o Europa son las que presentan mayor prevalencia e incidencia; así también, estos grupos tienen más probabilidad de desarrollar la enfermedad en edades más tempranas y sufrir complicaciones renales. (Lastrup et al., 2009) (Rees et al., 2016) (Sexton et al., 2015) (Somers et al., 2014). La predominancia de LES en las mujeres no está totalmente comprendida, pero los autores lo relacionan con las hormonas femeninas. Se ha descrito que los estrógenos pueden modular la activación de los linfocitos, y se ha encontrado que estas pacientes poseen concentraciones altas de prolactina en suero, sin embargo, su papel en el LES no está claro. Adicionalmente se ha correlacionado que los hombres con síndrome de Klinefelter (genotipo 47XXY) tienen un riesgo de más de 14 veces de padecer LES, comparado con los hombres con LES que no

poseen el síndrome; por lo que se piensa en un papel efecto gen-dosis del cromosoma X en el desarrollo de la enfermedad. (Kaul et al., 2016) (Scofield et al., 2008).

Sintomatología y fisiopatología

La sintomatología de las personas con LES es muy variada llegando a generar incluso afectaciones irreversibles. Las más comúnmente descritas son complicaciones musculoesqueléticas y artritis en un 85%, complicaciones cutáneas y mucosas en un 70%, complicaciones neurológicas que abarcan dolor de cabeza, convulsiones y accidentes cerebrovasculares trombóticos; complicaciones gastrointestinales como úlceras orales, pancreatitis, hepatitis y ascitis; y complicaciones hematológicas, estas últimas con un 50% de ocurrencia. Así también, se describen complicaciones renales en un 30% (con 88% de sobrevivencia respecto al diagnóstico de nefritis lúpica); pericarditis, efusiones pleurales y fenómeno de Raynaud en porcentajes menores al 40%, pero que son igualmente de importancia por las repercusiones a largo plazo que pueden ocasionar, llevando al deterioro de la salud de estos pacientes. (Kaul et al., 2016).

Respecto a la fisiopatología se mencionan factores genéticos, de género y desencadenantes ambientales que producen una reacción autoinmune tanto innata como adaptativa dirigida contra las proteínas que se asocian con los ácidos nucleicos, e incluso, produciendo anticuerpos contra los ácidos nucleicos (anticuerpos antinucleares (ANAs)) en la mayoría de los casos positivos por LES, sin embargo, no todas las personas que los poseen necesariamente desarrollan la enfermedad. Estos pacientes producen anticuerpos más específicos del LES como anticuerpos anti-Smith (Sm) dirigidos al *spliceosoma*, anticuerpos anti-doble banda de ADN (dsADN), anticuerpos anti-Ro y anti-La (Crow et al., 2015) (Kaul et al., 2016).

La disfunción del sistema inmune en el LES se desencadena por diversos factores ambientales. En la activación del sistema inmune innato se incluyen los ácidos nucleicos que activan los sensores citoplasmáticos, las infecciones microbianas, los restos celulares apoptóticos o necróticos, donde estos desencadenantes llegan a ser reconocidos por los receptores *Toll-like* de las células dendríticas plasmocitoides. Así también, ciertos mecanismos de censado de ácidos nucleicos presentes en algunas células (como las células epiteliales) pueden estimular la liberación de Interferón tipo I (IFN-I), estimulando la

respuesta inmune. Las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) tienen su papel importante, al exponer antígenos propios en las matrices citrulinadas. Este IFN-I es el centro de la respuesta inmune en el LES, está encargado de la transcripción de diversos genes que codifican para proteínas que regulan la función inmune; el IFN-I se une a su receptor e induce señales intracelulares mediante JAK-STAT (T(Janus quinasa-tansductor de señal activador de la transcripción) (Kaul et al., 2016).

La activación de las células dendríticas presentadoras de antígenos (CDPA) mediante el IFN-I promueve la presentación de antígenos, incluidos los propios, a los linfocitos T, generando linfocitos T efectores que producirán diversas citoquinas y la expresión de moléculas de superficie para la amplificación de la respuesta inmune e inflamación. Por la presencia constante de cuerpos apoptóticos, los linfocitos B se diferenciarán y producirán autoanticuerpos contra los materiales contenidos en éstos, impulsadas por los linfocitos T (interacción CD40-CD40L). Estas interacciones son tan importantes como los efectos que generan el estimulador de linfocitos B, los ligandos de los TLR y el factor de necrosis tumoral (TNF) secretado por las CDPA. Las respuestas anérgicas en estos pacientes son defectuosas, por lo que las clonas autorreactivas de los linfocitos B y T no se pueden eliminar. Otro elemento importante es la generación de complejos inmunes que contienen ácidos nucleicos, proteínas de unión a ácidos nucleicos y autoanticuerpos, los cuales marcan el estado de inflamación y el daño orgánico llegando a perpetuarse este último cuando los complejos inmunes se depositan en los tejidos, produciendo una amplificación de la activación del sistema inmune mediante TLRs endosómicos, culminando con la producción de INF- α y mediadores proinflamatorios (Kaul et al., 2016).

Factores involucrados en la enfermedad

A nivel genético se han descrito más 100 asociaciones genéticas con el LES, donde las variantes en estos genes representan más elementos regulatorios que secuencias codificantes. Dentro de los genes involucrados en esta patología y responsables de más del 50% de los casos, se encuentran los que codifican por las proteínas de la vía del complemento (C2, C4 y C1q). Estas proteínas al ser las encargadas de limpiar los desechos celulares evitan su exposición al sistema inmune; sin embargo, al estar su codificación alterada por las mutaciones, se va a generar un respuesta contra los ácidos nucleicos de las células muertas,

produciendo anticuerpos anti-ADN de doble banda (anti-dsADN), anticuerpos con especificidad contra las proteínas asociadas a ARN y otros anticuerpos producidos vía linfocito B dependiente de linfocito T. Otros genes que se han relacionado con LES son los que codifican para nucleasas (como TREX1), los genes relacionados con la inducción de respuesta por parte del IFN tipo 1, y los genes asociados a proteínas involucradas en la señalización de citoquinas. Los haplotipos HLA-DR2 o HLA-DR3 son un marcador característico que se asocia con el desarrollo del LES (Crow et al., 2015) (James, 2014) (Kaul et al., 2016) (Namjou et al., 2011).

Otras asociaciones genéticas descritas relacionadas al LES son las siguientes: (Musa et al., 2022)

- PTPN22: proteína tirosina fosfatasa específica de linfoides
- PCR
- FCGR3A, FCGR3B - FcγRIIIA (V176), FcγRIIIB
- FCGR2A, FCGR2B - FcγRIIA (R131), FcγRIIB
- C1QB - Deficiencia de C1q
- STAT4 - Transductor de señal y activador de la transcripción 4
- CTLA4 - Proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4)
- Deficiencias de C2, C4A, C4B - C2, C4
- HLA-DRB1 - HLA-DRB1: Deficiencia de DR2/1501, DR3/0301C1q
- TNF - TNF-α (promotor, -308)
- MBL2 - Lectina de unión a manosa

Los factores ambientales y las infecciones son importantes desencadenantes del LES. La infección por el virus de Epstein-Barr se ha relacionado con su patogénesis dado que su replicación provoca la diferenciación de los linfocitos B que estimula la producción de anticuerpos. Estos anticuerpos dirigidos contra los antígenos del Epstein-Barr pueden tener reactividad cruzada contra el ADN de doble banda, lo cual establece la autoinmunidad relacionada con LES. La luz ultravioleta genera roturas en el ADN que alteran su expresión, produce fragmentos de ácidos nucleicos y ocasiona la muerte celular por necrosis o apoptosis. Los fármacos pueden ocasionar defectos en la metilación, por lo que pueden modificar la expresión de ciertos ligandos de los receptores *Toll-like* (TLR) llevando a una activación inmune. Otro factor bien conocido es el fumado de tabaco, este promueve un estímulo inflamatorio en las células epiteliales y en las células mononucleares en pulmón, provocando una modificación de proteínas o una inflamación inespecífica (Du et al., 2015) (Kaul et al., 2016).

Diagnóstico

El LES una enfermedad autoinmune heterogénea en donde las manifestaciones clínicas y la severidad varían en los distintos pacientes. Su diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, exámenes de laboratorio, pruebas funcionales y de imágenes (electrocardiograma o ecocardiograma para la detección de comorbilidades cardíacas). En la actualidad, el personal de salud utiliza el criterio de clasificación de LES del Colegio Americano de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), realizada en el 2019 (guía ACR/EULAR 2019). Estas instituciones realizaron una nueva guía para la clasificación del LES mediante un sistema de puntaje, que contemplan síntomas a nivel renal, neurológico, hematológico, manifestaciones en piel, presencia de autoanticuerpos como anti-dsDNA, anti-Sm, y niveles de complemento bajos, entre otros. Un parámetro incluido en esta guía actualizada es la presencia de anticuerpos anti-nucleares (ANAs) como criterio de entrada para la sospecha de LES (Aringer et al., 2020) (Arnold, 1987) (Hochberg, 1997) (Petri et al., 2012) (Urowitz et al., 2014).

En un artículo publicado por Aringer y colaboradores, resumen en un cuadro los cambios dados en los criterios diagnósticos desde 1982 y 1997 por el ACR, en el 2012 por las Clínicas Internacionales Colaboradoras para el Lupus Sistémico (SLICC por sus siglas en inglés), y en el 2019 por el EULAR/ACR aplicado en la actualidad, basado en el sistema de puntaje dependiendo de los hallazgos. A continuación, se presenta dicho cuadro:

Cuadro IV. Criterios de clasificación de Lupus Eritematoso Sistémico desde 1982.

ACR 1982/1997	SLICC 2012	EULAR/ACR 2019	Puntaje
		Mucocutáneo	
1. Erupción malar	1.LE cutáneo agudo o SCLE	LE cutáneo agudo	6
		SCLE	4
2. Erupción discoide	2.LE cutáneo crónico	LE discoide	4
3. Fotosensibilidad			
4. Úlceras bucales	3. Úlceras orales o úlceras nasales	Úlceras orales	2

	4. Alopecia no cicatricial	Alopecia no cicatricial	2
5. Artritis	5. Sinovitis	Participación conjunta	6
6. Serositis	6. Serositis	Serosa	
a) pleuritis	Pleuritis o pericarditis	Efusión	5
b) pericarditis		Pericarditis aguda	6
7. Trastorno renal	7. Renal	Renal	
a) Proteinuria persistente	Proteinuria o cilindros de glóbulos rojos	Proteinuria	4
b) Cilindros celulares			
	Histología compatible con nefritis lúpica	ISN/RPS II/V	8
		ISN/RPS III/IV	10
8. Trastorno neurológico	8. Neurológico	Neurosiquiátrico	
a) Convulsiones	Convulsiones	Convulsión	5
b) Psicosis	Psicosis	Psicosis	5
	Mononeuritis múltiple		
	Mielitis	Delirio	2
	Neuropatía periférica o craneal		
	Estado confusional agudo		
9. Trastorno hematológico		Hematológico	
a) Anemia hemolítica	9. Anemia hemolítica	Anemia hemolítica de Coombs+	4
b) Leucopenia			
c) Linfopenia	10. Leucopenia o linfopenia	Leucopenia	3
d) Trombocitopenia	11. Trombocitopenia	Trombocitopenia	4
10. Trastorno inmunológico			

a) Preparación de células LE		Anticuerpos específicos de LES	
b) Anti-ADN	12. Anti-dsADN	Anti-dsADN	6
c) Anti-SM	13. Anti-SM	Anti-SM	6
d) Serología de Sífilis falsamente positiva	14. Antifosfolípido	Antifosfolípido	2
e) Antifosfolípido			
	15. Complementos bajos	Complemento bajo	
	16. Prueba de Coombs sin anemia hemolítica	C3 o C4 bajo	3
		C3 y C4 bajo	4
11. ANA	17. ANA	ANA criterio de entrada	

Nota: modificado de Aringer y colaboradores del 2020.

SCLE: Lupus Eritematoso cutáneo subagudo. LE: Lupus Eritematoso.

Tratamiento

Las opciones de tratamiento para el LES son amplias, su uso depende de los síntomas y los daños crónicos que presentan los pacientes; van dirigidas contra las células inmunológicas, la inflamación sistémica, las vías de señalización coestimuladoras y las citoquinas. Los tratamientos descritos contemplan antipalúdicos; fármacos inmunosupresores como azatioprina, ciclofosfamida y metotrexato; y agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos. Un gran desafío que se presenta es el hecho que en pacientes con enfermedad activa refractaria las opciones no son tan eficaces. A pesar de que la investigación es continua y se describen nuevas terapias, muchas de éstas poseen efectos secundarios, entre las cuales se puede describir la toxicidad renal, úlceras orales, vómito y diarrea, entre otras. Adicionalmente, algunos datos revelan el verdadero costo que presentan estas terapias, donde solo los medicamentos rondan los 1.500 a 13.000 dólares en Estados Unidos, y los costos de atención anuales para un paciente leve es de 23.000 a 44.000 dólares, y un paciente de moderado a severo de 39.000 a 56.000 dólares en el mismo país; cifras que demuestran el alto

costo del tratamiento requerido para su atención; algunos de ellos no pueden acceder a estos medicamentos y a largo plazo llegan a desarrollar problemas de salud irreversibles. Los probióticos, prebióticos, terapias antimicrobianas o trasplantes fecales han atraído la atención como tratamientos complementarios en el manejo de la enfermedad. La investigación respecto a la microbiota intestinal podría dar opciones de tratamientos con menores efectos adversos y económicamente más accesibles, disminuyendo el costo de atención para el sistema de salud o los propios pacientes (Clarke et al., 2020) (Hammond et al., 2017) (Xu et al., 2019) (Yildirim & Diamond, 2011)

LA MICROBIOTA INTESTINAL Y EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

La microbiota intestinal está altamente implicada en las funciones del sistema inmunológico, llevando a su estudio en patologías más complejas como las enfermedades autoinmunes, por ejemplo, la Esclerosis Múltiple, Artritis Reumatoide, síndrome de Sjögren, y el Lupus Eritematoso Sistémico, entre otras.

En el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), se ha observado que estos pacientes tienen alteraciones tanto en la microbiota como en ciertos metabolitos; la disbiosis se caracteriza por cambios en la diversidad y las especies bacterianas, donde esta disbiosis podría contribuir con el desarrollo e incluso la progresión del LES. Esta enfermedad posee causas multifactoriales, como se han descrito previamente. La microbiota es una pieza más que se suma a esos factores de predisposición genéticos, inmunológicos (el papel de los linfocitos B al producir anticuerpos y la respuesta de los linfocitos T), hormonales (relacionado con el

aumento de los estrógenos), ambientales y fisiológicos (exposición al sol, fumado, estilo de vida sedentario, uso de drogas, infecciones por el virus Epstein Barr y la microbiota) (Vieira et al., 2021).

En el estudio de Vieira y colaboradores, los investigadores observaron que la presencia de bacterias proinflamatorias, de los géneros *Streptococcus* y *Megasphaera*, y la heterogeneidad de la microbiota intestinal, se correlacionaban positivamente con la presencia de LES activo, relacionado con resultados observados en otras investigaciones en las cuales se encontraron estos mismos hallazgos. Estos estudios muestran que este tipo de bacterias elevan el estado de inflamación sistémica al producir sustancias agregantes. Además, si bien la relación del número de especies no se vio alterada, se presenció una menor diversidad en la microbiota, en lo que respecta a uniformidad y riqueza microbiana. Por otro lado, se observó una disminución en la concentración de las bacterias antiinflamatorias, en especial las pertenecientes a los filos Tenericutes y Mollicutes, encargadas de la modulación del sistema inmunológico a través de la inducción de linfocitos Treg para la tolerancia de antígenos intestinales, y la producción de AGCC como el butirato para inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-12 y TNF- α . En los pacientes con remisión de LES, este estudio reafirmó el desbalance en la relación *Bacteroidetes/Firmicutes* descritos en otros estudios, bacterias que componen el 90% de la microbiota bacteriana intestinal, y que están implicadas en el metabolismo e inmunidad del huésped. Una de las funciones de *Firmicutes* es la absorción de ácidos grasos y energía de los carbohidratos, mientras que *Bacteroidetes* está encargado de la absorción de polisacáridos. A pesar de que hay estudios que sugieren que los pacientes con LES postratamiento poseen una microbiota similar a las personas sanas, se ha observado que la relación *Bacteroidetes/Firmicutes* sigue siendo 2.5 veces menor, demostrando asociación entre la disbiosis y el LES (Chen et al., 2020) (Li et al., 2019) (Vieira et al., 2021).

En el estudio de Wang et al. en China, contemplaron solo pacientes que cumplieran con el criterio de diagnóstico del ACR para el LES. Los pacientes fueron solo mujeres, siendo el grupo control los familiares de estas pacientes, indicando estadísticamente que el factor sexo no tiene injerencia en los resultados. Estos investigadores observaron primeramente que la diversidad alfa está disminuida en los pacientes con LES debido a un número bajo de OTU (unidad taxonómica operativa: grupos de microorganismo que presentan similitudes

genéticas), al observar el índice de riqueza Chao1 e índice de diversidad Shannon disminuidos, la heterogeneidad estaba aumentada y había mayor abundancia de bacterias pertenecientes al género *Streptococcus*, comparado a los controles sanos. Respecto a la diversidad beta, ésta mostró una mayor heterogeneidad para el grupo de LES. Los investigadores observaron una desproporción en la relación *Firmicutes/Bacteroidetes*, sin embargo, estos aclaran que no fue significativa como en otras investigaciones. Los Filos Acidobacteria, Gemmatimonadetes, Nitrospirae y Planctomycetes estaban en baja concentración en los pacientes con LES, estos naturalmente están en baja proporción en el intestino humano, además, los informes de su relación con las enfermedades humanas son menores. El estudio mostró un aumento de *Streptococcus*, *Veillonella*, *Clostridium XI* y *Rhotia* en pacientes con LES respecto a los controles, donde *Streptococcus* se presenta en concentración más alta en los pacientes con nefritis lúpica, además que su presencia se ha relacionado con la patogénesis del LES debido a que se ha observado el aumento de la respuesta inmune ante la presencia de este microorganismo. Estudios han mostrado que la presencia de *Streptococcus* con *Veillonella* inhiben la producción de IL-12p70 y aumenta las respuestas de IL-8, IL-6, IL-10 y TNF- α ; además, *Streptococcus* mediante mimetismo molecular, logra inducir activación inicial en los linfocitos B y linfocitos T CD4+, y los anticuerpos producidos pueden tener reacción cruzada con los tejidos del huésped, por ejemplo, los anticuerpos anti-dsADN en LES comparte un epítipo común con un polisacárido de *Streptococcus pneumoniae*. La traslocación de *Streptococcus* desde la cavidad oral al intestino y su aumento en el intestino humano es otro factor que fomentaría la patogénesis. Respecto a *Ruminococcus gnavus*, no se observó alguna expresión especial, sin embargo, en otros estudios muestran que este microorganismo está aumentado, o bien disminuido. Estas diferencias pueden existir por la diferencia de razas, regiones, actividad de enfermedad, entre otras. La importancia de *R. gnavus* radica en la correlación de la presencia de anticuerpos anti-RG con la enfermedad activa de LES, así como los lipoglicanos de su pared puede desencadenar una respuesta inmune en LES. Por último, se describió una OTU de *Clostridium XIVa* con una correlación negativa en el brote de LES, importante porque se ha observado que estos microorganismos promueven la acumulación de linfocitos Tregs, y los pacientes con LES tiene los niveles alterados de estas células (Atarashi et al., 2011) (Li et al., 2019) (Wang et al., 2022).

El estudio realizado en Japón por Tomofuji y colaboradores, utilizaron técnicas más avanzadas, como MWAS (estudio de asociación del metagenoma amplio) que permite detectar la composición genómica de la microbiota a nivel de especie, obteniendo mejores resultados que con el análisis del 16S rARN; y el GWAS (estudio de asociación del genoma ampliado), revelando la asociación entre la microbiota intestinal y el genoma del huésped, esto sumado a MWAS, que en conjunto se nombra la interacción MWAS-GWAS. Los investigadores realizaron comparaciones filogenéticas de casos controles para determinar los microbios asociados al LES, análisis de genes microbianos junto análisis de vías para encontrar diferencias funcionales del metagenoma entre los grupos, el análisis MWAS-GWAS para revelar la interacción microbiota-huésped, y un análisis integrativo mediante perfiles de metabolitos plasmáticos en un enfoque metabolómico. En los análisis resultantes determinaron que *Streptococcus anginosus* y *Streptococcus intermedius* estaban aumentados en el metagenoma de los pacientes con LES, 8 genes relacionados con *Streptococcus* estaban aumentados en el metagenoma del LES (incluido un gen relacionado con reacción redox), vías metabólicas como el metabolismo del azufre y ensamblaje de flagelos se aumentaron entre los genes diferencialmente abundantes, existía un vínculo del LES entre la vía biológica de la microbiota intestinal y el genoma del huésped (MWAS-GWAS). Además, observaron disbiosis, disminución de la diversidad alfa y cambios en la composición del microbioma intestinal en los pacientes con LES, y la acilcarnitina a nivel plasmático se asoció positivamente con la abundancia de *S. intermedius*. Los investigadores sugieren la posible asociación entre el eje orointestinal y la patología del LES debido a que *S. anginosus* y *S. intermedius* pertenecen la microbiota oral e intestinal, interacción que se ha relacionado con otras enfermedades; además, se ha descrito que *S. intermedius* puede producir y secretar una proteína de unión al ADN similar a histona, con el potencial de producir citoquinas proinflamatorias en una línea derivada de os macrófagos, sugiriendo que este microorganismo podría estar relacionado con el LES. En esta investigación no observaron un aumento de *Ruminococcus gnavus* con LES. Observaron genes de *Streptococcus* aumentados, como el gen de proteína similar a la glutaredoxina importante en la homeostasis redox, y consiguiente con vías biológicas alteradas como el metabolismo de azufre y el ensamblaje de flagelos, donde se ha descrito que el metabolismo del azufre alterado también se ha observado en otro metagenomas de enfermedades como la Artritis Reumatoide, y relacionado con el entorno

redox, por lo que los autores sugieren la asociación del entorno redox con la patología del LES. El aumento de la vía del ensamblaje flagelar sugiere la pérdida de la respuesta inmunológica, esto al ser el flagelo microbiano un estimulador de la respuesta inmune naturalmente y un indicador del aumento de la tasa de crecimiento de bacterias intestinales. A nivel del estudio integrativo MWAS-GWAS, pudieron demostrar que había una similitud a nivel de vía biológica entre el genoma del huésped y el metagenoma entre los pacientes con LES. La observación en la disminución de la diversidad alfa en estos pacientes también ha sido descrita en otras enfermedades autoinmunes como la Diabetes tipo 1 y la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. La diversidad de la microbiota intestinal es importante para mantener la homeostasis del sistema inmunitario, por lo que su disminución podría estar asociada con la activación anormal del sistema inmune en los pacientes con LES. El análisis de diversidad beta demostró que el LES afectó significativamente la composición de la microbiota general. Por último, la asociación entre la acilcarnitina y *Streptococcus intermedius* fue positiva (relación 18:1), siendo la acilcarnitina reportada como una inductora de la inflamación en macrófagos. Los autores consideran aspectos como que aspectos como diseño del estudio, muestreo, la geografía, uso de antibióticos, uso de tratamientos, estilo de vida y alimentación podrían influir entre investigaciones (Tomofuji et al., 2021).

El estudio realizado por He y colaboradores, estudiaron pacientes de la región de China donde encontraron diferencias en la metabolómica adicionalmente. A los pacientes les realizaron exámenes de sangre, autoanticuerpos, complemento sérico, inmunoglobulinas y química hepática. Los criterios de exclusión aplicados fueron: voluntarios con otras enfermedades autoinmunes, con tratamiento antiinflamatorio al menos 1 mes antes de las muestras, personas que recibieran probióticos o antibióticos en 1 mes, participantes con hábitos de fumado, ingesta de alcohol, ingesta de alimentos fermentados. A nivel de microorganismos, observaron la alteración en la diversidad beta, y una disminución en la diversidad alfa, confirmando la presencia de disbiosis como en otros estudios. Los investigadores encontraron al filo Proteobacteria enriquecido, en especial la familia Enterobacteriaceae, relacionado con la inflamación intestinal. La proporción *Firmicutes/Bacteroidetes* estaba aumentada, con la disminución de *Bacteroidetes*, importante por el papel de estos microorganismos en producir ácidos grasos de cadena corta a partir de la fermentación de

fibras. Esta disminución de *Bacteroidetes* junto al aumento de *Proteobacteria* podría contribuir con la patogénesis del LES (He et al., 2020).

A continuación, se presentan las principales investigaciones consultadas, junto sus conclusiones, relacionadas con la interacción de la microbiota intestinal en el Lupus Eritematoso Sistémico.

Cuadro III. Principales hallazgos de las investigaciones relacionadas con la interacción de la microbiota intestinal con el Lupus Eritematoso Sistémico.

Investigación	Asociación encontrada entre la microbiota intestinal y el LES
He et al., 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de disbiosis intestinal en modelos humanos y murinas, debido al aumento de bacterias perjudiciales y disminución de bacterias beneficiosas. • Promoción de la autoinmunidad por parte de la disbiosis debido a la traslocación bacteriana, intestino permeable y mimetismo molecular. • Desregulación inmune debido al desequilibrio Th17/Treg, aumento del INF-I, alteración de las citoquinas proinflamatorias. • Posibles estrategias terapéuticas potenciales: uso de probióticos, trasplante de microbiota fecal, moduladores dietéticos.
Wang et al., 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con LES presentaron menor diversidad α respecto a los controles sanos, reflejado en un menor número de OTUs, menor índice Chao1, menor índice de Shannon. • Razón <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> menor en pacientes con LES, aunque sin significancia estadística. • A nivel de Filos, Acidobacteria, Gemmatimonadetes, Planctomycetes se hallaron significativamente más bajos en LES respecto a los controles. • Respecto a géneros taxonómicos bacterianos, <i>Streptococcus</i>, <i>Veillonella</i>, <i>Clostridium XI</i> y <i>Rothia</i> se observaron incrementados en LES; por otra parte, <i>Turicibacter</i>, <i>Butyricoccus</i>, <i>Alloprevotella</i> se encontraron disminuidos en estos pacientes. • El género <i>Streptococcus</i> se observó aumentado en los pacientes con nefritis lúpica. • Se sugiere una interacción entre la dieta, microbiota y LES al mostrarse una correlación inversa entre una OTU de <i>Lactobacillus</i> con elementos dietéticos como la cantidad proteína, zinc, Vit B2.
Tomofuji et al.,	<ul style="list-style-type: none"> • La microbiota fecal presentó cambios en la composición y

2021	<p>diversidad bacteriana, siendo variaciones temporales.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se observó brotes transitorios de especies patógenas como <i>Ruminococcus gnavus</i> (RG), presentándose aproximadamente en la mitad de los pacientes con nefritis lúpica. • Algunas cepas de RG son más capaces de proliferar durante los brotes.
Vieira et al., 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Se documentó la frecuencia de la disbiosis intestinal en el LES activo, reflejada en menor diversidad y cambios en las comunidades bacterianas. • Disminución en la razón <i>Firmicutes</i> / <i>Bacteroidetes</i> en pacientes con LES. • Géneros frecuentemente alterados en el LES activo como <i>Ruminococcus</i> (especialmente <i>R. gnavus</i>) y <i>Streptococcus</i>. • Se alude a la alteración de la permeabilidad intestinal como un fenómeno presente en estos pacientes, junto con la posibilidad de que las bacterias y sus productos exacerben la enfermedad al atravesar la barrera intestinal.

Los estudios anteriores muestran la presencia de disbiosis intestinal en los pacientes con LES caracterizada por una menor diversidad, aumento de las bacterias con potencial proinflamatorio y una disminución de las bacterias beneficiosas (productoras de SCFAs), teniendo un potencial impacto en la actividad de la enfermedad, función metabólica y respuesta inmunitaria. La integridad de la barrera intestinal podría perjudicarse al permanecer esta disbiosis, ocasionando la traslocación de productos microbianos a nivel sistémico, estimulando las células presentadoras de antígenos y la producción de citoquinas, y favoreciendo la activación del sistema inmunológico. Por consiguiente, la pérdida de productos microbianos beneficiosos, como los AGCC, puede llegar a debilitar los procesos de tolerancia inmunológica, por ejemplo, la regulación de los linfocitos Treg y la modulación de las citoquinas antiinflamatorias. Además, la microbiota tiene influencia sobre el metabolismo, en especial sobre los lípidos y ácidos biliares; en este punto, se plantea la posibilidad en la afectación del metabolismo del huésped, llegando a afectar en el ámbito de la autoinmunidad y la inflamación persistente. Otro punto a destacar es la concordancia en estos estudios del papel prometedor de las intervenciones que modulan la microbiota como es el uso de prebióticos, probióticos, el trasplante fecal, la modificación de la dieta y los moduladores de los metabolitos microbianos; sin embargo, deben ser más estudiados en

pacientes con LES. Estos hallazgos observados generan un modelo de cómo la microbiota llega a influir sobre el LES, sin embargo, éstos aún no son concluyentes.

Estas investigaciones poseen puntos de mejoras y limitaciones. La mayoría son estudios transversales, por ende, no es posible determinar la causalidad de la disbiosis sobre la patogénesis del LES o su reactivación, la cual podría ser causada por el estado inflamatorio, cambios metabólicos del huésped o tratamientos; en este caso se recomendaría realizar estudios longitudinales y así evaluar la evolución de la microbiota en brotes comparado con las remisiones, y dilucidar cómo las intervenciones (dieta, probióticos o tratamientos) influyen en la dinámica microbiota-huésped.. La comparación entre estudios resulta compleja, ya que existe una heterogeneidad metodológica que abarca diferencias poblacionales (etnia, dieta, geografía), técnicas de secuenciación (determinación del ARN 16S contra la metagenómica), y el control de variables como la medicación, el uso de antibióticos, la dieta y las comorbilidades adyacentes. El tamaño muestral resulta ser pequeño, por lo que no se puede generalizar. Se debe fomentar más el estudio sobre el impacto real de la microbiota sobre las funciones metabólicas e inmunomoduladoras, como las rutas enzimáticas, la competencia microbiana y la identificación de los genes involucrados en las vías metabólicas, más allá de sólo la identificación de los microorganismos alterados. Por último, si bien las investigaciones en animales han arrojado resultados prometedores, se debe incrementar los estudios en humanos, así obteniendo resultados y modelos que contemplan las variables entre las personas, y siendo más cercanos a la condición humana.

Mecanismos potenciales de disbiosis en el LES

Dentro de los estudios realizados en pacientes con LES, se ha demostrado que la abundancia de *Ruminococcus gnavus* aumentó en 5 veces su proporción en 61 pacientes con LES, en comparación con los controles sanos. Se ha asociado la actividad de la enfermedad y los anticuerpos anti- *R.gnavus* con la puntuación SLEDAI y niveles anti-dsADN, correlacionándose positivamente. Además, se ha observado la disminución de la proporción F/B (*Firmicutes/Bacteroidetes*), su riqueza y diversidad, aunado a la posible afectación de la barrera intestinal, potenciando así las posibilidad de traslocación de los microorganismos. A continuación, se enumeran los posibles mecanismos relacionados de la microbiota en la disbiosis presentada en el LES: (Azzouz et al., 2019) (Pan et al., 2021)

- Barrera intestinal deteriorada e intestino permeable, permitiendo la filtración de microorganismos del lumen y la traslocación a otros órganos.
- Formación de autoanticuerpos que se depositan en los riñones, llevando a la nefritis lúpica, que son producidos a partir del mimetismo molecular ocasionado por la microbiota intestinal y la proteína Curli de las bacterias (proteína bacteriana tipo amiloide, importante en la formación de biopelículas y en la adhesión de bacterias a superficies). El antígeno “Curli-ADN” puede activar las células dendríticas, secretando IFN-I.
- Respecto a *Ruminococcus gnavus*, éste posee un superantígeno que es capaz de estimular la producción de anticuerpos IgA por parte de los linfocitos B; además, éste puede encapsularse para facilitar la colonización intestinal, y tiene la capacidad de producir un polisacárido inflamatorio que promueve en las células dendríticas la secreción de TNF- α . *R. gnavus* también tiene el potencial de alterar la barrera intestinal aumentando los niveles de calprotectina en heces y LPS en suero, y la exposición del antígeno comensal y por mimetismo molecular, se producen autoanticuerpos anti-dsADN, lo cual complica la nefritis lúpica.
- Se ha reportado que el estradiol puede fomentar la colonización de patógenos, como los pertenecientes a la familia Lachnospiraceae, la producción de autoanticuerpos IgG y la respuesta a IFN-I.
- Algunas investigaciones han demostrado que los miARN derivados de las vesículas extracelulares en los trasplantes de microbiota fecal, la terapia con células madre mesenquimales o la dieta pueden mejorar la función de la barrera intestinal y el equilibrio de la microbiota intestinal.

Mecanismos de impacto de la microbiota en el LES

Diversas investigaciones se han enfocado en el entendimiento de la comunicación y afectación de la microbiota en el Lupus Eritematoso Sistémico. Estos estudios se han realizado en mayor parte en modelos murinos, sin embargo, la existencia de modelos humanos también está presente, aunque en menor número. Investigadores han podido demostrar que las bacterias probióticas como *Lactobacillus rhamnosus* y *Lactobacillus delbrueckii* llegan a regular a la baja algunos microARNs como miR-155 y miR181a en los

pacientes con LES, relacionados positivamente con el SLEDAI y la afectación renal. En biopsias hepáticas de pacientes que padecieron LES se ha encontrado la bacteria *Enterococcus gallinarum*, la cual logra translocarse y desencadenar un proceso de autoinmunidad innata al fomentar la producción de IFN- α por parte de las células dendríticas plasmocitoides y la expansión de linfocitos T CD4⁺ Th17 mediante la activación de la vía AhR (receptor de hidrocarburos arílicos). El proceso de traslocación suele estar relacionado con la presencia de un intestino permeable, donde los microorganismos migran a otros sitios anatómicos con facilidad debido al debilitamiento de las uniones estrechas en el intestino (Manfredo et al., 2018) (Vahidi et al., 2018) (Zhang et al., 2021).

El mimetismo molecular es otro proceso relacionado a esta interacción. Los anticuerpos contra la proteína Ro60/SSA/TROVE2 presentes en pacientes con LES ha sido una diana de estudio. Esta proteína es una proteína de unión a ARN conservada evolutivamente y presente en la mayoría de las células animales, así como en las bacterias que residen en diversos sitios anatómicos del ser humano. Los anticuerpos contra esta proteína están presentes en el 50% de pacientes con LES. Se ha propuesto que posterior a la infección por el virus de Epstein-Bar (VEB), el desarrollo progresivo de los anticuerpos anti-Ro60 en pacientes con LES es debido a una reactividad cruzada con el antígeno nuclear 1 del VEB (EBNA-1). Esta reactividad cruzada con Ro60 también ha sido observada en linfocitos T CD4⁺ de memoria en pacientes con LES. Otros péptidos descritos son el “YLYDGRIFI” de *Odoribacter splanchnicus* y “DGQFCM” de *Akkermansia muciniphila*, siendo “YLYDGRIFI” involucrado en el aumento de la expresión de IFN- γ e IL-17A en células mononucleares de sangre periférica provenientes de pacientes LES con anticuerpos anti-Sm positivo. El “DGQFCM” es capaz de imitar la porción “DGQFCH” del Fas y se une a la IgG producida por los linfocitos B de memoria de pacientes con LES (Chen et al., 2021) (Zhang et al., 2021).

Los pacientes con LES poseen alteraciones metabólicas que han sido vinculadas con la microbiota. Estos pacientes son más propensos a presentar trastornos en el perfil lipídico tanto en suero como en heces. Diversos ácidos biliares funcionan como moléculas de señalización que ejercen funciones a través del receptor de vitamina D y receptor farnesoide (X), entre éstos, el ácido desoxicólico, el ácido isohiodesoxicólico y el ácido araquidónico, han sido correlacionados con la puntuación SLEDAI, así como ácidos biliares primarios (ácido cólico, ácido glicólico, ácido taurocólico y ácido glicoquenosodesoxicólico) que se han

encontrado en las heces de estos pacientes y mostraron ser un buen parámetro de puntuación en el SLEDAI. Se ha reportado que el receptor de farnesoide X (implicado en el metabolismo de los ácidos biliares, lípidos y glucosa) está regulado a la baja en los pacientes con LES (De Boer et al., 2018) (He et al., 2020) (Zhang et al., 2021).

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) también se han visto alterados en los pacientes con LES. Algunos investigadores reportaron altos niveles de 2-hidroxiacetato y glutamato, y bajos niveles de citrato, glicerol, ácido linoleico y propilparabeno en el suero de los pacientes con la enfermedad activa, siendo el 2-hidroxiacetato sérico el que presentó mayor significancia en comparación con los individuos sanos y con enfermedad inactiva. La presencia de 2-hidroxiacetato en orina ha sido relacionado con *Faecalibacterium prausnitzii*. El aumento de este ácido graso de cadena corta puede reflejar una alteración del metabolismo microbiano intestinal y una mayor permeabilidad intestinal (Yan et al., 2016) (Zhang et al., 2021).

Respecto a los aminoácidos, el triptófano es uno de los aminoácidos esenciales, no siendo sintetizado naturalmente por el humano. En pacientes con LES se ha observado la sobreactivación de la vía de la quinurenina, generando una menor concentración del triptófano y mayor concentración de quinurenina y sus metabolitos, como el indol, en el suero de los pacientes. La degradación del triptófano por la vía de la quinurenina produce derivados del indol que pueden ser neurotóxicos e incluso proinflamatorios, relacionado con la disfunción de los linfocitos T en pacientes con LES. La afectación en el equilibrio de estos compuestos neurotóxicos y neuroprotectores, que son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y afectar el cerebro, derivan en los síntomas neuropsiquiátricos observados en los pacientes con LES. Esta observación, sumada a la alteración de la microbiota intestinal observada en los pacientes con LES, en especial las especies encargadas de metabolizar este aminoácido, podría estar implicado con la respuesta inmunitaria en el LES (Huang et al., 2025) (Zhang et al., 2021).

En un estudio realizado en China por Yan y colaboradores, estos evaluaron a 80 pacientes con LES contra 57 controles sanos a nivel de metabolómica. Las muestras de suero recolectadas fueron tomadas posterior al ayuno nocturno para minimizar la influencia de la dieta. Los análisis incluyeron pruebas de sangre y orina de rutina, química e inmunología en suero (complemento C3 y C4). Los investigadores encontraron diferencias entre metabolitos

endógenos pertenecientes a aminoácidos, metabolitos pertenecientes al metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA en inglés), metabolismo de lípidos, pertenecientes al estrés oxidativo, carbohidratos y carbohidratos conjugados, y derivados del metabolismo de la microbiota intestinal. Este estudio refleja resultados de previos en el cual se demuestra que los pacientes con LES poseen alteraciones en aminoácidos, así como en el glutamato, glicerol y tirosina. En especial la biosíntesis de proteínas y el reemplazo de aminoácidos son las vías más afectadas en pacientes con LES. El estudio muestra el potencial que tienen los metabolitos pertenecientes al estrés oxidativo, metabolismo de energía y metabolismo de lípidos, como biomarcadores de diagnóstico del LES (Yan et al., 2016).

Propiamente comentando los metabolitos, se encontró que los pacientes con LES tienen bajos niveles de fumarato comparado a los controles, y los pacientes con LES inactivo poseen niveles de citrato bajos comparado a los pacientes con LES activo. Estos metabolitos están implicados en el ciclo de ácido tricarboxílico, importante para la producción de energía celular; por lo que el hallazgo sugiere que el LES induce la disfunción del metabolismo energético y el grado de disfunción se puede relacionar con la actividad de la enfermedad. Además, observaron niveles de glucosa menores en los pacientes con LES comparado a los controles, posiblemente relacionado con la regulación al alza de la vía de las pentosas-fosfato, requiriendo mayor utilización de la glucosa. Los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) y sus metabolitos presentaron concentraciones disminuidas en los pacientes con LES, indicando un incremento de la producción de energía, síntesis proteica o disminución de la degradación proteica, o ambas. Los BCAAs, como la valina, leucina e isoleucina, son utilizados como sustrato de energía y gluconeogénesis, así como regulador de proteína muscular. Algunos metabolitos descritos del metabolismo de BCAAs son los 2-hidroisovalerato, 2-keto-3-metilvalerato y 2-ketoisocaproato (Yan et al., 2016).

Se observó que los pacientes con LES se caracterizan por tener un elevado estrés oxidativo y una excesiva capacidad de oxidación que se relacionan con la disfunción del sistema inmunológico, la producción de autoanticuerpos y las complicaciones cardiovasculares. Los investigadores encontraron concentraciones bajas de piroglutamato y valores altos de glutamato y cistina en pacientes con LES respecto a los controles; estos aminoácidos forman parte de la síntesis de glutatión, el mayor antioxidante intracelular. Estos hallazgos corroboran la insuficiencia del glutatión, así como la enzima glutamato cisteína ligasa,

importante para su síntesis. Además, demostraron cambios significativos en las concentraciones de aminomalonato y treonato, con una función importante en el daño y estrés oxidativo (Yan et al., 2016).

Otros aminoácidos que presentan desbalances en los pacientes con LES son el triptófano y la glutamina. Los bajos niveles de triptófano están relacionados con el mal funcionamiento de los linfocitos T y afectación en la tolerancia inmunológica; su concentración se ve alterada debido a la activación por parte de las citoquinas producidas durante la respuesta inmune, que actuarán en la indoleamina 2,3-dioxygenasa. El consumo celular de la glutamina, glicina, serina, treonina, metionina, entre otros, aumenta debido al estado inflamatorio; lo anterior muestra la degradación proteica elevada que se requiere para mantener las funciones en la progresión del ciclo celular, la inflamación y la autoinmunidad. El metabolismo de los ácidos grasos es otra vía que se muestra alterada en el Lupus Eritematoso Sistémico: compuestos como el glicerol, ácido oleico y ácido araquidónico se encuentran en concentraciones bajas y la 1-monopalmitina en concentraciones altas comparado con los controles sanos (Yan et al., 2016).

Un metabolito que presentó niveles significativamente altos en pacientes con LES activo comparado con los pacientes con LES inactivo y controles sanos fue el 2-hidroxisobutirato. Este hallazgo refleja un papel importante del metabolismo de la microbiota intestinal que puede estar asociado a la morbilidad del LES activo, esto debido a que el 2-hidroxisobutirato es un producto de la degradación de la valina por parte de los microorganismos intestinales. Este estudio resalta que los individuos estudiados estaban bajo diversos esquemas de tratamiento, diferentes medicamentos y dosis, por lo que los potenciales biomarcadores podrían estar influenciados no solamente por la enfermedad, sino también por el tratamiento. Se ha descrito que los glucocorticoides (fármaco muy utilizado en el tratamiento del LES) pueden alterar ciertas vías metabólicas como la glucosa, lípidos y proteínas (Yan et al., 2016).

Cuadro V. Metabolitos endógenos en concentraciones alteradas en pacientes con LES respecto al grupo control sano y potenciales biomarcadores en manifestaciones orgánicas (Yan et al., 2016).

Clase	Metabolitos
Aminoácidos	Triptófano (H), Alanina (P, H), Prolina

	(H), Glicina (H), Serina (H), Treonina (H), Aspartato, Metionina, Glutamina, Asparagina (H), Lisina (H), Histidina (H) y Tirosina (H)
Metabolismo de BCAAs	Valina, Leucina (H), Isoleucina, 2-Hdroxisoalerato (AE), 2-Keto-3-metilvalerato, 2-Ketoisocaproato (P)
Ciclo ácido tricarboxílico	Fumarato
Carbohidratos y conjugados	Fructosa (P), Manosa (P), Glucosa, Beta-D-Metilglucopiranosido
Estrés oxidativo	Cistina, Glutamato (P, M, H), Piroglutamarato (H), Aminomalonato, Treonato, Alfa-tocoferol (P, H)
Metabolismo derivado de la microbiota intestinal	2-Hidroxisobutirato
Lípidos	Glicerol, Ácido oleico (R), Ácido araquidónico, 1-Monopalmitina (M, H), 1-Monolinoleína, 1-Monooleína

P: Piel; R: Renal; AE: articulaciones y esqueleto; M: Mucosa; H: Hematológica

En un estudio realizado por He y sus colaboradores se identificaron los microorganismos alterados en la microbiota intestinal, encontrando un perfil metabólico en donde el metabolismo de los lípidos fue el más afectado en los pacientes con LES. Los investigadores clasificaron los metabolitos primeramente por aminoácidos, péptidos, lípidos, carbohidratos, nucleótidos y otros, siendo identificados mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas, siendo, tanto en suero y en heces, los lípidos identificados en mayor proporción como los más afectados. En el suero se encontró un mayor porcentaje de metabolitos alterados, principalmente pertenecientes a los lípidos. En heces se encontró una

mayor proporción de carbohidratos, aminoácidos y péptidos en pacientes con LES, posiblemente por un efecto bacteriano en la fermentación proteolítica. (He et al., 2020).

A nivel de suero, encontraron que el pentanoato, un ácido graso de cadena corta con la habilidad para inhibir la autoinmunidad se encontró disminuido en los pacientes con LES. Así también, el ácido láctico, succinato e hipurato estaban disminuidos, los cuales son productos de la fermentación de carbohidratos por parte de los microorganismos intestinales. Por otra parte, el ácido glicólico, el cual induce toxicidad renal, se presentó en concentraciones elevadas en estos pacientes, por ende, estas alteraciones pueden contribuir con la patogénesis del LES. Se ha descrito que las bacterias como *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* y *Fusicanibacter*, entre otras, están correlacionadas positivamente con el hipurato, pentanoato, succinato y ácido láctico; así como la proporción *Escherichia-Shigella* tiene una correlación positiva con el ácido glicólico, además de modular la respuesta inmune innata y adaptativa (He et al., 2020).

En las muestras de heces, los investigadores observaron niveles altos de ácidos biliares primarios como el ácido cólico, ácido glicólico, ácido taurocólico y ácido glicobenodesoxicólico. En estos estudios, los ácidos biliares se correlacionaron negativamente con microorganismos como Lactobacillales y Erysipelotrichales; mientras que los Clostridiales se correlacionaron positivamente. Notablemente, las abundancias relativas de Clostridiales y Erysipelotrichales presentaron cambios significativos en los pacientes con LES. De las bacterias que correlacionan con el puntaje SLEDAI son los *Firmicutes* de manera negativa; a nivel de metabolitos, los lípidos son los que correlacionan con SLEDAI en especial los ácidos biliares (ácido desoxicólico, ácido glicocólico, ácido isohiodesoxicólico) y el ácido araquidónico. De igual manera, metabolitos como la metionina y la adenosina también estaban alterados significativamente. Según los investigadores, los datos muestran que el metabolismo de los ácidos biliares por parte de las bacterias intestinales tiene una función importante en la regulación de la homeostasis lipídica en pacientes con LES y son relacionadas con la actividad de la enfermedad (He et al., 2020).

Terapias relacionadas con la microbiota en el LES

El estudio del papel de la microbiota intestinal en el Lupus Eritematoso Sistémico ha tenido un auge en los últimos años, enfocándose en su interacción con la enfermedad y la búsqueda

de blancos terapéuticos. Las terapias utilizando la microbiota intestinal en el LES ha tenido resultados principalmente en modelos animales o pruebas *in vitro*. En modelos humanos, los resultados son recientes, o bien, los estudios aún se están llevando a cabo.

Se han descrito algunas estrategias para el tratamiento del LES a partir de los estudios con la microbiota como la terapia probiótica o prebiótica, las intervenciones dietéticas, los trasplantes de microbiota fecal, el uso de antibióticos orales, la regulación de la autofagia mediante las células epiteliales intestinales, terapias con glucocorticoides, terapia con miARN derivado de vesículas extracelulares, vacunación y la terapia con células madre mesenquimales.

Intervención en la dieta

La dieta es un parámetro que se ha documentado importante en varias enfermedades, además del LES, siendo un aspecto en el estilo de vida crucial para la salud de las personas. El consumo de sal ha tenido implicaciones en la disbiosis de la microbiota intestinal en pacientes con enfermedades autoinmunes. Los estudios han mostrado que una dieta baja en sal promueve el aumento de los ácidos grasos de cadena corta en la circulación y disminuye la presión arterial, debido a la afectación de la microbiota intestinal, sin embargo, esta estrategia no se ha estudiado a profundidad en pacientes con LES (Chen et al., 2020) (Pan et al., 2021). Un aspecto importante es la asociación de la enteropatía autoinmune, en especial la Enfermedad Celíaca (EC), con el Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Un estudio mostró que los pacientes con EC tienen un riesgo mayor de padecer LES, el equivalente a 3 veces, y en caso inverso, los pacientes con LES han mostrado tener una prevalencia aumentada de EC, respecto a controles sanos. Por lo tanto, se describe a la proteína del gluten como un factor que afecta la permeabilidad intestinal al alterar la función de barrera del intestino, por ende, la dieta sin gluten ofrecería otra alternativa para el tratamiento del LES, esto al mejorar la función de la barrera intestinal, sin embargo, se requieren más estudios para dilucidar el efecto real de la diete libre de gluten sobre la patología del LES. (Dahan et al., 2016) (Ludvigsson et al., 2012) (Pan et al., 2021).

Terapia antibiótica oral

El papel de los antibióticos orales sobre la microbiota intestinal ha sido investigado principalmente en modelos murinos. En estos estudios, se ha observado la interacción de los antibióticos sobre el efecto de la prednisolona (fármaco empleado rutinariamente en los pacientes con LES), interacción que provoca la inhibición del medicamento. Es importante recalcar que el uso inadecuado de los antibióticos puede acarrear en el tiempo infecciones con bacterias resistentes difíciles de tratar, más en pacientes con LES, siendo esta una de las causas de muerte más importante en ellos. (Pan et al., 2021) (Zhang et al., 2020).

Trasplante de microbiota fecal

El trasplante de microbiota fecal (TMF) tiene como finalidad la modificación de la microbiota intestinal para normalizar su composición y diversidad mediante la transferencia de heces de un donante sano a un paciente. Se logra remodelar la microbiota intestinal, reducir la permeabilidad intestinal y la mejorar la inmunoregulación. Los avances de esta terapia han tenido buenos resultados en investigaciones en pacientes con LES. (Mo et al., 2024)

En un estudio donde se administraron encapsulados orales de microbiota fecal de donantes sanos a pacientes con LES activo, no se observaron efectos adversos graves después del TMF, pero sí una reducción en la puntuación SLDEAI y en el nivel de anticuerpos séricos anti-dsADN respecto al valor basal. Se evidenció el enriquecimiento de taxones bacterianos productores de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y la producción de AGCC, reducción de los taxones bacterianos relacionados a la inflamación junto con los niveles de IL-6 y del cociente linfocitos T CD4+ de memoria/vírgenes (Huang et al., 2022) (Mo et al., 2024).

En una investigación basada en el efecto en las células inmunes posterior al TMF se observó que los niveles de linfocitos T periféricos disminuyeron y las células NK aumentaron en los pacientes con LES, además redujo la expresión de los genes relacionados con el interferón en las linfocitos T CD4+, CD8+, NK y B en los pacientes, mostrando al final una correlación negativa entre la expresión de genes de interferón de los linfocitos y las células mieloides con la eficacia del tratamiento con TMF (Mo et al., 2024) (Zheng et al., 2023).

Un aspecto importante es la relación entre los patrones de metilación del ADN y la terapia con TMF. Se ha observado que la epigenética posee un papel importante en los pacientes con LES: la metilación del ADN global en sus linfocitos disminuye y se correlaciona con la

actividad de la enfermedad. Se ha descrito que esta terapia de trasplante regula positivamente la metilación global del ADN en algunos pacientes con LES, sin embargo, el mecanismo a profundidad y el alcance de esta terapia requiere más investigaciones (Mo et al., 2024) (Zhang et al., 2023).

Terapia con glucocorticoides

El uso de glucocorticoides ha mostrado tener beneficios para la microbiota intestinal de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. El tratamiento con glucocorticoides (GC) tiene el potencial de restaurar la proporción intestinal de *Firmicutes/Bacteroidetes* y aumenta los probióticos como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en pacientes con LES. En otro estudio, se resalta el papel de los GC al aumentar los niveles de *Lactobacillus*, siendo este microorganismo importante porque regula positivamente los linfocitos T reguladores FoxP3+, contribuyendo con el alivio de la gravedad de la enfermedad. En conclusión, *Lactobacillus* puede afectar la eficacia terapéutica de los GC al promover la proliferación de linfocitos T reguladoras (Guo et al., 2020) (Pan et al., 2021).

Regulación de la autofagia de las células epiteliales intestinales (CEI) y terapia con miARN derivada de vesículas extracelulares (VE)

Se ha demostrado que la autofagia es importante para mantener la homeostasis del microbiota intestinal y la función de la barrera intestinal. Ciertos fármacos pueden promover la autofagia de las células epiteliales intestinales (CEI), así mejorando la composición de la microbiota intestinal y función de la barrera intestinal, reduciendo la inflamación e inhibiendo la autoinmunidad. Por ejemplo, se ha visto que la rapamicina promueve la autofagia de la CEI y restaura el equilibrio del microbiota al inhibir la progresión de la Esclerosis Múltiple en modelos murinos. La galangina, un tipo de flavonoide, ha mostrado efectos en el microbiota intestinal al aumentar la riqueza de los probióticos a nivel intestinal, reducir la inflamación intestinal, aumentar la expresión de las proteínas relacionadas con la autofagia y promover la formación de la autofagia colónica (Pan et al., 2021) (Xu et al., 2020) (Xuan et al., 2020).

Por otro lado, los miARN derivados de las vesículas extracelulares (VE) toma importancia en el tratamiento del LES por su papel en la modulación del microbiota intestinal. Estos miARN, derivados de alimentos, también mejoran la función de la barrera intestinal. Por ejemplo, los

miARN derivados del jengibre en la dieta pueden inducir la producción de IL-22, mejorando la inflamación intestinal al ayudar a la función de la barrera intestinal (Pan et al., 2021) (Teng et al., 2018).

Terapia de células madre mesenquimales

Las células madre mesenquimales (MSC) son células estromales con potencial de autorrenovación y diferenciación multilínea, obteniéndose principalmente de médula ósea. Algunos estudios realizados en modelos murinos han mostrado que el trasplante alogénico de MSC disminuye la puntuación SLEDAI y mejora los síntomas de la nefritis lúpica en los pacientes con LES refractario. Recientemente se han utilizado las células madre mesenquimales umbilicales humanas (hUC-MSC) en modelos de enfermedades autoinmunes, sin embargo, en un estudio con pacientes con LES, esta terapia no obtuvo efectos positivos en la nefritis lúpica grave en comparación con el grupo placebo. Otras investigaciones han sugerido que el efecto inmunomodulador de las MSC depende del estado de inflamación, teniendo el potencial de suprimir y promover respuestas inmunitarias. La disbiosis intestinal puede inhibir el efecto terapéutico de las MSC; por ejemplo, la hipoxia crónica genera disbiosis intestinal que favorece la senescencia de las MSC en la médula ósea. Por ende, la microbiota del paciente es un factor importante para considerar al emplear este tipo de terapia con células mesenquimales, sobre todo en los casos de enfermedad refractaria (Deng et al., 2017) (Pan et al., 2021) (Xing et al., 2018) (Wang et al., 2018).

Vacunación

Investigaciones han demostrado la presencia de *E. gallinarum* en el intestino e hígado de los pacientes con LES. Estos hallazgos son importantes porque otros estudios, en modelos murinos, muestran que el uso de vacunas contra patógenos intestinales como *E. gallinarum* y *R. gnavus* provocan el mejoramiento de la función de la barrera intestinal y el alivio de los síntomas del LES. El uso de vacunas contra los microorganismos que tienen incidencia en el LES parece prometedor, sin embargo, se requieren investigaciones más exhaustivas en modelos humanos, ya que esto dilucidaría el posible efecto beneficioso en los pacientes con LES (Manfredo Vieira et al., 2018) (Pan et al., 2021).

Terapia probiótica

Los avances terapéuticos también han sido dirigidos a moldear la microbiota, así como en mejorar de la integridad de la barrera intestinal en las enfermedades autoinmunes. La mayoría de los estudios del uso de los probióticos en estas enfermedades se han concentrado en los efectos inmunomoduladores. Se ha demostrado que *L. delbrueckii* y *L. rhamnosus* tiene el potencial de reducir los receptores de quimiocinas en las células dendríticas, previniendo su migración, y así aliviando la inflamación en pacientes con LES, esto ya sea en combinación o solos (Esmaeili et al., 2021) (Mo et al., 2024).

CONCLUSIONES

El análisis realizado sobre las investigaciones consultadas muestra la existencia de una relación significativa entre la disbiosis intestinal y el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), así como una interacción directa entre el sistema inmunológico y la microbiota intestinal en estos pacientes. Estas interacciones poseen impacto en la actividad de la enfermedad, función metabólica y respuesta inmunitaria de los pacientes. Se muestra que al permanecer la disbiosis intestinal, la barrera intestinal se ve perjudicada y favorece la traslocación de productos microbianos a nivel sistémico, estimulando así las células presentadoras de antígenos y la producción de citoquinas), activando y exacerbando la respuesta inmunológica.

La disbiosis intestinal en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico se presenta al observar la disminución en la diversidad bacteriana, disminución de las bacterias comensales productoras de ácidos grasos de cadena corta (bacterias beneficiosas), y aumento de bacterias proinflamatorias como *Ruminococcus gnavus* o *Streptococcus*, por ejemplo, ocasionando alteraciones en la homeostasis inmunológica. A nivel inmunológico, estos cambios resultan en la pérdida de la tolerancia inmunológica y mantiene el proceso autoinmune del LES

debido a la activación de linfocitos autorreactivos, la producción de autoanticuerpos y liberación de citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-17, IFN- α .

Estos estudios logran mostrar el papel que posee la microbiota intestinal en el LES, sin embargo, estos aún presentan limitaciones y no son concluyentes en su totalidad, ya que, presentan diferencias en los modelos experimentales, tamaño de la muestra dieta de los pacientes, uso de diversos inmunosupresores, y en las variaciones geográficas. Se recomienda la realización de investigaciones de tipo longitudinal y multicéntricas, el estudio de los mecanismos más específicos que intervienen en esta relación, y el potencial terapéutico de la modulación de la microbiota intestinal en estos pacientes (uso de probióticos, el trasplante fecal o intervenciones en la dieta).

En conjunto la evidencia apoya una relación entre la disbiosis y LES, sin embargo, se requieren resultados más sólidos para considerarlo un vínculo causal definitivo.

Bibliografía

Abbas A., Lichtman, H., Pillai, S. (2012). Capítulo 1. Propiedades y generalidades de las respuestas inmunitarias. En *Inmunología celular y molecular 7th Edición* (pp. 1-14)

Abbas A., Lichtman, H., Pillai, S. (2012). Capítulo 18. Trastornos por hipersensibilidad. En *Inmunología celular y molecular 7th Edición* (pp. 407-423)

Adamczyk-Sowa, M., Medrek, A., Madej, P., Michlicka, W., & Dobrakowski, P. (2017). Does the gut microbiota influence immunity and inflammation in multiple sclerosis pathophysiology? *Journal of Immunology Research*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/7904821>

Angel Justiz Vaillant, A. A., Vashisht, R., & Zito Affiliations, P. M. (2022). Immediate Hypersensitivity Reactions Continuing Education Activity. NCBI. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513315/?report=printable>

- Araújo, V. M. A., Melo, I. M., & Lima, V. (2015). Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis: Review of the literature. *Mediators of Inflammation*. Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2015/259074>
- Aringer, M., Leuchten, N., & Johnson, S. R. (2020, June 1). New Criteria for Lupus. *Current Rheumatology Reports*. Springer. <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00896-6>
- Aristizábal, B., & González, Á. (2013). Autoimmunity: From Bench to Bedside, Chapter 2: Innate Immune System. In *Autoimmunity: From Bench to Bedside* (pp. 237–378). Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459447/><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459447/><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459447/><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459455/><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459437/>
- Arnold, W. J. (1987). *Dictionary of the rheumatic diseases*. prepared by the american rheumatism association glossary committee. volume i: signs and symptoms. new york, ny, contact associates, 1982. 95 pages. illustrated. indexed. volume II: diagnostic testing. bayport, NY, contact associates, 1985. 105 pages. Illustrated. indexed. ordering information available from the american rheumatism association, suite 480, 17 executive park drive NE, atlanta, ga 30329. *Arthritis & Rheumatism*, 30(2), 240–240. <https://doi.org/10.1002/art.1780300227>
- Atarashi, K., Tanoue, T., Ando, M., Kamada, N., Nagano, Y., Narushima, S., ... Honda, K. (2015). Th17 Cell Induction by Adhesion of Microbes to Intestinal Epithelial Cells. *Cell*, 163(2), 367–380. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.058>
- Atarashi, K., Tanoue, T., Shima, T., Imaoka, A., Kuwahara, T., Momose, Y., ... Honda, K. (2011). Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science*, 331(6015), 337–341. <https://doi.org/10.1126/science.1198469>
- Azzouz, D., Omarbekova, A., Heguy, A., Schwudke, D., Gisch, N., Rovin, B. H., ... Silverman, G. J. (2019). Lupus nephritis is linked to disease-activity associated expansions and immunity to a gut commensal. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(7), 947–956. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214856>
- Bachem, A., Makhlof, C., Binger, K. J., de Souza, D. P., Tull, D., Hochheiser, K., ... Bedoui, S. (2019). Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Promote the

- Memory Potential of Antigen-Activated CD8+ T Cells. *Immunity*, 51(2), 285-297.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.06.002>
- Bae, M., Cassilly, C. D., Liu, X., Park, S. M., Tusi, B. K., Chen, X., ... Clardy, J. (2022). *Akkermansia muciniphila* phospholipid induces homeostatic immune responses. *Nature*, 608(7921), 168–173. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04985-7>
- Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014, March 27). Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>
- Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D., Cernava, T., Vergès, M. C. C., Charles, T., ... Schloter, M. (2020, June 30). Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>
- Borish, L. C., & Steinke, J. W. (2003, February 1). 2. Cytokines and chemokines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby Inc. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.108>
- Botía-Sánchez, M., Alarcón-Riquelme, M. E., & Galicia, G. (2021, May 1). B cells and microbiota in autoimmunity. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms22094846>
- Brusca, S. B., Abramson, S. B., & Scher, J. U. (2014, January). Microbiome and mucosal inflammation as extra-articular triggers for rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Current Opinion in Rheumatology*. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000008>
- Centers for Disease, Control and Prevention [CDC] (2022). Systemic Lupus Erythematosus (SLE). <https://www.cdc.gov/lupus/facts/detailed.html>
- Chang, P. V., Hao, L., Offermanns, S., & Medzhitov, R. (2014). The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(6), 2247–2252. <https://doi.org/10.1073/pnas.1322269111>
- Chen B, Jia X, Xu J, Zhao L, Ji J, W. B. (2020). The gut microbiota of non-treated patients with SLE defines an autoimmunogenic and proinflammatory profile. *Arthritis & Rheumatology*, 0–2.
- Chen, B. di, Jia, X. miao, Xu, J. yue, Zhao, L. dan, Ji, J. yi, Wu, B. xuan, ... Zhang, X. (2021). An Autoimmunogenic and Proinflammatory Profile Defined by the Gut Microbiota of

- Patients With Untreated Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatology*, 73(2), 232–243. <https://doi.org/10.1002/art.41511>
- Chen, J., Wright, K., Davis, J. M., Jeraldo, P., Marietta, E. V., Murray, J., ... Taneja, V. (2016). An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. *Genome Medicine*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0299-7>
- Chen, L., He, F. J., Dong, Y., Huang, Y., Wang, C., Harshfield, G. A., & Zhu, H. (2020). Modest Sodium Reduction Increases Circulating Short-Chain Fatty Acids in Untreated Hypertensives: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Hypertension*, 76(1), 73–79. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14800>
- Clarke, A. E., Yazdany, J., Kabadi, S. M., Durden, E., Winer, I., Griffing, K., & Costenbader, K. H. (2020). The economic burden of systemic lupus erythematosus in commercially- and medicaid-insured populations in the United States. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 50(4), 759–768. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.04.014>
- Constantinides, M. G., Link, V. M., Tamoutounour, S., Wong, A. C., Perez-Chaparro, P. J., Han, S. J., ... Belkaid, Y. (2019). MAIT cells are imprinted by the microbiota in early life and promote tissue repair. *Science*, 366(6464). <https://doi.org/10.1126/science.aax6624>
- Crow, M. K., Olfieriev, M., & Kirou, K. A. (2015, February 1). Targeting of type i interferon in systemic autoimmune diseases. *Translational Research*. Mosby Inc. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.10.005>
- Dahan, S., Shor, D. B. A., Comaneshter, D., Tekes-Manova, D., Shovman, O., Amital, H., & Cohen, A. D. (2016, August 1). All disease begins in the gut: Celiac disease co-existence with SLE. *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.06.003>
- Dall'Era M. (2013) Systemic lupus erythematosus. In: Imboden JB, Hellman DB, Stone JH. (Eds). *Current Rheumatology Diagnosis and Treatment*. 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill

- De Aguiar, M. P., & Vieira, J. H. (2024). Entrance to the multifaceted world of CD4⁺ T cell subsets. *Exploration of Immunology*. Open Exploration Publishing Inc. <https://doi.org/10.37349/ei.2024.00134>
- De Boer, J. F., Bloks, V. W., Verkade, E., Heiner-Fokkema, M. R., & Kuipers, F. (2018, June 1). New insights in the multiple roles of bile acids and their signaling pathways in metabolic control. *Current Opinion in Lipidology*. Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000508>
- De Paiva, C. S., Jones, D. B., Stern, M. E., Bian, F., Moore, Q. L., Corbiere, S., ... Pflugfelder, S. C. (2016). Altered Mucosal Microbiome Diversity and Disease Severity in Sjögren Syndrome. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep23561>
- Deng, D., Zhang, P., Guo, Y., & Lim, T. O. (2017). A randomised double-blind, placebo-controlled trial of allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cell for lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(8), 1436–1439. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211073>
- Donoso, F., Cryan, J. F., Olavarria-Ramirez, L., Nolan, Y. M., & Clarke, G. (2023, February 1). Inflammation, Lifestyle Factors, and the Microbiome-Gut-Brain Axis: Relevance to Depression and Antidepressant Action. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/cpt.2581>
- Du, J., Johnson, L. M., Jacobsen, S. E., & Patel, D. J. (2015). DNA methylation pathways and their crosstalk with histone methylation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 16(9), 519–532. <https://doi.org/10.1038/nrm4043>
- Dwivedi, M., Ansarullah, Radichev, I., & Kemp, E. H. (2017). Alteration of Immune-Mechanisms by Human Microbiota and Development and Prevention of Human Diseases. *Journal of Immunology Research*. Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2017/6985256>
- Ege, M., & Rompa, S. (2016). The Hygiene Hypothesis of Allergy and Asthma. In *Encyclopedia of Immunobiology* (Vol. 5, pp. 328–335). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374279-7.16004-7>

- Erny, D., De Angelis, A. L. H., Jaitin, D., Wieghofer, P., Staszewski, O., David, E., ... Prinz, M. (2015). Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature Neuroscience*, 18(7), 965–977. <https://doi.org/10.1038/nn.4030>
- Esmaeili, S. A., Taheri, R. A., Mahmoudi, M., Momtazi-Borojeni, A. A., Morshedi, M., Bahramifar, A., & Fasihi-Ramandi, M. (2021). Inhibitory effects of tolerogenic probiotics on migratory potential of lupus patient-derived DCs. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 24(11), 1509–1514. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2021.58438.12982>
- Fischbach, M. A. (2018, August 9). Microbiome: Focus on Causation and Mechanism. *Cell*. Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.07.038>
- Gheorghe, C. E., Martin, J. A., Manriquez, F. V., Dinan, T. G., Cryan, J. F., & Clarke, G. (2019, October 1). Focus on the essentials: tryptophan metabolism and the microbiome-gut-brain axis. *Current Opinion in Pharmacology*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.08.004>
- Goins, J. (2019). Microbiomes: An origin story. American Society for Microbiology. <https://asm.org/articles/2019/march/microbiomes-an-origin-story>
- Graham, D. B., & Xavier, R. J. (2023, July 1). Conditioning of the immune system by the microbiome. *Trends in Immunology*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.it.2023.05.002>
- Gu S, Zhang P, Zhang C, Tang T, Chang T, Dong L, Gao W, Tang Z. The Emerging Roles and Therapeutic Potential of Unconventional T Cells in Sepsis. *J Inflamm Res*. 2025 Sep 20;18:13139-13157. doi: 10.2147/JIR.S545532. PMID: 41000204; PMCID: PMC12459626.
- Guo, M., Wang, H., Xu, S., Zhuang, Y., An, J., Su, C., ... Liu, X. (2020). Alteration in gut microbiota is associated with dysregulation of cytokines and glucocorticoid therapy in systemic lupus erythematosus. *Gut Microbes*, 11(6), 1758–1773. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1768644>
- Gury-BenAri, M., Thaïss, C. A., Serafini, N., Winter, D. R., Giladi, A., Lara-Astiaso, D., ... Amit, I. (2016). The Spectrum and Regulatory Landscape of Intestinal Innate Lymphoid Cells Are Shaped by the Microbiome. *Cell*, 166(5), 1231-1246.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.043>

- Hammond, E., Murimi, I., Lin, D., Kan, H., Tierce, J., Wang, X., ... Alexander, G. (2017). SAT0227 Health care utilization and costs of systemic lupus erythematosus (SLE) in the United States: systematic review (pp. 859.2-860). *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.5224>
- He, J., Chan, T., Hong, X., Zheng, F., Zhu, C., Yin, L., ... Dai, Y. (2020). Microbiome and Metabolome Analyses Reveal the Disruption of Lipid Metabolism in Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01703>
- Helmick, C. G., Felson, D. T., Lawrence, R. C., Gabriel, S., Hirsch, R., Kwoh, C. K., ... Stone, J. H. (2008). Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis and Rheumatism*, 58(1), 15–25. <https://doi.org/10.1002/art.23177>
- Hochberg, M. C. (1997). Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. <https://doi.org/10.1002/art.1780400928>
- Huang, F., Sun, K., Zhou, J., Bao, J., Xie, G., Lu, K., Fan, Y. (2025). Decoding tryptophan: Pioneering new frontiers in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2025.103809>
- Huang, C., Yi, P., Zhu, M., Zhou, W., Zhang, B., Yi, X., ... Lu, Q. (2022). Safety and efficacy of fecal microbiota transplantation for treatment of systemic lupus erythematosus: An EXPLORER trial. *Journal of Autoimmunity*, 130. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102844>
- Izmirly, P. M., Ferucci, E. D., Somers, E. C., Wang, L., Lim, S. S., Drenkard, C., ... Parton, H. (2021). Incidence rates of systemic lupus erythematosus in the USA: Estimates from a meta-analysis of the Centers for Disease Control and Prevention national lupus registries. *Lupus Science and Medicine*, 8(1). <https://doi.org/10.1136/lupus-2021-000614>
- Jagatia, A. (2019 junio 19). The origins of human microbiota research. *Nature portafolio*. <https://www.nature.com/articles/d42859-019-00073-5>

- James, J. A. (2014). Clinical perspectives on lupus genetics: Advances and opportunities. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2014.04.002>
- Jangi, S., Gandhi, R., Cox, L. M., Li, N., Von Glehn, F., Yan, R., ... Weiner, H. L. (2016). Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nature Communications*, 7. <https://doi.org/10.1038/ncomms12015>
- Joseph, C. G., Darrah, E., Shah, A. A., Skora, A. D., Casciola-Rosen, L. A., Wigley, F. M., ... Rosen, A. (2014). Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science*, 343(6167), 152–157. <https://doi.org/10.1126/science.1246886>
- Juarez, V. M., Montalbino, A. N., & Singh, A. (2022, September 1). Microbiome as an immune regulator in health, disease, and therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114400>
- Kaneko, R., Matsui, A., Watanabe, M., Harada, Y., Kanamori, M., Awata, N., ... Ito, M. (2023). Increased neutrophils in inflammatory bowel disease accelerate the accumulation of amyloid plaques in the mouse model of Alzheimer's disease. *Inflammation and Regeneration*, 43(1). <https://doi.org/10.1186/s41232-023-00257-7>
- Kaul, A., Gordon, C., Crow, M. K., Touma, Z., Urowitz, M. B., Van Vollenhoven, R., ... Hughes, G. (2016). Systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Disease Primers*, 2. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.39>
- Koh, C. H., Lee, S., Kwak, M., Kim, B. S., & Chung, Y. (2023, November 1). CD8 T-cell subsets: heterogeneity, functions, and therapeutic potential. *Experimental and Molecular Medicine*. Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01105-x>
- Kunii, J., Takahashi, K., Kasakura, K., Tsuda, M., Nakano, K., Hosono, A., & Kaminogawa, S. (2011). Commensal bacteria promote migration of mast cells into the intestine. *Immunobiology*, 216(6), 692–697. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2010.10.007>
- Lastrup, H., Voss, A., Green, A., & Junker, P. (2009). Occurrence of systemic lupus erythematosus in a Danish community: An 8-year prospective study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 38(2), 128–132. <https://doi.org/10.1080/03009740802419073>

- Li, Y., Wang, H. F., Li, X., Li, H. X., Zhang, Q., Zhou, H. W., ... Li, J. L. (2019). Disordered intestinal microbes are associated with the activity of systemic lupus erythematosus. *Clinical Science*, 133(7), 821–838. <https://doi.org/10.1042/CS20180841>
- Ludvigsson, J. F., Rubio-Tapia, A., Chowdhary, V., Murray, J. A., & Simard, J. F. (2012). Increased risk of systemic lupus erythematosus in 29,000 patients with biopsy-verified celiac disease. *Journal of Rheumatology*, 39(10), 1964–1970. <https://doi.org/10.3899/jrheum.120493>
- Luu, M., Pautz, S., Kohl, V., Singh, R., Romero, R., Lucas, S., ... Visekruna, A. (2019). The short-chain fatty acid pentanoate suppresses autoimmunity by modulating the metabolic-epigenetic crosstalk in lymphocytes. *Nature Communications*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08711-2>
- Mandl, T., Marsal, J., Olsson, P., Ohlsson, B., & Andréasson, K. (2017). Severe intestinal dysbiosis is prevalent in primary Sjögren's syndrome and is associated with systemic disease activity. *Arthritis Research & Therapy*, 19(1), 237. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1446-2>
- Manfredo Vieira, S., Hiltensperger, M., Kumar, V., Zegarra-Ruiz, D., Dehner, C., Khan, N., ... Kriegel, M. A. (2018). Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science*, 359(6380), 1156–1161. <https://doi.org/10.1126/science.aar7201>
- Martínez, V., Bautista, E., & Péres, B. (2022). Postbióticos microbianos y sus efectos en la salud. *Physiological Reviews*, 84(3), 835–867. Retrieved from <https://elementos.buap.mx/directus/storage/uploads/00000007219.pdf>
- Marwa, K., & Kondamudi, N. P. (2020). Type IV Hypersensitivity Reaction. *StatPearls*. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32965899>
- Miele, L., Marrone, G., Lauritano, C., Cefalo, C., Gasbarrini, A., Day, C., & Grieco, A. (2013). Gut-liver Axis and Microbiota in NAFLD: Insight Pathophysiology for Novel Therapeutic Target. *Current Pharmaceutical Design*, 19(29), 5314–5324. <https://doi.org/10.2174/1381612811319290011>
- Mishima, Y., Oka, A., Liu, B., Herzog, J. W., Eun, C. S., Fan, T. J., ... Balfour Sartor, R. (2019). Microbiota maintain colonic homeostasis by activating TLR2/MyD88/PI3K

- signaling in IL-10-producing regulatory B cells. *Journal of Clinical Investigation*, 129(9), 3702–3716. <https://doi.org/10.1172/JCI93820>
- Miyake, S., Kim, S., Suda, W., Oshima, K., Nakamura, M., Matsuoka, T., ... Yamamura, T. (2015). Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to clostridia XIVa and IV clusters. *PLoS ONE*, 10(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137429>
- Mo, C., Bi, J., Li, S., Lin, Y., Yuan, P., Liu, Z., ... Xu, S. (2024, April 1). The influence and therapeutic effect of microbiota in systemic lupus erythematosus. *Microbiological Research*. Elsevier GmbH. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2024.127613>
- Mousa, W. K., Chehadeh, F., & Husband, S. (2022, October 20). Microbial dysbiosis in the gut drives systemic autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.906258>
- Musa R, Brent LH, Qurie A. Lupus Nephritis. [Updated 2022 Aug 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499817/>
- Namjou, B., Kothari, P. H., Kelly, J. A., Glenn, S. B., Ojwang, J. O., Adler, A., ... Atkinson, J. P. (2011). Evaluation of the TREX1 gene in a large multi-ancestral lupus cohort. *Genes and Immunity*, 12(4), 270–279. <https://doi.org/10.1038/gene.2010.73>
- Nowosad, C. R., Mesin, L., Castro, T. B. R., Wichmann, C., Donaldson, G. P., Araki, T., ... Victora, G. D. (2020). Tunable dynamics of B cell selection in gut germinal centres. *Nature*, 588(7837), 321–326. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2865-9>
- O’Riordan, K. J., Moloney, G. M., Keane, L., Clarke, G., Cryan, J. F. (2025) The gut microbiota-immune-brain axis: Therapeutic implications. *Cell Reports Medicine* Volume 6, Issue 3, 101982. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666379125000552?via%3Dihub>
- Ogunrinde, E., Zhou, Z., Luo, Z., Alekseyenko, A., Li, Q. Z., Macedo, D., ... Jiang, W. (2019). A Link Between Plasma Microbial Translocation, Microbiome, and Autoantibody Development in First-Degree Relatives of Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Arthritis and Rheumatology*, 71(11), 1858–1868. <https://doi.org/10.1002/art.40935>

- Opazo, M. C., Ortega-Rocha, E. M., Coronado-Arrázola, I., Bonifaz, L. C., Boudin, H., Neunlist, M., ... Riedel, C. A. (2018, March 12). Intestinal microbiota influences non-intestinal related autoimmune diseases. *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00432>
- Osman, M., Park, S. L., & Mackay, L. K. (2023, November 1). Tissue-resident memory T (TRM) cells: Front-line workers of the immune system. *European Journal of Immunology*. John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/eji.202250060>
- Owen, J., Punt, J., Stranford, S., Jones, P. (2013). Capítulo 15. TAlergia, hipersensibilidades e inflamación crónica. En *Kuby inmunología*. 7th Edición (pp. 485-508)
- Pan, Q., Guo, F., Huang, Y., Li, A., Chen, S., Chen, J., ... Pan, Q. (2021, December 3). Gut Microbiota Dysbiosis in Systemic Lupus Erythematosus: Novel Insights into Mechanisms and Promising Therapeutic Strategies. *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.799788>
- Petri, M., Orbai, A. M., Alarcón, G. S., Gordon, C., Merrill, J. T., Fortin, P. R., ... Magder, L. S. (2012). Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 64(8), 2677–2686. <https://doi.org/10.1002/art.34473>
- Pisetsky, D. S. (2023, August 1). Pathogenesis of autoimmune disease. *Nature Reviews Nephrology*. Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00720-1>
- Ranucci, G., Buccigrossi, V., De Freitas, M. B., Guarino, A., & Giannattasio, A. (2017). Early-Life Intestine Microbiota and Lung Health in Children. *Journal of Immunology Research*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8450496>
- Rees, F., Doherty, M., Grainge, M., Davenport, G., Lanyon, P., & Zhang, W. (2016). The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(1), 136–141. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206334>
- Regner, E. H., Ohri, N., Stahly, A., Gerich, M. E., Fennimore, B. P., Ir, D., ... Kuhn, K. A. (2018). Functional intraepithelial lymphocyte changes in inflammatory bowel disease and spondyloarthritis have disease specific correlations with intestinal microbiota. *Arthritis Research and Therapy*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1639-3>

- Rinaldi, M., Perricone, R., Blank, M., Perricone, C., & Shoenfeld, Y. (2013, October). Anti-saccharomyces cerevisiae autoantibodies in autoimmune diseases: From bread baking to autoimmunity. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. <https://doi.org/10.1007/s12016-012-8344-9>
- Roager, H. M., & Licht, T. R. (2018, December 1). Microbial tryptophan catabolites in health and disease. *Nature Communications*. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05470-4>
- Roszyk, E., & Puszczewicz, M. (2017). Role of human microbiome and selected bacterial infections in the pathogenesis of Rheumatoid arthritis. *Reumatologia*. Termedia Publishing House Ltd. <https://doi.org/10.5114/reum.2017.71641>
- Routy, B., Le Chatelier, E., Derosa, L., Duong, C. P. M., Alou, M. T., Daillère, R., ... Zitvogel, L. (2018). Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*, 359(6371), 91–97. <https://doi.org/10.1126/science.aan3706>
- Ruff, W. E., Vieira, S. M., & Kriegel, M. A. (2015). The Role of the Gut Microbiota in the Pathogenesis of Antiphospholipid Syndrome. *Current Rheumatology Reports*, 17(1). <https://doi.org/10.1007/s11926-014-0472-1>
- Sai, A., Shetty, G. B., Shetty, P., & H L, N. (2024). Influence of gut microbiota on autoimmunity: A narrative review. *Brain Behavior and Immunity Integrative*, 5, 100046. <https://doi.org/10.1016/j.bbii.2024.100046>
- Schlechte, J., Skalosky, I., Geuking, M. B., & McDonald, B. (2022, May 1). Long-distance relationships - regulation of systemic host defense against infections by the gut microbiota. *Mucosal Immunology*. Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41385-022-00539-2>
- Scofield, R. H., Bruner, G. R., Namjou, B., Kimberly, R. P., Ramsey-Goldman, R., Petri, M., ... Harley, J. B. (2008). Klinefelter's syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: Support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis and Rheumatism*, 58(8), 2511–2517. <https://doi.org/10.1002/art.23701>
- Sexton, D. J., Reule, S., Solid, C., Chen, S. C., Collins, A. J., & Foley, R. N. (2015). ESRD from lupus nephritis in the United States, 1995–2010. *Clinical Journal of the*

- American Society of Nephrology, 10(2), 251–259.
<https://doi.org/10.2215/CJN.02350314>
- Shamriz, O., Mizrahi, H., Werbner, M., Shoenfeld, Y., Avni, O., & Koren, O. (2016, September 1). Microbiota at the crossroads of autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.012>
- Sharkey, K. A., & Mawe, G. M. (2023, April 1). The enteric nervous system. *Physiological Reviews*. American Physiological Society. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2022>
- Silverman, G. J., Azzouz, D. F., & Alekseyenko, A. V. (2019, December 1). Systemic Lupus Erythematosus and dysbiosis in the microbiome: ¿cause or effect or both? *Current Opinion in Immunology*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.08.007>
- Sironi, M., & Clerici, M. (2010, June). The hygiene hypothesis: an evolutionary perspective. *Microbes and Infection*. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2010.02.002>
- Sivan, A., Corrales, L., Hubert, N., Williams, J. B., Aquino-Michaels, K., Earley, Z. M., ... Gajewski, T. F. (2015). Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*, 350(6264), 1084–1089. <https://doi.org/10.1126/science.aac4255>
- Somers, E. C., Marder, W., Cagnoli, P., Lewis, E. E., DeGuire, P., Gordon, C., ... McCune, W. J. (2014). Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: The Michigan lupus epidemiology and surveillance program. *Arthritis and Rheumatology*, 66(2), 369–378. <https://doi.org/10.1002/art.38238>
- Steimle, A., & Frick, J. S. (2016). Molecular Mechanisms of Induction of Tolerant and Tolerogenic Intestinal Dendritic Cells in Mice. *Journal of Immunology Research*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/1958650>
- Steinman, R. M. (2012, April). Decisions about dendritic cells: Past, present, and future. *Annual Review of Immunology*. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-100311-102839>
- Sun, L., Su, Y., Jiao, A., Wang, X., & Zhang, B. (2023, December 1). T cells in health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01471-y>

- Teng, Y., Ren, Y., Sayed, M., Hu, X., Lei, C., Kumar, A., ... Zhang, H. G. (2018). Plant-Derived Exosomal MicroRNAs Shape the Gut Microbiota. *Cell Host and Microbe*, 24(5), 637-652.e8. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.10.001>
- Tomofuji, Y., Maeda, Y., Oguro-Igashira, E., Kishikawa, T., Yamamoto, K., Sonehara, K., ... Okada, Y. (2021). Metagenome-wide association study revealed disease-specific landscape of the gut microbiome of systemic lupus erythematosus in Japanese. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(12), 1575–1583. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220687>
- Urowitz, M. B., Gladman, D. D., Ibañez, D., Sanchez-Guerrero, J., Romero-Diaz, J., Gordon, C., ... Stoll, T. (2014). American college of rheumatology criteria at inception, and accrual over 5 years in the slicc inception cohort. *Journal of Rheumatology*, 41(5), 875–880. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130704>
- Vahidi, Z., Samadi, M., Mahmoudi, M., Rezaie Yazdi, Z., Sahebari, M., Tabasi, N., ... Rastin, M. (2018). *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus delbrueckii* ameliorate the expression of miR-155 and miR-181a in SLE patients. *Journal of Functional Foods*, 48, 228–233. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.07.025>
- van der Meulen, T. A., Harmsen, H. J. M., Bootsma, H., Spijkervet, F. K. L., Kroese, F. G. M., & Vissink, A. (2016). The microbiome–systemic diseases connection. *Oral Diseases*, 22(8), 719–734. <https://doi.org/10.1111/odi.12472>
- Vieira, J. R. P., Rezende, A. T. de O., Fernandes, M. R., & da Silva, N. A. (2021). Intestinal microbiota and active systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Advances in Rheumatology*, 61(1). <https://doi.org/10.1186/s42358-021-00201-8>
- Wang, D., Zhang, H., Liang, J., Wang, H., Hua, B., Feng, X., ... Sun, L. (2018). A Long-Term Follow-Up Study of Allogeneic Mesenchymal Stem/Stromal Cell Transplantation in Patients with Drug-Resistant Systemic Lupus Erythematosus. *Stem Cell Reports*, 10(3), 933–941. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2018.01.029>
- Wang, Q., & Xu, R. (2019). Data-driven multiple-level analysis of gut-microbiome-immune-joint interactions in rheumatoid arthritis. *BMC Genomics*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12864-019-5510-y>

- Wang, X., Shu, Q., Song, L., Liu, Q., Qu, X., & Li, M. (2022). Gut Microbiota in Systemic Lupus Erythematosus and Correlation With Diet and Clinical Manifestations. *Frontiers in Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.915179>
- World Gastroenterology Organization (WGO) (2011). WGO Practice Guideline: Probiotics and prebiotics. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-spanish-2011.pdf>
- Xing, J., Ying, Y., Mao, C., Liu, Y., Wang, T., Zhao, Q., ... Zhang, H. (2018). Hypoxia induces senescence of bone marrow mesenchymal stem cells via altered gut microbiota. *Nature Communications*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04453-9>
- Xu, H., Liu, M., Cao, J., Li, X., Fan, D., Xia, Y., ... Guan, Q. (2019). The Dynamic Interplay between the Gut Microbiota and Autoimmune Diseases. *Journal of Immunology Research*. Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2019/7546047>
- Xu, L., Zhang, C., He, D., Jiang, N., Bai, Y., & Xin, Y. (2020). Rapamycin and MCC950 modified gut microbiota in experimental autoimmune encephalomyelitis mouse by brain gut axis. *Life Sciences*, 253. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117747>
- Xuan, H., Ou, A., Hao, S., Shi, J., & Jin, X. (2020). Galangin protects against symptoms of dextran sodium sulfate-induced acute colitis by activating autophagy and modulating the gut microbiota. *Nutrients*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/nu12020347>
- Yacoub, R., Jacob, A., Wlaschin, J., McGregor, M., Quigg, R. J., & Alexander, J. J. (2018, June 1). Lupus: The microbiome angle. *Immunobiology*. Elsevier GmbH. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2017.11.004>
- Yan, B., Huang, J., Zhang, C., Hu, X., Gao, M., Shi, A., ... Yang, L. (2016). Serum metabolomic profiling in patients with systemic lupus erythematosus by GC/MS. *Modern Rheumatology*, 26(6), 914–922. <https://doi.org/10.3109/14397595.2016.1158895>
- Ye, J., Qiu, J., Bostick, J. W., Ueda, A., Schjerven, H., Li, S., ... Zhou, L. (2017). The Aryl Hydrocarbon Receptor Preferentially Marks and Promotes Gut Regulatory T Cells. *Cell Reports*, 21(8), 2277–2290. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.10.114>

- Yildirim-Toruner, C., & Diamond, B. (2011). Current and Novel Therapeutics in Treatment of SLE. *J Allergy Clin Immunol.*, 127(2), 1–1.
- Zhang, L., Nichols, R. G., & Patterson, A. D. (2017). The aryl hydrocarbon receptor as a moderator of host-microbiota communication. *Current Opinion in Toxicology*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.02.001>
- Zhang, L., Qing, P., Yang, H., Wu, Y., Liu, Y., & Luo, Y. (2021, July 15). Gut Microbiome and Metabolites in Systemic Lupus Erythematosus: Link, Mechanisms and Intervention. *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.686501>
- Zhang, Y., Liu, Q., Yu, Y., Wang, M., Wen, C., & He, Z. (2020). Early and Short-Term Interventions in the Gut Microbiota Affects Lupus Severity, Progression, and Treatment in MRL/lpr Mice. *Frontiers in Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00628>
- Zhao, Q., & Elson, C. O. (2018, May 1). Adaptive immune education by gut microbiota antigens. *Immunology*. Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/imm.12896>
- Zhao, T., Wei, Y., Zhu, Y., Xie, Z., Hai, Q., Li, Z., & Qin, D. (2022, September 8). Gut microbiota and rheumatoid arthritis: From pathogenesis to novel therapeutic opportunities. *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1007165>
- Zheng, D., Liwinski, T., & Elinav, E. (2020, June 1). Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research*. Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0332-7>
- Zhong, D., Wu, C., Zeng, X., & Wang, Q. (2018, January 1). The role of gut microbiota in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Clinical Rheumatology*. Springer London. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3821-4>
- Zhou, Y., Xu, Z. Z., He, Y., Yang, Y., Liu, L., Lin, Q., ... Chen, Y. (2018). Gut Microbiota Offers Universal Biomarkers across Ethnicity in Inflammatory Bowel Disease Diagnosis and Infliximab Response Prediction. *MSystems*, 3(1). <https://doi.org/10.1128/msystems.00188-17>

Anexo

Glosario

Metabolómica: estudio de metabolitos en un entorno

Metagenómica: estudios de genes (ADN)

Metaproteómica: estudio de proteínas en un entorno

Metatranscriptómica: estudio de la expresión de genes (ARN)

MicroARN: ARN no codificante de secuencia corta capaces de silenciar la expresión génica

Índice de diversidad alfa: índice que mide la uniformidad y riqueza de especies dentro de una comunidad.

Índice de diversidad beta: índice que mide las diferencias en la composición de especies o comunidades entre distintos lugares, tiempos o ambientes.

Índice de riqueza Chao1: índice no paramétrico que estima la riqueza total de especies en una comunidad mediante su observación en la muestra, siendo más sensible a especies de baja abundancia. Proporciona información de cuántas especies podrían existir.

Índice de riqueza Shannon: índice de diversidad que mide la riqueza y uniformidad de abundancia de especies en una comunidad. Permite comprender si el número de especies poseen abundancias similares o pocas especies abundan sobre muchas raras.