

Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y artritis reumatoide: La relación entre la microbiota intestinal y el desarrollo de enfermedades autoinmunes

Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, and Rheumatoid Arthritis: The Relationship Between Gut Microbiota and the Development of Autoimmune Diseases

Juan Carlos González-Vásquez¹, Nicole Brigitte Granados-Rojas², Jimena Juárez-González³, Juan Pablo Rodríguez-Quesada⁴

Fecha de recepción: 14 de noviembre, 2024

Fecha de aprobación: 2 de marzo, 2025

González-Vásquez, J.C; Granados-Rojas, N.B; Juárez-González, J; Rodríguez-Quesada, J.P. Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y artritis reumatoide: la relación entre la microbiota intestinal y el desarrollo de enfermedades autoinmunes. *Tecnología en Marcha*. Vol. 38, N° 3. Julio-Setiembre, 2025. Pág. 106-119.

 <https://doi.org/10.18845/tm.v38i3.7584>

1 Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica.
 juank1514@estudiantec.cr
 <https://orcid.org/0009-0006-9687-0300>

2 Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica.
 08.nicole@estudiantec.cr
 <https://orcid.org/0009-0004-3638-500X>

3 Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica.
 juarez@estudiantec.cr
 <https://orcid.org/0009-0002-1863-0812>

4 Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica.
 ju.rodriguez@estudiantec.cr
 <https://orcid.org/0009-0008-3275-5367>

Palabras clave

Disbiosis; sistema inmunológico; microorganismos; intestino; huésped.

Resumen

La microbiota intestinal es fundamental para la regulación inmune y homeostática de varios sistemas. Su desequilibrio se ha asociado con enfermedades autoinmunes, lo que subraya la necesidad de investigar a fondo su impacto en la etiología y las complicaciones sistémicas de estas condiciones. En este estudio se describe cómo la disbiosis intestinal es un factor crucial en el desarrollo o evolución de enfermedades inflamatorias como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la artritis reumatoide, principalmente a través de su capacidad para modular las respuestas inmunitarias, y se destaca estrategias terapéuticas prometedoras. La modulación de la microbiota intestinal ofrece no solo un potencial terapéutico, sino también enfoques preventivos para minimizar la ocurrencia de enfermedades autoinmunes.

Keywords

Dysbiosis; immune system; microorganisms; gut; host.

Abstract

The gut microbiota is fundamental for immune and homeostatic regulation of various systems. Its imbalance has been associated with autoimmune diseases, which underscores the need to thoroughly investigate its impact on the etiology and systemic complications of these conditions. This study describes how intestinal dysbiosis is a crucial factor in the development or evolution of inflammatory diseases such as Crohn's disease, ulcerative colitis, and rheumatoid arthritis, mainly through its ability to modulate immune responses, and highlights promising therapeutic strategies. The modulation of gut microbiota offers not only therapeutic potential but also preventive approaches to minimize the occurrence of autoimmune diseases.

Introducción

Como parte de su rol en el ecosistema, los organismos se relacionan entre sí independientemente de su reino o grado evolutivo. Estas interacciones pueden ser tanto perjudiciales como beneficiosas, llegando a formar vínculos tan estrechos que su supervivencia depende de esta simbiosis. Un ejemplo de esta relación es la microbiota humana, compuesta por diversos microorganismos, entre los cuales se encuentran aproximadamente un trillón de bacterias que habitan tanto en el interior como en el exterior del ser humano, donde responden a estímulos y afectan al hospedero [1].

Se denomina microbiota a las diversas comunidades microbianas que habitan en un lugar específico de un organismo, donde establecen relaciones de simbiosis tanto entre sí como con su hospedador. Estas comunidades tienen la capacidad de otorgar beneficios como protección contra infecciones, proveer nutrientes, promover el desarrollo del sistema inmunológico o incluso afectar las funciones cognitivas [2]. Sin embargo, el crecimiento descontrolado de estos microorganismos puede resultar perjudicial, ya que priorizan su propio desarrollo sobre los beneficios al hospedador, llegando incluso a dañar al organismo principal con tal de cumplir su objetivo [2]. De igual forma, su ausencia traería consecuencias que pueden ser tanto positivas como negativas.

Al hacer referencia al término microbiota intestinal, se alude a las diversas comunidades microbianas que residen a lo largo del intestino delgado y grueso. Estas comunidades representan el 75% de los microorganismos autóctonos y constituyen 1 a 2 kg del peso corporal [3]. La microbiota intestinal tiene implicaciones en lo que consta a digestión y absorción de los nutrientes, y además está involucrada en procesos homeostáticos relacionados con el sistema nervioso, inmune y endocrino [3]. Por esta razón, la disbiosis, un desequilibrio en la cantidad o tipo de microorganismos, puede conllevar a graves problemas de salud.

En el intestino se encuentra la zona inmunitaria más compleja y peculiar de todo el organismo, puesto que contempla la barrera epitelial de la mucosa y el tejido linfoide organizado y difuso [3]. Estos forman parte de la inmunidad innata y adaptativa que defienden al cuerpo de los patógenos.

La disbiosis intestinal está implicada en enfermedades inflamatorias, especialmente en el tracto gastrointestinal, como el síndrome de intestino irritable (IBS, por sus siglas en inglés) y el cáncer colorrectal. Sin embargo, también pueden estar relacionada con condiciones inflamatorias en la diabetes tipo 1, el síndrome metabólico y en artropatías inflamatorias musculoesqueléticas [4]. En este trabajo, se enfatiza en dos condiciones gastrointestinales específicas: la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, además de una artropatía inflamatoria musculoesquelética, conocida como artritis reumatoide.

La enfermedad de Crohn se caracteriza por presentar una inflamación y ulceración segmentaria en todo el tracto digestivo (de boca a ano) [5]. La zona más frecuentemente afectada es el área terminal del íleon, pues la presencia del apéndice y la válvula ileocecal promueve una alta interacción con microorganismos [7]. La sintomatología de los pacientes suele incluir fiebre, dolor abdominal, pérdida de peso, diarrea, entre otros, a causa de la afectación de la pared intestinal, normalmente encargada de absorber nutrientes y agua [5]. Esta enfermedad afecta a todas las edades, es crónica e idiopática, por lo que se cree que está relacionada a factores genéticos, ambientales, antígenos de bacterias o alteraciones en la inmunidad de la mucosa [7].

A diferencia de la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa presenta inflamación únicamente en el intestino grueso (colon) y en el recto [7]. Este es el tipo de IBS más común y en los últimos 30 años ha aumentado su incidencia un 37.8%, con una tasa de fallecimientos de 68.7% [8]. La sintomatología incluye diarrea disentérica, dolor abdominal tipo cólico y tenesmo, en casos severos también puede mostrar fiebre, anemia y deshidratación [7]. La colitis ulcerosa es idiopática, pero se cree es causada por una desregulación de factores genéticos, ambientales, inmunológicos y de la microbiota; por esta razón los pacientes tienen un riesgo 1.5 veces mayor de padecer a largo plazo cáncer colorrectal [9].

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la degeneración de articulaciones, compromiso sistémico y presencia de auto-anticuerpos, como los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (ACPs, por sus siglas en inglés) [10]. Su evolución es variable y generalmente se manifiesta de manera simétrica en las extremidades periféricas, donde se produce destrucción del cartílago, erosión ósea y deformidades articulares [11]. La sintomatología presentada es dolor articular en zonas periféricas, hipersensibilidad y rigidez matutina, además puede haber afecciones extraarticulares en pulmones, ojos, corazón, piel, entre otros [11].

En el presente trabajo se discute cómo, a través de la modulación de las respuestas inmunitarias, la disbiosis intestinal desempeña un papel crucial en la patogénesis de enfermedades inflamatorias, como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la artritis reumatoide, lo que resulta en un mayor riesgo de complicaciones sistémicas.

Microbiota Intestinal: Composición y Funciones

El microbioma humano es un ecosistema formado por más de 1×10^{13} microorganismos que conviven con las células del cuerpo humano, desempeñando un papel crucial en la salud. Estos microbios ayudan en la digestión y la síntesis de nutrientes, y además colaboran con el sistema inmunológico para proteger contra patógenos invasores. El microbioma, también conocido como flora microbiana comensal, varía según la zona anatómica, difiriendo entre la boca, el tracto respiratorio, el sistema gastrointestinal, la piel, el tracto urogenital, entre otros, y adaptándose a factores como el pH, la temperatura, humedad y nutrientes [12].

La cavidad oral, que significa el 25% del microbioma humano en términos de cantidad, contiene alrededor de 700 especies de procariotas, las cuales forman biopelículas bacterianas [13]. En situaciones patológicas como la caries, el número de estas especies disminuye considerablemente, lo que sugiere un papel protector de las bacterias de población disminuida.

El esófago, aunque no se considera que tenga un microbiota permanente, puede verse invadido por microorganismos arrastrados por los alimentos, afectando su equilibrio en casos de patologías como el reflujo. El estómago, tradicionalmente visto como estéril, alberga bacterias capaces de adaptarse a su ambiente ácido. El microbioma vaginal está dominado por varias especies de *Lactobacillus*, que protege contra infecciones, pero en general, el microbioma de la piel y de las mucosas aún presenta incógnitas en cuanto a su relación con la salud. El microbioma intestinal es uno de los más grandes y diversos, responsable de funciones clave como la digestión y la síntesis de vitaminas, y su composición varía en función de la dieta [12].

En el intestino adulto, el 90% de las bacterias pertenecen a los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, mientras que el 10% restante incluye *Proteobacterias*, *Actinobacterias*, *Fusobacterias* y *Verrucomicrobia*, además de algunas especies de Arqueas. El microbiota intestinal también incluye levaduras, fagos y protistas, con los bacteriófagos desempeñando un papel crucial en la regulación del ecosistema microbiano [14]. A nivel individual, cada persona alberga un patrón único de cepas microbianas que varía a lo largo del tubo digestivo y en respuesta a factores como la dieta o el uso de fármacos.

El microbiota intestinal fermenta carbohidratos complejos para generar ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como el ácido acético, propiónico y butírico, los cuales son utilizados por los enterocitos o pasan al torrente sanguíneo para cumplir funciones importantes en órganos distales [15], [16]. También produce vitaminas B y K, y transforma compuestos dietéticos inactivos en moléculas bioactivas [17]. Sin embargo, puede generar compuestos tóxicos como la trimetilamina, vinculada con el riesgo cardiovascular [18]. Además, el microbiota regula el almacenamiento de lípidos, lo que la vincula con el desarrollo de obesidad y de síndrome metabólico [19].

Entre los efectos que generan los metabolitos bacterianos con relación a la respuesta inmune, destacan los ácidos grasos de cadena corta, como el butirato, propionato y acetato, producidos por la fermentación de fibra por el microbiota, desempeñan un papel clave en la regulación de la respuesta inmune. El butirato, por ejemplo, promueve la acetilación de histonas en células T, favoreciendo su diferenciación hacia Treg y suprimiendo la producción de citoquinas proinflamatorias [20].

El polisacárido A es producido por *Bacteroides fragilis*, este metabolito activa TLR2, aumentar la producción de IL-10 y reduce la IL-17, con lo que contribuye a mantener la tolerancia inmune y prevenir respuestas autoinmunes [21].

El microbiota intestinal juega un papel crucial en la maduración y regulación del sistema inmunitario y de la barrera intestinal, protegiendo al organismo frente a agentes externos y manteniendo la tolerancia hacia el microbiota comensal. La barrera intestinal, formada

principalmente por células epiteliales, impide el contacto directo entre los microorganismos y el sistema inmune. Además, las células especializadas como las células caliciformes y las células Paneth, secretan sustancias como mucinas y péptidos antimicrobianos que refuerzan esta barrera [22]. El microbiota también regula la expresión de defensinas, contribuyendo a la homeostasis inmunológica y evitando la colonización microbiana excesiva [22], [23].

A nivel intestinal, el sistema inmunológico cuenta con mecanismos complejos para diferenciar entre patógenos y microorganismos beneficiosos. Las bacterias comensales ayudan a la producción de células T reguladoras (Tregs), que son esenciales para evitar respuestas inflamatorias innecesarias y mantener la tolerancia inmunológica. Las interacciones entre las bacterias y las células dendríticas influyen en la activación de linfocitos B y T, generando una producción eficiente de inmunoglobulina A (IgA), que neutraliza patógenos sin causar inflamación excesiva [24]. Estas dinámicas son fundamentales para prevenir la aparición de enfermedades inflamatorias y trastornos autoinmunes [21].

Mecanismos bioquímicos en la relación microbiota-autoinmunidad

La microbiota es crucial para la homeostasis de diversos sistemas, pero cuando ocurre una disbiosis esta más bien juega un papel crucial en la desregulación del sistema inmunológico y el desencadenamiento de respuestas autoinmunes. Este desequilibrio altera la simbiosis normal entre la microbiota y el huésped, generando cambios en la flora intestinal que pueden ser específicos de cada enfermedad [25]. La pérdida de bacterias beneficiosas y el aumento de patógenos, como *Clostridioides difficile*, contribuyen a la inflamación crónica y afectan la capacidad del sistema inmunológico para mantener la homeostasis, favoreciendo enfermedades como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa [26], [27].

La disbiosis puede provocar cambios significativos en la producción de citoquinas, que se traducen en un aumento de citoquinas proinflamatorias, como IL-6 e IL-1 β , y una disminución de citoquinas antiinflamatorias, como IL-10, creando un entorno inflamatorio que puede desencadenar respuestas autoinmunes [28]. Por otro lado, algunas bacterias patógenas presentan estructuras que imitan抗ígenos del huésped, un fenómeno conocido como mimetismo molecular. Esto puede inducir al sistema inmunológico a atacar no solo a las bacterias, sino también a las propias células del organismo, contribuyendo aún más a la autoinmunidad [29]. Factores como el uso indiscriminado de medicamentos y la mala alimentación pueden inducir disbiosis, que si ocurren en el periodo perinatal alteran el desarrollo inmunológico y predispone a enfermedades autoinmunes en la adultez [30]. El microbiota, por lo tanto, es fundamental para la tolerancia inmunológica y la prevención de respuestas autoinmunes patológicas.

Los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) en las células del epitelio intestinal, como el NOD-1 en las células de Paneth, juegan un papel crucial en la modulación de las respuestas inmunes mediante la interacción con metabolitos específicos del microbiota. La activación de estos PRR puede inducir la producción de quimiocinas y citocinas como IL-18 y IL-22, que promueven la producción de péptidos antimicrobianos, y además modulan el metabolismo de los microorganismos comensales, disminuyendo la expresión de genes virulentos [31].

Por otro lado, los metabolitos derivados del microbiota, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), juegan un papel esencial en la regulación de la respuesta inmunitaria. Por ejemplo, el butirato, producido por la fermentación de *Clostridium spp*, promueve la diferenciación de linfocitos T reguladores al reducir la producción de IL-12 e IL-6 por células dendríticas. Además, el polisacárido A de *Bacteroides fragilis*, reconocido por TLR2, favorece la producción de IL-10 y disminuye la producción de IL-17, lo que contribuye a un equilibrio entre las respuestas inmunes Th17 y Treg, crucial para mantener la homeostasis intestinal y prevenir la inflamación excesiva [32], [33].

Entre las vías de señalización más relevantes que modulan la interacción microbiota intestinal-sistema inmunológico se encuentran las asociadas a los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), como los receptores Toll-like (TLR) y los NOD-like (NLR), que detectan metabolitos y componentes bacterianos, activando cascadas de señalización que influyen en la función inmunológica y la vía del ácido retinóico.

En el caso de los TLR, estos receptores son cruciales para la detección de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). La activación de TLR puede inducir la producción de citoquinas proinflamatorias, que favorecen respuestas Th1 y Th17, relacionadas con la autoinmunidad y, como describen [34], esta clase de PRR (TLR) juegan un papel esencial en la inmunidad innata al detectar infecciones.

Los receptores NOD-like (NLR) son fundamentales en la detección de componentes bacterianos, y su activación conduce a la producción de citoquinas y la activación de células inmunitarias. Los NLRs son esenciales para la detección de PAMPs y DAMPs, y su activación regula la inflamación y la respuesta inmune [35]. Los metabolitos bacterianos, como el ácido retinoico, derivados de la conversión de vitamina A por bacterias intestinales, son importantes porque influyen en la diferenciación de linfocitos T reguladores (Treg), promoviendo una respuesta inmune antiinflamatoria y modulando la autoinmunidad. Si este proceso no se cumple adecuadamente, se favorece la aparición de un cuadro inflamatorio [36]. Por último, el ATP liberado por bacterias puede ser detectado por células dendríticas en la lámina propia, promoviendo la producción de IL-6 e IL-23. Esto favorece la diferenciación de células Th17, lo que puede estar relacionado con la autoinmunidad, especialmente en enfermedades inflamatorias intestinales [37].

Microbiota y enfermedades autoinmunes específicas

Enfermedad de Crohn

En personas con enfermedad de Crohn activa, se presenta una disbiosis marcada, con una disminución significativa de bacterias productoras de butirato. Esta reducción es aún más pronunciada en pacientes con niveles elevados de proteína C-reactiva, un marcador de inflamación. La falta de butirato se ha relacionado con una alteración en la diferenciación y expansión de células T reguladoras (Treg), lo que contribuye al desequilibrio inmunológico y a la inflamación crónica en el intestino, características principales de la enfermedad de Crohn [38].

La disbiosis presentada por la enfermedad de Crohn se caracteriza por una disminución de bacterias pertenecientes al filo *Firmicutes*, como *Faecalibacterium prausnitzii*, y un aumento de bacterias proinflamatorias del filo *Proteobacteria*, como *Escherichia coli* [39].

Colitis Ulcerosa

La colitis ulcerosa (CU) es una patología inflamatoria crónica, limitada al colon y recto. Aunque su etiología es desconocida, sujetos genéticamente predisponentes parecen tener una respuesta inmune descontrolada contra el medio ambiente y el microbiota intestinal, lo que determina inflamación y daño en la mucosa. Su incidencia ha aumentado en países industrializados, lo que sugiere que factores ambientales jugarían un rol en su etiopatogenia [40].

El microbiota intestinal de los pacientes con colitis ulcerosa (CU) presenta un desequilibrio tanto en su cantidad como en su diversidad, en comparación con individuos sanos. La diversidad bacteriana en estos pacientes es considerablemente menor, con un incremento en el número

de microorganismos patógenos. Uno de los principales factores que perpetúan la inflamación es la producción sostenida de citocinas proinflamatorias, como TNF- α e IL-1 β , que amplifican la respuesta inmune y provocan daño tisular continuo en el colon [41].

Además, la presencia de un estrés oxidativo elevado en CU, derivado de la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS), daña el epitelio intestinal y perpetúa la inflamación [42]. Esta inflamación crónica se ve exacerbada por una activación desregulada del sistema inmunológico, que juega un papel central en la progresión de la enfermedad [43].

Artritis Reumatoide

Dentro de la patología común se incluye la limitación en la movilidad de las articulaciones periféricas y disminución del estado funcional, aunque también puede presentar úlceras o nódulos, entre otras afecciones [44].

En pacientes con RA se ha observado que las poblaciones de especies productoras de butirato disminuyen, mientras que la cantidad de especies consumidoras aumentan [10]. Esta disminución de butirato ocasiona que no se esté regulando a las células T reguladoras ni foliculares auxiliares, así que se promueve la formación de ACPA por las células B, este compuesto se unirá a las proteínas que hayan atravesado por una citrulinación, lo cual genera la respuesta inflamatoria y posterior destrucción por otras células inmunitarias como los macrófagos [10].

Las prostaglandinas (PG) son lípidos creados por las ciclooxygenasas (COX), las PG estas regulan las respuestas ante una situación de daños en el cuerpo, así que dentro de sus funciones se encuentra el proceso inflamatorio y la comunicación con células del sistema inmune [45]. La prostaglandina E2 (PGE2) se ha descrito como un importante mediador de la destrucción de cartílago y hueso en la artritis reumatoide y otras enfermedades como las IBD [46]. En estudios de enfermedades periodontales se ha demostrado que el butirato estimula la producción de PGE2, la expresión de COX y regula los receptores de PGE2 (EP1 y EP2) [47]. Lo cual, en una enfermedad crónica como la artritis reumatoide, empeoraría los síntomas al producir mayor inflamación descontrolada y atraer a células del sistema inmune que destruirían el tejido sano.

Sin embargo, aún se desconoce cómo se relacionan las PGE2 y las células T reg en el intestino, aunque se sabe que ambas se asocian con disbiosis y la modulación de los fagocitos mononucleares [45]. Además, a pesar de que ambas parecen regularse con butirato lo hacen de forma inversa, puesto que el aumento de este metabolito promueve la regulación controlada de células T y aumenta la respuesta inflamatoria con las PGE2. Aunque, se ha visto que los pacientes con RA suelen tener polimorfismos en el gen PTGER4 donde se codifica el receptor EP4 de la PG3, lo que ocasiona que se sobreexprese y pueda ser más sensible a la PG3 [45]. Así que la participación de la PG3 en la AR puede estar más ligado a factores genéticos, aunque se ocupan más estudios para confirmarlo.

Estrategias terapéuticas basadas en la modulación de la microbiota

Se han desarrollado muchas moléculas que tienen un efecto modulador sobre la microbiota intestinal, entre las cuales predominan los antibióticos, prebióticos, probióticos y simbióticos. Algunas moléculas, originalmente conocidas por su acción antimicrobiana, pueden mejorar el equilibrio de la microbiota intestinal. Estas no encajan en las categorías terapéuticas tradicionales, ya que su acción no es estrictamente antimicrobiana, sino eubiótica [48]. Con

el progreso en la comprensión de la relación entre el huésped y su microbiota, han surgido terapias basadas en su modulación, como el trasplante de microbiota fecal (FMT) y técnicas moleculares.

Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped [48]. Su uso ha ganado atención en el tratamiento de enfermedades autoinmunes debido a su capacidad para modular el microbiota intestinal. Uno de los probióticos más conocidos para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es VSL#3, el cual es una mezcla probiótica que incluye las bacterias *Bifidobacterium breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii*, *subsp Bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*. Mejora los síntomas de la EII al beneficiar el entorno intestinal, incrementar la diversidad microbiana y modular la concentración de bacterias específicas, como aumentar la *Bifidobacterium* y disminuir la de *Turicibacter* en modelos animales [49]. Asimismo, *F. prausnitzii* desempeña un papel importante en la regulación de la inmunidad al reducir citocinas proinflamatorias y aumentar citocinas antiinflamatorias, lo que es relevante para la enfermedad de Crohn. Además, *Lactococcus lactis* transfectado con péptidos antiinflamatorios derivados de *F. prausnitzii* ha demostrado aliviar la colitis inducida por ácido dinitrobencenosulfónico (DNBS) en ratones, lo que resalta el potencial de esta bacteria y sus metabolitos en el manejo de la enfermedad de Crohn y otros trastornos inflamatorios intestinales [49].

Por otro lado, los prebióticos son componentes alimentarios típicamente no digeribles que estimulan selectivamente el crecimiento y la actividad de una pequeña cantidad de bacterias en el tracto digestivo [50]. Favorecen el crecimiento de bacterias beneficiosas en el tracto gastrointestinal, mejorando así el metabolismo del huésped. En pacientes con enfermedad de Crohn, la ingesta de oligofructosa e inulina ha incrementado la abundancia de *Bifidobacteria*, lo que sugiere un impacto positivo en el ambiente intestinal y sugiere que los prebióticos pueden ser efectivos para tratar enfermedades inflamatorias intestinales [51].

Asimismo, los simbiontes combinan prebióticos y probióticos, han demostrado ser más efectivos que los prebióticos o probióticos por separado, ya que mejoran la salud del huésped y alivian los síntomas de enfermedad inflamatoria intestinal. Un metanálisis mostró que la administración de simbióticos resulta en una mayor mejora en comparación con los otros grupos, destacando su potencial en la intervención de enfermedades autoinmunes [52].

Los productos naturales, como la evodiamina, han mostrado un gran potencial en la modulación del microbiota intestinal y la prevención de enfermedades inflamatorias. Es un alcaloide presente en *Evodia fructus*, ha demostrado propiedades antimicrobianas e inmunomoduladoras. En estudios preclínicos, el tratamiento con evodiamina redujo el crecimiento de bacterias patógenas y aumenta la abundancia de bacterias beneficiosas. Además, el uso de evodiamina en modelos murinos con colitis inducida químicamente resultó en una inhibición significativa de la inflamación, mejorando la integridad de la barrera intestinal mediante el aumento de la expresión de proteínas de unión estrecha, como ocludina y ZO-1. Asimismo, mostró eficacia en la reducción del tamaño tumoral en modelos de cáncer colorrectal [51].

Por otro lado, los polifenoles, presentes en diversas plantas y alimentos como las uvas y los arándanos, también desempeñan un papel crucial en la modulación del microbiota intestinal. Resveratrol, uno de los polifenoles más estudiados, ha mostrado efectos antiinflamatorios y antioxidantes, restableciendo el equilibrio microbiano en modelos murinos de daño intestinal. Su administración incrementa la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) y promueve la proliferación de células T reguladoras (Tregs), que contribuyen a la supresión de respuestas inflamatorias exacerbadas [48].

El transplante de microbiota fecal (FMT) es un procedimiento terapéutico de trasplantar bacterias fecales de donantes sanos a pacientes, con la finalidad de restaurar la diversidad microbiana y disminuir la abundancia de géneros microbianos desfavorables, lo que conduce a un microbiota intestinal equilibrada y logra el tratamiento de enfermedades intestinales y extraintestinales [53]. El microbiota representa el 55% del material fecal trasplantado, mientras que los componentes solubles que incluyen moco, proteínas, grasa, ácidos biliares, SCFA, metabolitos de moléculas pequeñas y colonocitos representan el 24% [50].

La necesidad de hacer del FMT un procedimiento equitativo, accesible, generalizado y seguro ha llevado al desarrollo de bancos de heces y selección rigurosa de donantes. Además, se puede administrar por vías gastrointestinales superiores, cápsulas y por vías gastrointestinales inferiores. Se sabe que la colonoscopía y la administración de cápsulas son las vías más efectivas en el tratamiento de la *Clostridioides difficile* recurrente, con una tasa de curación de casi el 90% para las colonoscopías y del 85% para las cápsulas. El éxito clínico se incrementa con el uso de una cantidad adecuada de heces (> 50 g) o con un protocolo que emplea múltiples infusiones [48]. También, el preacondicionamiento con antibióticos puede mejorar la eficacia clínica del FMT, al eliminar las cepas albergadas del receptor con el fin de que las bacterias recién trasplantadas sobrevivan con menos competencia por el espacio y los recursos [50].

El FMT ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, dos trastornos gastrointestinales asociados a la disbiosis intestinal. En pacientes con colitis ulcerosa activa, el FMT ha inducido remisión sin eventos adversos significativos. Para la enfermedad de Crohn, revisiones sistemáticas concluyeron que el FMT puede lograr tasas satisfactorias de remisión clínica sin riesgos de seguridad. Además, las alteraciones iniciales en el microbiota intestinal podrían predecir qué pacientes responderán al FMT en la enfermedad de Crohn [50]. Sin embargo, la flora intestinal no es estática, sino que está continuamente influenciada por varios factores epigenéticos y ambientales. Esta naturaleza dinámica del microbiota intestinal plantea desafíos para lograr la eficacia a largo plazo a través de FMT [53].

Las técnicas actuales para modular el microbiota intestinal enfrentan la limitación de no poder actuar con precisión sobre miembros específicos de comunidades microbianas complejas. Para superarlo se ha propuesto: introducir bacterias modificadas genéticamente de manera *ex vivo* o aprovechar el ecosistema microbiano intestinal mediante la modificación genética del microbioma directamente *in situ* utilizando bacteriófagos modificados [48].

El método *ex vivo* implica la modificación de bacterias fuera del organismo para que produzcan moléculas terapéuticas o biomarcadores. Con ello, las bacterias intestinales modificadas se pueden dividir en probióticos de fábrica de fármacos y bacterias intestinales de diagnóstico [54].

Los probióticos de fábrica de fármacos, ejemplo de ello es *Lactococcus lactis* modificado para secretar IL-10 o nanocuerpos anti-TNF han demostrado ser más efectivos que los fármacos administrados sistémicamente. Asimismo, las bacterias intestinales de diagnóstico son capaces de detectar biomarcadores específicos de enfermedades, como se ha visto con *E. coli* Nissle 1917 en la detección de metástasis hepática y colitis. Sin embargo, una de las principales dificultades en este campo es conseguir que estas bacterias modificadas se establezcan de manera permanente en el microbioma humano. Además, existe cierta inquietud sobre la posibilidad de que estas bacterias perturben el balance microbiano natural o se reproduzcan de manera descontrolada. Por consiguiente, es necesario desarrollar métodos de biocontención para garantizar su aplicación clínica sin riesgos [48].

Por otro lado, la terapia basada en fagos surge como un enfoque innovador para regular el microbioma intestinal y combatir diversas enfermedades, incluyendo las autoinmunes. Utiliza bacteriófagos para eliminar bacterias patógenas específicas, restaurando el equilibrio del

microbiota, lo que puede reducir la inflamación asociada. También, los cócteles de fagos, que combinan diferentes fagos para evitar resistencia, son efectivos en enfermedades crónicas y agudas, la combinación de fagos y antibióticos mejora la eficacia contra bacterias, mientras que los sistemas CRISPR/Cas9 pueden dirigirse a genes específicos de virulencia o resistencia [55]. Además, existe la posibilidad de modificar genéticamente los fagos para incrementar la generación de metabolitos beneficiosos, como los SCFA. No obstante, a pesar del potencial prometedor de esta terapia, se requieren más investigaciones clínicas para validar completamente su eficacia y seguridad [56].

Desafíos y perspectivas futuras

Los estudios actuales sobre el microbiota intestinal y su relación con las enfermedades autoinmunes enfrentan varios desafíos. Uno de los principales es la complejidad y variabilidad del microbioma humano, lo que dificulta identificar con precisión qué microorganismos están involucrados en la patogénesis de estas enfermedades. Además, el microbiota es altamente dinámica y está influenciada por factores ambientales, dieta, medicamentos y genética, lo que añade más variables a controlar en los estudios [57]. El trasplante de microbiota fecal, aunque prometedor, presenta dificultades en su estandarización y en la selección de donantes [58].

El desarrollo de nuevas técnicas para estudiar el microbiota intestinal ha abierto áreas de investigación emergentes. Una dirección prometedora es la ingeniería genética de bacterias para producir moléculas terapéuticas o identificar biomarcadores de enfermedades autoinmunes [58]. Además, el uso de bacteriófagos modificados para atacar bacterias patógenas específicas dentro del microbioma ofrece un enfoque novedoso para restaurar el equilibrio microbiano sin afectar las bacterias beneficiosas [59].

Las terapias basadas en la modulación del microbiota, como los probióticos y prebióticos simbióticos, ya han mostrado beneficios clínicos en la mejora de la salud intestinal y la reducción de la inflamación en pacientes con enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, la administración de VSL#3 ha demostrado ser efectiva en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal al aumentar la diversidad microbiana y modular la concentración de bacterias clave [49]. Asimismo, el trasplante de microbiota fecal ha inducido la remisión en pacientes con colitis ulcerosa y ha mejorado los síntomas en la enfermedad de Crohn, aunque su eficacia a largo plazo aún necesita más investigación [50].

Conclusión

La evidencia actual enfatiza firmemente el papel fundamental del microbiota intestinal en la patogénesis de enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la artritis reumatoide. La disbiosis, entendida como un desequilibrio microbiano, altera la homeostasis inmune y contribuye directamente al desarrollo de estas patologías. En las enfermedades inflamatorias del intestino, la pérdida de bacterias beneficiosas y la proliferación de patógenos empeoran la inflamación y comprometen la barrera intestinal. De manera similar, en la artritis reumatoide, la reducción de metabolitos como el butirato afecta la regulación inmunitaria, promoviendo respuestas autoinmunes incontroladas.

Las terapias basadas en la modulación del microbiota, incluyendo probióticos, prebióticos, simbióticos y el trasplante de microbiota fecal, ofrecen enfoques prometedores para restablecer el equilibrio microbiano y mejorar la salud del paciente. Sin embargo, persisten desafíos significativos en cuanto a la estandarización y comprensión precisa de los mecanismos involucrados. A medida que la investigación avance, será clave desarrollar estrategias de tratamiento más específicas y personalizadas. La modulación del microbiota no solo promete

soluciones terapéuticas innovadoras, sino que también puede abrir la puerta a enfoques preventivos más efectivos para las enfermedades autoinmunes. En definitiva, la modulación del microbiota no solo tiene el potencial de mejorar los tratamientos actuales, sino también de abrir nuevas oportunidades para la prevención y manejo integral de las enfermedades autoinmunes.

Referencias

- [1] M. T. Henke and J. Clardy, "Molecular messages in human microbiota," *Science*, vol. 366, no. 6471, pp. 1309–1310, 2019, doi: 10.1126/science.aaz4164.
- [2] J. Wilde, E. Slack, and K. R. Foster, "Host control of the microbiome: Mechanisms, evolution, and disease," *Science*, vol. 385, no. 6706, p. eadi3338, 2024, doi: 10.1126/science.ad13338.
- [3] M. Fuente, "La microbiota. Su función en la fisiología humana," in *Fisiología humana*, 5th ed., J. A. Fernández-Tresguerres, V. Cachofeiro, D. P. Cardinali, E. Delpón, E. Díaz-Rubio, E. Escrache, V. Juliá, F. Teruel, and M. Pardo, Eds. McGraw-Hill Education, 2020. [Online]. Available: <https://accessmedicina.proxyucr.elogim.com/content.aspx?bookid=2987§ionid=265255676>.
- [4] K. N. Thompson, K. S. Bonham, N. E. Ilott, G. J. Britton, P. Colmenero, S. J. Bullers, L. J. McIver, S. Ma, L. H. Nguyen, A. Filer, I. Brough, C. Pearson, C. Moussa, V. Kumar, L. H. Lam, M. A. Jackson, A. Pawluk, S. Kiriakidis, P. C. Taylor, and C. Huttenhower, "Alterations in the gut microbiome implicate key taxa and metabolic pathways across inflammatory arthritis phenotypes," 2023. [Online]. Available: <https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/10175013>
- [5] J. A. Maisel, "Trastornos que se presentan inicialmente con diarreas," in *Manual de Urgencias Médicas de Tintinalli*, 8th ed., R. K. Cydulka, M. T. Fitch, S. A. Joing, V. J. Wang, D. M. Cline, and O. Ma, Eds. McGraw-Hill Education, 2018. [Online]. Available: <https://accessmedicina.proxyucr.elogim.com/content.aspx?bookid=2441§ionid=199581857>.
- [6] A. Kaser and R. S. Blumberg, "The road to Crohn's disease," *Science*, vol. 357, no. 6355, pp. 976–977, 2017, doi: 10.1126/science.aa04158.
- [7] K. G. Greene and D. G. Trembath, "Pathology of the gastrointestinal tract," in *Pathology: A Modern Case Study*, 2nd ed., H. M. Reisner, Ed. McGraw-Hill Education, 2020. [Online]. Available: <https://accessmedicine.proxyucr.elogim.com/content.aspx?bookid=2748§ionid=230841869>.
- [8] R. Luo, J. Liu, Q. Cheng, M. Shionoya, C. Gao, and R. Wang, "Oral microsphere formulation of M2 macrophage-mimetic Janus nanomotor for targeted therapy of ulcerative colitis," *Science Advances*, vol. 10, no. 26, p. eado6798, 2024, doi: 10.1126/sciadv.ado6798.
- [9] A. T. Mayer, D. R. Holman, A. Sood, U. Tandon, S. S. Bhate, S. Bodapati, G. L. Barlow, J. Chang, S. Black, E. C. Crenshaw, A. N. Koron, S. E. Streett, S. S. Gambhir, W. J. Sandborn, B. S. Boland, T. Hastie, R. Tibshirani, J. T. Chang, G. P. Nolan, and S. Rogalla, "A tissue atlas of ulcerative colitis revealing evidence of sex-dependent differences in disease-driving inflammatory cell types and resistance to TNF inhibitor therapy," *Science Advances*, vol. 9, no. 3, p. eadd1166, 2023, doi: 10.1126/sciadv.add1166.
- [10] J. He, Y. Chu, J. Li, Q. Meng, Y. Liu, J. Jin, Y. Wang, J. Wang, B. Huang, L. Shi, X. Shi, J. Tian, Y. Zhufeng, R. Feng, W. Xiao, Y. Gan, J. Guo, C. Shao, Y. Su, and Z. Li, "Intestinal butyrate-metabolizing species contribute to autoantibody production and bone erosion in rheumatoid arthritis," *Science Advances*, vol. 8, no. 6, p. eabm1511, 2022, doi: 10.1126/sciadv.abm1511.
- [11] J. Jameson, A. S. Fauci, D. L. Kasper, S. L. Hauser, D. L. Longo, and J. Loscalzo, Eds., "Artritis reumatoide (RA, rheumatoid arthritis)," in *Harrison. Manual de Medicina*, 20th ed. McGraw-Hill Education, 2020. [Online]. Available: <https://accessmedicina.proxyucr.elogim.com/content.aspx?bookid=2943§ionid=252750892>.
- [12] J. R. Marchesi, D. H. Adams, F. Fava, G. D. A. Hermes, G. M. Hirschfield, G. Hold, M. N. Quraishi, J. Kinross, H. Smidt, K. M. Tuohy, L. V. Thomas, E. G. Zoetendal, and A. Hart, "The gut microbiota and host health: A new clinical frontier," *Gut*, vol. 65, no. 2, pp. 330–339, 2016, doi: 10.1136/gutjnl-2015-309990.
- [13] R. E. Ley, D. A. Peterson, and J. I. Gordon, "Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine," *Cell*, vol. 124, no. 4, pp. 837–848, 2006, doi: 10.1016/j.cell.2006.02.017.
- [14] J. Álvarez, J. M. Fernández Real, F. Guarner, M. Gueimonde, J. M. Rodríguez, M. Saenz de Pipaon, and Y. Sanz, "Microbiota intestinal y salud," *Gastroenterología y Hepatología*, vol. 44, no. 7, pp. 519–535, 2021, doi: 10.1016/j.gastrohep.2021.01.009.
- [15] A. Koh, F. De Vadder, P. Kovatcheva-Datchary, and F. Bäckhed, "From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites," *Cell*, vol. 165, no. 6, pp. 1332–1345, 2016, doi: 10.1016/j.cell.2016.05.041.

- [16] P. Louis and H. J. Flint, "Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota," *Environmental Microbiology*, vol. 19, no. 1, pp. 29-41, 2017, doi: 10.1111/1462-2920.13589.
- [17] I. Rowland, G. Gibson, A. Heinken, K. Scott, J. Swann, I. Thiele, and K. Tuohy, "Gut microbiota functions: Metabolism of nutrients and other food components," *European Journal of Nutrition*, vol. 57, no. 1, pp. 1-24, 2018, doi: 10.1007/s00394-017-1445-8.
- [18] W. H. Tang and S. L. Hazen, "The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 124, no. 10, pp. 4204-4211, 2014, doi: 10.1172/JCI72331.
- [19] S. A. Smits, J. Leach, E. D. Sonnenburg, C. G. González, J. S. Lichtman, G. Reid, and J. L. Sonnenburg, "Seasonal cycling in the gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers of Tanzania," *Science*, vol. 357, no. 6353, pp. 802-806, 2017, doi: 10.1126/science.aan4834.
- [20] N. Arpaia, C. Campbell, X. Fan, S. Dikiy, J. Van der Veeken, P. de Ross, H. Liu, J. Cross, K. Pfeffer, P. Coffer, and A. Rudensky, "Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral T cell tolerance," *Nature*, vol. 504, no. 7480, pp. 446-450, 2013, doi: 10.1038/nature12726.
- [21] J. L. Round and S. K. Mazmanian, "The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease," *Nature Reviews Immunology*, vol. 9, no. 5, pp. 313-323, 2009, doi: 10.1038/nri2515.
- [22] Y. Sanz, M. Olivares, A. Moya-Pérez, and C. Agostoni, "Understanding the role of gut microbiome in metabolic disease risk," *Pediatric Research*, vol. 83, no. 1, pp. 300-310, 2018, doi: 10.1038/pr.2017.252.
- [23] N. Cerf-Bensussan and V. Gaboriau-Routhiau, "The immune system and the gut microbiota: Friends or foes?" *Nature Reviews Immunology*, vol. 10, no. 10, pp. 735-744, 2010, doi: 10.1038/nri2850.
- [24] L. V. Hooper, D. R. Littman, and A. J. Macpherson, "Interactions between the microbiota and the immune system," *Science*, vol. 336, no. 6086, pp. 1268-1273, 2012, doi: 10.1126/science.1223490.
- [25] M. Schirmer, S. P. Smeeckens, H. Vlamakis, M. Jaeger, M. Oosting, E. A. Franzosa, and R. J. Xavier, "Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity," *Cell*, vol. 167, no. 4, pp. 1125-1136, 2016, doi: 10.1016/j.cell.2016.10.020.
- [26] A. D. Kostic, M. R. Howitt, and W. S. Garrett, "Exploring host-microbiota interactions in animal models and humans," *Genes & Development*, vol. 27, no. 7, pp. 701-718, 2013, doi: 10.1101/gad.212522.112.
- [27] C. M. Theriot, M. J. Koenigsknecht, P. E. Carlson, G. E. Hatton, A. M. Nelson, B. Li, et al., "Antibiotic-induced shifts in the mouse gut microbiome and metabolome increase susceptibility to *Clostridium difficile* infection," *Nature Communications*, vol. 5, p. 3114, 2014, doi: 10.1038/ncomms4114.
- [28] A. C. Shaw, D. R. Goldstein, and R. R. Montgomery, "Aging and the immune system: The impact of age on immune responses," *Nature Reviews Immunology*, vol. 18, no. 10, pp. 649-661, 2018, doi: 10.1038/s41577-018-0041-y.
- [29] S. L. Klein, K. L. Flanagan, and K. Davis, "Sex differences in immune responses," *Nature Reviews Immunology*, vol. 18, no. 9, pp. 537-549, 2018, doi: 10.1038/s41577-018-0021-1.
- [30] M. G. Dominguez-Bello, E. K. Costello, M. Contreras, M. Magris, G. Hidalgo, N. Fierer, and R. Knight, "Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 107, no. 26, pp. 11971-11975, 2011, doi: 10.1073/pnas.1002601107.
- [31] J. M. Cohen, B. Boursi, and R. Mamtani, "The role of the microbiota in modulating the immune response," *Nature Reviews Immunology*, vol. 18, no. 9, pp. 549-560, 2018, doi: 10.1038/s41577-018-0032-y.
- [32] J. C. Clemente, L. K. Ursell, L. W. Parfrey, and R. Knight, "The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view," *Cell*, vol. 148, no. 6, pp. 1258-1270, 2012, doi: 10.1016/j.cell.2012.01.035.
- [33] A. M. Mowat, "100 years of immunology: the gut and its microbiota," *Nature Reviews Immunology*, vol. 18, no. 2, p. 102, 2018, doi: 10.1038/nri.2017.108.
- [34] T. Kawai and S. Akira, "The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors," *Nature Immunology*, vol. 11, no. 5, pp. 373-384, 2010, doi: 10.1038/ni0509-373.
- [35] J. H. Fritz, R. L. Ferrero, D. J. Philpott, and S. E. Girardin, "Nod-like receptors in the immune system," *Nature Reviews Immunology*, vol. 11, no. 10, pp. 689-702, 2011, doi: 10.1038/nri3061.
- [36] Mora, J. R., Iwata, M., Eksteen, B., Song, S.-Y., Junt, T., Senman, B., Otipoby, K. L., Yokota, A., Takeuchi, H., Ricciardi-Castagnoli, P., Rajewsky, K., Adams, D. H., and von Andrian, U. H., "Generation of gut-homing IgA-secreting B cells by intestinal dendritic cells," *Nature*, vol. 455, no. 7211, pp. 528-532, 2008, doi: 10.1038/nature07255.

- [37] A. Chiba, Y. Marusawa, M. Yamada, S. Seno, Y. Watanabe, K. Kobayashi, "Role of Th17 cells and IL-17 in the pathogenesis of inflammatory bowel disease," *Frontiers in Immunology*, vol. 13, Art. no. 1055914, 2022. doi: 10.3389/fimmu.2022.1055914
- [38] M. F. Tumani, C. Pavez, and A. Parada, "Microbiota, hábitos alimentarios y dieta en enfermedad inflamatoria intestinal," *Revista chilena de nutrición*, vol. 47, no. 5, pp. 822-829, 2020. doi: 10.4067/s0717-75182020000500822.
- [39] M. E. Icaza-Chávez, "Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad," *Revista de Gastroenterología de México*, vol. 78, no. 4, pp. 240-248, 2013. doi: 10.1016/j.rgmx.2013.04.004.
- [40] G. Pizarro, R. Quera, and C. Figueroa, "Factores pronósticos en colitis ulcerosa de reciente diagnóstico," *Revista médica de Chile*, vol. 145, no. 10, pp. 1319-1329, 2017. doi: 10.4067/S0034-98872017001001319.
- [41] B. E. Sands, "Inflammation in ulcerative colitis," *Gastroenterology Clinics of North America*, vol. 49, no. 4, pp. 647-664, 2020. doi: 10.1016/j.gtc.2020.09.002.
- [42] G. Rogler, "Chronic intestinal inflammation: cytokines, reactive oxygen species, and the effects of antioxidant therapy," *Digestive Diseases*, vol. 29, no. 4, pp. 379-384, 2011. doi: 10.1159/000331517.
- [43] C. Abraham and J. H. Cho, "Inflammatory bowel disease," *New England Journal of Medicine*, vol. 361, no. 21, pp. 2066-2078, 2009. doi: 10.1056/NEJMra0804647.
- [44] W. W. Piette, "Rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, adult-onset still disease, and rheumatic fever," in *Fitzpatrick's Dermatology*, S. Kang, M. Amagai, A. L. Bruckner, A. H. Enk, D. J. Margolis, A. J. McMichael, and J. S. Orringer, Eds., 9th ed., McGraw-Hill Education, 2019. [Online]. Available: <https://accessmedicine.proxyucr.elogim.com/content.aspxbookid=2570§ionid=210426944>.
- [45] S. Crittenden, M. Goepp, J. Pollock, C. T. Robb, D. J. Smyth, Y. Zhou, R. Andrews, V. Tyrrell, K. Gkikas, and A. Adima, "Prostaglandin E2 promotes intestinal inflammation via inhibiting microbiota-dependent regulatory T cells," *Science Advances*, vol. 7, no. 7, eabd7954, 2021.
- [46] A. Alunno, F. Carubbi, R. Giacomelli, and R. Gerli, "Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: new players and therapeutic targets," *BMC Rheumatology*, vol. 1, no. 1, p. 3, 2017. doi: 10.1186/s41927-017-0001-8.
- [47] M. Chang, Y. Tsai, E. J. Liou, C. Tang, T. Wang, H. Liu, M. Liao, S. Yeung, C. Chan, and J. Jeng, "Effect of Butyrate on Collagen Expression, Cell Viability, Cell Cycle Progression and Related Proteins Expression of MG-63 Osteoblastic Cells," *PLOS One*, vol. 11, no. 11, e0165438, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0165438.
- [48] C. Ariola, A. Severino, S. Porcari, W. Fusco, B. H. Mullish, A. Gasbarrini, G. Cammarota, F. R. Ponziani, and G. Ianiro, "Modulación futura de la microbiota intestinal: de los eubióticos al FMT, las bacterias diseñadas y la terapia con fagos," *Antibióticos*, vol. 12, no. 5, p. 868, 2023.
- [49] Y. Haneishi, Y. Furuya, M. Hasegawa, A. Picarelli, M. Rossi, and J. Miyamoto, "Enfermedades inflamatorias del intestino y microbiota intestinal," *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*, vol. 24, no. 4, pp. 4-5, 2023.
- [50] E. Zikou, C. Koliaki, and K. Makrilia, "El papel del trasplante de microbiota fecal (FMT) en el tratamiento de enfermedades metabólicas en humanos: una revisión narrativa," *Biomedicines*, vol. 12, no. 8, p. 1871, 2024.
- [51] D. Zheng, T. Liwinski, and E. Elinav, "Interaction between microbiota and immunity in health and disease," *Cell Research*, vol. 30, no. 6, pp. 492-506, 2020.
- [52] K. R. Pandey, S. R. Naik, and B. V. Vakil, "Probióticos, prebióticos y simbióticos: una revisión," *Journal of Food Science and Technology*, vol. 52, no. 12, pp. 7577-7587, 2015.
- [53] L. Zeng, Y. Deng, K. Yang, J. Chen, Q. He, and H. Chen, "Safety and efficacy of fecal microbiota transplantation for autoimmune diseases and autoinflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis," *Frontiers in Immunology*, vol. 13, p. 944387, 2022. doi: 10.3389/fimmu.2022.944387.
- [54] B. Hsu, T. E. Gibson, V. Yeliseyev, Q. Liu, L. Bry, P. A. Silver, and G. K. Gerber, "Precision microbiota engineering to restore barrier function in an inflamed gut," *Science*, vol. 365, no. 6457, 2019.
- [55] A. Paule, D. Frezza, and M. Edeas, "Microbiota y terapia con fagos: Desafíos futuros en medicina," *Medical Sciences*, vol. 6, no. 4, p. 86, 2018.
- [56] S. Federici, S. Kredo, F. Valdés, D. Kviatcovsky, E. Weinstock, Y. Matiuhin, Y. Silberberg, K. Atarashi, M. Furuchi, A. Oka, B. Liu, M. Fibelman, I. Nadav, E. Khabra, N. Cullin, N. Ben, D. Ibar, H. Ben, J. Niceborn, N. Kowalsman, & E. Elinav, "Targeted suppression of human IBD-associated gut microbiota commensals by phage consortia for treatment of intestinal inflammation," *Cell*, vol. 185, no. 16, pp. 2879-2898, 2022.
- [57] Y. Zhang and Y. Peng, "Autoimmune diseases and gut microbiota: a bibliometric and visual analysis from 2004 to 2022," *Clinical and Experimental Medicine*, vol. 23, no. 6, 2023. doi: 10.1007/s10238-023-01028-x. [Online]. Available: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10238-023-01028-x>.

- [58] L. Haddad, J. Mendoza, and C. Jobin, "Bacteriophage-mediated manipulations of microbiota in gastrointestinal diseases," *Frontiers in Microbiology*, vol. 13, Nov. 2022. doi: 10.3389/fmicb.2022.1055427.
- [59] J. Fujiki and B. Schnabl, "Phage therapy: Targeting intestinal bacterial microbiota for the treatment of liver diseases," *JHEP Reports*, vol. 5, no. 12, pp. 100909, Sep. 2023. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100909.

Declaración sobre uso de Inteligencia Artificial (IA)

Los autores aquí firmantes declaramos que no se utilizó ninguna herramienta de IA para la conceptualización, traducción o redacción de este artículo.