

## Artículo de revisión

# El sistema exposoma-microbioma

Noriexza Maestre Vargas\*

*Unidad de Autismo, Maternidad Concepción Palacios. Cátedra de Fisiología Médica, Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.*

Recibido 30 de agosto de 2023; aceptado 3 de diciembre de 2023

**Resumen:** La microbiota, asociada ancestralmente al hombre, ha cambiado a lo largo del tiempo, así como la transmisión vertical de padres a hijos. Los sistemas biológicos han de ser entendidos como la interacción entre todos los elementos internos y externos, las propiedades y la fisiología de todas las redes moleculares y los niveles de organización que funcionan al unísono y conforman el todo. Las complejas comunidades microbianas, compuestas por los tres dominios de la vida y los virus, modelan el crecimiento, el desarrollo y la sostenibilidad de la salud del huésped al que habitan. El comportamiento de los sistemas vivos va a depender de las relaciones internas y externas entre sus elementos y el ambiente. Los microbios determinan la biología, la ecología y la evolución del huésped. El exposoma se define como todas aquellas implicaciones multifactoriales y multigeneracionales de las exposiciones ambientales totales a los que un individuo está expuesto a lo largo de la vida, desde la concepción hasta su muerte: contaminantes, químicos, estilos de vida, tipos de dieta y agentes infecciosos que se combinan con el microbioma interno y la piel, al igual que el estrés y la función inmune se amalgaman con la política, el status socioeconómico, el capital social y la presencia o ausencia de ciudades o espacios verdes. En esta revisión se describirán cómo los factores ambientales, el exposoma y el microbioma definen una continua interacción necesaria para su equilibrio y existencia.

**Palabras clave:** exposoma, holobionte, microbiota, microbioma, metagenoma, disbiosis, sistema disruptor.

## The exposome-microbiome system

**Abstract:** The microbiota, ancestrally associated with man, has changed over time, just as vertical transmission from parents to children. Biological systems are to be understood as the interaction between all internal and external elements, the properties and physiology of all molecular networks, and the organization levels that function in unison and make up the whole. Complex microbial communities, composed by the three domains of life and viruses, shape the growth, development, and sustainability of the host health they inhabit. The behavior of living systems will depend on the internal and external relationships between their elements and the environment. Microbes determine the biology, ecology, and evolution of the host. The exposome is defined as all those multifactorial and multigenerational implications of the total environmental exposures to which an individual is exposed throughout life, from conception to death: pollutants, chemicals, lifestyles, diet types, and infectious agents that combine with the internal microbiome and skin, just as stress and immune function are amalgamated with politics, socioeconomic status, social capital, and both the presence or absence of cities or green spaces. This review will describe how environmental factors, the exposome, and the microbiome define a continuous interaction necessary for their equilibrium and existence.

**Keywords:** exposome, holobiont, microbiota, microbiome, metagenome, dysbiosis, disruptor system

\* Correspondencia:  
E-mail: [noriexzam@gmail.com](mailto:noriexzam@gmail.com)

### Introducción

La microbiota, asociada ancestralmente al hombre, ha cambiado a lo largo del tiempo, así como la transmisión

vertical de padres a hijos. Tres grandes momentos evolutivos son claves para el cambio de las poblaciones microbianas, momentos asociados a las principales fases del antropoceno: 1) el advenimiento de la agricultura

durante el paleoantropoceno y la ganadería en el período neolítico; 2) el inicio de la Revolución Industrial a finales del siglo XVIII, y 3) la aparición en escena de los antibióticos y la transición gradual en la composición de la microbiota, desde 1950 hasta la actualidad. El hombre transitó de una economía recolectora-cazadora hacia la planificación de sistemas productivos de alimentos, domesticando animales, vegetales y microbios [1].

El cambio en el tipo de provisiones redujo la diversidad de alimentos y de la microbiota intestinal (MI); el microbioma del neolítico es similar al de las comunidades rurales modernas que mantienen dietas ricas en fibra y polisacáridos. La industrialización y la migración desde el campo a las grandes ciudades propició la segunda gran transformación en la colonización microbiana, producto del paso de una economía rural a una de carácter urbano, industrializada y mecanizada [2]. Los avances médicos y farmacológicos, las medidas de salud pública como el suministro de agua potable, el establecimiento de sistemas de aguas servidas y la prevención de la contaminación de los alimentos mejoraron la calidad de vida de las personas en los asentamientos urbanos a partir del siglo XIX, y condujeron a la reducción de la exposición a los microbios que originariamente convivían en simbiosis con el ser humano [3].

Las evidencias epidemiológicas respaldan la hipótesis de “Los viejos amigos”. Desde esta perspectiva, lo más conveniente para el adecuado desarrollo del sistema inmunológico (SI) no son las exposiciones a patógenos infecciosos durante la primera infancia, si no la exposición temprana, continua y regular a una gran cantidad de microbios inofensivos o “viejos amigos”. Estos amigos prácticamente no existen en los entornos urbanos, son “viejos amigos” que han estado presentes a lo largo de la evolución humana, “amigos” que son reconocidos por el SI y que lo entrenan para reaccionar adecuadamente ante los estímulos [4].

El advenimiento de los antibióticos en la década de 1940 y su uso indiscriminado generó dos problemas importantes: la resistencia bacteriana y el impacto negativo e indiscriminado sobre el microbioma desde la infancia, por cuanto los dos primeros años de vida constituyen el período en que más antibióticos son utilizados, afectando la colonización microbiana por el resto de la vida. Las investigaciones actuales han demostrado una correlación entre la exposición a antibióticos y la aparición de las enfermedades crónicas no transmisibles [5].

Diversos factores externos pueden identificarse, cronológicamente, como interventores en la alteración de la microbiota. Evolutivamente, entre estos factores tenemos [6]:

- Las tasas de enfermedades infecciosas, alérgicas y autoinmunes.

- Los diversos sistemas de conservación de alimentos y la pasteurización.
- El uso de antibióticos.
- La actividad física.
- El uso de fórmulas infantiles.
- El consumo de alimentos procesados y ricos en azúcares refinados, grasas y sodio.
- El aumento de partos por cesárea.

La ausencia de una pléyade de genes microbianos resulta en alteraciones fisiológicas que van desde la defensa inmunitaria, el metabolismo, hasta las funciones neuroendocrinas y conductuales. En esta revisión se describirán cómo los factores ambientales, el exposoma, y el microbioma definen un continuo interactivo, necesario para su equilibrio y existencia.

### El sistema exposoma-microbioma

El advenimiento de las ciencias ómicas ha dado lugar al entendimiento de la salud y la enfermedad como un todo. No existe una causa única dependiente de la dupla salud-enfermedad, es la conjunción de numerosos factores y procesos cuánticos moleculares, químicos, físicos, mentales, sociales, culturales, políticos, geográficos, de organización económica y tecnológicos, que se convierten, según su influencia, en lo biológico individual [7].

El concepto reduccionista del hombre máquina, cabeza y cuerpo, aislado de su espacio natural y social, da paso a la ampliación del pensamiento lógico, único y fragmentado de las partes, de la causa lineal, indivisible, unidireccional [8].

En el estado de bienestar, la salud de un individuo es producto de: 1) su biología: la genética, su desarrollo, metabolismo y envejecimiento; 2) su estilo de vida: alimentación, ejercicio, consumo de fármacos y hábitos tóxicos; 3) el medio ambiente: factores externos físicos, químicos, biológicos, psicosociales y socioculturales; 4) el acceso al sistema sanitario que le atiende: servicios de calidad, eficientes y eficaces. La presencia o ausencia de especies bacterianas depende de estas variables [9].

La vida manifiesta la interacción de múltiples sistemas organizacionales de máxima eficiencia y mínimo costo, establecidos en una red altamente compleja que requiere la integración de las nociones de totalidad y jerarquía, por cuanto la vida misma no puede reducirse a acontecimientos locales, sino a relaciones que surgen en la totalidad y no en el comportamiento de cada una de las partes [9]. “La Biología no solo tiene que ocuparse del nivel físico o molecular, sino de los niveles superiores de la organización viva” [10].

La teoría general de sistemas (TGS), descrita por Karl Von Bertalanffy en 1969, es una teoría integradora, holística, una concepción totalizadora, que describe la importancia entre las relaciones y los conjuntos que de

ellas surgen, resultando en una aproximación inclusiva entre la biología, las ciencias naturales y las ciencias sociales. Para la TGS el principio clave es la “totalidad orgánica” de los sistemas naturales, donde tres son sus premisas básicas: los sistemas existen dentro de sistemas, los sistemas son abiertos y las funciones de un sistema dependen de su estructura. Por lo tanto, para comprender a un sistema hay que estudiarlo globalmente [11].

La organización sistémica hace referencia al modelo de relaciones que definen los estados posibles para un determinado sistema. Los sistemas complejos, como el ser humano, exhiben como características específicas la capacidad para elaborar o modificar sus formas para ser viables. Sus procesos van orientados hacia el desarrollo, el crecimiento o cambio de forma, estructura, diferenciación o especialización, entre otros, lo que posibilita la capacidad de adecuación de los sistemas biológicos a ambientes en proceso de cambios. El comportamiento de los sistemas vivos va a depender de las relaciones internas y externas entre sus elementos y el ambiente. Desde la visión de la TGS, los sistemas vivos son sistemas abiertos, que importan y procesan elementos: energía, materia e información desde sus ambientes, estableciendo intercambios en forma continua y permanente para sostener el equilibrio, reproducirse, mantenerse, continuar y, por tanto, ser viables [11].

Un nuevo diseño biomédico se está gestando, dirigido al entendimiento de la “enfermedad” como un todo, y no como una parte del sistema dañado. El daño es la manifestación de la totalidad patológica expresada en el sistema más débil o comprometido. La respuesta inflamatoria no pertenece al órgano o a los órganos de cada sistema enfermo, es una respuesta sistémica y local, por lo que no basta contactar al síntoma si no se llega al origen “ómico”: molecular, celular, tisular, organístico y/o ambiental [12].

Los sistemas biológicos han de ser entendidos como la colección de la interacción entre todos los elementos internos y externos, las propiedades y la fisiología de todas las redes moleculares, todos los niveles de organización que funcionan al unísono y conforman el todo. Todas las partes funcionan como un todo; las complejas comunidades microbianas, compuestas por los tres dominios de la vida y los virus, modelan el crecimiento, el desarrollo, la sostenibilidad de la salud del huésped al que habitan. Huésped y microbiota constituyen un holobionte. Los microbios determinan la biología, la ecología y la evolución del huésped [13]. La salud depende de la homeostasis del holobionte. Hoy en día nos acercamos a la idea de que los genes no son los exclusivos condicionantes del estado de salud o enfermedad; la interacción entre el hombre, con su dotación genética única y particular, así como su acercamiento propio e inconfundible con el ambiente, son necesarios para la expresión de una

patología o una condición. A este conjunto de elementos no genéticos, cambiantes, que rodean al individuo se le denomina ambioma, que junto con el genoma y el proteoma conforman la base biológica del desarrollo y la construcción del ser humano [14].

El entorno no es estático, es el resultante de la interacción entre genes, medio ambiente y tiempo, y posee ventanas críticas de oportunidad y vulnerabilidad que inclinan la balanza hacia la salud o la enfermedad. Nuevos tiempos requieren un enfoque sistémico, en el que existe una fusión de saberes epidemiológicos, clínicos y de laboratorio, para entender la respuesta del organismo al entorno medio ambiental, y entender que en el entorno actual la salud inmune está irremediablemente entrelazada a factores biológicos, psicológicos, sociales y ecológicos.

### El exposoma

La modificación de los entornos naturales, el suelo y el agua posibilitaron la evolución de la humanidad y la construcción de espacios urbanos. La transformación de los espacios originarios impactó en la salud de todos los ecosistemas vivos, causando una pérdida progresiva de la biodiversidad [15]. En 2005 Wild [16] describe como el medio ambiente impacta la salud al complementar al genoma e introduce el concepto de exposoma, que son todas aquellas implicaciones multifactoriales y multigeneracionales de las exposiciones ambientales totales a los que un individuo está expuesto a lo largo de la vida, desde la concepción hasta su muerte, tales como contaminantes, químicos, estilos de vida, tipos de dieta, y agentes infecciosos, entre otros. Estos se combinan con el microbioma interno y la piel, al igual que el estrés y la función inmune se amalgaman con la política, el estatus socioeconómico, el capital social y la presencia o ausencia de ciudades o espacios verdes [17].

Es así como las personas están expuestas al eco-exposoma (factores ambientales externos) y al endo-exposoma (aquellos efectos internos que suceden posterior a la interacción con el exposoma); el tipo de exposiciones ayudan a predecir las respuestas biológicas del organismo al medio ambiente a lo largo del tiempo [18]. El exposoma posee tres dominios superpuestos: 1) el ambiente externo general, que incluye el clima, la biodiversidad, el ambiente rural o urbano, factores socioeconómicos, la ocupación, el nivel educativo y la cultura; 2) el entorno externo específico, determinado por los microbios, alérgenos, la dieta y los contaminantes, y 3) el dominio interno, dependiente de factores biológicos: metabolismo, hormonas, microbiota intestinal, estrés oxidativo e inflamación. El medio interno traduce las respuestas biológicas a los factores de riesgo ambientales y los efectos de éstos sobre el individuo [19]. El efecto bidireccional del medio ambiente en los seres humanos, y la influencia de

los humanos en el resto de los sistemas vivos y sus genomas, es el metaexposoma [20].

La merma de la biodiversidad impacta en la salud y la exposición a vida bióticamente diversa es el carburante para la resiliencia inmunológica. Los asentamientos urbanos no poseen la experiencia natural de la exposición a microorganismos biogénicos. El contacto reducido con la diversidad microbiana ambiental puede constituir una de las principales razones del compromiso de la resiliencia inmunológica en los pobladores de entornos urbanos. Éstos parecen carecer de los elementos necesarios para el desarrollo y mantenimiento de la tolerancia inmune. Los circuitos inmunorreguladores adaptativos y la homeostasis dinámica están en peligro en los entornos urbanos [21].

### El microbioma humano.

El cuerpo humano es un ecosistema microbiano constituido por bacterias, arqueas, hongos, helmintos, protozoos y virus que habitan los sistemas mucosos, la piel y otras partes del cuerpo. Estos microorganismos están adaptados para sobrevivir en comunidades complejas, utilizando nutrientes de otros microbios y/o del huésped, y exhiben una gran diversidad genética y metabólica, representada por las miríadas de funciones génicas de las comunidades microbianas intestinales [22].

Cada persona alberga un patrón único y distintivo de comunidades microbianas definido por patrones genéticos y ambientales, con cepas características, personalísimas, similares a una huella dactilar, impermanentes, sujetas a cambios en el tiempo. Cada microbioma individual pertenece a un enterotipo con características propias: el enterotipo I es abundante en *Bacteroides*; el enterotipo II tiene prevalencia de *Prevotella*, y el enterotipo III está dominado por *Ruminococcus*. Cada uno de ellos se relaciona con patrones dietéticos de larga evolución [22].

La microbiota es la comunidad de microorganismos que residen en un nicho ecológico determinado. El microbioma es la totalidad de microorganismos, sus genomas y metabolitos en un nicho ecológico dado; se comporta como una “fábrica microbiana”, que contribuye a una amplia gama de funciones bioquímicas y metabólicas que el cuerpo humano no puede realizar sin su intervención [23]. La microbiota es especialmente abundante en el tracto gastrointestinal y ofrece innumerables beneficios al hospedador, favoreciendo la maduración del sistema inmune (SI) y su adecuada respuesta, la maximización de la energía obtenida a partir de los alimentos, la protección contra patógenos, la síntesis de vitaminas, neuropéptidos, neurotransmisores, el metabolismo de toxinas, y el desarrollo y mantenimiento de la integridad tisular [22]. Ha pasado de analizarse como un comensal acompañante a considerarse un “órgano metabólico”, con funciones

nutricionales y reguladoras de la inmunidad y la inflamación sistémica [6].

El microbioma intestinal o “Segundo Genoma”, tiene funciones protectoras, inmunorreguladoras y de soporte vital. De él depende la integración entre el metagenoma ambiental y las células propias; de la armonía o desequilibrio entre estas partes, resulta la aparición de todas aquellas afecciones producto del desequilibrio microbiano, la disfunción inmunológica y la inflamación de bajo grado [18].

El microbioma humano está conformado por los microbios del entorno en que se vive y los que residen en el cuerpo. La diversidad, la uniformidad y la riqueza de los microbios de la capa externa dependen del suelo, el agua, las plantas y los animales que lo rodean. La composición de la capa interna, tracto digestivo, vías respiratorias, piel y sistema de mucosas dependen de los microorganismos que la colonizan desde la capa externa [15]. El microbioma es una comunidad compleja, ecológicamente dinámica, con asociaciones difusas y raramente unidireccionales [22], manteniendo una interacción continua entre los microorganismos del interior y el SI. La sanidad de esta relación depende de la biodiversidad externa y el estilo de vida. Esta interrelación es permanente a lo largo de la existencia y su desequilibrio puede afectar el metabolismo de todo el organismo y alterar los parámetros fisiológicos en los sistemas corporales. La promoción de la salud, estabilidad y diversidad de la microbiota ocurre principalmente durante la infancia y sigue de cerca el crecimiento del huésped y su desarrollo inmunológico. La alteración o el retraso en el establecimiento de las comunidades microbianas se traduce en inmadurez del microbioma y desregulación inmune [19,6].

Las bacterias, a través de sus propios metabolitos, regulan los procesos inflamatorios celulares y la función inmune en las mucosas. La bidireccionalidad de la interacción viene determinada por el comportamiento específico de especies y cepas, modelados por los antecedentes genéticos y el microambiente en el que se desarrollan, dependientes, además, de la influencia del macroambiente en el que habita el huésped. Este último beneficia a la comunidad microbiana al proporcionarle nutrientes y un ambiente confortable, conveniente y apropiado, mientras la microbiota le protege; la interrupción de la comunicación microbioma-huésped, consecuente a la alteración de la composición o del metabolismo, influye negativamente en el establecimiento de las redes homeostáticas inmunitarias y metabólicas [6]. Diversidad de moléculas neuroendocrinas que actúan como moduladoras de la interacción intestino-cerebro, intestino-pulmón e intestino-piel son producidas por la microbiota intestinal, estas moléculas están implicadas en mecanismos epigenéticos, es así como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), generados a partir de la fibra

dietética, se comportan como inmunomoduladores epigenéticamente activos, que pueden inhibir las modificaciones de las histonas. Las modificaciones epigenéticas son la base para la comprensión de la plasticidad en la interacción gen-ambiente; estos mecanismos modulan la expresión genética tras la exposición a agentes ambientales específicos y estimulan o inhiben el desarrollo de enfermedades [18,24]. Los mecanismos epigenéticos regulan la respuesta inmune, estimulando la diferenciación de células T efectoras Th1/Th17, células T reguladoras, aumento de la producción de neutrófilos, macrófagos y células dendríticas, modificando la reactividad inmune de células mieloides y dendríticas. La microbiota también controla la maduración y la función de la microglía, el grosor de la íntima medial aórtica y, por tanto, la resistencia vascular y la respuesta al estrés mediado por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenales [18,21].

### **Eubiosis y disbiosis.**

Establecer qué se considera una microbiota “normal” no es sencillo: múltiples e innumerables factores influyen en la composición, la diversidad y la variabilidad inter e intraindividual fisiológica. Cuando las comunidades bacterianas coexisten en armonía y equilibrio, existirá abundancia de especies que mantienen una relación de comensalismo y mutualismo con el hospedador, un estado de “eubiosis” [26,27], en el que huéspedes y hospedador se benefician de esta simbiosis. Respuestas definitivas que precisen cómo y cuál es la simbiosis óptima entre microorganismos y hospedador, o cuál es la combinación de especies más adecuada para cada individuo son difíciles de precisar. Una microbiota interna más diversa en su composición se considera genéticamente una microbiota más saludable, y es esencial para el mantenimiento de la barrera mucosa, la integridad epitelial y la supresión de la respuesta innata local, mediada por la producción de metabolitos con efectos homeostáticos y antiinflamatorios [21]. Una característica indispensable de un sistema microbiano sano es la resiliencia, que es la capacidad del ecosistema microbiano de volver al estado previo a la perturbación, posterior a un evento desregulatorio tal como una intoxicación alimentaria o el consumo de antibióticos [21].

Cuando se perturba el estado de simbiosis, ocurren cambios cuantitativos y cualitativos en la composición y función de la microbiota, que se reconocen como disbiosis. Esta se distingue por la representación insuficiente de especies benéficas y el profuso sobrecrecimiento de patobiontes o patógenos oportunistas. Esta mudanza en la diversidad microbiana es específica para cada nicho bacteriano y para cada patología [26], evidenciándose una reducción en la adquisición y crecimiento de especies

concretas. Esta afectación es multicausal; cuando persiste y se intensifica en el tiempo se activan mecanismos que conducen a la aparición de un patrón inflamatorio y enfermedades crónicas, generándose sustancias peptídicas genotóxicas, mutagénicas y carcinogénicas. La perturbación genera un aumento en la permeabilidad intestinal, lo que promueve la entrada de lipopolisacáridos (LPS) a la circulación sistémica, originando un estado de endotoxemia metabólica e inflamación crónica.

El exposoma externo predispone al desarrollo de disbiosis, y está conformado por los hábitos alimenticios inadecuados, el consumo excesivo de alimentos procesados, toxinas alimenticias, tóxicos agrarios, toxinas en la carne, el alcohol, el estrés, el uso de laxantes, corticosteroides e inhibidores de la bomba de protones, y consumo frecuente o tratamientos prolongados con antibióticos. Los antimicrobianos, especialmente los de amplio espectro, barren con las bacterias patógenas y benéficas, promoviendo el crecimiento de hongos, cuyas toxinas permean el epitelio intestinal. Inducen además cambios en la capacidad metabólica, disminución de la resistencia a la colonización de patógenos invasores, pérdida de la diversidad y composición microbiana, y aumento de la susceptibilidad a las infecciones, todas estas situaciones dependientes del mecanismo y espectro de acción, dosis, vía de administración, farmacocinética y farmacodinamia del antibiótico. Estas modificaciones pueden continuar durante largos períodos de tiempo, de ocho a 31 meses, y algunos microorganismos pueden perderse indefinidamente [28].

Existe una relación entre el uso de antimicrobianos en los primeros años de vida y la aparición de afecciones durante la niñez y la adultez, que están relacionadas con la edad de la prescripción, el número de tratamientos y la resistencia bacteriana. Entre los factores dependientes del exposoma interno, que pueden predisponer a la aparición de una disbiosis, encontramos la edad, las infecciones, las inmunodeficiencias, las alteraciones del pH gástrico o intestinal, el tipo de tránsito, la disponibilidad de fibra fermentable, las enfermedades como el cáncer, y VIH, entre otras, además de las disfunciones hepatopancreáticas [28].

### **El exposoma materno e infantil.**

El SI fetal madura inicialmente en el primer trimestre del embarazo, entre las semanas 8 y 12 de la gestación; los mecanismos de maduración no son del todo conocidos. El exposoma materno tiene efectos profundos y duraderos en la huella inmunológica de su descendencia y en la susceptibilidad a presentar enfermedades inflamatorias. El mantenimiento del estatus eubiótico de la microbiota vaginal está asociado a la salud genital y reproductiva femenina, es así como los cambios en esta microbiota, y las

consecuentes infecciones vaginales durante la gestación, predisponen el trabajo de parto prematuro (TPP). La microbiota intestinal (MI) durante la gestación se encarga de las adaptaciones fisiológicas que ocurren durante el embarazo; la MI cambia a lo largo de la gestación, observándose en el III trimestre un perfil más rico en géneros productores de AGCC, que favorecen el mantenimiento del perfil glicémico en la embarazada y también participan en la regulación de la tensión arterial. Las comunidades bacterianas de la cavidad oral están relacionadas con la protección contra patógenos y el metabolismo. La disbiosis oral predispone a la aparición de periodontitis durante la gestación, lo que activa la liberación de citocinas y marcadores proinflamatorios asociados a la presencia de patologías obstétricas, tales como abortos frecuentes, TPP y preeclampsia [29].

La homeostasis inmunitaria de un individuo depende de las exposiciones a las que haya sido sometido durante los períodos pre, peri y postnatales, que van a determinar el grado de madurez inmunológica, el desarrollo de mecanismos de tolerancia inmunitaria y la susceptibilidad a las enfermedades. El tiempo crítico y determinante para el establecimiento de la microbiota y la fortaleza inmunológica corresponde a la ventana de los primeros mil días de vida, período particularmente sensible a los factores ambientales como la dieta materna, el tipo de parto, lactancia materna, consumo de fórmulas infantiles, la alimentación inicial del lactante, el entorno en los primeros 3 a 4 meses de vida, número de hermanos, tabaquismo, el ruido, los pesticidas, la radiación, los metales pesados y el consumo de medicamentos [19]. La exposición y la colonización en este período decisivo es importante para el desarrollo del intestino y la maduración de las células inmunitarias [6]. Las exposiciones en este lapso modifican en forma permanente la estructura, la fisiología y el metabolismo celular, e incluyen el ambiente fetal, que viene condicionado por el estilo de vida y la salud materna; estas variaciones promueven la aparición de patologías mucho tiempo después y cambios generacionales debido a sus efectos neuro, inmunotóxicos y obesogénicos [19].

La ventana de oportunidad ocurre durante el período gestacional y postnatal, e incluye las exposiciones ambientales maternas y del infante, donde el SI puede ser modulado según la presencia o no de factores de riesgo como la dieta, la microbiota, las infecciones maternas, los fármacos y el resto de las exposiciones ambientales que impactaran en la respuesta inmune; estos eventos van acompañados de efectos epigenéticos [24]. El desarrollo de la microbiota en las primeras etapas de vida está condicionado por factores ambientales ricos en microbios como granjas, poseer mascotas y una dieta diversa.

El exposoma gastrointestinal (EGI) se considera como la interacción entre el hospedador, la MI y la totalidad de las exposiciones ambientales a la que un individuo está

sometido a lo largo de la vida: nutrientes, toxinas biológicas, fármacos, patógenos alimenticios y contaminantes sintéticos. El EGI participa en la composición, diversidad y actividad biológica de la MI [19]. El estado de salud depende de la homeostasis entre el EGI, el microbioma y el genotipo del hospedador. La interrelación entre el hospedador y la microbiota es dinámica a lo largo de la vida y presenta variaciones en el tiempo. El desarrollo de la microbiota inicia durante la gestación [30]; ciertas bacterias son capaces de superar la barrera fetoplacentaria y aún se desconoce el momento en el que el intestino fetal es colonizado por las bacterias intestinales maternas. El útero se consideraba un ambiente estéril, pero hoy se reconoce fisiológicamente la presencia de bacterias en el líquido amniótico, las membranas fetales, el cordón umbilical, el intestino fetal y el meconio. La población bacteriana meconial difiere del perfil vaginal, la piel o las heces maternas, lo que sugiere que estos microbios tienen un origen interno, pues son similares a los del líquido amniótico, por lo que es posible que el intestino fetal pueda ser colonizado in útero tras la deglución del líquido amniótico; estas bacterias juegan un rol en la preparación del SI fetal [21].

La fuente principal de MI en el recién nacido (RN) proviene del intestino materno. Los factores intrauterinos influyen en el desenvolvimiento y la integridad del intestino fetal, y en la predisposición a la inflamación sistémica. El sistema inmune de las mucosas es reconocible entre las 11 y 14 semanas de gestación; el primer contacto este sistema con el ambiente externo es proporcionado por elementos ambientales y alérgenos en el líquido amniótico [31]. Los procesos inflamatorios uterinos pueden inducir inflamación fetal con alteración de los sitios de unión estrecha y aumento transitorio de respuestas de IL-4 y TH-17, que son detectables un mes después del nacimiento [18]; de allí que los factores prenatales predispongan a trastornos de la integridad de la mucosa postnatal. Algunos estudios en animales demuestran que el estrés prenatal modifica la dinámica temporal del microbioma materno en el intestino y la vagina; cualquier factor que afecte el establecimiento de una MI saludable en el RN perturba el nicho bacteriano de la descendencia [31].

Los cambios en la microbiota materna pueden estar influenciados también por el índice de masa corporal previo al embarazo, el aumento de peso durante la gestación, la dieta, las enfermedades metabólicas, factores étnicos, geográficos y ambientales, entre otros [32]. La promoción del establecimiento de la MI en el período perinatal es necesaria para disminuir la aparición de procesos inflamatorios neonatales como la enterocolitis necrotizante [31]. El microbioma de un RN tiene una profunda relación con el microbioma de sus madres. El déficit en el desarrollo inmunológico y neuronal, la disminución de la capacidad de adaptación al estrés y la

disfunción metabólica en la descendencia, están asociadas con la alteración de la microbiota materna [32] que, además, promueve la aparición de enfermedades como la hiperémesis gravídica, hígado graso agudo del embarazo, colestasis intrahepática, diabetes gestacional, preeclampsia y parto prematuro. La disbiosis materna puede conducir a transferencia vertical alterada, afectando la adquisición inicial de MI; una microbiota inmuoestimuladora baja en los primeros estadios de la vida afecta la programación inmune, predisponiendo a enfermedades inflamatorias con consecuencias a corto y largo plazo [26].

Perturbaciones en la integridad de la barrera epitelial intestinal y en la MI temprana están relacionadas con la desregulación inmunológica temprana, asociadas a la alergia alimentaria y eccemas en los primeros meses de vida [18]. La edad gestacional al momento de nacer define también la colonización intestinal. La composición de la MI en bebés pre-término está sujeta a la inmadurez de los órganos y de factores ambientales como el uso de antibióticos, el tiempo de nutrición entérica, el tiempo de hospitalización y procedimientos que afectan la maduración postnatal del intestino y el SI [22]. El estrés al que es sometido el recién nacido pretérmino modifica la actividad de los microorganismos comensales intestinales produciendo disbiosis [29].

El tipo de nacimiento también condiciona la microbiota, según sea parto vaginal o cesárea. Los nacidos por vía vaginal son colonizados por microbiomas similares a la vagina materna, mientras que los nacidos por cesárea presentan una riqueza y diversidad bacteriana disminuida, mayor cantidad de patógenos potenciales y menor concentración de bacterias beneficiosas, y ésta será la MI predominante en el primer año de vida, cuya estabilidad o diversidad está sujeta al consumo de leche humana o fórmulas lácteas maternizadas. La lactancia artificial ocasiona un retraso en la colonización por bifidobacterias y retarda la maduración de la microbiota en los dos primeros años de vida [22]. El uso de antibióticos, agentes infecciosos y vacunas después del nacimiento, modifican la microbiota durante la primera infancia, especialmente en el primer año de vida [28,30]; la alteración en la constitución de la MI en desarrollo en un RN es un factor relevante para el desarrollo de enfermedades en la adultez. El establecimiento tardío o alterado de la microbiota durante la infancia se denomina inmadurez microbiótica, y puede contribuir a la aparición de diarreas y síndromes de mala absorción [22].

En el RN el exposoma inmediato está relacionado con la madre, o sea, con el exposoma materno. Los microbios de la madre y sus metabolitos son transportados al feto a través de la placenta y en el período postnatal inmediato. La lactancia materna es esencial, junto a la vía de nacimiento para el establecimiento y la constitución de una microbiota saludable. Una investigación reciente, realizada

con madres indígenas guatemaltecas sanas que estaban lactando, evidenció la modificación de la microbiota de la leche materna a lo largo de la lactancia; al inicio de ésta se identificaron bacterias comensales como *Staphylococcus hominis* y *S. epidermidis*, especies con actividad antimicrobiana y antifúngica que colonizan la mucosa oral e intestinal. Al final de la lactancia se encontraron bacterias comensales encargadas de la degradación de compuestos aromáticos, cuya función es la detección de xenobióticos que se acumulan en el tejido adiposo y la leche materna [33]. Una MI materna saludable y equilibrada durante el embarazo es importante para determinar la composición de la microbiota en la leche materna y su efecto en el SI del lactante [29]. Los oligosacáridos de la leche humana (HMO, por sus siglas en inglés) funcionan como prebióticos, estimulando el crecimiento y desarrollo de bacterias beneficiosas que se unen a los receptores intestinales, controlan el desarrollo del SI, modifican la proliferación y diferenciación de las células intestinales y participan en la formación del sistema nervioso [31]. Factores bioactivos e inmuoestimulantes provenientes de la leche materna, junto con la MI, regulando la maduración morfofisiológica del intestino. Los HMO que se encuentran en grandes concentraciones en el calostro, sirven como sitio de unión para microorganismos benéficos y reducen la colonización por patógenos. Factores pre, intra o postgestacionales pueden perturbar la colonización y originar fallas en la función del SI [31]. El medio ambiente, la microbiota materna y el amamantamiento son factores decisivos en la promoción y el establecimiento de la microbiota en el futuro. Una vez establecida la microbiota en el individuo, ésta se consolida en el tiempo. Durante la infancia y a lo largo de la vida la composición microbiana cambia de acuerdo con la edad y la dieta [26].

### **Hipótesis de la biodiversidad.**

La exposición microbiana es clave para la generación de respuestas inmunitarias adecuadas, especialmente durante la ventana de oportunidad en los primeros años de vida; de allí que el mantenimiento y el desarrollo de la tolerancia inmunológica, su regulación y control dependen de la adaptación de las poblaciones humanas a sus entornos microbianos. La modernidad, el urbanismo, los cambios en el estilo de vida y todo lo que ello implica, han provocado una diversidad microbiana disminuida.

En el 2011 surge la hipótesis de la biodiversidad [13], la cual afirma que el enriquecimiento del microbioma humano depende del contacto con entornos naturales; esta interacción estimula el equilibrio inmunológico y protege de alergias y trastornos inflamatorios, de allí que la pérdida de la biodiversidad resulta en disfunción inmune y enfermedades. El SI posee programas genéticamente

heredados, cuya base de datos es proporcionada por la naturaleza durante la historia evolutiva y cooperativa entre humanos y microbios inmunorreguladores, helmintos y parásitos; la desconexión con lo natural pone en riesgo la inteligencia inmunológica [13].

La pérdida de contacto con elementos biodiversos en la naturaleza a nivel macro y micro empobrece el microbioma humano. El estilo de vida urbano, la revolución cultural y la explotación de los recursos naturales, modulan el microbioma, de allí lo necesario de la promoción a una exposición suficiente y sostenida a la microbiota ambiental. La pérdida de la biodiversidad en los ecosistemas induce el establecimiento de especies con mayor capacidad de hospedarse y transmitir patógenos de manera abundante, extendida y resistente [13]. La biodiversidad microbiana y las relaciones entre las especies microbianas conducen a resultados funcionales.

La disminución de la diversidad, originada por la presencia de microorganismos dominantes, induce a la existencia de una microbiota menos variable y resiliente, que altera el ecosistema proporcionado por la microbiota, generando enfermedades alérgicas, neurodegeneración, autoinmunidad, enfermedades vasculares y metabólicas [21].

La “Teoría de la higiene” refiere que el exceso de limpieza y la disminución en la exposición a las bacterias a edades muy tempranas, dificulta el adecuado desarrollo de mecanismos inmunorreguladores, que predisponen las respuestas inadecuadas de las células T y la aparición de patrones inflamatorios posteriores. En ratones RN libres de gérmenes hasta la tercera semana de vida, inoculados con contenido cecal de ratones normales, se observó una modificación permanente en su MI, desarrollando una respuesta proinflamatoria; las tres semanas libres de gérmenes postnatales produjo cambios adversos y permanentes en su inmunidad [26].

### **La dieta, la otra dimensión del exposoma.**

La composición y la diversidad de la microbiota en el intestino están reguladas por el tipo de dieta y la calidad de los nutrientes. Los organismos que componen la microbiota en los mamíferos son definidos por las diferentes categorías de fuentes nutricionales, siendo los perfiles diversos y distintos en omnívoros, carnívoros y herbívoros [6]. La suficiencia o escasez de alimentos define la presencia o ausencia de especies bacterianas que se reproducen cuando hay disponibilidad ilimitada de alimentos, o de especies más eficientes cuando hay carencia de éstos. Por tanto, la composición y función de la MI es modulada por la dieta; los hábitos dietéticos a largo plazo son los principales determinantes, ya que están supeditados a la disponibilidad, la asequibilidad, la calidad y la diversidad de las escogencias alimentarias, la cultura y

la publicidad.

La dieta añade otra dimensión al exposoma. La microbiota in situ de las vellosidades intestinales está establecida por factores que van desde la fisiología local hasta las políticas de marketing que promueven la disbiosis, la desigualdad social y el riesgo de padecer enfermedades no transmisibles. Los tipos de dieta modifican la diversidad microbiana del TGI, que por vía directa e indirecta condiciona la respuesta inmune.

La pérdida de la diversidad microbiana, observable en la dieta occidental, activa una sucesión de eventos inmunológicos con alteración de las biopelículas y la barrera intestinal, penetración de endotoxinas y respuesta inflamatoria de bajo grado, con consecuencias metabólicas, conductuales y efectos multisistémicos que conducen a un ciclo continuo de disbiosis [6,18]. Las dietas occidentales, ricas en energía, pero pobres en nutrientes como omega 3 y fitoquímicos, entre otros, inducen a un deterioro en el microbioma, por lo que este tipo de alimentación, rica en grasas saturadas, azúcares simples, proteínas de origen animal y baja en fibra soluble proveniente de frutas y vegetales, se asocia a una reducción de la colonización bacteriana, mayormente relacionada con el número relativo de *Bacteroides* depredadores de mucina, e incremento relativo de los filos Firmicutes y Proteobacteria. Los cambios microbianos inducidos por la dieta se producen desde el primer al cuarto día posterior a la modificación; esta mudanza es rápidamente reversible (Resiliencia) [28]. Las dietas con escasa fibra provocan el consumo de la capa de moco por parte de la microbiota, adelgazando el epitelio y aumentando las probabilidades de colonización patógena [31]. Los alimentos procesados contienen elevados niveles de productos proinflamatorios, como productos finales de la glicosilación avanzada, la glicosilación no enzimática y la oxidación de proteínas y lípidos; los productos de la glicosilación avanzada afectan directamente la MI.

Los edulcorantes artificiales, al igual que los ftalatos de las comidas rápidas, también causan cambios en el microbioma [18]. Los aditivos en los alimentos son sustancias sintéticas no reconocidas por la MI, dando origen a fenómenos inflamatorios intestinales y sistémicos [29]. Los endulzantes, la sucralosa y el aspartame inducen una desregulación de los niveles de glicemia a través de la alteración en la composición y función de la MI [22]. Las variaciones agudas en los niveles de glucosa contribuyen a la aparición de disglucemia, bien por una hiperglicemia crónica sostenida o por la magnitud de su aumento postprandial, que lleva a procesos de glicación excesiva de proteínas, aumento del estrés oxidativo e inflamación [32]. Los alimentos ultra procesados (AU) son formulaciones de ingredientes producto del fraccionamiento de alimentos integrales, a través de una secuencia de procesamiento industrial donde se convierten en productos de alto



contenido calórico y escasos en nutrientes [34]. Los AU constituyen un porcentaje importante de la dieta occidental. El tiempo y la calidad de vida llevan a la utilización de comidas o bebidas instantáneas, bebidas energizantes, cereales azucarados, golosinas, galletas, chocolates, alimentos enlatados o congelados, embutidos y snacks, ingeridos desde la primera infancia hasta la adultez.

En estos “alimentos” la matriz alimentaria ha sido extensamente transformada, pues son elaborados a partir de almidones, sodio, azúcar, grasas trans, más la adición de sustancias aglutinantes, cohesionantes, conservantes, colorantes, edulcorantes, emulsificantes, espesantes, estabilizadores, aromatizantes, saborizantes, humectantes y fortificantes, de los que se desconoce su nivel de seguridad en los seres humanos, especialmente cuando están combinados; de algunos se desconocen sus efectos tóxicos y aun así permanecen en el mercado. Este tipo de alimentos se caracterizan por ser verdaderas “trampas sensoriales”, adictivas, engañosamente saludables por la cantidad de micronutrientes agregados y el adjetivo “light” en su descripción [35].

Los alimentos fritos merecen especial atención, ya que para algunas poblaciones son los alimentos de mayor consumo; actualmente la conducta alimentaria va dirigida a la ingesta de alimentos precocinados y fritos, lo que resulta en un incremento de carbohidratos y de acrilamida en la dieta, cuya exposición depende de la cantidad, frecuencia del consumo y el grado de contaminación del alimento ingerido [36]. Los niveles de acrilamida o de productos de glicosilación se aceleran con la cocción a temperaturas superiores a 100-120 °C en parrillas, ollas de cobre o hierro, ya que se convierten en glicotoxinas que son capaces de estimular la liberación de citocinas proinflamatorias, alterando la permeabilidad y vitalidad de las membranas celulares. Este proceso puede ocurrir en la luz intestinal por acción de la fructosa, cuyo consumo viene en ascenso considerable por la adición de jarabe de maíz alto en fructosa en gaseosas (55-58 % fructosa), tortas, galletas, mermeladas y otros productos procesados [37].

Diversos son los mecanismos por los cuales los AU inducen alteración en el microbioma, entre estos tenemos: la pobre calidad nutricional con exceso de grasas saturadas y azúcares, sal, escasa fibras, vitaminas, fitoquímicos y micronutrientes [34]. Los colorantes y emulsionantes, como la carboximetilcelulosa, están vinculados con cambios en la microbiota y el metaboloma. Las nanopartículas como el dióxido de titanio (E 171) afectan la liberación de metabolitos microbianos en el intestino, generando biopelículas y alteraciones en la composición de la microbiota [38].

Los AU inducen disbiosis, ya que provocan afectación de la permeabilidad intestinal, inflamación crónica de la

mucosa local, migración de lipopolisacáridos a nivel sistémico con la “meta-inflamación” consecuente, además de cambios epigenéticos transmitidos a la siguiente generación [38]; estas alteraciones en el balance de los microorganismos que habitan en el TGI influyen en la absorción de energía, los depósitos de grasa corporal y el metabolismo de los nutrientes.

Además de las sustancias añadidas a los alimentos procesados y ultraprocesados, hay que considerar los contaminantes químicos en alimentos, que son sustancias naturales o sintéticas utilizadas durante la producción, procesamiento y transformación de los alimentos; también aplican aquellas sustancias presentes en forma natural en el medio ambiente o tras la contaminación ambiental. Numerosas fuentes de exposición están vinculadas a la producción de alimentos: fuentes naturales como nitratos, metales, micotoxinas, fuentes relacionadas con la presencia de residuos como policlorobifenilos (PCB), dióxidos, metales o exposiciones a pesticidas o antibióticos. Durante el procesamiento industrial la contaminación está relacionada con contaminantes biológicos: bacterias, virus, hongos, parásitos de origen fecal (humano o animal) y contaminantes químicos como metales pesados, pesticidas, fármacos, aditivos (nanopartículas) y la producción de acrilamida producto de frituras, entre otros [39].

La contaminación ocurre también durante el transporte y está relacionada con los productos de embalaje (Bisfenol A, BPA por sus siglas en inglés), la forma de preparación de los alimentos (frituras, altas temperaturas), o por migración desde el recubrimiento de los envases. Los pesticidas son un grupo de compuestos químicos utilizados como insecticidas, herbicidas, fungicidas y bactericidas para el control de plagas (insectos, roedores, hongos maleza) y el aumento en la productividad de los cultivos [39]. Experimentos en animales han demostrado que los insecticidas organofosforados, piretroides, permetrina y el herbicida glifosato afectan la MI. Los pesticidas afectan la producción de AGCC y la microbiota productora de poliaminas, que tienen un papel clave en la proliferación celular y la resistencia al estrés; estos compuestos persisten en el medio ambiente y la mayoría de sus residuos se encuentran en las frutas y las verduras [28].

### **Microbiota desintoxicante: los xenobióticos.**

Los xenobióticos son sustancias que pueden penetrar en el cuerpo. No son producidas por él, ni están presentes en la dieta normal. Ingresan en el organismo por vía oral para distribuirse y almacenarse en diferentes tejidos y órganos, lo que depende de las características biológicas, la vía de exposición, su capacidad de unión a ligandos en las células y la sensibilidad de la especie [35]. Las barreras biológicas evitan que estas partículas ingresen al organismo [39].

Existe un grupo numeroso de xenobióticos conocidos como disruptores endocrinos (DE), un conjunto heterogéneo y diverso de sustancias químicas capaces de alterar el equilibrio hormonal y producir efectos adversos en los seres vivos y su descendencia. Pueden “*interferir en la síntesis, secreción, transcripción, unión o eliminación de las hormonas naturales responsables del mantenimiento de la homeostasis, la reproducción, el desarrollo y el comportamiento*” [32].

Los DE se encuentran en innumerables escenarios de la vida diaria: compuestos industriales usados en la industria pesada (PCB, dioxinas), pesticidas organoclorados, fungicidas, antibacterianos, plásticos y plastificantes (BPA, ftalatos), retardantes de llamas, productos farmacéuticos (entre los que está incluido recientemente el paracetamol), cosméticos, juguetes, metales como el cadmio, plomo, mercurio, uranio y arsénico, y en forma natural los fitoestrógenos provenientes de la soja y la alfalfa. Todos estos compuestos interfieren con el sistema endocrino promoviendo alteraciones biológicas, físicas y metabólicas, ya que poseen una gran capacidad para bioacumularse en la cadena alimentaria y el medio ambiente [14,40].

La exposición a los DE producen transformaciones marcadas en la MI, con repercusiones sistémicas. El “Endoboloma” es un grupo de genes y vías de la MI que intervienen en la síntesis de estrógenos, en el metabolismo de otras hormonas esteroideas y los DE. Las bacterias comensales y patógenas son capaces de metabolizar las hormonas esteroideas y sus metabolitos relacionados. La MI y los DE interactúan bidireccionalmente: la microbiota puede metabolizar los DE a formas biológicas activas o inactivas y los DE pueden estimular o inhibir la proliferación y el crecimiento de bacterias comensales o patógenas. Aún se desconoce si los cambios metabólicos inducidos por los DE suceden antes que los cambios en el microbioma, o si los cambios en ésta, consecuencia de los DE, resultan en alteraciones metabólicas [41].

En 2020 un grupo de investigadores españoles propuso que los DE y otros xenobióticos con capacidad de modificar la composición bacteriana intestinal y su metabolismo, se clasifiquen en el subgrupo de “sustancias químicas que alteran la microbiota” (MDC, por sus siglas en inglés: Microbiota Disrupting Chemicals), para diferenciar el efecto de los contaminantes tóxicos de otros disruptores de la microbiota, como el estrés, el medio ambiente, la actividad física o la dieta. Estas MDC pudiesen favorecer cambios en el nicho bacteriano intestinal originando enfermedades intestinales, endocrinas y sistémicas crónicas [42].

El BPA y los ftalatos son un par de MDC encontrados en plásticos, resinas epoxi, productos para el hogar y envases de alimentos. La exposición a estos contaminantes sucede a través de la dieta, el consumo de alimentos en envases

plásticos, el agua, el polvo y, en menor medida, el contacto con la piel. En modelos animales se ha demostrado que ambos disruptores afectan la composición y función de la microbiota. En otros estudios se ha reportado que el glifosato, el herbicida más empleado en los cultivos, produce disbiosis, por lo tanto, los patógenos oportunistas son más resistentes al glifosato [42].

La biotransformación de los xenobióticos es posible gracias a la administración de probióticos, que junto con la actividad de la microbiota pueden modificar la vida media, la toxicidad, la biodisponibilidad y la potencial disfunción endocrina [35]. Los probióticos más utilizados para la desintoxicación de los xenobióticos son las bacterias y hongos del ácido láctico, *Bifidobacterium* spp. y *Saccharomyces* spp. respectivamente, los cuales tienen una alta tolerancia al medio ácido y la bilis, fuerte adherencia a la mucosa intestinal y capacidad antioxidante e inmunorreguladora, que les permiten adaptarse a los cambios inducidos por las toxinas en el intestino; pueden además inhibir competitivamente la absorción intestinal de contaminantes alimentarios y metales pesados y estimular el peristaltismo, por lo que facilitan la excreción fecal, limitando la entrada de toxinas a la circulación sistémica. El mayor beneficio de la suplementación con probióticos es la estabilización de la comunidad bacteriana y la restauración de la microbiota alterada tras la exposición a xenobióticos, que está en la capacidad de modificar la absorción y el metabolismo de los xenobióticos alimentarios actuando como barrera física, modificando el pH intestinal, el equilibrio oxidativo y la expresión de enzimas desintoxicantes en el hospedador [35].

## Conclusiones

El ambiente intrauterino y neonatal son espacios críticos para el desarrollo humano. El exposoma y su mirada de estímulos ambientales: nutrición natural o procesada, tóxicos ambientales, estrés, situación económica, libertades, políticas gubernamentales, acceso a la salud y educación, determinan la programación metabólica, fisiológica y endocrina en el individuo y su descendencia, con efectos a largo plazo. La maduración del SI depende de las señales emitidas por los entornos pre y postnatal; esta programación está direccionada por procesos epigenéticos iniciados en la microbiota intestinal. El exposoma materno determina la salud de la descendencia multigeneracional, así como la estabilidad del microbioma, que dependerá del cuidado y la protección brindada en los dos primeros años de vida.

La composición, diversidad y función de la microbiota está regulada por la dieta y la calidad de los nutrientes, las modificaciones en el estilo de vida y el acceso a los sistemas sanitarios. La influencia de la publicidad y el escaso conocimiento de la población con relación a los

tóxicos ambientales, hacen que el establecimiento de la epidemia de la era moderna, las enfermedades crónicas no transmisibles, permanezcan y aumenten su incidencia. La evaluación de los riesgos alimentarios, los xenobióticos, los tóxicos y su asociación con la variabilidad del microbioma humano y la salud están en etapas iniciales. Se hace necesario el desarrollo de un enfoque integrador, análisis holísticos, dar el paso y continuar el camino hacia un enfoque sistémico. Somos un todo.

### Conflicto de intereses

La autora declara no tener conflicto de interés.

### Financiamiento

La autora declara no haber recibido financiamiento para realizar esta revisión.

### Referencias

1. Austvoll CT, Gallo V, Montag D. Health impact of the Anthropocene: the complex relationship between gut microbiota, epigenetics, and human health, using obesity as an example. *Glob Health Epidemiol Genom.* 2020; 5:e2, 1-10. DOI:10.1017/gheg.2020.2
2. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012; 486:222-7. DOI:10.1038/nature11053
3. Sonnenburg JL, Sonnenburg ED. Vulnerability of the industrialized microbiota. *Science.* 2019; 25:366:eaaw9255. DOI:10.1126/science.aaw9255
4. Rook GA. Regulation of the immune system by biodiversity from the natural environment: An ecosystem service essential to health. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110:18360-7. DOI:10.1073/pnas.1313731110
5. Rees T, Blaser M. Waking up from antibiotic sleep. *Perspect Public Health.* 2016; 136:202-4. DOI:10.1177/1757913916643449
6. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroent Mexico.* 2013; 78:240-8. DOI:10.1016/j.rgmex.2013.04.004
7. Frigolet ME, Gutiérrez Aguilar R. Ciencias “ómicas” ¿cómo ayudan a las ciencias de la salud? *Revista Digital Universitaria.* 2017; 18:1-15. DOI:10.22201/codeic.16076079e.2017.v18n7.a3
8. Hernández Chávez G, Hernández Chávez Y. Reduccionismo y enfoque de sistemas: dos enfoques complementarios. *Horizonte de la Ciencia.* 2021; 11:73-80. DOI:10.26490/uncp.horizonteciencia.2021.21.896
9. Ramírez, S. Teoría general de sistemas de Ludwig von Bertalanffy. En: Ramírez S (Ed). *Perspectivas en las teorías de sistemas.* 2da edición. México: Universidad Nacional Autónoma de México. Biblioteca Aprender a Aprender; 2014. pp 23-36. [https://ru.ceiich.unam.mx/bitstream/123456789/3418/1/Perspectivas\\_en\\_las\\_teorias\\_de\\_sistemas\\_Cap1\\_Teoría\\_general\\_de\\_sistemas\\_de\\_Ludwig.pdf](https://ru.ceiich.unam.mx/bitstream/123456789/3418/1/Perspectivas_en_las_teorias_de_sistemas_Cap1_Teoría_general_de_sistemas_de_Ludwig.pdf)
10. von Bertalanffy L. *Teoría general de los sistemas. Fundamentos, desarrollo, aplicaciones.* México, D.F.: Fondo de Cultura Económica; 1986. [https://www.academia.edu/9397079/Teor%C3%ADa\\_General\\_de\\_los\\_Sistemas\\_1989\\_Ludwig\\_Von\\_Bertalanffy](https://www.academia.edu/9397079/Teor%C3%ADa_General_de_los_Sistemas_1989_Ludwig_Von_Bertalanffy)
11. Arnold Cathalifaud M, Osorio F. *Introducción a los Conceptos Básicos de la Teoría General de Sistemas. Cinta de Moebio.* 1998; 3. <https://www.redalyc.org/pdf/101/10100306.pdf>
12. Fundación Instituto Roche. *Informes Anticipando. Biología de Sistemas. Observatorio de Tendencias de Medicina Personalizada de Precisión.* España: Fundación Instituto Roche; 2018. <https://www.institutoroche.es/static/archivos/informe-anticipando-biologia-sistemas-def.pdf>
13. Haahtela T. A biodiversity hypothesis. *Allergy.* 2019; 74:1445-56. DOI:10.1111/all.13763
14. Kavlock RJ, Daston GP, DeRosa C, Fenner-Crisp P, Gray LE, Kaattari S et al. Research needs for the assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. *Environ Health Perspect.* 1996; 104:715-40. DOI:10.1289/ehp.96104s4715
15. Celebi Sozener Z, Ozdel Ozturk B, Cerci P, Turk M, Gorgulu Akin B, Akdis M et al. Epithelial barrier hypothesis: effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease. *Allergy.* 2022; 77:1418-49. DOI:10.1111/all.15240
16. Wild CP. Complementing the genome with an ‘exposome’: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14:1847-50. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-05-0456
17. Acevedo N, Zakzuk J, Caraballo L. House dust mite. *Allergy under changing environments. Allergy Asthma Immunol Res.* 2019; 11:450-69. DOI:10.4168/aaair.2019.11.4.450
18. Simon JC, Marchesi JR, Mougél C, Selosse MA. Host-microbiota interactions: from holobiont theory to analysis. *Microbiome.* 2019; 7:5. DOI:10.1186/s40168-019-0619-4
19. Cuadros-Mendoza CA, Ignorosa-Arellano KR, Zárate-Mondragón FE, Toro-Monjaraz T, Cervantes-Bustamante R, Montijo-Barrios E et al. La influencia del exposoma en los primeros 1000 días de vida y la

- salud gastrointestinal. *Acta Pediatr Mex.* 2018; 39:265-77.  
<https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2018/apm183g.pdf>
20. Renz H, Holt PG, Inouye M, Logan AC, Prescott SL, Sly PD. An exposome perspective: Early-life events and immune development in a changing world. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140:24-40. DOI:10.1016/j.jaci.2017.05.015
  21. Haahtela T, Alenius H, Lehtimäki J, Sinkkonen A, Fyhrquist N, Hyöty H et al. Immunological resilience and biodiversity for prevention of allergic diseases and asthma. *Allergy.* 2021; 76:3613-26. DOI:10.1111/all.14895
  22. Jeanine Schütz Cardoso T. Perfil do microbioma intestinal humano com dados de metagenoma em brasileiros [Dissertação mestrado]. Florianópolis, Brasil: Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento. Repositorio Institucional UFSC; 2021.  
<https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/231026/PBCD0134>
  23. Sebastián-Domingo J-J, Sánchez-Sánchez Clara. De la flora intestinal al microbioma. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018; 110:51-6. DOI:10.17235/reed.20188.4947/2017
  24. Sokolowska M, Frei R, Lunjani N, Akdis CA, O'Mahony L. Microbiome and asthma. *Asthma Res Pract.* 2018; 4:1. DOI:10.1186/s40733-017-0037-y
  25. Fiuza BSD, Fonseca HF, Meirelles PM, Marques CR, da Silva TM, Figueiredo CA. Understanding asthma and allergies by the lens of biodiversity and epigenetic changes. *Front Immunol.* 2021; 12:623737. DOI:10.3389/fimmu.2021.623737
  26. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M et al. Gut microbes and health. *Gastroenterol Hepatol.* 2021; 44:519-35. DOI:10.1016/j.gastre.2021.01.002
  27. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms.* 2019; 7:14. DOI:10.3390/microorganisms7010014
  28. de Oliveira Santos M, Alves de Meneses Delevedove A (Ed). *Disbiose: Características e Atualizações.* 1 ed. Goiânia, Goiás: SBCSaúde; 2020.  
<https://editorasaude.com.br/wp-content/uploads/2021/09/LIVRO-DISBIOSE-COMPLETO-COM-CAPA.pdf>
  29. Sparvoli LG. Caracterização da microbiota vaginal, intestinal e oral durante o período gestacional [Dissertação mestrado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2019. [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/08/1008501/luiz\\_gustavo\\_sparvoli\\_me\\_original.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/08/1008501/luiz_gustavo_sparvoli_me_original.pdf)
  30. Murgas Torrazza R, Neu J. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. *J Perinatol.* 2011; 31:S29-34. <https://doi.org/10.1038/jp.2010.172>
  31. Barbuti RC, Schiavon LL, Oliveira CP, Alvares-DA-Silva MR, Sasaki LY, Passos, MCF et al. Gut microbiota, prebiotics, probiotics, and synbiotics in gastrointestinal and liver diseases: proceedings of a joint meeting of the Brazilian Society of Hepatology (SBH), Brazilian nucleus for the study of *Helicobacter pylori* and microbiota (NBEHPM), and Brazilian Federation of Gastroenterology (FBG) *Arq Gastroenterol.* 2020; 57:381-98. DOI:10.1590/S0004-2803.202000000-72
  32. Minihane AM, Vinoy S, Russell WR, Baka A, Roche HM, Tuohy KM et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr.* 2015; 114:999-1012. DOI:10.1017/S0007114515002093
  33. Gonzalez E, Brereton NJB, Li C, Lopez Leyva L, Solomons NW, Agellon LB et al. Distinct changes occur in the human breast milk microbiome between early and established lactation in breastfeeding Guatemalan mothers. *Front Microbiol.* 2021; 12:557180. DOI:10.3389/fmicb.2021.557180
  34. Vindas-Smith R, Vargas-Sanabria D, Brenes JC. (2022). Consumo de alimentos altamente procesados y de alta palatabilidad y su relación con el sobrepeso y la obesidad. *Población y Salud en Mesoamérica.* 2022; 19(2). DOI:10.15517/psm.v0i19.48097
  35. Medina-Reyes EI, Rodríguez-Ibarra C, Déciga-Alcaraz A, Díaz-Urbina D, Chirino YI, Pedraza-Chaverri J. Food additives containing nanoparticles induce gastrotoxicity, hepatotoxicity and alterations in animal behavior: The unknown role of oxidative stress. *Food Chem Toxicol.* 2020; 146:111814. DOI:10.1016/j.fct.2020.111814
  36. Rufín-Gómez L, Delgado-Pérez L, Méndez-Martínez J. Efectos patogénicos de la acrilamida para la salud. Una revisión. *Rev Med Electrón.* 2022; 44: 388-402. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242022000200388&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242022000200388&lng=es)
  37. Voyer LE, Alvarado C. Reacción de Maillard: efectos patogénicos. *Medicina (Buenos Aires).* 2019; 79:137-43. [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802019000300008&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802019000300008&lng=es)
  38. Laudanno O. Cambios en la microbiota por ultraprocesados: obesidad, cáncer y muerte prematura. *Medicina (Buenos Aires).* 2023; 83:278-82.

- [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802023000400278&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802023000400278&lng=es)
39. Dauchet L, Viel J-F, Delva F. Impact de l'environnement sur la santé. In: Collège universitaire des enseignants de santé publique (CUESP) Santé publique. Réussir son DFASM - Connaissances clés. 5<sup>e</sup> édition. France: Elsevier Masson; 2022. <https://www.elsevier-masson.fr/sante-publique-9782294774669.html>
40. Salame-Méndez A, Gómez-Olivares JL, Valencia-Quintana R, Castro-Campillo A, Ramírez-Pulido J, García-Suárez MD et al. Xenobióticos: una paradoja biomédica. Ciencia en la frontera: revista de ciencia y tecnología de la UACJ. 2010; VIII:45-50. <https://erevistas.uacj.mx/ojs/index.php/cienciafrontera/article/download/1607/1428#page=45>
41. Rosenfeld CS. Gut dysbiosis in animals due to environmental chemical exposures. Front Cell Infect Microbiol. 2017; 7:396. DOI:10.3389/fcimb.2017.00396
42. Aguilera M, Gálvez-Ontiveros Y, Rivas A. Endobolome, a new concept for determining the influence of microbiota disrupting chemicals (MDC) in relation to specific endocrine pathogenesis. Front Microbiol. 2020; 11:578007. DOI:10.3389/fmicb.2020.578007