

Ensayo Expositivo

Hongos dentro de nosotros: la micobiota intestinal humana

Fungi inside us: the human intestinal mycobiota

Guadalupe Vanesa Rojas Castañeda¹, Betsy Anaid Peña Ocaña¹, Ricardo Jasso Chávez^{1*}

¹Departamento de Bioquímica
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Autor de correspondencia:
*ricardo.jasso@cardiologia.org.mx

Recibido: 19-08-2022 Aceptado: 23-06-2023 (Artículo Arbitrado)

Resumen

El estudio de la microbiota gastrointestinal humana (MGIH) ha sido de gran relevancia en los últimos años ya que su interacción con el metabolismo del hospedero ha sido asociada con la salud y con el desarrollo de enfermedades crónicas. La MGIH se conforma principalmente de bacterias y en menor proporción de arqueas, protistas, virus y hongos. A pesar de su baja proporción respecto a las bacterias, se ha determinado que arqueas y hongos son relevantes para llevar a cabo una degradación completa de los alimentos. Por lo tanto, su presencia podría proponerse como un biomarcador de salud, ya que la alteración en su diversidad y abundancia podría repercutir en el bienestar del hospedero. En este trabajo se hace una revisión de los hongos que componen la microbiota gastrointestinal del humano, su participación fisiológica y sus cambios en abundancia y diversidad con relación a las variaciones en la dieta.

Palabras clave: *Candida*, dieta, enfermedad, micobiota, salud.

Abstract

The study of the human gastrointestinal microbiota (HGIM) has taken an important relevance in the last years due to an interaction between HGIM with the metabolism of the host which it has been associated with health and with the development of chronic diseases as well. The HGIM is constituted by bacteria, archaea, protists, viruses and fungi. Despite their low proportion with respect to bacteria, it has been determined that the presence of both archaea and fungi are relevant to carry out a complete degradation of the carbon skeletons coming from food. Therefore, these microorganisms may be proposed as biomarkers of health, as well as its changes in abundance and diversity may show repercussions in the human well-being. In this work, a review regarding fungi composing the gastrointestinal mycobiota, their physiological role and their changes in abundance and diversity in relationship with variations in the diet is analyzed.

Keywords: *Candida*, diet, mycobiota, health, disease

1. Introducción

Se ha denominado biota o microbiota al conjunto de microorganismos que viven en una relación comensal o mutualista (simbiosis) (Michel-Aceves et al., 2017). La relación que el cuerpo humano tiene con los microorganismos del tracto gastrointestinal es cada vez más estudiada debido a la interdependencia que ambos guardan entre sí. El tracto gastrointestinal está colonizado por poblaciones de microorganismos que incluyen bacterias, arqueas, protozoos, virus y hongos (Jandhyala et al., 2015; Wu et al., 2021). El tracto gastrointestinal proporciona un nicho atractivo para los organismos que han evolucionado para tole-

rar las condiciones intestinales tales como: ausencia de oxígeno; temperaturas fisiológicas (en mamíferos); contracciones peristálticas; pH variable, desde el estómago altamente ácido hasta la mucosa intestinal alcalina (Hallen-Adams y Suhr, 2017).

En los últimos años la composición y el papel de la MGIH se ha convertido en un punto de interés de estudio (Suhr y Hallen-Adams, 2015). Actualmente la MGIH se considera un «órgano» cuyas funciones se han descrito hasta el momento como sigue: 1) barrera protectora, 2) metabólicas, 3) de absorción, 4) inmunológicas y 5) de síntesis de vitaminas (Michel-

Aceves et al., 2017). Además, el desbalance en composición y abundancia de la MGIH se le ha llegado a asociar con una gran variedad de enfermedades que van desde estreñimientos o diarreas, enfermedades inflamatorias intestinales, síndrome del intestino irritable, enfermedades metabólicas como la obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico, hiperlipidemia, aterosclerosis, enfermedades autoinmunes, alergias, atopia (predisposición a producir inmunoglobulinas IgE en respuesta a algunos alérgenos), cáncer colorrectal hasta enfermedades neurológicas como el autismo, esquizofrenia y parkinson (Jandhyala et al., 2015; Álvarez et al., 2021).

1.1 Metodologías usadas para el análisis y estudio de la microbiota gastrointestinal

Debido a su abundancia en el intestino, los estudios sobre MGIH se han centrado hasta ahora principalmente en bacterias (Chin et al., 2020), mientras que los otros organismos, arqueas, protistas y hongos han sido poco estudiados debido a su menor abundancia que se encuentra entre 0.01-0.1% de la microbiota gastrointestinal (Wu et al., 2021). Sin embargo, la importancia de estos microorganismos está siendo demostrada gradualmente gracias al rápido avance en las tecnologías de secuenciación masiva de alto rendimiento, que hacen posible analizar a la microbiota gastrointestinal de manera más profunda y amplia; estas tecnologías permiten analizar el DNA a una velocidad sin precedentes. La secuenciación masiva es representada principalmente por: (1) la tecnología Sanger et al., (1977), que permite detectar especies microbianas, pero con la limitación de realizar po-

cas reacciones; (2) la plataforma Illumina que es la más utilizada, se basa en la detección de fluoróforos logrando secuenciar cientos de gigabases de datos; también destaca (3) la secuenciación masiva MinION (Oxford Nanopore Technology®), la cual detecta cambios de corriente eléctrica específica para cada nucleótido y por último, (4) la secuenciación PacBio, que detecta la fluorescencia emitida en tiempo real por una única molécula de DNA.

Los hongos que habitan el tracto gastrointestinal (microbiota intestinal) son una parte sustancial de la MGIH que pueden ser importantes para la salud humana (Schei et al., 2017). Por lo anterior, este trabajo de revisión se enfocará en el avance de la investigación de la microbiota del tracto gastrointestinal humano. En la figura 1 se muestran algunos aspectos que serán abordados en esta revisión.

2. Comunidades de hongos en el intestino

Los hongos constituyen un componente menor dentro de la microbiota. Los análisis recientes de secuenciación metagenómica han revelado que los hongos representan alrededor del 0.1 % del total de microorganismos en el intestino (Chin et al., 2020). En los estudios realizados, se han encontrado los phyla Ascomycota (como *Saccharomyces cerevisiae* esencial para la producción de cerveza, vino y pan, entre otros muchos productos), Basidiomycota (como el champiñón, la seta y otras especies importantes con aplicaciones antivirales y antitumorales) y Zygomycota (como el moho negro que contamina el pan y la fruta), siendo el primero el más abundante (Chin et al., 2020; Sam et al., 2017; Rojas-Ramírez, 2013).

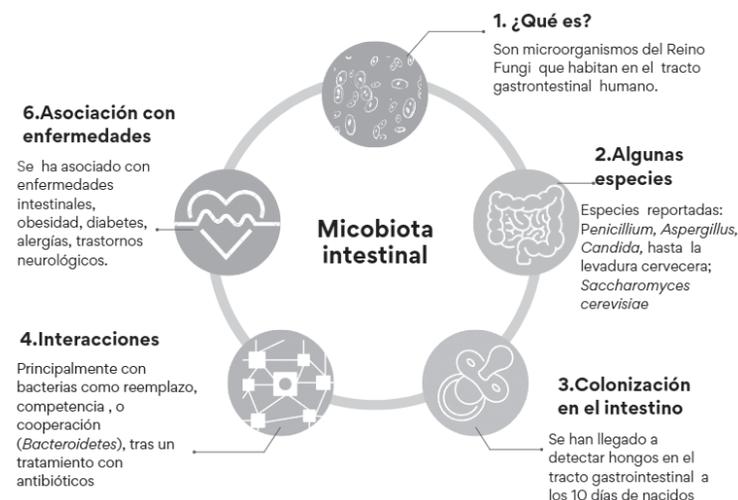


Figura 1. Esquema de la importancia de la microbiota gastrointestinal.

Fuente: Elaboración propia.

Uno de los mayores problemas es que muchos de los estudios de micro y micobiotas intestinales humanos utilizan la forma menos invasiva de tomar especímenes, es decir por medio de heces, lo que podría evitar que sean completamente representativos de toda la biota gastrointestinal, además de que pueden contener muchos organismos microbianos que simplemente están de "paso" (Sam et al., 2017), ya que no pueden colonizar el intestino humano (Strati et al., 2016). Por esta razón, la microbiota encontrada podría dividirse en dos tipos: los hongos que están presentes en el tracto gastrointestinal de los seres humanos como organismos comensales y los colonizadores transitorios.

Suhr y Hallen-Adams (2015), caracterizaron las comunidades fúngicas de 16 muestras fecales pertenecientes a adultos sanos con dietas vegetarianas, donde los géneros más abundantes encontrados fueron *Fusarium* (hongo que ataca plantas como maíz, plátano, etc.) en el 88% de las muestras, *Malassezia* (flora normal de la piel) con el 81%, seguido por *Penicillium* con 75% (productor de antibióticos y participa en causantes de podredumbre de frutos), *Aspergillus* 68% (presente en el medio ambiente) y *Candida* 63% (habita en la MGIH y en la vagina, su crecimiento acelerado produce enfermedades). En otro estudio, se aislaron principalmente especies del género *Candida* entre las que se encontraban *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, pero también encontraron especies como *Issatchenkia orientalis* (presente en frutos), *Clavispora lusitaniae* (presente en el medio ambiente), *Pichia kudriavzevii*, (especie ubicua también conocida como *Candida krusei* causante de

candidemia en pacientes neutropénicos), *Penicillium* sp. (presente en suelos y contaminante de frutas), *Talaromyces* sp (oportunistas que afecta a personas inmunocomprometidas) y *Mucor* sp (oportunistas que se encuentra frecuentemente en el pan mohoso y en papas en putrefacción) (Huseyin et al., 2017).

Hay otras especies concurrentes encontradas en los estudios de Suhr y Hallen-Adams (2015) y Suhr et al., (2016), que se presumen como miembros transitorios o autóctonos, debido a su abundancia en el medio ambiente o asociaciones dietéticas, entre las que se encuentran: los medioambientales como *Fusarium graminearum* y *Aspergillus fumigatus*, que se encuentran entre los hongos más ubicuos en el aire; el toxigénico *Aspergillus flavus*, especies de *Penicillium* que contaminan una amplia gama de productos alimenticios. Además, *Penicillium camemberti* y *P. roqueforti* son ampliamente utilizados en la producción de quesos madurados; la detección de *Agaricus bisporus* (champiñón común) posiblemente se debe a su consumo; las levaduras *Saccharomyces cerevisiae* y *Debaryomyces hansenii* que se utilizan ampliamente en la producción de alimentos fermentados; *Ophiocordyceps* se utiliza como un suplemento dietético para una variedad de prácticas terapéuticas. Otros hongos detectados en los estudios, como *Wallemia sebi*, *W. muriae*, *Epicoccum nigrum* y *Alternarias* spp., son conocidos patógenos de vegetales y también podrían estar presentes en el intestino debido al consumo de alimentos contaminados.

Muchos de estos hongos son descartados como organismos comensales del tracto digestivo por el hecho de no crecer a temperaturas de 37 °C (Hallen-

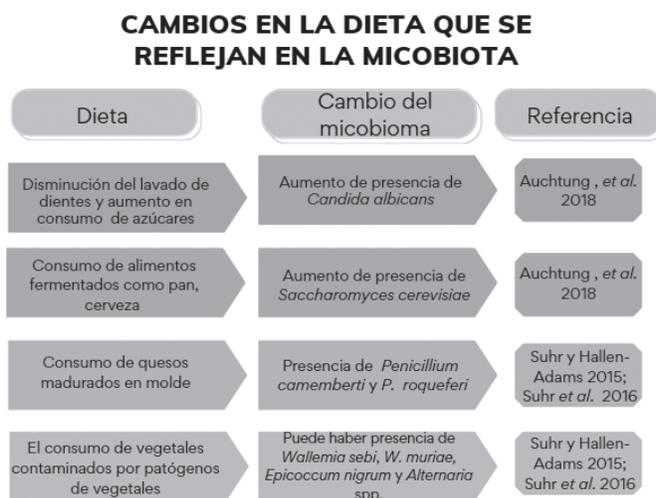


Figura 2. Cambios en la dieta que se reflejan en la micobiota. Especies de hongos detectadas en la MGIH y su relación con la dieta consumida o hábitos de higiene

Fuente: Elaboración propia.

Adams y Suhr, 2017). Sin embargo, otros podrían ser descartados con el monitoreo de la dieta como en el estudio de Auchtung et al., (2018), en el que se le pidió a un voluntario llevar una dieta regular por una semana y donde se detectaron niveles altos de *S. cerevisiae*; seguida de una semana con una dieta libre de *S. cerevisiae*, en la cual las lecturas de *Saccharomyces* estuvieron por debajo del nivel de detección; y por último, un día donde se consumieron alimentos que contenían *S. cerevisiae* y esta especie se convirtió otra vez en una de las especies más abundantes. Lo mismo sucede en el estudio de *C. albicans*; cuando un voluntario adulto sano aumentó la frecuencia de la limpieza de dientes, la abundancia de *C. albicans* disminuyó; esto sugiere que la cavidad oral puede ser la fuente primaria de *C. albicans* detectada en personas sanas y con el uso adicional de hilo dental, la atención a la eliminación de la placa y la reducción del consumo de azúcares refinados, puede reducir aún más los niveles de *C. albicans* en las heces (Figura 2).

3. Colonización de la Micobiota en las diferentes etapas del crecimiento o edad

3.1 Colonización temprana de la micobiota gastrointestinal

El intestino infantil también ha sido objeto de estudio en el contexto del desarrollo de la micobiota en bebés. Se ha visto que es similar con la bacterioma intestinal donde existen cambios temporales y espaciales en la distribución y composición (Wu et al., 2021).

La formación de la micobiota comienza en la etapa temprana de la vida. En el estudio de Willis et al., (2019), se realizó el análisis del meconio de recién nacidos donde sugieren la posible presencia de hongos en el líquido amniótico, éste puede ser tragado por el feto permitiendo que se concentren estos microorganismos en el intestino primordial. El dominio de las comunidades fúngicas de algunos neonatos prematuros fueron *Stereum*, *Elmerina* y *Armillaria* (todos ellos patógenos para las plantas), *Malassezia* (causante de la caspa y de la pitiriasis versicolor) pero específicamente *Candida* (la especie que más comúnmente provoca infecciones oportunistas por hongos) la cual puede sugerir una asociación patológica con el parto prematuro. Sin embargo, debido a la baja biomasa del meconio, es difícil ignorar los efectos de factores ambientales.

Estudios adicionales han demostrado que el parto vaginal permite la transmisión vertical de especies de *Candida* (Al-Rusan et al., 2017). Los bebés nacidos por cesárea albergan una microbiota bacteriana similar a la microbiota de la piel de la madre, por lo tanto, también podrían albergar especies de *Malassezia*, ya que este género es el principal colonizador de la piel humana (Santu et al., 2021).

Se ha demostrado a partir de muestras fecales que los hongos son detectables en el intestino desde los 10 días de edad, siendo *Debaryomyces hansenii* (utilizado en la proteólisis de las pastas de los quesos) la especie que domina la micobiota intestinal durante el período de lactancia, esta especie podría provenir de la leche materna, lo que sugiere que *D. hansenii* podría ser una especie autóctona de la micobiota temprana. Sorprendentemente, también se ha encontrado *S. cerevisiae* en recién nacidos; esta levadura se convierte en una especie dominante al año de edad, después de la introducción de alimentos que contienen *S. cerevisiae* (Schei et al., 2017). En bebés de muy bajo peso al nacer en su primer mes postnatal, se han identificado otras especies de hongos que incluyen *S. cerevisiae* seguido de *Candida* sp., *Cladosporium* sp (forma mohos en la fruta) y *Cryptococcus* sp (hongo levaduriforme encapsulado que puede causar micosis sistémica) (LaTuga et al., 2011). Se especula que las especies identificadas de *Candida* en mujeres lactantes con síntomas de candidiasis mamaria, podría afectar la composición de la microbiota del bebé (Chin et al., 2020).

3.2 Colonización en la etapa adulta

La micobiota del tracto gastrointestinal se modula fundamentalmente por la dieta. Al igual que ocurre con la microbiota bacteriana, los factores ambientales, la zona geográfica, el modo de nacimiento, la edad, el índice de masa corporal, el estilo de vida y el uso de antibióticos tienen influencia sobre la composición de la microbiota intestinal. Sin embargo, los factores que influyen sobre la micobiota intestinal aún están siendo dilucidados (Almendárez, 2022).

Con respecto a lo anterior, Strati et al., (2016) observaron que había mayor abundancia en la micobiota intestinal de lactantes (0-2 años) y niños (3-10 años) que en adultos (≥ 18 años), lo cual puede ser atribuido a la baja competencia bacteriana que recién empieza a colonizar y es menos estable. Por otro lado,

detectaron una mayor cantidad de hongos aislados en mujeres en comparación con los hombres, esto puede atribuirse al papel de las hormonas sexuales en la modulación de la composición de la microbiota.

4. Interacción de la microbiota con bacterias

La forma clásica de estudiar la interacción entre la microbiota con las bacterias, es inducir disbiosis (un desbalance en la abundancia y diversidad de los microorganismos que componen la MGIH) en el intestino a través del tratamiento con antifúngicos y antibacterianos (Sam et al., 2017). La mayoría de estos estudios se basan en la colonización de levaduras como *C. albicans* posterior a un tratamiento con antibióticos. Esto debido a que las bacterias en el tracto gastrointestinal juegan un papel crítico en la prevención de la colonización e invasión de hongos principalmente *C. albicans* que, al ser un patógeno oportunista y un miembro normal de la MGIH puede diseminarse y causar infecciones potencialmente mortales tras una deficiencia del sistema inmunológico del huésped o una alteración de la microbiota bacteriana autóctona (Mason et al., 2012).

De igual forma, Mason et al., (2012) estudiaron la capacidad de *C. albicans* para alterar la microbiota del huésped durante la colonización no patógena, tras un tratamiento antibiótico de amplio espectro. Este estudio demostró que *C. albicans* puede alterar la microbiota del intestino murino durante la recolonización post-antibióticos. Durante este proceso *C. albicans* promovió la recuperación de las poblaciones de *Bacteroidetes* de las que se especula podría proporcionar un mecanismo de unión o fijación para que los *Bacteroidetes* promuevan su recolonización en el ciego. Los glucanos de la levadura podrían servir como una fuente potencial de alimento para *Bacteroidetes* o *C. albicans* podría suprimir las bacterias que generalmente compiten con *Bacteroidetes*. Además, se observó que *C. albicans* podría antagonizar con las poblaciones de *Lactobacillus johnsonii* que se sabe, pueden desplazar a esta levadura del epitelio, previniendo la formación de tubos germinales e inhibir la invasión de la hifa. La presencia de *C. albicans* durante la recuperación post-antibióticos promovió la persistencia de las poblaciones de *Enterococcus faecalis* en el ciego, una especie de gran preocupación en entornos hospitalarios debido a su capacidad para adquirir genes de resistencia a los antibióticos.

En otros estudios, se ha observado que algunos hongos comensales pueden reemplazar funcionalmente a las bacterias intestinales, ya que pueden conferir protección contra lesiones a los tejidos de la mucosa, así como calibrar positivamente la capacidad de respuesta de las células inmunes circulantes. Los hongos comensales como *C. albicans* o *S. cerevisiae* pueden reemplazar funcionalmente a las bacterias intestinales en caso de disbiosis bacteriana después de la exposición a antibióticos. Además, estas especies fúngicas confieren protección (mediada por los mananos –oligosacáridos- de la pared celular del hongo) contra la colitis y la infección por el virus de la gripe A, induciendo el alivio de las lesiones del tejido de la mucosa y la modulación inmune del huésped (Jiang et al., 2017).

5. Interacción de la microbiota con el hospedero y su relación con enfermedades

La MGIH ha sido relacionada con muchas afecciones del intestino, como la enfermedad inflamatoria intestinal y la obesidad, así como con muchas afecciones aparentemente no relacionadas. Sin embargo, el papel de la microbiota todavía no está claro para muchas de ellas (Sam et al., 2017). Por lo anterior, en este trabajo se abordarán algunas de las enfermedades estudiadas hasta ahora con relación a la microbiota.

5.1. Microbiota, diabetes y obesidad

La dieta podría ser uno de los factores determinantes en la conducción de los cambios en la composición de la microbiota intestinal entre los individuos (Chin et al., 2020). En los casos de obesidad, se sabe que la composición de la microbiota intestinal distal está alterada. Se ha sugerido que la abundancia relativa de algunos hongos está relacionada con la cantidad de tejido adiposo y con los desórdenes metabólicos relacionados, incluyendo resistencia a la insulina, dislipidemia (alteraciones de los niveles de lípidos en sangre), presión arterial alta y actividad inflamatoria. Por ejemplo, el aumento de las clases *Sacharomyces*, *Tremellomyces* y *Cystobasidiomycetes*, así como los géneros *Aspergillus*, *Eurotium* y *Rhodotorula*, se ve relacionado con la aparición de anomalías metabólicas en el hospedero, en el caso de *Tremellomyces*, se puede correlacionar con parámetros inflamatorios (Mar Rodríguez et al., 2015). Por el contrario, la abundancia relativa de hongos pertenecientes a las clases *Agaricomycetes* y *Eurotiomycetes*, familias *Nectria-*

ceae, Corticiaceae, Debariomycetaceae e Hypocra-ceae, así como los géneros *Mucor*, *Penicillium*, *Monillia* y *Ceratocystis* se asociaron con la protección contra estos trastornos metabólicos, siendo *Mucor* (un causante del moho), el género más prevalente en personas no obesas (Mar Rodríguez et al., 2015).

La diabetes mellitus es un grupo de alteraciones metabólicas que se caracteriza por hiperglucemia crónica, debida a un defecto en la secreción de la insulina, a un defecto en la acción de la misma o ambas; además de presentar alteraciones en el metabolismo de las grasas y de las proteínas. La gran mayoría de los casos de diabetes se pueden dividir en dos amplias categorías: la diabetes tipo 1 que es la destrucción de las células beta secretoras de insulina (gran parte de la destrucción es mediada por el sistema inmune), lo que conduce a la enfermedad; mientras que en la diabetes tipo 2 que es la más común, con frecuencia se asocia a la obesidad. El factor causal va desde la resistencia a la insulina, acompañada de la deficiencia de la hormona, hasta un defecto en su secreción (Rojas et al., 2012).

Gosiewski et al., (2014), examinaron los cambios en la microbiota que hay entre estos dos tipos de diabetes. Los resultados no mostraron diferencias significativas en ambos tipos. Sin embargo, la colonización del colon por *Candida* es más prominente que en gente sin diabetes y probablemente ocurra secundario a ésta, ya sea por la alteración del sistema inmune o por los niveles elevados de la glucosa en sangre que crean las condiciones específicas para una colonización intensiva. En pacientes con diabetes tipo 2 se encontró un aumento de *Candida* junto con *Cladosporium* (causante de alergia al moho inhalado), *Kodamaea* (antes *Pichia*, que es utilizada industrialmente para la fermentación de frutas), *Meyerozyma* (antes *Candida guilliermondii*) y *Mortierella* (patógeno de plantas) siendo *Candida*, *Kodamaea* y *Meyerozyma* patógenos humanos, los cuales podrían ejercer una respuesta inflamatoria (Jayasudha et al., 2020). En cuanto a la diabetes tipo 1, también se ha encontrado un aumento en la colonización de *C. albicans*, tanto en niños como en adultos (Soyucen et al., 2014; Kowalewska et al., 2016).

5.2. Enfermedades gastrointestinales

La MGIH es un ecosistema complejo que desempeña un papel importante en la patogénesis del cán-

cer colorrectal. Coker et al., (2018), estudiaron la disbiosis de la microbiota que podría contribuir al cáncer colorrectal. Se identificaron cambios específicos en la composición de hongos reflejados por el enriquecimiento de seis géneros, incluyendo *Rhodotorula*, *Malassezia* y *Acremonium*; los cuales se han reportado como potenciales patógenos. Además, cuatro especies de *Aspergillus* (*A. flavus*, *A. rambellii*, *A. sydowii* y *A. ochraceoseus*) se encontraron enriquecidas y cabe destacar que las especies cuya abundancia se correlaciona con el cáncer colorrectal, son productores sabidos de agentes carcinógenos. En muestras de biopsias de adenomas colorrectales analizadas, se identificaron 60 géneros de hongos y patógenos oportunistas, como *Phoma* y *Candida*, que representaron un promedio del 45% de la microbiota; además, el tamaño de los adenomas y la etapa de la enfermedad estuvieron estrechamente relacionados con los cambios en la microbiota como *Fusarium* y *Trichoderma* (Luan et al., 2015).

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerativa (CU) son las principales formas clínicas de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la cual se puede definir como la inflamación gastrointestinal cuya evolución es crónica (Crabtree, 2013). Las causas de la EII siguen siendo imprecisas, pero recientemente varios estudios se han enfocado a buscar evidencia de disbiosis fúngica o respuesta inmune alteradas por hongos en pacientes con EII (Paterson et al., 2017). En la disbiosis fúngica ocurrida en la enfermedad de Crohn, se ha observado que, tanto en la mucosa inflamada como en la no inflamada, una de las especies sobresalientes es *C. glabrata*, uno de los patógenos fúngicos más importantes que se ha demostrado promueve la respuesta inflamatoria. Además, en pacientes con ECII se detectó el aumento del género *Penicillium*, este podría tener alguna actividad antibacteriana y/o antifúngica, o en otros casos producir sustancias con efectos genotóxicos. Se encontró también que hay diferencias en los hongos entre la mucosa inflamada y no inflamada en los pacientes con brotes de EC. Los hongos del orden Xylariales (parásitos de plantas) fueron más abundantes en la mucosa inflamada, y pueden producir compuestos con propiedades antibacterianas y metabolitos con actividades citotóxicas y antioxidantes; mientras que *S. cerevisiae* y *Filobasidium uniguttulatum* son más

abundantes en la mucosa no inflamada (Liguori et al., 2016). En pacientes con EII hay una proporción disminuida de *S. cerevisiae*, la cual es importante en la microbiota normal para reducir la colitis inducida por *E. coli*, así como una proporción creciente de *C. albicans* y de *Malassezia sympodialis*; de ésta se sabe que secreta alérgicos potentes que podrían aumentar la inflamación en la parte lesionada del intestino de pacientes con EII (Sokol et al., 2016). Hoarau et al., (2016), sugieren que *C. tropicalis* interactúa con patógenos bacterianos potenciales (*S. marcescens* y *E. coli*) y que estas interacciones pueden desempeñar un papel importante en la EC.

El síndrome del intestino irritable (SII) es un desorden funcional de la motilidad intestinal, asociado a hábitos alterados del intestino. Pocos estudios han documentado el vínculo entre el SII y la microbiota (Chin et al., 2020). Por ejemplo, Santelmann y Howard (2005) informaron que los síntomas asociados con el SII o el "síndrome de *Candida*" podrían ser desencadenados por metabolitos secundarios o productos de desecho de *Candida*. Un estudio más reciente de Botschuijver et al., (2017) demostró disbiosis fúngica, donde *S. cerevisiae* y *C. albicans* fueron predominantes en pacientes con SII.

5.3. Trastornos neurológicos

En el intestino, la microbiota genera una serie de productos metabólicos que ejercen su influencia sobre el sistema nervioso central (SNC), los cuales ejercen su función por dos mecanismos, disparan vías de señalización ascendentes que se inician a nivel local, o bien atraviesan la barrera intestinal para pasar a la circulación sistémica e incluso, actúan directamente en el SNC después atravesar la barrera hematoencefálica. Estos productos microbianos que alcanzan la circulación sistémica son capaces de modular el sistema inmunológico hacia un ambiente más inflamatorio, tanto a nivel local como en el SNC (Castillo-Alvarez y Marzo-Sola, 2019).

Con esta evidencia de que la MGIH está intrínsecamente involucrada con el SNC e incluso con enfermedades neurológicas, es razonable especular que el componente fúngico juega un papel importante junto con los otros miembros de la microbiota, es decir, bacterias y arqueas (Forbes et al., 2018).

La esclerosis múltiple es considerada una enfermedad autoinmune, crónica, inflamatoria que daña

la cubierta de las fibras nerviosas (mielina) del SNC (Porrás-Betancourt et al., 2007). En un estudio por inmunofluorescencia e inmunoensayo (ELISA), midieron la relación entre los hongos específicamente *Candida* y la esclerosis múltiple en muestras de sangre, en el que se detectaron anticuerpos anti-*Candida*, lo que sugiere que la infección por esta especie podría estar asociada a probabilidades crecientes de esclerosis múltiple, ya que los pacientes con esta enfermedad presentan mayor presencia de *Candida*: *C. albicans* 47.5%; *C. parapsilosis* 37% y *C. glabrata* 46% (Benito-León et al., 2010).

La esquizofrenia es otro trastorno neurológico que altera la percepción, el pensamiento, el afecto y el comportamiento de un individuo (Montaño et al., 2013), este trastorno también se ha asociado con disbiosis fúngica. Los estudios de Severance et al., (2016), vinculan este trastorno psiquiátrico con el aumento de anticuerpos de las especies *S. cerevisiae* y *C. albicans*; en el caso de *C. albicans* se observó un vínculo con trastornos gastrointestinales en hombres con esquizofrenia y en mujeres con trastorno bipolar; también se encontró asociación con puntuaciones cognitivas más bajas. Un año más tarde los autores propusieron que la administración de probióticos podría ayudar a normalizar los niveles de anticuerpos anti-*C. albicans* y disminuir el malestar intestinal presente en muchos individuos masculinos corrigiendo así los síntomas psiquiátricos asociados a *C. albicans* (Severance et al., 2012; 2017).

Otro trastorno neurológico estudiado ha sido el síndrome de Rett, el cual es un trastorno progresivo del neurodesarrollo que aparece en la infancia y que afecta casi exclusivamente a las niñas y mujeres (Temudo, 2005); esta enfermedad progresiva frecuentemente se relaciona con estreñimiento y disfunciones gastrointestinales; este trastorno ha sido estudiado por Strati et al (2016), quienes reportaron disbiosis tanto en la microbiota gastrointestinal y baja diversidad de la microbiota, los autores informaron que se detectó una alta abundancia de especies de *Candida* en pacientes con síndrome de Rett. También se ha observado que *Candida* es el género de hongos más abundante en los trastornos del espectro autista (Strati et al., 2017).

A pesar de la información recabada hasta el momento, en cuanto a la importancia de la microbiota

gastrointestinal para lograr un estado saludable, no existen hasta nuestro conocimiento, además de una buena alimentación, tratamientos directos con hongos y levaduras para mejorar la microbiota. Sin embargo, se ha propuesto a *Ganoderma lucidum* conocido como *Reishi*, como un hongo que sirve como tratamiento anti cancerígeno, anti viral, hipo colesteroemiante y anti hipertensivo, aunque no se ha demostrado científicamente sus efectos terapéuticos (Pazzi et al., 2021).

6. Conclusiones

La microbiota tiene claramente un papel importante en la homeostasis del huésped y el desarrollo de enfermedades, a pesar de constituir sólo una pequeña parte de la MGIH. Se ha visto la importancia de la dieta para el establecimiento y la composición de la microbiota intestinal humana, por lo que al igual que la microbiota sería posible la modulación de ésta a través de la intervención dietética como prevención de enfermedades. Los probióticos y los prebióticos también serían efectivos para restablecer la diversidad, no solo de bacterias beneficiosas, sino también de hongos y para el control de las comunidades fúngicas. Sin embargo, es importante continuar con la investigación de la microbiota saludable, con un enfoque multidisciplinario que permita profundizar en el conocimiento de la diversidad de especies de hongos en el intestino y nos permita diferenciar las especies de hongos que son autóctonas de las que son transitorias.

El conocimiento de la microbiota saludable, consecuentemente ayudará en la identificación de especies de hongos que contribuyen a agravar ciertas enfermedades y definir mejor las relaciones en el ecosistema intestinal, como es el caso de las especies de *Candida* las cuales fueron prevalentes en los estudios expuestos en este trabajo.

El desarrollo de medios sintéticos enfocados al cultivo masivo tanto de bacterias, arqueas y hongos simultáneamente, ayudará a estudiar el metabolismo de estas tres importantes clases de microorganismos e identificar cómo interactúan sus metabolismos entre ellos y entre el hospedero; además de ser fundamental para discernir fenotipos fúngicos que de otro modo se perderían con la metagenómica.

Referencias

- Almendárez Luna, S. D. C. (2022). *Identificación de los principales géneros fúngicos de la microbiota intestinal y su relación con el modo de alimentación en lactantes sanos*. (Tesis de Maestría), Universidad Autónoma de San Luis Potosí.
- Al-Rusan, R. M., Darwazeh, A. M. G. and Lataifeh, I. M. (2017). La relación de la colonización por *Candida* de las mucosas orales y vaginales de las madres y la mucosa oral de sus recién nacidos al nacer. *Cirugía oral, medicina oral, patología oral y radiología oral*, 123(4), 459–463. doi.org/10.1016/j.oooo.2017.01.003
- Auchtung, T. A., Fofanova, T. Y., Stewart, C. J., Nash, A. K., Wong, M. C., Gesell, J. R., Auchtung, J. M., Ajami, N. J., and Petrosino, J. F. (2018). Investigating Colonization of the Healthy Adult Gastrointestinal Tract by Fungi. *mSphere*, 3(2), doi.org/10.1128/mSphere.00092-18.
- Benito-León, J., Pisa, D., Alonso, R., Calleja, P., Díaz-Sánchez, M., and Carrasco, L. (2010). Association between multiple sclerosis and *Candida* species: evidence from a case-control study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 29(9), 1139–1145. doi.org/10.1007/s10096-010-0979-y
- Botschuijver, S., Roeselers, G., Levin, E., Jonkers, D. M., Welting, O., Heinsbroek, S., de Weerd, H. H., Boekhout, T., Fornai, M., Masclee, A. A., Schuren, F., de Jonge, W. J., Seppen, J., and van den Wijngaard, R. M. (2017). Intestinal Fungal Dysbiosis Is Associated With Visceral Hypersensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Rats. *Gastroenterology*, 153(4), 1026–1039. doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.004
- Castillo-Álvarez, F., y Marzo-Sola, M. E. (2019). Role of the gut microbiota in the development of various neurological diseases. Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de diferentes enfermedades neurológicas. *Neurología (Barcelona, Spain)*, S0213-4853(19)30082-9. doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.017
- Crabtree, Ú. (2013). Enfermedad inflamatoria intestinal. Primera parte. *Revista Gastrohnop*, 12(3), S9-S17.
- Chin, V. K., Yong, V. C., Chong, P. P., Amin Nordin, S., Basir, R., and Abdullah, M. (2020). Mycobiome in the Gut: A Multiperspective Review. *Mediators of inflammation*, 9560684. doi.org/10.1155/2020/9560684
- Coker, O. O., Nakatsu, G., Dai, R. Z., Wu, W., Wong, S. H., Ng, S. C., Chan, F., Sung, J., and Yu, J. (2019). Enteric fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in colorectal cancer. *Gut*, 68(4), 654–662. doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317178
- Forbes, J. D., Bernstein, C. N., Tremlett, H., Van Domselaar, G., y Knox, N. C. (2019). A Fungal world: could the gut mycobiome be involved in neurological disease? *Frontiers in microbiology*, 9, 3249. doi.org/10.3389/fmicb.2018.03249
- Gosiewski, T., Salamon, D., Szopa, M., Sroka, A., Malecki, M. T., and Bulanda, M. (2014). Quantitative evaluation of fungi of the genus *Candida* in the feces of adult patients with type 1 and 2 diabetes a pilot study. *Gutpathogens*, 6(1), 43. doi.org/10.1186/s13099-014-0043-z
- Hallen-Adams, H. E., and Suhr, M. J. (2017). Fungi in the healthy human gastrointestinal tract. *Virulence*, 8(3), 352–358. doi.org/10.1080/21505594.2016.1247140

- Hoarau, G., Mukherjee, P. K., Gower-Rousseau, C., Hager, C., Chandra, J., Retuerto, M. A., Neut, C., Vermeire, S., Clemente, J., Colombel, J. F., Fujioka, H., Poulain, D., Sendid, B., and Ghannoum, M. A. (2016). Bacteriome and Mycobiome Interactions Undercore Microbial Dysbiosis in Familial Crohn's Disease. *mBio*, 7(5), e01250-16. doi.org/10.1128/mBio.01250-16
- Huseyin, C. E., Rubio, R. C., O'Sullivan, O., Cotter, P. D., and Scanlan, P. D. (2017). The Fungal Frontier: A comparative analysis of methods used in the study of the human gut mycobiome. *Frontiers in microbiology*, 8, 1432. doi.org/10.3389/fmicb.2017.01432
- Jayasudha, R., Das, T., Kalyana Chakravarthy, S., Sai Prashanthi, G., Bhargava, A., Tyagi, M., Rani, P. K., Pappuru, R. R., and Shivaji, S. (2020). Gut mycobiomes are altered in people with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *PLoS One*, 15(12), e0243077. doi.org/10.1371/journal.pone.0243077
- Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., and Nageshwar Reddy, D. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World journal of gastroenterology*, 21(29), 8787–8803. doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787
- Jiang, T. T., Shao, T. Y., Ang, W., Kinder, J. M., Turner, L. H., Pham, G., Whitt, J., Alenghat, T., and Way, S. S. (2017). Commensal fungi recapitulate the protective benefits of intestinal bacteria. *Cell host & microbe*, 22(6), 809–816.e4. doi.org/10.1016/j.chom.2017.10.013
- Kowalewska, B., Zorena, K., Szmigiero-Kawko, M., Waz, P., and Mysliwiec, M. (2016). Higher diversity in fungal species discriminates children with type 1 diabetes mellitus from healthy control. *Patient preference and adherence*, 10, 591–599. doi.org/10.2147/PPA.S97852
- LaTuga, M. S., Ellis, J. C., Cotton, C. M., Goldberg, R. N., Wynn, J. L., Jackson, R. B., and Seed, P. C. (2011). Beyond bacteria: a study of the enteric microbial consortium in extremely low birth weight infants. *PLoS One*, 6(12), e27858. doi.org/10.1371/journal.pone.0027858
- Liguori, G., Lamas, B., Richard, M. L., Brandi, G., da Costa, G., Hoffmann, T. W., Di Simone, M. P., Calabrese, C., Poggioli, G., Langella, P., Campieri, M., and Sokol, H. (2016). Fungal dysbiosis in mucosa-associated microbiota of Crohn's Disease Patients. *Journal of Crohn's & colitis*, 10(3), 296–305. doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv209
- Luan, C., Xie, L., Yang, X., Miao, H., Lv, N., Zhang, R., Xiao, X., Hu, Y., Liu, Y., Wu, N., Zhu, Y., and Zhu, B. (2015). Dysbiosis of fungal microbiota in the intestinal mucosa of patients with colorectal adenomas. *Scientific reports*, 5, 7980. doi.org/10.1038/srep07980
- Mar Rodríguez, M., Pérez, D., Javier Chaves, F., Esteve, E., Marín-García, P., Xifra, G., Vendrell, J., Jové, M., Pamplona, R., Ricart, W., Portero-Otín, M., Chacón, M. R., and Fernández Real, J. M. (2015). Obesity changes the human gut mycobiome. *Scientific reports*, 5, 14600. doi.org/10.1038/srep14600
- Mason, K. L., Erb Downward, J. R., Mason, K. D., Falkowski, N. R., Eaton, K. A., Kao, J. Y., Young, V. B., and Huffnagle, G. B. (2012). *Candida albicans* and bacterial microbiota interactions in the cecum during recolonization following broad-spectrum antibiotic therapy. *Infection and immunity*, 80(10), 3371–3380. doi.org/10.1128/IAI.00449-12
- Michel-Aceves, R. J., Izeta-Gutiérrez, A. C., Torres-Alarcón, G., y Michel-Izeta, A. C. M. (2017). La microbiota y el microbioma intestinal humano. (Entre las llaves del reino y una nueva caja de Pandora). *Revista de Sanidad Militar*, 71(5), 443-448.
- Montaño, L., Nieto, T., y Mayorga, N. (2013). Esquizofrenia y tratamientos psicológicos: Una revisión teórica. *Revista Vanguardia Psicológica Clínica Teórica y Práctica*, 4(1), 86-107.
- Paterson, M. J., Oh, S., and Underhill, D. M. (2017). Host-microbe interactions: commensal fungi in the gut. *Current opinion in microbiology*, 40, 131–137. doi.org/10.1016/j.mib.2017.11.012.
- Pazzi, F., Adsuar, J. C., Domínguez-Muñoz, F. J., García-Gordillo, M. Á., Gusi, N., and Collado-Mateo, D. (2021). Effects of *Ganoderma lucidum* and *Ceratonia siliqua* on blood glucose, lipid profile, and body composition in women with fibromyalgia. *Nutr Hosp*. 38(1):139-145. doi: 10.20960/nh.03190.
- Porras-Betancourt, M., Núñez-Orozco, L., Plascencia-Álvarez, N. I., Quiñones-Aguilar, S., y Sauri-Suárez, S. (2007). Esclerosis múltiple. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 8(1), 57-66.
- Rojas de P, E., Molina, R., y Rodríguez, C. (2012). Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 10 (Supl. 1), 7-12.
- Rojas Ramírez, L., (2013). Los basidiomicetos: una herramienta biotecnológica promisoría con impacto en la agricultura. *Fitosanidad*, 17(1), 49-55.
- Sam, Q. H., Chang, M. W., and Chai, L. Y. (2017). The fungal mycobiome and its interaction with gut bacteria in the host. *International journal of molecular sciences*, 18(2), 330. doi.org/10.3390/ijms18020330
- Sanger, F., Nicklen, S., and Coulson, A. R. (1977). DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 74(12), 5463–5467.
- Santelmann, H., and Howard, J. M. (2005). Yeast metabolic products, yeast antigens and yeasts as possible triggers for irritable bowel syndrome. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 17(1), 21–26. doi.org/10.1097/00042737-200501000-00005
- Schei, K., Avershina, E., Øien, T., Rudi, K., Follestad, T., Salamati, S., and Ødegård, R. A. (2017). Early gut mycobiota and mother-offspring transfer. *Microbiome*, 5(1), 107. doi.org/10.1186/s40168-017-0319-x
- Severance, E. G., Alaedini, A., Yang, S., Halling, M., Gressitt, K. L., Stallings, C. R., Origoni, A. E., Vaughan, C., Khushalani, S., Leweke, F. M., Dickerson, F. B., and Yolken, R. H. (2012). Gastrointestinal inflammation and associated immune activation in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 138(1), 48–53. doi.org/10.1016/j.schres.2012.02.025
- Severance, E. G., Gressitt, K. L., Stallings, C. R., Katsafanas, E., Schweinfurth, L. A., Savage, C. L., Adamos, M. B., Sweeney, K. M., Origoni, A. E., Khushalani, S., Leweke, F. M., Dickerson, F. B., and Yolken, R. H. (2016). *Candida albicans* exposures, sex specificity and cognitive deficits in schizophrenia and bipolar disorder. *NPJ schizophrenia*, 2, 16018. doi.org/10.1038/npschz.2016.18

- Severance, E. G., Gressitt, K. L., Stallings, C. R., Katsafanas, E., Schweinfurth, L. A., Savage, C., Adamos, M. B., Sweeney, K. M., Origoni, A. E., Khushalani, S., Dickerson, F. B., and Yolken, R. H. (2017). Probiotic normalization of *Candida albicans* in schizophrenia: A randomized, placebo-controlled, longitudinal pilot study. *Brain, behavior, and immunity*, 62, 41–45. doi.org/10.1016/j.bbi.2016.11.019
- Sokol, H., Leducq, V., Aschard, H., Pham, H. P., Jegou, S., Landman, C., Cohen, D., Liguori, G., Bourrier, A., Nion-Larmurier, I., Cosnes, J., Seksik, P., Langella, P., Skurnik, D., Richard, M. L., and Beaugerie, L. (2017). Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut*, 66(6), 1039–1048. doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310746
- Soyucen, E., Gulcan, A., Aktuglu-Zeybek, A. C., Onal, H., Kiykim, E., y Aydin, A. (2014). Differences in the gut microbiota of healthy children and those with type 1 diabetes. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society*, 56(3), 336–343. doi.org/10.1111/ped.12243
- Strati, F., Cavalieri, D., Albanese, D., De Felice, C., Donati, C., Hayek, J., Jousson, O., Leoncini, S., Pindo, M., Renzi, D., Rizzetto, L., Stefanini, I., Calabrò, A., and De Filippo, C. (2016). Altered gut microbiota in Rett syndrome. *Microbiome*, 4(1), 41. doi.org/10.1186/s40168-016-0185-y
- Strati, F., Di Paola, M., Stefanini, I., Albanese, D., Rizzetto, L., Lionetti, P., Calabrò, A., Jousson, O., Donati, C., Cavalieri, D., and De Filippo, C. (2016). Age and gender affect the composition of fungal population of the human gastrointestinal tract. *Frontiers in microbiology*, 7, 1227. doi.org/10.3389/fmicb.2016.01227
- Strati, F., Cavalieri, D., Albanese, D., De Felice, C., Donati, C., Hayek, J., Jousson, O., Leoncini, S., Renzi, D., Calabrò, A., and De Filippo, C. (2017). New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*, 5(1), 24. doi.org/10.1186/s40168-017-0242-1
- Suhr, M. J., and Hallen-Adams, H. E. (2015). The human gut mycobiome: pitfalls and potentials—a mycologist's perspective. *Mycologia*, 107(6), 1057–1073. doi.org/10.3852/15-147
- Suhr, M. J., Banjara, N., and Hallen-Adams, H. E. (2016). Sequence-based methods for detecting and evaluating the human gut mycobiome. *Letters in applied microbiology*, 62(3), 209–215. doi.org/10.1111/lam.12539
- Santus, W., Devlin, J. R., and Behnsen, J. (2021). Crossing Kingdoms: how the mycobiota and fungal-bacterial interactions. Impact host health and disease. *Infection and immunity*, 89(4), e00648-20. doi.org/10.1128/IAI.00648-20
- Temudo, T. (2005). Discinesia en el Síndrome de Rett. *Revista de neurología*, 40(supl. 1) s167-s171.
- Willis, K. A., Purvis, J. H., Myers, E. D., Aziz, M. M., Karabayir, I., Gomes, C. K., Peters, B. M., Akbilgic, O., Talati, A. J., and Pierre, J. F. (2019). Fungi form interkingdom microbial communities in the primordial human gut that develop with gestational age. *FASEB journal*, 33(11), 12825–12837. doi.org/10.1096/fj.201901436RR
- Wu, X., Xia, Y., He, F., Zhu, C., and Ren, W. (2021). Intestinal mycobiota in health and diseases: from a disrupted equilibrium to clinical opportunities. *Microbiome*, 9(1), 60. doi.org/10.1186/s40168-021-01024-x