

El microbioma y el ojo: ¿es posible una oftalmología sistémica?

Jorge Muravchik

Clínica de Ojos Colón, Colón, Buenos Aires, Argentina.

Recibido: 22 de junio de 2023.

Aprobado: 15 de agosto de 2023.

Autor corresponsal

Dr. Jorge Muravchik

Calle 48, n° 1127

(B2720CPF) Colón (prov. de Buenos Aires)

Argentina

+54 (02473) 421207

jorgemuravchik@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSNe 1851-2658)

2023; 16(3): e222-e232.

Resumen

Los microorganismos del tracto intestinal pueden ser parte del origen o contribuir al desarrollo de ciertas enfermedades oculares, principalmente cuando se altera su equilibrio. Conocer estos aspectos implica comprender a la oftalmología más allá de los ojos. Algo que podrá tener implicancias tanto para el diagnóstico como para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Esta revisión comparte conceptos que incentivan la relevancia de establecer abordajes multidisciplinarios en oftalmología.

Palabras clave: microbioma, ojo, oftalmología sistémica, inflamación, intestino.

The microbiome and the eye: is systemic ophthalmology possible?

Abstract

The microorganisms of the intestinal tract can be part of the origin or contribute to the development of certain eye diseases, mainly when their balance is disturbed. Knowing these aspects implies understanding ophthalmology beyond the eyes. This may have implications both for diagnosis and for the development of new therapeutic strategies. This review shares concepts that encourage the relevance of establishing multidisciplinary approaches in ophthalmology.

Keywords: microbiome, eyes, systemic ophthalmology, inflammation, gut.

O microbioma e o olho: a oftalmologia sistêmica é possível?

Resumo

Os microrganismos do trato intestinal podem estar na origem ou contribuir para o desenvolvimento de determinadas doenças oculares, principalmente quando seu equilíbrio está alterado. Conhecer esses aspectos implica compreender a oftalmologia para além dos olhos. Algo que poderá ter implicações tanto no diagnóstico como no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Esta revisão compartilha conceitos que estimulam a relevância do estabelecimento de abordagens multidisciplinares em oftalmologia.

Palavras-chave: microbioma, olho, oftalmologia sistêmica, inflamação, intestino.

Introducción

La sorprendente revelación de Hipócrates: “Toda enfermedad comienza en el intestino” tuvo que esperar 25 siglos para ser considerada como hipótesis científica válida¹. Las investigaciones relacionadas con esta tesis dan una idea del interés que despierta actualmente: si buscamos en PubMed *permeabilidad intestinal*, *microbiota intestinal* y *tejido inmune asociado al intestino (GALT)*, contaremos 18.000, 47.000 y 2.800 artículos publicados (a junio de 2022), respectivamente. Sumados totalizan alrededor de 67.500 estudios referidos solamente ¡a tres de entre las restantes piezas de la intrincada maquinaria intestinal! Muchas de estas investigaciones parecen darle la razón al médico griego aunque siga abierto el interrogante acerca de cómo llegó a tal conclusión.

Esta tardía reivindicación de una idea del padre de la Medicina pone de manifiesto la tendencia de la comunidad médica a ignorar afirmaciones referentes a la salud o a la enfermedad cuando se originen por fuera de las que se consideran “evidencias científicas”. Evidencias que, como se ve, cambian con el tiempo.

Los avances habidos en la comprensión de la fisiología del epitelio intestinal y sus complejos de unión²; el interés despertado por los estudios

de la microbiota intestinal³ (en gran medida ayudados por el desarrollo de la metagenómica)⁴; el descubrimiento de la zonulina y una de sus consecuencias: el intestino permeable (*leaky gut*)⁵; y fundamentalmente la presencia de esta última condición en numerosas enfermedades inflamatorias crónicas, no sólo muestran la notable anticipación y solidez de la conjetura hipocrática sino que plantean la necesidad concreta de evaluar la función intestinal toda vez que se pretenda ahondar en el origen de cualquier enfermedad inflamatoria crónica como la diabetes, el cáncer, la artritis y muchas otras⁵.

Por lo tanto, en una actualidad de súper-sub-especialistas en constante y vertiginoso avance del conocimiento, este trabajo tiene el objetivo de revisar y describir la relevancia del microbioma en un contexto de la salud general y sistémica, incluyendo algunos ejemplos de su impacto en las enfermedades oculares.

Microbioma

Hasta hace poco, el interés casi exclusivo de la microbiología médica eran los gérmenes patógenos, es decir aquellos capaces de enfermarnos. Pero éstos constituyen solo alrededor del 1% de los microbios, siendo que el resto es benigno y la mayoría beneficiosa para nosotros y el planeta. “La gran mayoría de las interacciones entre humanos y microorganismos no resultan en una enfermedad”⁶. Aquella valoración negativa de nuestra relación con los microbios está cambiando rápidamente: la microbiota (los trillones de bacterias, arqueas, hongos y virus que conviven con nosotros desde hace miles de años) es el objeto actual de una febril actividad de investigación que ha permitido ahondar en su decisiva contribución al metabolismo⁷, la inmunidad⁸, la salud mental⁹ y muchas otras áreas. Este nuevo paradigma de la ciencia médica cambiará para siempre lo que creíamos saber sobre la salud y la enfermedad.

La revalorización de este microcosmos que convive con nosotros fue consecuencia del Proyecto del Microbioma Humano lanzado en 2008 por los Institutos de Salud de los Estados

Unidos¹⁰ (consecuencia, a su vez, del Proyecto del Genoma Humano llevado a cabo entre 1990 y 2003)¹¹. Se comprobó entonces que nuestros huéspedes microscópicos superaban en diez veces el número de células del organismo y que sus genes (microbioma) eran al menos cien veces más numerosos que los propios (datos actualmente en revisión). Resultó obvio que esta compleja biología cohabitante debía estar allí por alguna razón, dando origen al actual interés en su composición, funciones y perturbaciones (disbiosis).

También se sabe hoy que alrededor del 80 por ciento de las células del sistema inmune residen en el intestino, en el llamado GALT (*gut associated lymphoid tissue*), el órgano inmune más grande del organismo (tiene una superficie de alrededor de 200 m²)¹². En condiciones normales, la tríada epitelio intestinal-microbiota-GALT forma una unidad funcional responsable de asegurar el pasaje a la circulación de moléculas provenientes del medio externo, es decir, extrañas, sin que ello desencadene una respuesta inmune. En personas predispuestas, sin embargo, ciertas proteínas — por ejemplo— del gluten, alteran la barrera epitelial permitiendo el ingreso de macromoléculas que activan el sistema inmune y desatan una respuesta inflamatoria que puede llevar, entre otras, a la enfermedad celíaca¹³. Existen numerosas instancias, que no corresponde detallar aquí, en las que una permeabilidad intestinal aumentada (*leaky gut*), unida a una disbiosis en personas genéticamente predispuestas, generan condiciones suficientes para el desarrollo de una enfermedad autoinmune⁵; asunto éste de la mayor importancia dado el constante avance de la autoinmunidad en nuestra civilización¹⁴.

Es sabido que las bacterias hicieron su aparición millones de años antes que los seres humanos. Durante este largo período desarrollaron un sofisticado sistema de comunicación, un idioma molecular que, a través de una coevolución con la microbiota, su huésped humano aprendió a utilizar como lenguaje biológico, creando de este modo la herramienta para lograr la exquisita coordinación existente entre células, órganos y sistemas del organismo. Como lo expresó Dethlefsen: “Numerosos estudios recientes destacan notables ejemplos de cómo una microbiota

que evolucionó conjuntamente con el huésped puede afectar decisivamente su biología a nivel molecular: hallazgos que llaman a una completa reevaluación de la fisiología e inmunología humanas. Quedó demostrado que atributos que se consideraban como rasgos estrictamente humanos fueron el resultado de interacciones humano-microbianas¹⁶. No es de extrañar, entonces, que nuestro microbioma participe activamente en la comunicación entre órganos y sistemas del organismo (intestino-cerebro, cerebro-sistema inmune, etc.)¹⁵. Al respecto, se ha dicho que “los diálogos microbianos con el sistema inmune son indispensables para ayudar a su desarrollo y para mantener su funcionalidad plena¹⁶. Asimismo, se ha resaltado la importancia de entender los mecanismos por medio de los cuales el microbioma intestinal se comunica con el cerebro e influye sobre los procesos neuroinflamatorios, lo que resultaría crítico si se pretendiera desarrollar una terapéutica de los trastornos neurodegenerativos basada en las bacterias^{15, 17}.

Una fascinante introducción al mundo del lenguaje bacteriano y sus potencialidades como eventual arma terapéutica (por ejemplo, utilizando moléculas que lo bloqueen), puede hallarse en una conferencia TED de Bassler, quien investiga en Princeton¹⁸. No sólo adoptamos su lenguaje; también incorporamos ciertos tipos de bacterias a nuestras propias células: las mitocondrias, las usinas celulares de producción de energía, son bacterias primitivas que las células anexaron mediante un proceso llamado por Margulis de simbiogénesis seriada¹⁹.

Por otra parte, dado el contraste existente entre la complejidad psicobiológica del ser humano y su pobre dotación genética (solo 23.000 genes: la mosca de la fruta ¡tiene 15.000!), tampoco debería sorprendernos que “pidamos prestado” buena parte de su formidable riqueza genética a nuestro microbioma (los 2.500.000 genes pertenecientes a la microbiota) para ayudarnos a estar vivos, saludables o enfrentar enfermedades. Este es justamente el concepto detrás del término holobionte, también introducido por Margulis²⁰: entidad ecológica que surge de la asociación simbiótica de un macroorganismo (el ser humano, en este caso) con los microorganismos de su microbioma.

Así que es hora de aceptar la evidencia, para algunos incómoda, de que buena parte del lenguaje celular que compartimos y la monumental suma de encriptaciones genéticas que necesitamos para ser y operar como humanos provenga... de las bacterias. Es imperioso incorporar esta nueva información que, aparte de ayudar a reducir nuestra arrogancia, da por tierra con el viejo paradigma: “un gen, una proteína, una enfermedad”, que en el pasado pretendía explicar el origen de las enfermedades y que reinó sin cuestionamientos durante el último siglo²¹.

La excesiva especialización ha ignorado estos hechos, relegando y prácticamente descartando la innegable unidad psico-físico-social del ser humano. Las múltiples especialidades médicas se concentraron en una limitada porción del cuerpo humano con escaso o ningún punto de contacto entre ellas. Se puso un énfasis desmedido en el estudio de las enfermedades y muy poco en las claves de cómo estar y permanecer saludable (actitud que actualmente parece estar cambiando). Por tanto, no deberían sorprendernos las dificultades económicas de los sistemas de salud y el alarmante aumento de las enfermedades crónicas que están diezmando la población del planeta²².

Inflamación sistémica de bajo grado

Otro rasgo prominente de este nuevo paradigma, que parece abrirse paso lentamente entre los médicos, es el reconocimiento del papel esencial que cumple la inflamación en enfermedades altamente prevalentes como las cardiovasculares, metabólicas, autoinmunes y neurodegenerativas²³. Para tomar un ejemplo, claramente expresado por Hansson: en los años 90 se creía que el tratamiento de la hipercolesterolemia e hipertensión iban a eliminar la enfermedad coronaria para finales del siglo XX. Muy por el contrario, las enfermedades cardiovasculares permanecen hoy como la principal causa de discapacidad y muerte en el mundo civilizado. Aunque el enfoque médico usual pone énfasis en el colesterol y no en la inflamación, ésta cumple un rol definitivo en la enfermedad coronaria y en otras

manifestaciones de aterosclerosis. Ciertamente, hay colesterol en la placa ateromatosa, pero es el papel de las células inmunitarias el determinante de las lesiones tempranas, su progresión y las que desencadenan finalmente los síndromes coronarios agudos²⁴. Una información raramente tenida en cuenta acerca de estas lesiones debería dar por tierra con la concepción habitual que se tiene de ellas: “...las placas ateroscleróticas contienen ADN bacteriano, con filotipos comunes a la microbiota intestinal, existiendo correspondencia entre la cantidad de ADN bacteriano presente y el grado de inflamación”²⁵⁻²⁶.

Cuando el organismo sufre una lesión (quemadura, herida, infección, etc.), una respuesta inflamatoria normal implica la puesta en marcha de mecanismos celulares y humorales del sistema inmune orientados a eliminar el peligro; una vez neutralizado el riesgo y reparado el daño, la intervención de células especializadas y la producción de moléculas antiinflamatorias contribuyen a dar por terminada esta respuesta. Sin embargo, la presencia de ciertos factores biológicos, sociales, psicológicos o ambientales se ha asociado a la falta de resolución de este proceso de carácter agudo y a la promoción de una inflamación de bajo grado, estéril, generalizada, prolongada en el tiempo, que ha perdido su finalidad protectora, constituyéndose ella misma en una amenaza. La moderna investigación científica demostró que esta inflamación sistémica de bajo grado es la responsable de la epidemia de enfermedades inflamatorias crónicas que enfrenta nuestra civilización con sus secuelas de incapacidad y muerte²³.

Obsérvese que al compartir estas enfermedades un origen y mecanismo fisiopatológico similares, el tratamiento básico para todas ellas debería ser el mismo: neutralizar la inflamación y modificar las condiciones biológicas, psicológicas y/o ambientales que le dieron origen (ver más abajo). Ello supondría una meta común para las especialidades y una deseable unificación del conocimiento médico. Por ejemplo, si —como se afirma— las alteraciones celulares y moleculares debidas a la inflamación sistémica contribuyeron al desarrollo de cáncer²⁷⁻²⁸, diabetes²⁹⁻³⁰ o artritis³¹⁻³², los protocolos de oncólogos, endocrinólogos y reumatólogos necesariamente deberían

incluir el estudio y tratamiento de este trastorno primario.

Al ser imposible abarcar todo el conocimiento médico que requeriría una perspectiva holística del sujeto enfermo como la que proponemos, un enfoque multidisciplinario será ineludible. Asimismo, se necesitarán más y mejores herramientas para enfrentar este problema. Al ser la inflamación sistémica una disfunción inmunológica persistente, difusa, silente, que trastorna la fisiología, acelera el envejecimiento y conduce a la enfermedad crónica²³, la identificación de marcadores biológicos que permitan su detección temprana es imperiosa³³.

Para enfrentar a un enemigo tan sutil y peligroso, los médicos deberán ampliar radicalmente su visión incorporando un enfoque totalizador que apunte a descubrir las diferentes causas, casi nunca evidentes, de este trastorno sistémico: aislamiento social, dieta incorrecta, sueño deficiente, actividad física reducida o nula, mal manejo del estrés, perturbaciones de la microbiota (disbiosis), infecciones crónicas, contaminantes ambientales y otros componentes de esta reiterada vía final común: inflamación sistémica - enfermedad crónica - discapacidad o muerte. Todo ello sustentado por parámetros biológicos de un laboratorio moderno.

Claramente, gran número de afecciones oftalmológicas pueden verse bajo esta nueva luz. De un modo similar a los llamados ejes *intestino-cerebral*^{16,34} o *intestino-pulmonar*³⁵, entre otros, la existencia de un eje *intestino-ocular* es aceptada actualmente por la mayoría de los investigadores³⁶⁻³⁷.

Estando íntimamente relacionados, el GALT y las bacterias intestinales se valen de distintas estrategias humorales y celulares por medio de las cuales modulan la inmunidad de diferentes órganos y sistemas, incluyendo complejas interacciones con la genética del huésped; por ejemplo, al facilitar o bloquear la expresión de ciertos genes^{16,38}.

Microbioma y enfermedades oftalmológicas

Enfermedades tan frecuentes como el ojo seco^{36,39}, la uveítis⁴⁰⁻⁴², la retinopatía diabética⁴³⁻⁴⁴, la maculopatía relacionada con la edad⁴⁵⁻⁴⁶, las conjuntivitis cicatriciales⁴⁷ y muchas otras, se

han asociado a estados disbióticos o a trastornos generalizados como la inflamación sistémica crónica.

Una reciente editorial refiere el caso de un enfermo de colitis ulcerosa grave que en el curso de su evolución desarrolló una lesión penfigoide de la conjuntiva; al fracasar la inmunosupresión, el paciente fue sometido a una colectomía después de la cual se observó la curación completa de la enfermedad cicatricial de la conjuntiva. Luego de algunas consideraciones fisiopatológicas, que incluían reportes sobre casos de dermatosis bullosa IgA lineal curadas luego de una proctocolectomía (una evolución y resolución en un todo similares a la del enfermo recién descrito), el editorialista concluyó: “Un mejor conocimiento de la naturaleza de la microbiota intestinal y de su manipulación revolucionará nuestro enfoque de las enfermedades inflamatorias de la superficie ocular y facilitará el desarrollo de novedosos tratamientos”⁴⁷.

Si bien coincidimos con estas conclusiones y los innovadores cambios en la praxis médica que anticipan, no deberíamos limitarlas a las inflamaciones de la superficie ocular. Por ejemplo, una frecuente inflamación intraocular es la uveítis. La forma más común de presentación es la llamada idiopática anterior⁴⁸. Frecuentemente se trata de un varón joven con un cuadro de uveítis anterior no granulomatosa recidivante, a veces alternando entre un ojo y otro. Además de lo concerniente a la patología local, un enfermo de estas características tiene que ser estudiado reumatológica e inmunológicamente, ya que un alto porcentaje de pacientes con esta afección autoinmune tiene confirmación radiológica de espondilitis anquilosante y es HLA-B27 positivo. Lo interesante desde el punto de vista de lo que estamos discutiendo es que más del 70% de estos enfermos presenta inflamación intestinal crónica subclínica, la que bien podría ser el origen de la afección⁴⁹⁻⁵⁰. En relación con una posible fisiopatología como la que se sugiere, se ha informado que la disbiosis intestinal es uno de los estímulos que pueden liberar zonulina⁵¹, una molécula que ejerce su acción sobre las uniones estrechas entre células del epitelio intestinal (una compleja estructura que está presente también en otros epitelios

y cuyas funciones, como se verá, van más allá de la del mero sostén anatómico). La zonulina controla la llamada vía paracelular del tráfico de antígenos entre el intestino y el torrente sanguíneo⁵¹. La sobreexpresión de zonulina produce un aumento excesivo de la permeabilidad intestinal (*leaky gut*)¹, con el consiguiente pasaje a la circulación de antígenos extraños y consecuente pérdida de la tolerancia inmunológica; el tejido inmune reacciona en consecuencia, estimulando la producción de citoquinas proinflamatorias y la activación de los linfocitos T. Un inhibidor de la zonulina, el compuesto AT 1001 (acetato de larazotida, cuyas pruebas clínicas culminaron a fines de 2021) se ha mostrado eficaz en mitigar o eliminar la inflamación en estos casos, señalando la importancia de una permeabilidad intestinal anómala en la fisiopatología de numerosas enfermedades inflamatorias, sean intestinales o sistémicas⁵¹⁻⁵².

Otra demostración de la influencia del intestino y su microbioma en ciertas uveítis fue vista recientemente por Lin cuando señala que la administración exógena de ácidos grasos de cadena corta (derivados metabólicos de la fermentación intestinal de fibras de la dieta) como el butírico, podía suprimir la uveítis autoinmune experimental creada en ratones⁴⁰.

Gracias a los aportes de la biología molecular, la genética, la inmunología y otras ramas de la ciencia moderna, resulta innegable la condición de red profusamente interconectada que exhibe el organismo humano. Por lo mismo, parece evidente que el despliegue de síntomas que pueda exteriorizar un órgano no implique necesariamente que solo allí radique la enfermedad, ni que por ello deba ser el principal receptor de las medidas terapéuticas que se indiquen.

El ejemplo de la uveítis autoinmune que describimos más arriba ilustra muy bien este punto: la afectación de la membrana uveal forma parte de un cuadro mucho más amplio que incluye, por lo que se sabe hasta ahora, la participación de otros órganos como el intestino, su tejido inmune asociado y la parte baja del raquis (espondilitis). ¿Cuál podría ser, entonces, la punta de este ovillo? Resulta obvio que el tratamiento oftalmológico habitual (corticoides tópicos o inyectables y ciclo-

pléjicos), sintomáticamente eficaz en muchos casos, es incapaz de atacar las causas sistémicas que dieron origen a este proceso. Lo mismo podríamos decir del tratamiento inmunosupresivo cuando la evolución del caso indique su uso.

Estados disbióticos y aspectos terapéuticos

Como ya se ha observado, si una multitud de enfermedades oftalmológicas presenta estrecha relación con estados disbióticos, permeabilidad intestinal anómala o inflamación sistémica, ¿no se debería detectar y tratar estas anomalías como parte sustancial de la intervención terapéutica?

Si la disbiosis intestinal es un factor crucial en el comienzo y la progresión de múltiples enfermedades oculares como uveítis, ojo seco, degeneración macular o glaucoma⁵³⁻⁵⁴, sería lógico plantearnos la manera de influir sobre una microbiota fuera de balance para ayudarle a recuperar el estado eubiótico perdido. Sabemos que la dieta cumple un rol esencial en determinar la estructura y la función de la microbiota⁷: por un lado, puede conducir a lograr la homeostasis entre sus componentes o, por el contrario, llevar a su pérdida. Dicho de otro modo: puede contribuir a mantenernos sanos o a enfermarnos. Al respecto, se ha inculcado a las llamadas dietas occidentales (excedidas en calorías, grasas saturadas, alimentos refinados y ultraprocesados, y bajas en frutas, verduras, pescados, grasas saludables y otros nutrientes de calidad) de afectar negativamente la configuración del microbioma e impactar adversamente la inmunidad del huésped^{7-8,55}. En este contexto, otra frase de Hipócrates sorprende por su anticipación: “Que tu alimento sea tu medicina”.

En un intento de particularizar los tratamientos y con el concepto de que ningún paciente es igual a otro se está incorporando información del microbioma del propio individuo en la planificación de la dieta que le será prescrita⁷. (Esto es asimilable a la práctica de usar suero autólogo del paciente como lubricante y protector personalizado de su superficie ocular.)

Otra manera de influir terapéuticamente sobre una microbiota fuera de balance consiste en el

uso de probióticos y prebióticos⁵⁶. Se ha definido los probióticos como “microorganismos vivos que cuando son administrados en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud del huésped”⁵⁷. A su vez, los prebióticos son “un sustrato selectivamente utilizado por los microorganismos del huésped que confiere un beneficio para la salud”⁵⁸; son elementos de la dieta, generalmente polisacáridos y otros carbohidratos complejos, no digeribles por las enzimas digestivas, pero sí utilizados selectivamente por los microorganismos del paciente. Pero a pesar del uso humano de probióticos a lo largo de la historia, de su seguridad y de las expectativas que sobre estos recursos cifró la ciencia médica, sus indicaciones, manejo y posibles beneficios aún no han sido claramente establecidos. Como sostienen Vergés y Ribas González: “cada paciente debe ser considerado individualmente. Cuando los pre y los probióticos de la dieta son adaptados a cada paciente, los resultados son alentadores”⁵⁹.

Otro recurso que asoma con fuerza entre las terapéuticas basadas en la modulación del microbioma es el trasplante de microbiota fecal (FMT, por sus siglas en inglés). Luego de sus notables éxitos en el tratamiento de diarreas recalcitrantes por *clostridium difficile*⁶⁰, su uso en casos de otras afecciones inflamatorias intestinales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa produjo resultados ambivalentes⁶¹. Pero estando las enfermedades inflamatorias del intestino claramente asociadas a la disbiosis, la modificación por distintos medios de la microbiota intestinal con fines terapéuticos seguramente tendrá un rol fundamental en el tratamiento de estas y otras afecciones.

El desarrollo de nuevas medidas terapéuticas en esta área también tiene impulso en investigadores argentinos, como es el caso de los estudios publicados por Layús y colaboradores, quienes desarrollaron y caracterizaron una nueva formulación oftálmica con un producto que es un probiótico denominado *Lactiplantibacillus plantarum* CRL 759⁶²⁻⁶³. Esto es parte del producto de la investigación en ciencias básicas de la Argentina, en este caso en ciencias de la visión. Es relevante poder tomar conocimiento de estos proyectos para incentivar su avance a futuras etapas clí-

nicas y que no queden sólo como tesis de alto impacto académico⁶⁴.

Discusión

Hasta aquí nos detuvimos con algún detalle en ejemplos de ciertos procesos biológicos recientemente develados sin la comprensión de los cuales la fisiopatología de muchas enfermedades crónicas resultaría incomprensible. La repetida (aunque no asumida) idea de que en biología el todo es mayor a la suma de las partes debería constituir un nuevo paradigma que guiara el proceder del especialista ante la persona enferma. De otro modo y a pesar de los enormes avances tecnológicos logrados, seguiremos sin comprender por qué se enferma la gente.

La situación actual de la Medicina —dividida en tantos compartimientos— recuerda una antigua historia, popular en Medio Oriente: *Los ciegos y la cuestión del elefante*⁶⁵. En ella, un grupo de ciegos usaba su sentido del tacto al examinar un objeto, desconocido para ellos, que resultó ser un elefante. El que palpaba la pata decía que se trataba de un pilar; el que tocaba la cola, por el contrario, afirmaba que era como una soga; “están equivocados”, afirmaba el que palpaba la oreja: “es igual a un felpudo”. Al que le tocó la trompa estaba en desacuerdo: “es lo más parecido a un cilindro hueco”, acentuaba. No lograban ponerse de acuerdo. Según la porción que les había tocado, cada uno creía haberse adueñado de la verdad. Pero partiendo de información tan fragmentada y parcial, ¿qué posibilidades tenía cualquiera de ellos de conocer cómo es y cómo funciona un elefante?

En un sentido, la psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE) implica un bienvenido intento de aplicar una forma de síntesis del conocimiento médico a la comprensión de la persona enferma (en los términos del relato anterior, un intento de conocer todo el elefante). Su énfasis en la detección y neutralización de indeseables aspectos psico-biológicos del estrés constituye un valioso aporte a la salud y al bienestar humanos. No obstante, creemos que un énfasis similar en la caracterización y modulación personalizada

del microbioma enfermo debería formar parte esencial de su marco teórico-práctico.

Finalmente, el siglo XXI nos presenta nuevos (y no tan nuevos) desafíos. A la par de calamidades planetarias como las crisis climática y energética, la contaminación, la amenaza nuclear y tantas otras, la humanidad (especialmente la llamada “civilizada”) enfrenta otro enemigo, esta vez escondido y silencioso, que diezma sus filas y que, curiosamente, ha sido creado por ella misma. Miremos estos datos: en 2016, el 71% de las muertes por enfermedad producidas en el mundo (alrededor de 57 millones) se debió a las llamadas *enfermedades no comunicables*, o crónicas, las más frecuentes de ellas son las cardiovasculares, el cáncer, la diabetes y las del aparato respiratorio⁶⁶. En cuanto a la diabetes, su prevalencia —en rápido aumento— en 2019 se estimó en 9,3% de la población mundial, proyectándose un número de 700 millones de diabéticos para 2045 si esta tendencia continuara⁶⁷.

Como vimos, el denominador común de todos estos padecimientos tan frecuentes y devastadores es la inflamación sistémica crónica de bajo grado, nuestro enemigo a vencer. Pero será una ardua tarea: el medio ambiente en el que buena parte de la humanidad vive es un eficaz facilitador de tal disfunción inmunológica⁶⁸. Se trata de un hábitat que no se corresponde con los imperativos genéticos y biológicos de nuestra especie. A pesar de los impresionantes logros intelectuales y materiales del Homo Sapiens, éste ha preferido olvidar su condición de primate y su pasado tribal; se ha alejado de la naturaleza y creado un medio ambiente insalubre que lo intoxica y deprime. Como lo mostró claramente el zoólogo Desmond Morris en dos libros notables: nuestras grandes metrópolis no son junglas de cemento como erróneamente se sostiene, sino que pueden equipararse a zoológicos humanos⁶⁹⁻⁷⁰. De acuerdo con esta tesis, los miembros de nuestras civilizadas y supernuméricas comunidades suelen exhibir, en mayor o menor grado, buena parte de los trastornos de conducta y las enfermedades que se observan en los animales en cautiverio. Nuestro genoma no tuvo tiempo de adaptarse a la compleja y artificial vida en estas súper-tribus que son las ciudades y estamos pagando un alto precio por ello.

Conclusión

Con este panorama como fondo, una oftalmología con una visión más amplia de los padecimientos humanos, que podríamos llamar *sistémica*, sería de gran utilidad al enfocarse no solo en el órgano sino en la persona enferma. Para ello, una mirada colaborativa, interdisciplinaria, de estrecho contacto entre las distintas especialidades que el caso demande, sería indispensable.

La indudable complejidad de la tarea, los costos implicados y sobre todo la probable resistencia al cambio por parte de la comunidad médica (y de los propios pacientes) serán importantes barreras a superar.

Referencias

1. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Research* 2020; 9: F1000 Faculty Rev-69.
2. Farhadi A, Banan A, Fields J, Keshavarzian A. Intestinal barrier: an interface between health and disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 479-497.
3. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2013; 486: 207-214.
4. Tringe SG, Rubin EM. Metagenomics: DNA sequencing of environmental samples. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 805-814.
5. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity and cancer. *Physiol Rev* 2011; 91: 151-175.
6. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature* 2007; 449: 811-818.
7. Moszak M, Szulinska M, Bogdansk P. You are what you eat: the relationship between diet, microbiota and metabolic disorders: a review. *Nutrients* 2020; 12: 1096.
8. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research* 2020; 30: 492-506.

9. Foster JA, McVey KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosc* 2013; 36: 305-312.
10. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M *et al.* The human microbiome project. *Nature* 2007; 449: 804-810.
11. Carrasco-Ramiro F, Peiró-Pastor R, Aguado B. Human genomics projects and precision medicine. *Gene Ther* 2017; 24: 551-561.
12. Mörbe UM, Jørgensen PB, Fenton TM *et al.* Human gut-associated lymphoid tissues (GALT): diversity, structure and function. *Mucosal Immunol* 2021; 14: 793-802.
13. Caio G, Volta U, Sapone A *et al.* Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med* 2019; 17: 142.
14. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med* 2015; 278: 369-395.
15. Main BS, Minter MR. Microbial immuno-communication in neurodegenerative diseases. *Front Neurosci* 2017; 11: 151.
16. Wekerle H. The gut-brain connection: triggering of brain autoimmune disease by commensal gut bacteria. *Rheumatol* 2016; 55 (suppl. 2): ii68-ii75.
17. Benakis C, Brea D, Caballero S *et al.* Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal $\gamma\delta$ T cells. *Nat Med* 2016; 22: 516-523.
18. Bonnie Bassler habla sobre cómo se comunican las bacterias [en línea]. Feb. 2009. Disponible en YouTube: https://www.ted.com/talks/bonnie_bassler_how_bacteria_talk?language=es
19. Margulis L, Bermudes D. Symbiosis as a mechanism of evolution: status of cell symbiosis theory. *Symbiosis* 1985; 1: 101-124.
20. Guerrero R, Margulis L, Berlanga MI. Symbiogenesis: the holobiont as a unit of evolution. *Int Microbiol* 2013; 16: 133-143.
21. Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 416-422.
22. Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 23-30.
23. Furman D, Campisi J, Verdin E *et al.* Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine* 2019; 25: 1822-1832.
24. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-1695.
25. Koren O, Spor A, Felin J *et al.* Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108 (Suppl 1): 4592-4598.
26. Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I *et al.* Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nature Commun* 2012; 3: 1245.
27. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-867.
28. Taniguchi K, Karin M. NF- κ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age. *Nat Rev Immunol* 2018; 18: 309-324.
29. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-867.
30. Dregan A, Charlton J, Chowienczyk P, Gulliford MC. Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease and stroke. *Circulation* 2014; 130: 837-844.
31. Chimenti MS, Triggianese P, Conigliaro P *et al.* The interplay between inflammation and metabolism in rheumatoid arthritis. *Cell Death Dis* 2015; 6: e1887.
32. Ku IA, Imboden JB, Hsue PY, Ganz P. Rheumatoid arthritis: model of systemic inflammation driving atherosclerosis. *Circ J* 2009; 73: 977-985.
33. Franceschi C, Garagnani P, Parini P *et al.* Inflammaging: a new immune- metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 576-590.
34. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM *et al.* The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev* 2019; 99: 1877-2013.
35. Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The gut-lung axis in respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12 (Suppl 2): S150-156.

36. Trujillo-Vargas CM, Schaefer L, Alam J *et al.* The gut-eye-lacrimal gland-microbiome axis in Sjögren syndrome. *Ocul Surf* 2020; 18: 335-344.
37. Napolitano P, Filippelli M, Davinelli S *et al.* Influence of gut microbiota on eye diseases: an overview. *Ann Med* 2021; 53: 750-761.
38. Montgomery TL, Künstner A, Kennedy JJ *et al.* Interactions between host genetics and gut microbiota determine susceptibility to CNS autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 27516-27527.
39. Moon J, Yoon CH, Choi SH, Kim MK. Can gut microbiota affect dry eye syndrome? *Int J Mol Sci* 2020; 21: 8443.
40. Lin P. The role of the intestinal microbiome in ocular inflammatory disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2018; 29: 261-266.
41. Kodati S, Sen HN. Uveitis and the gut microbiota. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2019; 33: 101500.
42. Rosenbaum JT, Asquith M. The microbiome and HLA-B27-associated acute anterior uveitis. *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14: 704-713.
43. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J *et al.* Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 105: 141-150.
44. Wen L, Duffy A. Factors influencing the gut microbiota, inflammation, and type 2 diabetes. *J Nutr* 2017; 147: 1468S-1475S.
45. Kauppinen A, Paterno JJ, Blasiak J *et al.* Inflammation and its role in age-related macular degeneration. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73: 1765-1786.
46. Rinninella E, Mele MC, Merendino N *et al.* The role of diet, micronutrients and the gut microbiota in age-related macular degeneration: new perspectives from the gut-retina axis. *Nutrients* 2018; 10: 1677.
47. Elhusseiny AM, Fakhari H, Bishehsari F *et al.* A gut connection in mucous membrane pemphigoid: insights into the role of the microbiome. *Ocul Surf* 2019; 17: 615-616.
48. Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C *et al.* A focus on the epidemiology of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26: 2-16.
49. Costello ME, Ciccia F, Willner D *et al.* Intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 686-691.
50. Mielants H, De Vos M, Cuvelier C, Veys EM. The role of gut inflammation in the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Acta Clin Belg* 1996; 51: 340-349.
51. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity and cancer. *Physiol Rev* 2011; 91: 151-175.
52. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers* 2016; 4: e1251384.
53. Napolitano P, Filippelli M, Davinelli S *et al.* Influence of gut microbiota on eye diseases: an overview. *Ann Med* 2021; 53: 750-761.
54. de Paiva CS, Jones DB, Stern ME *et al.* Altered mucosal microbiome diversity and disease severity in Sjogren syndrome. *Sci Rep* 2016; 6: 23561.
55. Malesza IJ, Malesza M, Walkowiak J *et al.* High-fat, Western-style diet, systemic inflammation and gut microbiota: a narrative review. *Cells* 2021; 10: 3164.
56. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G *et al.* Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 605-616.
57. Hill C, Guarner F, Reid G *et al.* Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 506-514.
58. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME *et al.* Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 491-502.
59. Vergés C, Ribas González V. Are microbiota and probiotics ready for use in Ophthalmology? *Cataract Refract Surg Today Glob (Eur Ed)* 2021; 26-30. Disponible en: <https://crstodayeurope.com/articles/may-2021/are-microbiota-and-probiotics-ready-for-use-in-ophthalmology/>
60. Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, Khoruts A. Standardized frozen prepara-

tion for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 761-767.

61. Damman CJ, Miller SI, Surawicz CM, Zisman TL. The microbiome and inflammatory bowel disease: is there a therapeutic role for fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1452-1459.

62. Layús BI, Gomez MA, Cazorla SI, Rodriguez AV. Drops of *Lactiplantibacillus plantarum* CRL 759 culture supernatant attenuates eyes inflammation induced by lipopolysaccharide. *Benef Microbes* 2021; 12: 163-174.

63. Layús BI, Gerez CL, Rodriguez AV. Development of an ophthalmic formulation with a postbiotic of *Lactiplantibacillus plantarum* CRL 759. *Benef Microbes* 2022; 13: 417-425.

64. Layús BI. Efecto anti-inflamatorio de una formulación postbiótica en un modelo de inflamación ocular [en línea]. Seminario de la Asociación de Investigación en Visión y Oftalmología Argentina (AIVO) 29 de junio de 2023. Disponible en YouTube: <https://www.youtube.com/watch?v=HTF4s1JIuPM&t=10s>

65. Shah I. *Tales of the Dervishes: teaching-stories of the Sufi masters over the past thousand*

years: selected from the Sufi classics, from oral tradition, from unpublished manuscripts and schools of Sufi teaching in many countries. London: Octagon Press, 1967; p. 25-26.

66. NCD Countdown 2030 collaborators. NCD Countdown 2030: worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards Sustainable Development Goal target 3.4. *Lancet* 2018; 392: 1072-1088.

67. Saeedi P, Ptersohn I *et al*, IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157: 107843.

68. McDade TW. Early environments and the ecology of inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109 (suppl. 2): 17281-17288.

69. Morris D. *The naked ape: a zoologist's study of the human animal*. New York: McGraw-Hill, 1967. Edición en español: *El mono desnudo: un estudio del animal humano*. Barcelona: Plaza y Janés, 1970.

70. Morris D. *The human zoo*. London: Jonathan Cape, 1969. Edición en español: *El zoo humano*. Barcelona: Plaza y Janés, 1970.