



UNIVERSIDAD DE TALCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA

DISBIOSIS DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA

ALUMNO: PAULA SALAZAR MOSQUEIRA
PROFESOR GUIA: CLAUDIA MORA PAREJA

TALCA-CHILE
2019

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2020

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1.- RESUMEN	5
2.- INTRODUCCIÓN	6
3.- OBJETIVOS	8
3.1.- Objetivo general.....	8
3.2.- Objetivos específicos	8
4.- METODOLOGÍA	9
4.1.- Diseño de estudio	9
4.2.- Criterios de inclusión	9
4.3.- Aspectos éticos.....	9
5.- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	10
5.1.- Microbiota intestinal	10
5.2.- Formación de la microbiota.....	12
5.3.- Rol de la microbiota	15
5.4.- Epitelio intestinal.....	17
5.5.- Inmunomodulación	18
5.6.- Estímulo a la respuesta inmunitaria	21
5.7.- Estructura, rol y función de IgA.....	22
5.8.- Desequilibrio de la microbiota.....	24
5.9.- Microbiota intestinal y sus principales vías catabólicas	26
5.10.- Patologías asociadas a la disbiosis intestinal	27
5.11.- Obesidad	32
5.12.- Diabetes mellitus	39
5.13.- Probióticos	40
5.14.- Prebióticos	43
5.15.- Trasplante de microbiota fecal.....	44
6.- CONCLUSIÓN	47
7.- BIBLIOGRAFIA	49

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Composición bacteriana de la microbiota intestinal según técnicas de secuenciación del 16S rRNA.....	12
Figura 2: Principales funciones de la microbiota intestinal	16
Figura 3: Composición celular y estructural del epitelio intestinal.....	20
Figura 4: Representación esquemática de las formas IgA humana	23
Figura 5: Vías de interacción de la microbiota intestinal y su influencia en el metabolismo energético del huésped	37
Figura 6: Mecanismo de interacción entre el huésped, microbiota y probiótico.....	41

1.- RESUMEN

El microbioma humano es un conjunto de microorganismos, con su correspondiente material genético presente en el cuerpo humano. Está compuesto por Eucariotas, arqueas, bacterias y virus suponiendo aproximadamente el 3% del peso total. Si bien algunos de ellos no presentan efectos directos sobre el huésped, la gran mayoría juega un papel importante en su fisiología.

En la actualidad se reconoce a la microbiota intestinal como un órgano más, el cual está perfectamente integrado en la fisiología del individuo. El ecosistema bacteriano que reside allí consta de microorganismos nativos que se encuentran de manera permanente en el tracto gastrointestinal, los cuales son adquiridos al momento de nacer y durante el primer periodo de vida, como también, otros microorganismo que cursan de manera transitoria el tubo digestivo las cuales se ingieren mediante alimentación, medicamentos, etcétera.

La ciencia y la tecnología ha logrado estudiar de manera integral el microbioma gastrointestinal pero no aun su totalidad; la prioridad de los estudios se orienta en descubrir como estas bacterias ayudan a mantener la homeostasis en el organismo, y de qué forma un desequilibrio conlleva a una mayor predisposición a la adquisición de enfermedades. La siguiente revisión bibliográfica se enfoca en el análisis de las causas que generan disbiosis en la microbiota intestinal y las diferentes patologías que conlleva dicho desbalance.

2.- INTRODUCCIÓN

La microbiota se conoce como el conjunto de microorganismo que habitan en un nicho ecológico. En el cuerpo humano se encuentran diferentes grupos de microorganismo que colonizan diversas partes del cuerpo humano como la piel, tracto respiratorio, la nasofaringe, cavidad oral, tracto genitourinario y gastrointestinal. Mediante diversos estudios han determinado las funciones de la microbiota con el uso de animales nacidos y criados en condiciones especiales de esterilidad (llamados “*germ-free*”) estableciendo así la importancia de ésta, sobre todo de la microbiota intestinal, aclarando los efectos que tiene la colonización fisiológica como también patológica dando origen a lo que se conoce como disbiosis. Las funciones específicas se han clasificado como metabólicas, protectoras y tróficas.

En la microbiota intestinal se encuentran microorganismos necesarios e indispensables para la vida del ser humano, si bien en términos generales consideramos tanto a las bacterias, virus, hongos y parásitos como seres vivos peligrosos los cuales deben ser erradicados calificando solo su aspecto negativo e ignorando muchas veces lo que algunos de ellos pueden contribuir en la fisiología de los mamíferos.

Hoy en día el estudio del microbioma ha tomado gran relevancia debido al amplio conocimiento basado en estudios científicos que certifican que los microorganismos son una parte importante del cuerpo humano llegando a la conclusión que pueden colonizarnos incluso en mayor cantidad que las células que poseemos.

Las aplicaciones de la biología molecular y secuenciación de DNA han podido identificar los componentes de la microbiota debido a la incapacidad de cultivarlas por los medios habituales, pudiendo determinar el dominio, phyla y especie bacteriana.

Cada individuo presenta un perfil bacteriano único, distintos factores medio ambientales afectan en la variabilidad de la composición bacteriana a lo largo del tiempo. Dentro de la microbiota que alberga el ser humano se pueden encontrar diferentes géneros bacterianos como: *Proteobacteria*, *Acinobacteria*, *Firmicutes*, y *Bacteroidetes*.

Según Woese et al. y el punto de vista taxonómico se presentan dos clasificaciones relevantes que divide en tres dominios *Archaea*, *Bacteria*, *Eukaria* y en seis reinos, siendo: *Archaea*, *Bacteria*, *Protista*, *Plantae*, *Fungi* y *Animalia*. Por otro lado, Robert Whittaker postuló la clasificación de los seres vivos en cinco reinos: *Animalia*, *Plantae*, *Fungi*, *Protista* y *Monera* agrupándolos en dos grandes imperios llamados Procariota y Eucariota. Estas distintas agrupaciones taxonómicas están respaldadas hoy en día con estudios genéticos de secuenciación del gen 16S rARN y rADN, aplicados en el análisis del DNA bacteriano y la revolución de la metagenómica, metatranscriptómica y metaproteómica ampliando así el conocimiento para el aporte de datos sobre la composición de los diferentes microorganismos del intestino humano revelando sus propiedades y funciones.

3.- OBJETIVOS

3.1.- Objetivo general

- Conocer la génesis de la microbiota intestinal y el impacto de la disbiosis en la salud humana.

3.2.- Objetivos específicos

- Conocer el origen, formación y desarrollo de microorganismos que componen la microbiota intestinal.
- Dilucidar aquellos beneficios y perjuicios que conlleva la microbiota en nuestro organismo.
- Identificar los efectos posteriores a un desequilibrio de la microbiota intestinal.
- Describir las patologías asociadas a la disbiosis intestinal.
- Conocer los tratamientos empleados hoy en día para restituir el desequilibrio de la microbiota intestinal.

4.- METODOLOGÍA

4.1.- Diseño de estudio

Se realizó un estudio de tipo revisión bibliográfica, la cual fue descrita en base a investigaciones en la base de datos Pubmed, en revistas científicas como Scielo, Science direct, Elsevier y revista chilena de Endocrinología y Diabetes, utilizando las palabras claves o combinaciones de palabras como: disbiosis, microbiota intestinal, obesidad, diabetes mellitus, probióticos, prebióticos, inmunidad, trasplante de microbiota fecal principalmente.

4.2.- Criterios de inclusión

Se incluyeron estudios en su mayoría del año 2010 hasta la fecha, en los idiomas inglés y español. La última búsqueda fue realizada el 1 de julio del 2019.

4.3.- Aspectos éticos

Según la modalidad del estudio no requiere contar con aprobación de un comité ético debido a que no se trabajará con datos de pacientes ni animales, solo se analizará datos bibliográficos.

5.- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

5.1.- Microbiota intestinal

Muchos microorganismos bucales son arrastrados hacia el interior del tracto gastrointestinal. El pH bajo del estómago elimina la mayoría de ellos; pero el intestino, con la temperatura y el aporte de nutrientes constante es un ambiente muy favorable para el desarrollo de altas poblaciones microbianas. Por encima de 10^9 bacterias por gramo pertenecientes a más de 500 especies diferentes viven en simbiosis con el cuerpo humano, afectando a su metabolismo e inmunidad ⁽¹⁾.

A lo largo del tracto digestivo se puede identificar que en el estómago no hay microbiota debido a la extrema acidez que presenta, siendo una barrera química contra la entrada de microorganismos en el tracto digestivo. Por este motivo, la acidez impide una colonización significativa, pero los microorganismos pueden sobrevivir al paso por el estómago para colonizar posteriormente el intestino. Algunas bacterias que se hallan en el estómago son microorganismos que también se encuentran en la cavidad bucal y que han llegado a este órgano con el paso de los alimentos ingeridos. En el duodeno la microbiota es escasa, presentándose entre 10 a 10^3 bacterias/mL. Encontrándose principalmente *Lactobacillus*, *Streptococcus* y levaduras. A nivel del íleon distal la microbiota aumenta a 10^6 – 10^7 bacterias/mL. Encontrándose enterobacterias y microorganismos pertenecientes al género *Bacteroides*. Finalmente, a nivel de Intestino grueso predominan las especies anaerobias que superan a las especies aerobias y anaerobias facultativas. El número aumenta progresivamente hacia el colon sigmoideo ⁽²⁾.

Se estima que el colon alberga más de 10^{14} bacterias, en su mayoría pertenecientes al dominio Bacteria. Aunque cabe destacar la presencia *Archaeas* metanógenas, eucariotas (levaduras y protistas) y virus en forma de fagos y virus animales ⁽³⁾ .

Se denomina microbiota a un conjunto de microorganismo que viven en relación de simbiosis en un nicho ecológico, el cuerpo humano alberga microbiota en diferentes partes como la piel, la cual es diferente y particular en cantidad y diversidad en pliegues y cavidades como los ojos, fosas nasales, boca, etcétera, así como en cada segmento del tubo digestivo, particularmente en el colon, donde es más cuantiosa y diversa ⁽⁴⁾ .

La microbiota intestinal puede variar de un individuo a otro, incluso en el mismo individuo por diferentes circunstancias. Hasta hoy en día se sabe que influyen: el medio ambiente, la carga genética, la dieta, estrés, infecciones, ingesta de antibióticos y la edad ⁽⁴⁾ .

El microbioma intestinal está definido, principalmente, por dos filotipos de bacterias. *Firmicutes* y *Bacteroidetes* (estos últimos suponen el 90% de la microbiota intestinal) y, en menor medida, *Actinobacterias*. Los primeros incluyen un gran número de géneros, siendo los más importantes los *Lactobacillus* y *Clostridium*. Las *Bacteroidetes* incluyen bacterias pertenecientes al género *Bacteroides* y al *Prevotella*. El género principal perteneciente al filo *Actinobacteria* en el intestino humano es *Bifidobacterium* ⁽⁵⁾ .

En un adulto puede contener más de 1.000 especies, unos 470 filotipos y se han contabilizado entre 5 y 10 millones de genes no redundantes. Con estos datos se clasifican en dos grupos, uno con alta cuenta de genes y otro con baja cuenta, el de alta cuenta está asociado a la salud digestiva ⁽⁴⁾.

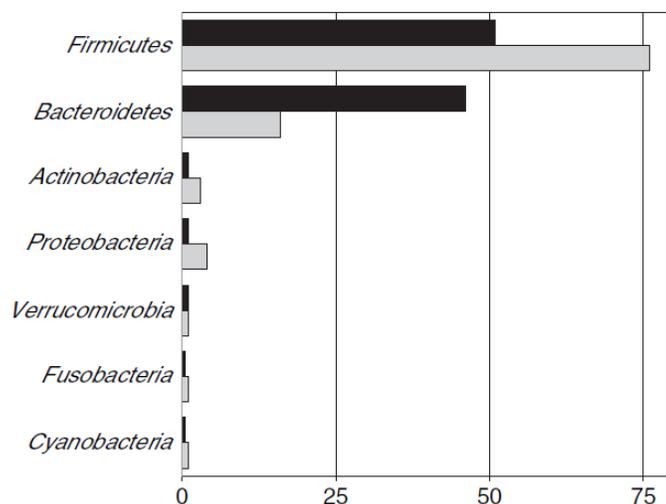


Figura 1: **Composición bacteriana de la microbiota humana según técnicas de secuenciación del 16S rRNA.** Imagen extraída de “*Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora*”.

5.2.- Formación de la microbiota.

Al momento del nacimiento, el recién nacido cuenta con un sistema inmunitario completo, pero relativamente inmaduro, reflejo de dicha inmadurez de los mediadores y efectores de la respuesta inmunitaria. En el parto el recién nacido deja el ambiente intrauterino libre de microorganismos entrando en uno extrauterino altamente contaminado; es en las primeras horas post nacimiento donde tiene lugar el proceso de colonización intestinal. Existe una gran variedad de factores que influyen en el proceso de colonización inicial, tales como la edad gestacional, tipo

de parto, la alimentación neonatal y factores genéticos; siendo la microbiota materna la que constituye una fuente predominante de la colonización inicial ⁽⁶⁾.

Se puede observar que los recién nacidos por cesárea presentan una microbiota intestinal menos diversa y más escasa que la de los recién nacidos por vía vaginal, los cuales presentan una microbiota más abundante en *Bifidobacterium*, *Firmicutes* y *Lactobacillus* debido al paso por el canal vaginal y el contacto con la región perianal de la madre, permitiendo una colonización más temprana de este tipo de bacterias ⁽⁷⁾.

Una disminución en la microbiota intestinal afectada por el parto vía cesárea altera el desarrollo del sistema inmune del recién nacido, ya que esta microbiota intestinal podría modular la respuesta y el desarrollo de los mecanismos de alergia y tolerancia alimentaria a largo plazo, también se han descrito otros factores tales como la disminución de la alimentación con leche materna, uso de antibióticos y factores relacionados con la higiene, ya que se han visto involucrados en una modificación del desarrollo normal de la microbiota en ambientes “más limpios”, lo que predispone aún más este tipo de enfermedades.

Estudios han demostrado que la leche humana contiene factores beneficiosos para la microbiota intestinal, como los oligosacáridos de la leche humana (HMO), que funcionan como prebióticos al estimular el crecimiento de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, alterando así selectivamente la composición microbiana del intestino ⁽⁸⁾. Además, hay evidencia acumulada de que la leche humana no es estéril sino que contiene motivos celulares bacterianos derivados de la madre que se cree que influyen en el desarrollo del sistema inmunitario del recién nacido ⁽⁹⁾. Se sugirió que

las defensas del huésped pueden mejorarse alimentando con leche materna, lo que ayuda al sistema inmune de la mucosa intestinal inmadura a desarrollar y responder adecuadamente a la colonización bacteriana altamente variable a las cargas de antígenos alimentario ⁽¹⁰⁾.

Una vez que el niño inicia con la alimentación materna, la microbiota cambia y comienza a desarrollarse el esbozo de lo que va a ser la del adulto. Donde las *Bifidobacterias* representan solo 5 a 15% del total de las bacterias, superadas únicamente por las *Bacteriodes*, *Eubacterias* y *Peptococcacea*, cambio que se va dando a medida que pasan los años, siendo más notorio en los ancianos, en quienes se reduce la motilidad gastrointestinal por menor acidez gástrica, disminución en la síntesis de prostaglandinas de la secreción mucosa de sodio y bicarbonato, así como también alteraciones motoras secundarias con menor frecuencia de contracciones posteriores a las ingestas, reducción en la frecuencia del complejo motor migratorio interdigestivo; lo que llevan a su vez a cambios en el metabolismo de los nutrientes y ocasiona una alteración en la microbiota con disminución de las especies de *Bifidobacterias*, aumento de las *Enterobacterias*, *Clostridium perfringes*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Candida albicans* ⁽⁷⁾.

Se considera que los hábitos dietéticos juegan un papel importante en la diversidad de la microbiota del humano, estos desbalances explican que la microbiota tendría repercusiones en la extracción energética de los alimentos, el metabolismo de ácidos grasos, la síntesis de hormonas intestinales, involucradas en la homeostasis energética; y la regulación de los depósitos corporales de tejido adiposo, todos estos factores son predisponentes para enfermedades tales como la obesidad y diabetes ⁽¹¹⁾.

5.3.- Rol de la microbiota

La microbiota intestinal ha pasado de considerarse un comensal acompañante, a un “órgano metabólico”. Los mamíferos que crecen libres de gérmenes tienen un desarrollo corporal anormal, con pared intestinal atrófica, corazón, pulmones e hígado de bajo peso y sistema inmune inmaduro con niveles bajos de inmunoglobulinas ⁽¹²⁾.

Los microorganismos que componen la microbiota mantienen una relación simbiótica con el huésped, en la cual contribuye a múltiples procesos fisiológicos del individuo, y obtiene de éste el entorno y los nutrientes que precisa para su supervivencia. La microbiota intestinal juega un papel activo en la digestión y fermentación de carbohidratos, en la producción de vitaminas, en el desarrollo y maduración del sistema inmunitario mucosal gastrointestinal (GALT) y en la defensa frente a patógenos intestinales ⁽¹³⁾.

Se han identificado diferentes funciones primarias de la microbiota intestinal: funciones de nutrición y metabolismo, la fermentación de hidratos de carbono no digeribles tienen lugar fundamental en el ciego y el colon derecho, también constituye una fuente de energía importante para la proliferación bacteriana y además produce ácidos grasos de cadena corta los cuales pueden ser absorbidos. Todo esto se traduce en recuperación de energía de la dieta y favorece la absorción de iones como el calcio, magnesio y hierro en el ciego. Las funciones metabólicas también incluyen la producción de vitamina K, vitamina B₁₂, biotina, ácido fólico y pantoténico. Y la síntesis de aminoácidos a partir del amoníaco o la urea ⁽¹²⁾.

Las bacterias del colon hacen uso de reductasas para convertir bilirrubina en urobilinógeno, también tienen la capacidad de transformar ácidos biliares primarios a secundarios mediante deshidroxilasas bacterianas. También, pueden separar cualquier ácido biliar conjugado que se escape de la reabsorción activa en el íleon terminal para luego ser nuevamente captado de manera pasiva a través de la mucosa intestinal ⁽⁷⁾.

La función protectora de la microbiota incluye un efecto “barrera”, en el cual las bacterias ocupan un nicho ecológico impidiendo la implantación de bacterias extrañas al ecosistema, esto se debe a la capacidad de ciertos microorganismos para segregar sustancias antimicrobianas como bacteriocinas que inhiben la proliferación de otras bacterias y la competencia por los recursos del sistema, además impide el sobrecrecimiento de bacterias oportunistas que están presentes en el intestino con una proliferación restringida. El equilibrio entre las diferentes especies bacterianas confiere estabilidad al conjunto de la población microbiana ⁽¹⁴⁾.

La diferenciación celular en el epitelio está sumamente influida por la interacción con los microorganismos residentes como se demuestra por la expresión de una diversidad de genes en los animales mono-asociados a cepas bacterianas específicas ⁽¹⁴⁾.

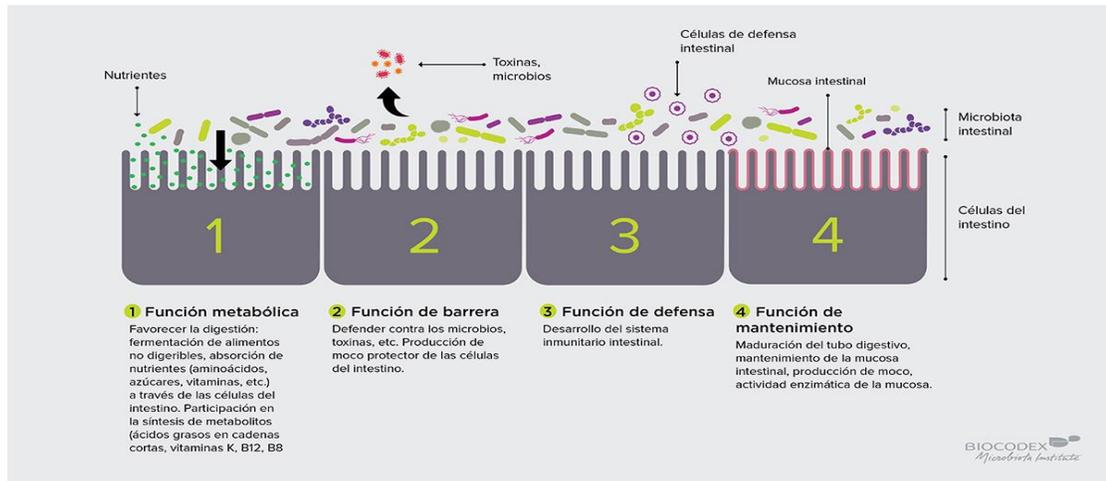


Figura 2: **Principales funciones de la microbiota intestinal.** Imagen extraída de: “*Biocodex Microbiota Institute*”.

5.4.- Epitelio intestinal

El epitelio intestinal se compone de una sola capa de enterocitos a lo largo de las vellosidades de la cripta y se caracteriza por uniones intercelulares estrechas. La arquitectura especial del epitelio intestinal consiste en moléculas altamente específicas sobre la superficie de los enterocitos, las cuales permiten el control y la toma de sustratos para ser absorbidos, manteniendo al mismo tiempo una barrera intacta frente a los impactos antigénicos ⁽¹⁵⁾.

Un requisito previo para una simbiosis homeostática entre la microbiota intestinal y el huésped es una barrera epitelial intestinal completamente funcional, considerando la barrera del epitelio intestinal como sistema dinámico y no simplemente como una estructura estática y mecánica. La barrera epitelial es un sistema biológico físico-químico complejo y se compone de un epitelio intestinal apretado, cubierto por una mucosa compuesta de glucoproteínas de mucina.

Defensinas y otros péptidos antibacterianos o de reparación. Además contiene altas concentraciones de inmunoglobulina A secretora ⁽¹⁶⁾.

La superficie de la mucosa del tracto digestivo es un área dotada de estructuras entre el individuo y el medio externo, esta comunicación incluye el reconocimiento inmunológico de las sustancias del exterior que transitan por el tubo digestivo. Para la perfecta homeostasis, el sistema tiene que distinguir claramente entre microorganismos potencialmente patógenos y microorganismos comensales en simbiosis con el anfitrión de otro. En el primer caso, el organismo debe dotarse de elementos de defensa adecuados, mientras que en el segundo caso el huésped debe saber tolerar para obtener el beneficio de la simbiosis ⁽¹⁷⁾.

Los enterocitos del epitelio de la mucosa intestinal tienen un papel muy importante en la logística del sistema inmune. Su posición en primera línea y en contacto con la luz intestinal es crucial para el reconocimiento inicial de moléculas foráneas y para la generación de señales que se transmiten a las células inmunocompetentes del tejido subyacente. La activación de los mecanismos de defensa depende en primer lugar del reconocimiento rápido de riesgo a través de receptores innatos o pre formados que detectan componentes estructurales comunes a bacterias o virus ⁽¹⁷⁾.

5.5.- Inmunomodulación

El sistema inmunitario intestinal constituye la parte más extensa del sistema inmune siendo su principal función distinguir entre patógenos invasores y antígenos

inocuos procedentes de los alimentos y las bacterias comensales. Un recién nacido cuenta con un sistema inmune completo, pero a la vez inmaduro, reflejado en la inmadurez de los mediadores y efectos en la respuesta inmune, en este proceso de maduración juegan un papel clave los microorganismos comensales, siendo uno de los principales estímulos inmunogénicos para el neonato ⁽¹³⁾.

Las células epiteliales son las encargadas de comenzar la estimulación de células especializadas del sistema inmune presentes en la lámina propia o Gut Associated Lymphoid Tissue (GALT), esto conlleva a la expresión o co-estimulación de moléculas y componentes del complejo mayor de histocompatibilidad y a la producción de mediadores inflamatorios en respuesta a estímulos ⁽¹⁸⁾.

Las áreas interfoliculares están compuestas por linfocitos T, mayoritariamente del tipo colaboradores o *helper* (Th), células dendríticas maduras y macrófagos. Inmersos en las playas de Peyer se encuentran multitud de folículos integrados por linfocitos B, precursores de células plasmáticas productoras de IgA y en los centros germinales de estos folículos se generan linfocitos B IgA de memoria ⁽¹⁹⁾.

En cuanto a la regulación de la respuesta inmune en un sujeto inmunocompetente la microbiota se encuentra en simbiosis homeostática con el huésped merced a una barrera epitelial intestinal funcional que contiene altas concentraciones de inmunoglobulina A secretora. La IgA es producida por las células plasmáticas ubicadas en las placas de Peyer y en la lámina propia, forma complejos con las bacterias comensales, con la microbiota, que están en la luz intestinal y presentan selectivamente los componentes bacterianos a las células dendríticas, las cuales inducen la producción de interleucina 10 (IL-10)

antiinflamatoria, que contribuye al cambio de clase de la IgA S a IgA. Todo ello asegura una comunicación efectiva entre la microbiota y el sistema inmune, induciendo un ambiente tolerogénico hacia la microbiota, a la par que estimula la actividad del sistema inmune ⁽²⁰⁾.

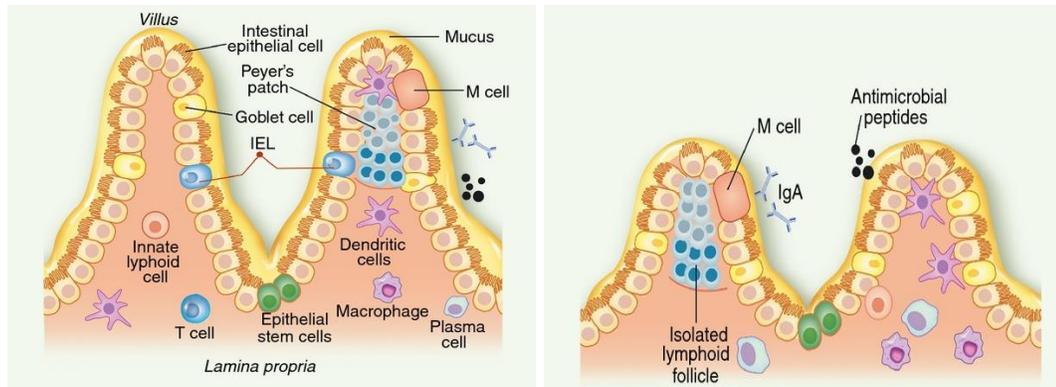


Figura 3: **Composición celular y estructural del epitelio intestinal.** Los sitios inductivos como placas de Peyer generan linfocitos maduros que luego migran a los sitios efectores, como la lámina propia para responder a la estimulación microbiana. Imagen extraída de “*The microbiome and regulation of mucosal immunity*”.

El reconocimiento de microorganismos comensales está a cargo de receptores presentes en las células del sistema inmunitario inespecífico, fundamentalmente células dendríticas (CD) y macrófagos, que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) expresados por las bacterias, virus y hongos que componen la microbiota ⁽¹³⁾.

Existen múltiples vías para que las bacterias se comuniquen con su huésped, los receptores tipo *Toll* (TLR) en la célula huésped desempeñan un papel fundamental.

Los TLR son receptores transmembrana tipo 1 que presentan homología con la proteína de *Drosophila* y el receptor de IL-1⁽²¹⁾. Éstos son los encargados del reconocimiento, tras el cual se activan una serie de señales bioquímicas en el interior de las CD y los macrófagos que conducen a la tolerancia inmunitaria, es decir, a la ausencia de respuesta inmune frente a microorganismos comensales. La magnitud y calidad de esta respuesta depende del tipo de microorganismo, concentración y microambiente⁽¹³⁾.

También se ha comprobado que la interacción de las células dendríticas con el medio puede desviar la respuesta inmunológica a Th1, Th2 o Treg, las cuales son respuestas únicas, muy especializadas y diferenciadas entre ellas. Eso demuestra cuán complejo y especializado es este sistema, capaz de discriminar entre una respuesta antigénica o tolerogénica⁽⁶⁾.

5.6.- Estímulo a la respuesta inmunitaria.

Las células M captan y transportan los antígenos lumbales hacia las CPA situadas en la cúpula de las placas de Peyer, las CPA interiorizan y procesan los antígenos hasta péptidos antigénicos que se expresarán en la membrana plasmática asociada a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) para luego ser reconocidos por el receptor de células T (TCR). Una vez activados, los linfocitos Th pueden diferenciarse en dos subpoblaciones efectoras denominadas Th1 y Th2, con diferente función basada en el perfil de citocinas que secretan⁽¹⁹⁾.

Los linfocitos Th1 se caracterizan por la secreción de interferón γ (IFN γ), interleucina 2 (IL-2) y linfoxina (LT o TNF- β) y su función principal es la defensa mediada por fagocitos contra infecciones, especialmente frente a microorganismos intracelulares (virus, bacterias y algunos protozoos). Los Lh2 productores de IL-4, IL-5 e IL-13 actúan como mediadores de reacciones alérgicas y en la defensa frente a infecciones producidas por helmintos y artrópodos ⁽¹⁹⁾.

Se ha descrito la existencia de una tercera subpoblación efectora denominada Th17 caracterizada por la secreción de IL-17 e IL-6. Aunque sus funciones biológicas no se hallan completamente clarificadas. Dicha subpoblación efectora parece estar implicada en la defensa frente a infecciones bacterianas y fúngicas no cubiertas totalmente por la respuesta de Th1 y Th2 ⁽²²⁾.

Ciertas citocinas como IL-4, IL-5 y TNF- β inducen la síntesis de IgA en linfocitos B de los folículos de las placas de Peyer. Estos linfocitos B, precursores de células plasmáticas migran hacia los ganglios linfáticos mesentéricos donde tienen lugar la maduración y expansión clonal ⁽¹⁹⁾.

5.7.- Estructura, rol y función de IgA.

La inmunoglobulina A producida por las células plasmáticas ubicadas en la lámina propia y las placas de Peyer favorece tanto la neutralización de los microorganismos patógenos como las bacterias comensales mediante diferentes mecanismos de acción ⁽⁶⁾.

La IgA es el isotipo de anticuerpo más abundante producido en el cuerpo (2-3 mg/ml) y es el segundo dominante en la circulación sanguínea luego de IgG. Ésta inmunoglobulina se puede encontrar de dos formas: la IgA circulante está en forma monomérica, mientras que IgA secretora (en secreciones de la mucosa de los sistemas respiratorios, intestinal y genitourinario) es dimérica ⁽²³⁾. Estas superficies mucosas representan un área extensa de exposición potencial a patógenos inhalados e ingeridos.

En los humanos existen dos clases de inmunoglobulina A, la IgA1 e IgA2, cuyas cadenas pesadas constantes están codificadas por dos genes $\alpha 1$ y $\alpha 2$ separados por el cromosoma 14. La principal diferencia estructural en ellas es que IgA2 presenta una región bisagra más corta que puede hacer que este isotipo sea más resistente a las proteasa bacterianas en los sistemas gastrointestinal y respiratorio ⁽²³⁾.

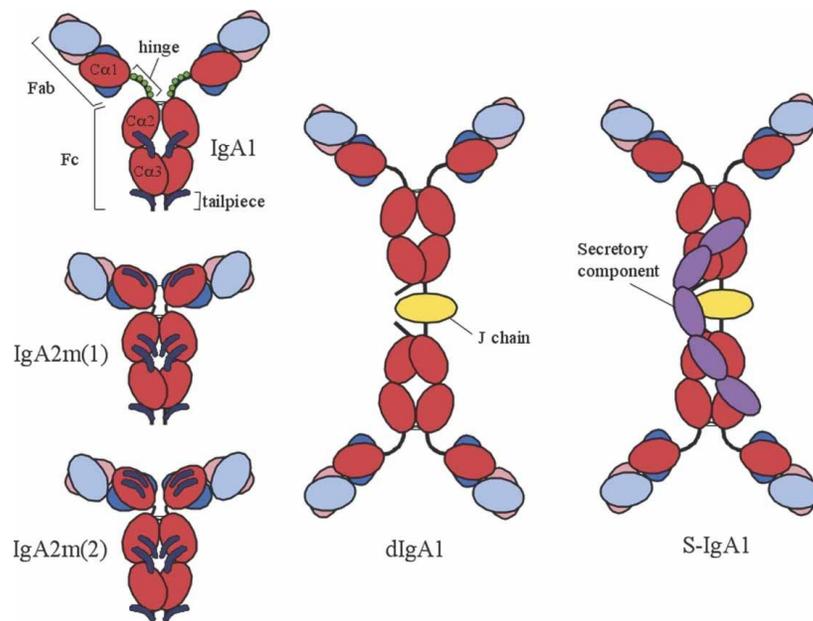


Figura 4: **Representación esquemática de las formas de IgA humana.**

Imagen extraída de “*The function of immunoglobulin A in immunity*”

La IgA secretora proporciona un buen ejemplo de cómo la microbiota media la fisiología del huésped a través de la modulación inmunológica; ésta se une a las bacterias lumenales y evita la translocación microbiana a través de la barrera epitelial. También influye en el equilibrio de las vías inmunes y metabólicas en el epitelio intestinal mediante un mecanismo dependiente de la microbiota. La ausencia de IgA promueve un cambio hacia la expresión de los genes involucrados en la defensa del huésped, con una producción excesiva de proteínas antimicrobianas y respuestas proinflamatorias para compensar la deficiencia en la compartimentación bacteriana a través de IgAs ⁽²⁴⁾. En contraste, cuando hay presencia de IgA, la microbiota intestinal altera la expresión de los genes involucrados en el metabolismo y almacenamiento de los lípidos, como resultado, hay un cambio hacia una respuesta microbiota-inmune-metabólica que es fundamental para la homeostasis ⁽²⁵⁾.

5.8.- Desequilibrio de la microbiota

La fisiología intestinal determina el hábitat bacteriano: la motilidad y la actividad epitelial. A su vez, la composición de la microbiota modula la fisiología, el número y tipo de bacterias así como su alimentación, la cual depende de la alimentación del huésped. Ambos factores, fisiológicos y de composición bacteriana se alteran por las infecciones intestinales, el estrés y el uso de antibióticos alterando el microbioma ⁽²⁶⁾.

La disbiosis o alteración en la composición de la microbiota normal, se genera con mayor frecuencia en la piel y en el aparato digestivo y en menor medida puede ocurrir en la vagina, pulmones, ojos, mamas, nariz, orejas y uñas.

La “*teoría de la higiene*” supone que el exceso de limpieza genera disminución en la exposición a las bacterias a temprana edad, esto impide el correcto desarrollo de los mecanismos inmunorreguladores, que previenen las respuestas inapropiadas de las células T y las enfermedades inflamatorias posteriores ⁽²⁷⁾. Los individuos criados en condiciones de asepsia son más susceptibles a presentar una serie de patologías, en ellos se genera un metabolismo alterado, dando paso a desequilibrios del aparato digestivo, del sistema inmune y alteraciones del metabolismo como ya se mencionó anteriormente.

Existen hipótesis las cuales explican como aquellos individuos que no son expuestos a microorganismos son más susceptibles a desarrollar asma, diabetes mellitus, alergias, rinitis, eczema, esclerosis múltiple, entre otras patologías. En la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa, se genera una alteración del sistema inmune, en que desconoce la microbiota intestinal desencadenando procesos inflamatorios debido a una pérdida de la tolerancia local frente a estas bacterias, por lo que se observa un aumento de linfocitos autorreactivos y además de la producción de inmunoglobulinas dirigidas contra la microbiota comensal.

En los últimos años han surgido diferentes estudios que plantean un posible rol de la microbiota intestinal tanto en el desarrollo de la obesidad como de la diabetes. Las hipótesis nace de la observación de que pacientes obesos presentan una microbiota intestinal distinta de aquellos individuos normo peso y se explica dado que esta alteración de la microbiota tendría repercusiones en la extracción energética de los alimentos, el metabolismo de ácidos grasos, síntesis de hormonas intestinales involucradas en la homeostasis energética y regulación de los depósitos corporales de tejido adiposo ⁽²⁸⁾.

Pese a los estudios, el ámbito de la microbiota intestinal aún no queda esclarecido si esta juega un rol primario en la aparición de la enfermedad o si más bien su alteración es consecuencia de los cambios bruscos generados en la dieta o factores ambientales, quedando en duda si esta disbiosis es la causa o la consecuencia de la patología.

5.9.- Microbiota intestinal y sus principales vías catabólicas

El intestino grueso más allá de realizar funciones fisiológicas en la digestión como la absorción de agua y sales alberga una comunidad microbiana grande y compleja llamada microbiota intestinal. El genoma microbiano que compone ésta microbiota en particular llamado microbioma intestinal es 100 veces mayor que el mismo genoma humano.

Las especies bacterianas colónicas participan en la digestión de alimentos a través de dos vías catabólicas principales, pudiéndose clasificar como vía sacarolítica o vía proteolítica.

Los estudios recientes demuestran que una microbiota colónica equilibrada y sana es principalmente sacarolítica y ve la prevalencia de *Bifidobacterias* y *Lactobacillus*. Ésta vía involucra bacterias que predominan en los hidratos de carbono de fermentación; estas bacterias hidrolizan polisacáridos complejos en azúcares monoméricos por sus enzimas extracelulares; los azúcares se convierten

en ácidos grasos de cadena corta principalmente propionato, butirato y acetato, encontrándose en una proporción de 1:1:3 en el tracto gastrointestinal ⁽²⁹⁾. Se sabe que estos ácidos grasos presentan una acción protectora y una actividad moduladora inmune positiva ⁽³⁰⁾.

La vía proteolítica está representada por la fermentación de proteínas, los compuestos de nitrógeno orgánico se degradan en una serie de etapas. La hidrólisis de las cadenas polipeptídicas por proteasas y peptidasas da como resultado una mezcla de péptidos y aminoácidos, estos últimos que se presentan en la luz colónica son necesarios para el crecimiento bacteriano o se fermentan para obtener productos finales como ácidos grasos de cadena corta y otros metabolitos como lo son el amoníaco, aminas, tioles, fenoles e indoles, los cuales alguno de ellos son potencialmente tóxicos ⁽³¹⁾.

Por lo tanto, la microbiota intestinal juega un rol importante en los procesos metabólicos y afecta fuertemente el estado de salud general de un individuo. Por otro lado, se relaciona con trastornos sistémicos y metabólicos como la obesidad y sus comorbilidades asociadas, las cuales podemos destacar la resistencia a la insulina, diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares.

5.10.- Patologías asociadas a la disbiosis intestinal

Como se mencionó anteriormente la colonización del intestino por bacterias puede presentarse antes y/o después del nacimiento, existen variaciones importantes en los diferentes microorganismos que colonizan el intestino en función

de varios factores como el tipo de parto (natural o cesárea), la alimentación propia de la madre, la lactancia materna, etcétera.

La microbiota se puede asemejar como una “huella digital”, ya que es propia de cada individuo. Ésta se acentúa aproximadamente a los 3 años de vida, aunque existirán variaciones en función al estilo de vida, alimentación, práctica de actividad física, consumo de medicamentos como lo son los antibióticos y el tipo de dieta ⁽³²⁾.

En el siglo III a. C., Hipócrates declaró “*Toda enfermedad comienza en el intestino*”, este principio se ha mantenido hasta el escrutinio científico moderno. Se ha demostrado que las variaciones naturales en la microbiota intestinal pueden deteriorarse a un estado de disbiosis cuando condiciones como el estrés disminuyen rápidamente la diversidad microbiana y promueven la expansión de taxones bacterianos específicos ⁽³³⁾.

La disbiosis intestinal se ha relacionado con una serie de patologías como por ejemplo Diabetes Mellitus 1, Diabetes Mellitus 2, obesidad, enfermedad celíaca, aterosclerosis, síndrome de intestino irritable, síndrome metabólico, osteoporosis, hígado graso no etílico, enterocolitis necrosante, enfermedad intestinal inflamatoria, asma, eczema, autismo, enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica, fibrosis quística y cada día va en aumento el número de patologías que se asocia a dicho desequilibrio ⁽³²⁾ .

Se han presentado estudios en donde la microbiota intestinal se ha implicado en una variedad de afecciones relacionadas con el estrés que incluye la ansiedad, depresión y síndrome del intestino irritable. El concepto de psicobiótica se está desarrollando y refinando para abarcar métodos de focalización de la microbiota con el fin de impactar positivamente los resultados de salud mental ⁽³⁴⁾.

Dilucidando algunas de las enfermedades mencionadas anteriormente, la literatura presenta diferentes estudios que verifican dicho desbalance y su relación con las diferentes patologías.

Existiría una conexión directa entre la microbiota intestinal y la aterosclerosis. N-oxido-trimetiamina (TMAO) es un compuesto orgánico producido por el metabolismo de sustancias como la colina, fosfatidilcolina, betaína, y L-carnitina. Después de que estas sustancias son ingeridas. Trimetilamina es producida por la microbiota intestinal. TMA es absorbida en el torrente sanguíneo y posteriormente se transfiere al hígado, donde se oxida en TMAO. Numerosos estudios han encontrado que la colina se eleva en personas con ésta patología ⁽⁶⁾.

La diabetes mellitus tipo 1 es uno de los trastornos metabólicos más comunes en niños y adultos jóvenes. Esta enfermedad autoinmune resulta la pérdida progresiva de células beta productoras de insulina en los islotes de Langerhans en el páncreas. Diversos estudios han demostrado un papel crucial de la composición de la microbiota intestinal en el desarrollo de la DM1, estos pacientes exhiben un microbioma intestinal menos diverso y menos estable en comparación con individuos sanos ⁽³⁵⁾. Se ha observado cambios en la proporción de *Firmicutes* / *Bacteroides* en dichos pacientes que presentan la patología siendo el patrón más

frecuente. Además, *Bacteroides*, *Clostridium cluster XIVa*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* presentan variaciones respecto a individuos sanos y afectados ⁽³⁶⁾. La disbiosis parece aumentar la permeabilidad intestinal y por tanto promover el desarrollo de un nicho proinflamatorio que estimula la autoinmunidad de las células β en sujetos predispuestos.

En el Síndrome de intestino irritable (SII) se ha demostrado un incremento de 2 veces la relación *Firmicutes* / *Bacteroidetes*. Estos pacientes presentan menos *Lactobacillus* y *Bifidobacterium spp.* que individuos sanos. Las bacterias antes mencionadas se unen a las células epiteliales e inhiben la adherencia de bacterias patógenas, no producen gas al fermentar los carbohidratos e inhiben a los *Clostridia spp* ⁽²⁷⁾.

En la enfermedad inflamatoria intestinal como Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa se produce una respuesta anómala del sistema inmune frente a elementos de la microbiota en la mucosa intestinal, produciendo lesiones intestinales. Según la hipótesis de la higiene las enfermedades inflamatorias intestinales y trastornos inmunes podrían explicarse por una disminución de la carga microbiana en los primeros meses de vida, dándose en las sociedades occidentalizadas. Existe evidencia sugerente que la exposición a microorganismos no patógenos, incluyendo helmintos, transmitidos por alimentos y por vía orofecal ejerce un impacto homeostático probablemente por inducción de mecanismos de tolerancia mediados por células T reguladoras; siendo que patologías como alergias, esclerosis múltiple, DM1, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa presentan el común denominador defectos en la actividad de las células T reguladoras ⁽³⁷⁾.

Se considera la enfermedad celíaca (EC) como un trastorno sistémico mediado inmunológicamente, provocado por la ingestión de gluten. Estudios en estos individuos han demostrado que una dieta estricta exenta de gluten favorece la reducción de colonias bacterianas beneficiosas, especialmente *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, comparadas con las bacterias gramnegativas como *Bacteroides* y *Escherichia coli* ⁽³⁸⁾. Debido a la exclusión del gluten la alteración en la microbiota es debida a la eliminación de fuentes importantes de carbohidratos, los cuales son la fuente principal de energía para la microbiota comensal.

La dieta y el grado de actividad física son capaces de modificar la producción de metabolitos que participan en la etiopatogenia de la enfermedad cardiovascular (CV). Existen tres metabolitos que han demostrado correlación importante con instauración y progresión de esta enfermedad, encontrando a trimetilamina (TMA), ácidos grasos de cadena corta y ácidos biliares secundarios. La TMA se obtiene de nutrientes con alto contenido graso como por ejemplo fosfatidilcolina, y se metaboliza en el intestino por diversas bacterias y vías como se describió anteriormente; luego esta es transportada al hígado mediante la circulación portal y las monooxigenasas portadoras de flavina sintetizan el N-óxido de trimetilamina (TMAO). El TMAO promueve la aterosclerosis, trombosis, falla cardíaca, la formación de macrófagos espumosos, fibrosis, entre otros ⁽³⁹⁾.

Las enfermedades inflamatorias, autoinmunes y alergias se relacionan con factores ambientales como microbiota oral, de vía aérea e intestinal. Este fenómeno se puede explicar por la pérdida de tolerancia inmunológica ante la presencia de bacterias, pero también por su producción de metabolitos con propiedades inmunomoduladoras⁽³⁹⁾. El nacimiento mediante cesárea confiere un riesgo de hasta 20-25% mayor de padecer asma, lo cual está completamente relacionado con la adquisición de microbiota al nacer. El Lupus eritematoso sistémico (LES) se ha visto

afectado por la composición de los microorganismos que recubren los intestinos, por ejemplo, las manifestaciones clínicas pueden estar influenciadas por el tipo de microbiota y las fluctuaciones de la misma puede llevar a brotes, la razón entre *Firmicutes/Bacteroidetes* se encuentra disminuida en comparación a individuos sanos ⁽⁴⁰⁾.

En la enfermedad renal crónica (ERC) se ha descrito una disbiosis en la microbiota intestinal con un aumento de la microbiota patógena en relación a la comensal. La permeabilidad de la barrera intestinal esta aumentada lo que permite el paso de endotoxinas y otros productos bacterianos a la sangre. La microbiota intestinal, mediante la fermentación de productos no digeridos que alcanzan el colon producen indoles, fenoles o aminas entre otros metabolitos, los cuales son absorbidos por el huésped, se acumulan a nivel del riñón en los individuos que presentan ERC presentando efectos deletéreos sobre el organismo ⁽⁴¹⁾. Las toxinas urémicas producidas en el intestino y el aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal en la ERC se han asociado a un aumento de la inflamación y el estrés oxidativo.

5.11.- Obesidad

Según la OMS se define obesidad como: la acumulación de grasa anormal o excesiva la cual puede deteriorar la salud de un individuo. El índice de masa corporal (IMC) es aquel que proporciona la medida más útil para categorizar si una persona se encuentra normal o con sobrepeso según su rango etario. En Chile y en muchos países del mundo, la obesidad presenta una prevalencia alta y creciente desde los primeros años de vida, considerándose uno de los principales problemas sociales y de salud que enfrenta el siglo XXI.

Se ha determinado la obesidad como una enfermedad multicausal, expresada por un exceso de grasa corporal que conlleva un alto riesgo de morbimortalidad. La causa principal de la obesidad es un balance energético positivo como resultado de un aumento del aporte calórico de la dieta y una disminución del gasto de energía asociado con baja actividad física.

Su presencia conlleva a ser un factor de riesgo para múltiples patologías en la cual se encuentran: riesgo cardiovascular más prevalente en personas con enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, las arritmias ventriculares y la muerte súbita; además se le considera factor causal de hipertensión, diabetes mellitus 2, enfermedad articular degenerativa, apnea obstructiva del sueño, dislipidemias, reflujo gastroesofágico, hígado graso no alcohólico y diversas formas de cáncer ⁽⁴²⁾.

Estimaciones pertinentes de la OMS han determinado que si se llegara a erradicar la obesidad existiría una reducción de diabetes en un 60%, un 20% las enfermedades coronarias y los accidentes cardiovasculares y un 30% la hipertensión arterial ⁽⁴³⁾.

Las dietas caracterizadas por una elevada ingesta de grasa y bajo contenido en fibras son consideradas a contribuir a una disbiosis en la microbiota intestinal cuya alteración a su vez puede favorecer al aumento del peso corporal y la obesidad. Según los autores Wit et al. indicaron que un exceso de grasa saturada en regiones distales del intestino era el desencadenante principal de disbiosis en la microbiota intestinal ⁽⁴⁴⁾. En conclusión, la ingesta en la dieta de un alto contenido en grasa conduce a una reducción de la cantidad y la diversidad bacteriana.

Las primeras investigaciones que demostraron el desequilibrio energético entre los factores ambientales y el hospedador fueron expuestas por Turnbaugh et al. en donde expusieron las comparaciones de la microbiota intestinal distal de ratones genéticamente obesos frente a ratones magros, además de voluntarios humanos obesos y magros revelaron que la obesidad está asociada con cambios en la abundancia relativa de las dos divisiones bacterianas dominantes, los *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. Éste comparó la microbiota obtenida del intestino distal de ratones deficientes de leptina y genéticamente obesos ob/ob con las de ratones delgados ob/+ y +/+. Los resultados reportaron que la microbiota intestinal de los ratones ob/ob contenían los genes que codifican enzimas que hidrolizan polisacáridos dietarios no digeribles, además se encontraron mayores cantidades de productos finales de fermentación como acetato y butirato, y además de la disminución de calorías en las heces de los ratones obesos. Estos datos fueron sugerentes de que la microbiota intestinal en este modelo de ratones promovieron la extracción de calorías adicionales de la dieta ⁽⁴⁵⁾.

A nivel del intestino humano se encuentra una amplia variedad de microorganismos, siendo las bacterias las de mayor proporción en cuanto a cantidad como diversidad. Las principales bacterias se clasifican en tres familias: *Firmicutes* (gram positivos) siendo las que se encuentran en mayor proporción, incluye más de 200 géneros siendo los más importantes *Mycoplasma*, *Bacillus* y *Clostridium*, también se encuentran *Bacteroides* (gram negativos) y *Actinobacterias* (gram positivos) ⁽⁴⁶⁾.

Los estudios metagenómicos realizados sobre la microbiota intestinal humana describen que existe una menor proporción de *Bacteroidetes* en comparación a una mayor de *Firmicutes* en individuos obesos; sin embargo la alteración de las proporciones de estos microorganismos pertenecen a dichos órdenes en personas

obesas no ha sido demostrada en forma consistente en los estudios metagenómicos realizados con posterioridad. En contra parte investigaciones en gemelos delgados y obesos se observó una menor proporción de *Bacteroidetes* y niveles mayores de *Actinobacteria* en individuos obesos, mientras que en el filo *Firmicutes* no se demostraron diferencias significativas, por lo tanto, no se podría establecer una relación del predominio de un orden bacteriano específico en la microbiota intestinal con el desarrollo de la obesidad humana ⁽⁴⁷⁾.

Uno de los roles que cumplen las bacterias intestinales corresponde desde un punto de vista nutricional, ya que participan en la depuración de toxinas provenientes de la dieta: síntesis de micronutrientes como vitamina K, vitamina B₁₂ y ácido fólico, fermentación de sustancias indigeribles, absorción de electrolitos y minerales y también producción de ácidos grasos de cadena corta, los que estimulan el crecimiento y desarrollo de células como los enterocitos y coloncitos ⁽⁴⁶⁾.

El desarrollo de la obesidad y la composición de la microbiota intestinal proviene de diferentes estudios realizados en ratones *germ-free* (cuyo intestino es fértil) en comparación a ratones normales. Aquí se ha demostrado que ratones normo peso presentan un 47% más de tejido adiposo que aquellos ratones *germ-free* ajustados por ingesta calórica; además, se presentó asociado a comorbilidades como resistencia a la insulina, aumento de niveles de leptina y glucosa circulante ⁽²⁸⁾.

La proteína 4 similar a la Angiopoyetina más conocida como *Fiaf* es una inhibidor de la lipoproteína lipasa (LPL) circulante, la cual es producida por el intestino, hígado y tejido adiposo; un aumento de la actividad de la LPL específicamente de los

adipocitos conlleva a una mayor captación celular de ácidos grasos y la acumulación de triacilglicéridos en los adipocitos ⁽⁴⁸⁾.

La segunda vía destacada consiste en la proteína quinasa activada con monofosfato de adenosina (AMP) (AMPK) que protege a los ratones de la obesidad cuando su alimentación está basada en una dieta rica en grasas y azúcares. AMPK es una enzima conservadora la cual funciona como un “indicador de combustible” la cual controla el estado de la energía celular, se activa en respuesta a las tensiones metabólicas que las que resultan una mayor proporción intracelular de AMP a adenosina trifosfato. Los ratones en estudio *germ-free* fueron persistentes a pesar de la dieta alta en calorías, lo cual fue asociado a una mayor actividad de AMPK tanto a nivel de musculo esquelético e hígado estimulando la oxidación de los ácidos grasos a nivel de tejidos periféricos y conduciendo a una disminución de los niveles de glucógeno, junto con una mayor sensibilidad a la insulina en el hígado ⁽⁴⁹⁾.

La tercera vía involucra las células epiteliales intestinales como sensores de productos microbianos. El proteoma del huésped presenta un repertorio limitado de enzimas glucosidasas e hidrolasas las que son necesarias para la digestión de complejos polisacáridos provenientes del consumo de vegetales de la dieta; la microbiota intestinal es productora de una amplia variedad de estas enzimas permitiendo procesar complejos carbohidratos en monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta (SCFA) en acetato, butirato y propionato. Los SCFA como productos finales de la fermentación bacteriana representan una fuente de energía común e importante para el organismo ⁽⁴⁸⁾.

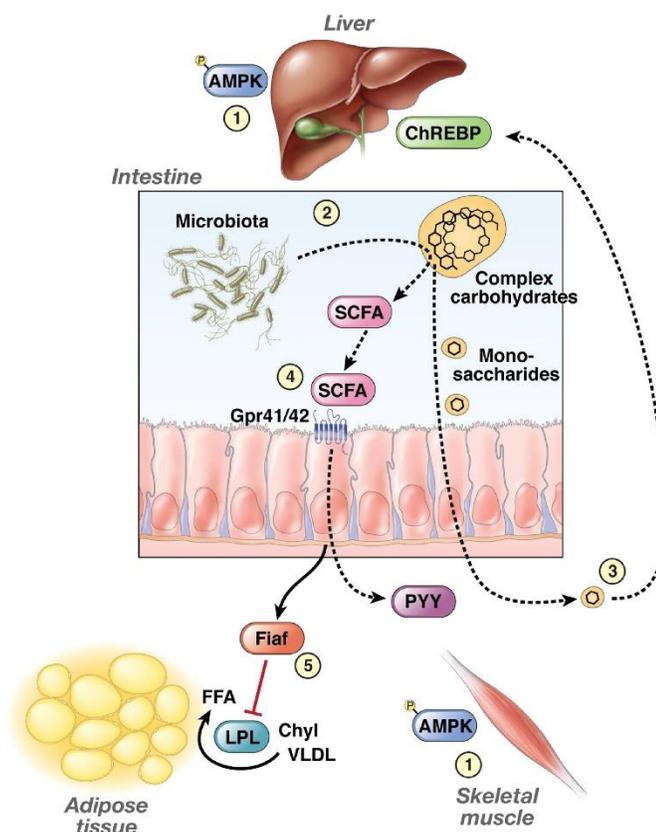


Figura 5: **Vías de interacción de la microbiota intestinal y su influencia en el metabolismo energético del huésped.** Existen tres vías las cuales destacan como la microbiota intestinal y sus productos regulan directamente la expresión genética del huésped y por tanto, afectan directamente al gasto y almacenamiento de energía de éste. Imagen extraída de: *“Obesity and the microbiota”*.

Como ya se mencionó anteriormente una de las funciones de la microbiota es su capacidad de extraer energía proveniente de la fibra dietética como ejemplo los carbohidratos no digeribles en el intestino volviéndolo disponible para el organismo. La importancia de este fenómeno es demostrada en ratones experimentales axénicos los cuales carecen de microbiota intestinal requieren un 30% más de alimentos que los ratones convencionales los cuales presentaban microbiota. Existe una estimación en los seres humanos que un 7 a 10% del aporte calórico proviene de este proceso. En su papel de rescate energético, los ácidos grasos volátiles

pueden estimular diferentes receptores de ácidos grasos libres acoplados a proteína G: el acetato proveniente de la fermentación activa en forma preferencial el FFAR2 mientras que el propionato estimula tanto el FFAR2 y FFAR3. Estos receptores están implicados en la regulación del apetito y del metabolismo energético, además la estimulación de FFAR2 promueve el almacenamiento de energía mediante el aumento de la adipogénesis, la inhibición de la lipólisis en los adipocitos y la disminución del gasto energético ⁽⁵⁰⁾.

La obesidad también es considerada un estado de inflamación crónico leve, caracterizado por una elevada producción de citoquinas y adipocinas proinflamatorias, las cuales contribuyen a las alteraciones metabólicas que pueden sufrir estos individuos de forma permanente. Las concentraciones de mediadores inmunológicos como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina 6 (IL-6), la interleucina 1 β (IL-1 β) y proteína quimioatrayente MCP1 suelen estar elevadas en sangre periférica de sujetos obesos, mientras que las que parecen tener efectos antiinflamatorios en la obesidad y mejorar la sensibilidad a la insulina como lo son las adiponectinas están reducidas ⁽⁵¹⁾.

Diferentes estudios científicos demuestran una relación en la composición de la microbiota intestinal y la obesidad, los estudios realizados en modelos animales, colonizados selectivamente por determinadas bacterias así como diversas aplicaciones de técnicas de alta resolución permiten establecer asociaciones cada vez más específicas entre el metabolismo, la inmunidad y determinados componentes de la microbiota. Si bien la ganancia de peso en las etapas de crecimiento no debe considerarse sinónimo de obesidad si se debe tener en consideración los factores de riesgos que conllevan a esta comorbilidad para así evitar complicaciones posteriores.

5.12.- Diabetes mellitus

La microbiota intestinal se propuso como un factor ambiental responsable del control del peso corporal y el metabolismo energético, los cuales están estrechamente relacionados con la obesidad y los trastornos metabólicos como la diabetes mellitus tipo 2, estudios han revelado que la composición de la microbiota intestinal puede ser directamente responsable de inducir un estado inflamatorio de bajo grado estrechamente asociado con la diabetes tipo 2 en respuesta a una dieta alta en grasas.

Estudios moleculares realizados por Wu et al. mostraron una comparación en la composición bacteriana de sujetos sanos frente a diabéticos en donde: la secuenciación genética basada en 16S rRNA correspondían con bacterias no cultivadas, la frecuencia bacteriana muestra que los *Bacteroidetes* y *Firmicutes* fueron bacterias dominantes tanto en el grupo diabético como el grupo sano, sin embargo la diferencia en ambos grupos existió en la relación de distribución de diferentes géneros dentro del filo *Bacteroidetes*. Dichos resultados son sugerentes de que los géneros dominantes en la microbiota intestinal de personas diabéticas son diferentes en comparación a individuos sanos ⁽⁵²⁾.

Estudios han demostrado que las bacterias intestinales pueden inducir un estado inflamatorio a través de la actividad del lipopolisacárido (LPS), el cual puede desencadenar el proceso inflamatorio al unirse a CD14. Las vías TLR-4 para la enfermedad metabólica se confirmó al encontrar que la eliminación de esta proteína previno la resistencia a la insulina inducida por una dieta alta en grasas. La endotoxemia metabólica causada por el aumento de LPS se pudo comprobar mediante una investigación realizada por Cani et al. en donde indujo una

endotoxemia mediante la administración subcutánea de LPS en ratones, en donde los animales desarrollaron las mismas anomalías metabólicas que son inducidas por una dieta rica en grasas ⁽⁵⁴⁾.

5.13.- Probióticos

En 1965 investigadores proponen el criterio inicial de probióticos como “sustancia secretadas por un microorganismo que estimulan el crecimiento de otros”, años posteriores se postularon términos como “organismos y sustancias que contribuyen al equilibrio microbiano intestinal”. Pasado el año 2000 las investigaciones y avances han ido modificando dicho criterio, postulando los probióticos como “microbios vivos o inactivados que tienen efectos documentados en la reducción del riesgo de enfermar o como tratamiento coadyuvante” ⁽⁵⁵⁾.

La Organización mundial de la salud refiere el término probióticos a “microorganismos vivos que cuando son administrados en cantidad adecuada ejercen un efecto beneficioso sobre la salud del huésped”.

Los probióticos afectan el ecosistema intestinal afectando los mecanismos inmunológicos de la mucosa, interactuando con microorganismo comensales o potencialmente patógenos, generando productos metabólicos finales como ácidos grasos de cadena corta y comunicándose con las células del huésped utilizando diversas señales químicas, dichos mecanismos pueden conducir al antagonismo de microorganismo potencialmente patógenos, a un mejoramiento del ambiente intestinal, a un reforzamiento de la barrera intestinal, la regulación negativa de la

inflamación y a la regulación positiva de la respuesta inmune frente a provocaciones antigénicas ⁽⁵⁶⁾.

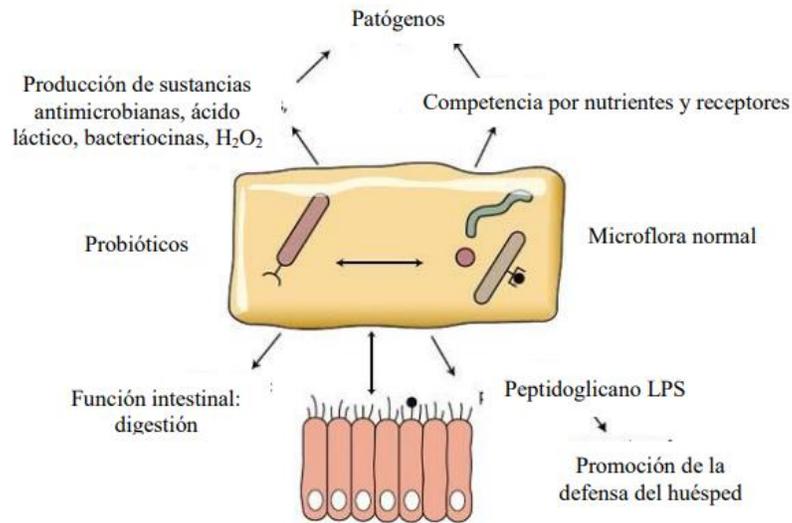


Figura 6: **Mecanismo de interacción entre el huésped, microbiota y probióticos.** La microbiota y los probióticos interactúan con el huésped en actividades metabólicas como también en la función inmunitaria, evitando la colonización de microorganismos patógenos. Imagen extraída de: *“Probióticos y prebióticos”*

Para que se produzcan efectos beneficiosos sobre el huésped los probióticos no necesariamente deben colonizar el órgano diana, pero si llegar vivos en cantidad suficiente para producir un efecto en el metabolismo y su microecología. La mayoría de las cepas probióticas son capaces de llegar en un porcentaje variable vivas al colon, pasando por todo el tracto gastrointestinal superior y su viabilidad dependerá de factores como: intrínsecos de los probióticos y otros que dependerán del huésped, en estos últimos se encuentran la acidez en el estómago, la longitud de exposición al ácido, la concentración y duración de exposición frente a sales biliares entre otras ⁽⁵⁷⁾.

Diferentes tipos de bacterias son reconocidas como probióticos, los cuales presentan diferentes beneficios en el huésped. Se reconocen dos tipos: bacterianos y levaduras. Los bacterianos son los más comunes, encontrando a los *Lactobacillus spp.* y *Bifidobacterium spp.*, conformados por distintas especies. Otros probióticos bacterianos que destacan corresponden a los géneros *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* y *Bacillus*, además de cepas de *Escherichia coli* no patógenas las cuales compiten con su homólogo patógeno ⁽⁵⁵⁾.

Se pueden destacar diferentes beneficios que portan los probióticos, los cuales se pueden clasificar en inmunológicos y no inmunológicos; dentro de los primeros se encuentran: la activación a los macrófagos de antígenos a los linfocitos B y el aumento de IgA tanto a nivel local como sistémico, la modulación del perfil de citoquinas y la tolerancia a antígenos alimentarios. Los beneficios no inmunológicos son más variados: compiten por la adherencia de los patógenos, modifican las toxinas patógenas, digieren el alimento y compiten con los patógenos por nutrientes, alteran el pH para crear un ambiente local desfavorable para los patógenos, producen bacteriocinas que inhiben los patógenos, eliminan los radicales superóxidos y mejoran la función de la barrera intestinal ⁽⁵⁶⁾.

Una dosis probiótica debe contener un cierto número mínimo de unidades formadoras de colonias (UFC). la ingestión diaria de 10^6 a 10^9 , es considerada efectiva con un propósito de tratamiento ⁽⁵⁸⁾.

5.14.- Prebióticos

En el año 1995 los autores Gibson y Gorbach postularon a los prebióticos como “ingredientes que al ser fermentados selectivamente dan lugar a cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota intestinal confiriendo beneficios tanto para la salud como para el bienestar del individuo”. La Organización mundial de Gastroenterología en el año 2011 conceptualizó el término prebióticos como “sustancia de la dieta que nutren a grupos seleccionados de microorganismos que habitan en el intestino, favoreciendo el crecimiento de bacterias beneficiosas sobre las nocivas” ⁽⁵⁸⁾.

Entre los principales prebióticos se mencionan a: fruto-oligosacáridos (FOS), galacto-oligosacáridos (GOS), insulina, trans-galacto-oligosacáridos (TOS), lactulosa, fibra de avena, cebada germinada, almidón resistente, betaglucano y pectina ⁽⁵⁷⁾.

Las frutas, verduras, cereales y otras plantas comestibles son fuentes de carbohidratos que constituyen potenciales prebióticos. Las fuentes potenciales son: tomates, alcachofas, bananas, espárragos, ajos, cebollas, legumbres, avena, linaza, cebada, trigo entre otros alimentos ⁽⁵⁹⁾.

Existen criterios básicos para la clasificación de los componentes alimentarios como los prebióticos: éstos no se digieren en los segmentos superiores del tracto alimentario, posterior a la llegada al colon son fermentados por bacterias comensales, dicha fermentación puede provocar un aumento de la producción o un

cambio en la abundancia de diversos ácidos grasos de cadena corta, un aumento de la masa fecal, una reducción moderada del pH del colon, una reducción de los productos finales nitrosos, enzimas fecales y una mejora en el sistema inmunológico, la estimulación selectiva del crecimiento y/o la actividad de las bacterias intestinales potencialmente asociadas con la protección de la salud; finalmente se asume que un prebiótico debe ser capaz de soportar las condiciones de procesamiento de alimentos y permanecer inalterado para el metabolismo bacteriano en el intestino ⁽⁵⁹⁾.

5.15.- Trasplante de microbiota fecal

La manipulación terapéutica de la microbiota hace referencia en la antigüedad entre los remedios populares como entre el corpus de la medicina humana y veterinaria primitiva, como ejemplo en la Segunda Guerra Mundial los beduinos en el desierto norteafricano indicaron la ingesta de heces de dromedario como tratamiento frente a la disentería, también en la antigua China, el médico Ge Hong utilizó suspensiones de materia fecal administradas por vía oral en pacientes envenenados o con diarrea grave. Dicho procedimiento fue considerado un éxito y un milagro médico de la época ⁽⁶⁰⁾. En la medicina moderna el método fue empleado hace más de 60 años frente al tratamiento de la enfermedad por *Clostridium difficile*.

El trasplante de microbiota fecal (TMF) consiste en la introducción de una suspensión de materia fecal de un donante sano en el tracto gastrointestinal de otra persona la cual es debidamente procesada y preparada. Generalmente estos pacientes presentan una patología concreta en donde se busca manipular la

composición de la microbiota del destinatario y por lo general contribuir al tratamiento de su problema ⁽⁶¹⁾.

La selección del donante de TMF puede ser clasificada en cuanto a su relación con el receptor en cuatro grupos, encontrando: familiares directos (54%), individuos con contacto íntimo con el paciente (marido, esposa o pareja) (8%), voluntarios sanos sin relación con el receptor (25%) y donante no específico (12%) ⁽⁶²⁾.

Los criterios de exclusión de los donantes comienzan con la entrevista, la cual es importante para identificar riesgos de enfermedades, por ejemplo, las que pueden pasar desapercibidas por no tener pruebas diagnósticas específicas. Englobando a grandes rasgos los criterios de exclusión se puede mencionar los cuadros infecciosos, co-morbilidades gastrointestinales, algunos factores que pueden alterar la microbiota intestinal como ejemplo el uso de antibióticos en los últimos 3 meses o medicación inmunosupresora, y algunos factores específicos del receptor como la ingesta reciente de alérgenos la cual el receptor es alérgico. Posterior aquello se le realizan estudios microbiológicos sanguíneos como también análisis de heces ⁽⁶²⁾.

La vía de administración de esta terapia no está completamente dilucidada ya que cada técnica tiene sus propias ventajas y desventajas. Los trasplantes en pacientes adultos la colonoscopia es la más utilizada (42%), seguida por la nasogástrica (22,7%), enemas (12,4%), combinaciones con otras vías (11,8%) y la nasoyeyunal (2,5%), sin embargo, en terapias realizadas en pacientes pediátricos la ruta de administración fue principalmente por enema (45,5%), sonda nasogástrica (36,4%) o por colonoscopia (18,2%)⁽⁶³⁾.

La principal indicación del TMF está como terapia para pacientes que sufren por infecciones causadas por *Clostridium difficile*. Dicha terapia también se ha usado en pacientes que presentan enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, entre otras. La obesidad es otra indicación probable de TMF, un estudio realizado por Vrieze et al. en pacientes obesos mostraron una mejor sensibilidad a la insulina a nivel hepático y periférico ⁽⁶⁴⁾.

6.- CONCLUSIÓN

La gran variedad de microorganismos comensales que alberga el cuerpo humano contribuyen a una perfecta simbiosis entre huésped- microorganismo. Si bien se puede caracterizar la microbiota dependiendo de la ubicación que ésta presenta en el cuerpo humano cada cual cumple funciones vitales para el correcto funcionamiento de la fisiología.

La microbiota intestinal alberga un número no menos importante de microorganismo, los cuales en cantidad superan al número de las células que presenta el cuerpo humano, sus funciones tanto metabólicas, tróficas y protectoras contribuyen al equilibrio salud-enfermedad de los seres humano.

La disbiosis es aquel desequilibrio que conlleva a cierta alteración y posterior patología que afecta al cuerpo, si bien no es un factor exclusivo de dichas patologías sí contribuyen a su desarrollo como lo son en la obesidad y diabetes mellitus, en donde, diferentes estudios metagenómicos han determinado diferencias en la composición de la microbiota intestinal en individuos obesos en comparación a los delgados.

Hoy en día la utilización de probióticos y prebióticos está emergiendo como una terapia prometedora para regenerar dicho desequilibrio, también está surgiendo cada vez mas otras terapias como el trasplante de microbiota fecal que promuevan a una regeneración casi completa de dicha disbiosis, si bien las investigaciones aún

están en proceso, los resultados que se han obtenido en dichos tratamientos han generado confianza por los resultados positivos que se han obtenido frente a ciertas patologías.

Las investigaciones con respecto a la microbiota intestinal y la disbiosis han presentado grandes descubrimientos que le han permitido a la medicina comprender y a la vez abordar dichas alteraciones a favor de una mejora para las personas aún no se llega a un descubrimiento completo de lo que es este universo paralelo que reside en nuestro organismo.

7.- BIBLIOGRAFIA

1. Mohan M, Chow CT, Ryan CN, Chan LS, Dufour J, Aye PP, et al. Dietary Gluten-Induced Gut Dysbiosis Is Accompanied by Selective Upregulation of microRNAs with Intestinal Tight Junction and Bacteria-Binding Motifs in Rhesus Macaque Model of Celiac Disease.
2. En A, Conocimiento EL, Valencia LL. Avances en el conocimiento del microbioma humano.
3. Robles-Alonso V, Guarner F. Progreso en el conocimiento de la microbiota intestinal humana. *Nutr Hosp*. 2013;28(3):553–7.
4. de Jesús Michel Aceves R, Celia Izeta Gutiérrez A, Torres Alarcón G, Celia Margarita Michel Izeta A. La microbiota y el microbioma intestinal humano. (Entre las llaves del reino y una nueva caja de Pandora) Artículo de revisión. *Univ Panam*
5. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol* [Internet]. 2011;2:94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162969>
6. Alarcón P, González M, Castro É. Rol de la microbiota gastrointestinal en la regulación de la respuesta inmune. *Rev Med Chil*. 2016 Jul;144(7):910–6.
7. Zamudio-Vázquez VP, Ramírez-Mayans JA, Toro-Monjaraz EM, Cervantes-Bustamante R, Zárate-Mondragón F, Montijo-Barrios E, et al. Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría. *Acta Pediátrica México*. 2017;1(1):49.
8. Underwood MA, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis*: champion colonizer of the infant gut. *Pediatr Res* [Internet]. 2015 Jan;77(1–2):229–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25303277>

9. Perez PF, Doré J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, Serrant P, et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics* [Internet]. 2007 Mar;119(3):e724-32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17332189>
10. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: A systematic review. *BMC Gastroenterol*
11. Interactions M. Obesity, Metabolic Syndrome, and Microbiota. 2010;44(September):16–8.
12. Clave P. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol México* [Internet]. 2013;78(4):240–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.04.004>
13. Deyanira D, Rosa Hernández L, José E, Cabeza G, Niurka D, Castañeda S. Intestinal microbiota in the development of the neonate's immune system. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2014;86(4):502–13. Available from: <http://scielo.sld.cu>
14. Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. 2007;22:14–9.
15. Shen L, Turner JR. Role of Epithelial Cells in Initiation and Propagation of Intestinal Inflammation. Eliminating the static: tight junction dynamics exposed. *Am J Physiol Liver Physiol*. 2006;290(4):G577–82.
16. F.M. R, D. B, P. M, G. R, R. B-S, W.A. W. Clinical evidence for immunomodulatory effects of probiotic bacteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2009;48(2):126–41. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=354954939>
17. Garrett WS, Gordon JI, Glimcher LH. Homeostasis and inflammation in the intestine. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):859–70.
18. Sanz Y, De Palma G. Gut Microbiota and Probiotics in Modulation of

- Epithelium and Gut-Associated Lymphoid Tissue Function. *Int Rev Immunol*. 2009 Nov 10;28(6):397–413.
19. Castellote C, Castell AFM. El intestino : pieza clave del sistema inmunitario. 2008;29–34.
 20. Gutzeit C, Magri G CA. Intestinal IgA production and its role in host-microbe interaction. *PubMed*. 2014;
 21. Patiño PJ. Receptores tipo Toll : entre el reconocimiento de lo no propio infeccioso y las señales endógenas de peligro. 2006;25:115–30.
 22. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 Family Cytokines and the Expanding Diversity of Effector T Cell Lineages. 2007;
 23. Zhang F, Tu P, Zhang Y, Zhou W, Tang FL, Kuang J. Selective IgA deficiency. *J Clin Dermatology*. 2012;41(4):211–3.
 24. Shulzhenko N, Morgun A, Hsiao W, Battle M, Yao M, Gavrilova O, et al. Crosstalk between B lymphocytes, microbiota and the intestinal epithelium governs immunity versus metabolism in the gut. *Nat Med*. 2011 Nov 20;17(12):1585–93.
 25. Dinan TG, Cryan JF. Microbes Immunity and Behavior: Psychoneuroimmunology Meets the Microbiome. *Neuropsychopharmacology [Internet]*. 2017;42(1):178–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2016.103>
 26. Ramón J, De Rojas N. Los microbios y el aparato digestivo. *Rev Gastroenterol México [Internet]*. 2011;1(56):61–4. Available from: www.elsevier.es
 27. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol México [Internet]*. 2013;78(4):240–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0375090613001468>
 28. Farías MM, Silva C, Rozowski J. Gut microbiota: Role in obesity. *Rev Chil Nutr*. 2011;38(1):228–33.
 29. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*.

2017;474(11):1823–36.

30. Montemurno E, Cosola C, Dalfino G, Daidone G, De Angelis M, Gobbetti M, et al. What would you like to eat, Mr CKD Microbiota? A mediterranean diet, please! *Kidney Blood Press Res.* 2014;39(2–3):114–23.
31. Evenepoel P, Meijers BKI, Bammens BRM, Verbeke K. Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism. *Kidney Int Suppl.* 2009 Dec;(114):S12-9.
32. González González R, Dávila Hernández A, Santana Portillo JA, Liangxiao M, Xin N. Análisis sinomédico de la microbiota intestinal. *Rev Int Acupunt.* 2016 Jul;10(3):102–7.
33. Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci.* 2017 Aug 28;74(16):2959–77.
34. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress.* 2017 Dec;7:124–36.
35. Gülden E, Wong FS, Wen L. The gut microbiota and Type 1 Diabetes. *Clin Immunol.* 2015 Aug;159(2):143–53.
36. Bibbò S, Dore MP, Pes GM, Delitala G, Delitala AP. Is there a role for gut microbiota in type 1 diabetes pathogenesis? *Ann Med.* 2017;49(1):11–22.
37. Guarner F. Microbiota intestinal y enfermedades inflamatorias del intestino. *Gastroenterol Hepatol.* 2011 Mar;34(3):147–54.
38. Polanco Allué I. Microbiota y enfermedades gastrointestinales. *An Pediatría.* 2015 Dec;83(6):443.e1-443.e5.
39. Cristina M. Microbioma humano - EcuRed. 2018;61:7–20. Available from: https://www.ecured.cu/Microbioma_humano
40. Katz-Agranov N, Zandman-Goddard G. The microbiome and systemic lupus erythematosus. *Immunol Res.* 2017 Apr 23;65(2):432–7.
41. Cigarran Guldris S, González Parra E, Cases Amenós A. Microbiota intestinal en la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2017 Jan;37(1):9–19.

42. López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi M. Obesidad y corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(2):140–9.
43. Mönckeberg B F, Muzzo B S. La desconcertante epidemia de obesidad. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2015;42(1):96–102. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182015000100013&lng=en&nrm=iso&tlng=en
44. de Wit N, Derrien M, Bosch-Vermeulen H, Oosterink E, Keshtkar S, Duval C, et al. Saturated fat stimulates obesity and hepatic steatosis and affects gut microbiota composition by an enhanced overflow of dietary fat to the distal intestine. *Am J Physiol Liver Physiol*. 2012;303(5):G589–99.
45. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006 Dec;444(7122):1027–31.
46. Farías N MM, Silva B C, Rozowski N J. Microbiota Intestinal: Rol En Obesidad. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2011;38(2):228–33. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182011000200013&lng=en&nrm=iso&tlng=en
47. Valdés, Jose Maria Basain, Maria del Carmen Valdés Alonso, Emilia Miyar Pieiga, Hortensia Linares Valdés AMI. Changes in the intestinal microbiota due to diet and their impact in the genesis of obesity. *Scielo*. 2015;vol.19.
48. Tilg H, Moschen AR, Kaser A. Obesity and the Microbiota. *Gastroenterology*. 2009 May;136(5):1476–83.
49. Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. 2007;104(3).
50. Corro A, Matheus N, Medina CE. Microbiota intestinal y su relación con trastornos metabólicos. *Rev Venez Salud Pública* [Internet]. 2016;4(2):41:44.
51. Sanz Y, Santacruz A, Dalmau J. Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad y las alteraciones del metabolismo. 2017;(September).

52. Wu X, Ma C, Han L, Nawaz M, Gao F, Zhang X, et al. Molecular Characterisation of the Faecal Microbiota in Patients with Type II Diabetes. *Curr Microbiol.* 2010 Jul 20;61(1):69–78.
53. Verdam FJ, Fuentes S, de Jonge C, Zoetendal EG, Erbil R, Greve JW, et al. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity. *Obesity [Internet].* 2013 Dec;21(12):E607–15. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/oby.20466>
54. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes.* 2007 Jul 1;56(7):1761–72.
55. Guillot CC. Probióticos , puesta al día Probiotics : an update. 2018;90(2):286–98.
56. Coordinador FG, Co-coordinadora MES, Uu EE, Israel RE, Canadá RF, Sudáfrica JG, et al. Probióticos y prebióticos. 2017;
57. Olveira G, González-molero I. Endocrinología y Nutrición Actualización de probióticos , prebióticos y simbióticos. 2016;63(9):482–94.
58. Castañeda C. Microbiota intestinal y salud infantil Intestinal microbiota and child health. *Rev Cubana Pediatr.* 2018;90(1):94–110.
59. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients.* 2017 Sep 15;9(9).
60. Zamudio-Tiburcio Á, Bermúdez-Ruiz H, Lezama-Guzmán HR, Guevara-Ortigoza M del P, Islas-Solares E, Sosa-López FA. Rompiendo paradigmas. Trasplante de microbiota intestinal: reporte preliminar. *Cir Cir.* 2017 Dec;85:6–12.
61. Borody TJ, Paramsothy S, Agrawal G. Fecal Microbiota Transplantation: Indications, Methods, Evidence, and Future Directions. *Curr Gastroenterol Rep.* 2013 Aug 14;15(8):337.
62. García-García-de-Paredes A, Rodríguez-de-Santiago E, Aguilera-Castro L,

- Ferre-Aracil C, López-Sanromán A. Trasplante de microbiota fecal. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015;38(3):123–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.07.010>
63. Sha S, Liang J, Chen M, Xu B, Liang C, Wei N, et al. Systematic review: faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 May;39(10):1003–32.
 64. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JFWM, et al. Transfer of Intestinal Microbiota From Lean Donors Increases Insulin Sensitivity in Individuals With Metabolic Syndrome. *Gastroenterology*. 2012 Oct;143(4):913-916.e7.
 65. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005 Jun 10;308(5728):1635–8.
 66. Biocodex Microbiote Institute. La microbiota intestinal [Internet]. [cited 2019 May 6]. Available from: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/es/intestinal>
 67. McDermott AJ, Huffnagle GB. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology*. 2014 May;142(1):24–31.