



## TEMA 11-2013: GENERALIDADES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SU ROL EN ALGUNAS PATOLOGÍAS



*Hospital San Juan de Dios. San José. Costa Rica. Fundado en 1845*

ISSN  
2215-2741

Recibido: 25/09/2013  
Aceptado: 23/10/2013

Andrea Masís Borge<sup>1</sup>  
Gabriela Ivancovich Escoto<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médica general. Universidad de Costa Rica. [andre272@hotmail.com](mailto:andre272@hotmail.com)

<sup>2</sup> Pediatra Inmunóloga, Servicio de Inmunología y Reumatología Pediátrica,. Hospital Nacional de Niños “Dr Carlos Sáenz Herrera” y Universidad de Costa Rica. Correo electrónico: [givankovich@gmail.com](mailto:givankovich@gmail.com)

### RESUMEN

En los últimos años el rol de los microorganismos no patógenos comensales del intestino, la microbiota intestinal, ha ido esclareciéndose. Las repercusiones de las alteraciones en el equilibrio de la microbiota son muy extensas, siendo partícipe de diversas patologías no sólo del tracto gastrointestinal, si no de todo el organismo. Este balance puede ser alterado desde el período prenatal y durante todas las etapas de la vida. Las terapias enfocadas en el reestablecimiento de un perfil benéfico de microflora tienen como objetivo el manejo de estas patologías desde un punto de vista más fisiológico e integral y son opciones prometedoras que aún requieren más estudios.

### PALABRAS CLAVE

Microbiota. Flora intestinal. Microflora. Microbioma. Disbiosis.

### ABSTRACT

In the last years, the role of the intestinal non-pathogenic commensal microorganisms, the gut microbiota, has begun to be elucidated. The consequences of alterations in microbiota's balance are variable, being a contributor in a great number of pathologies. It has implications not only in the gastrointestinal tract, but also in the whole organism. This balance can be modified starting from the prenatal period, and during every stage of life. The therapies focused on altering the composition of this intestinal flora to a beneficial profile and these have as target a more physiologic and holistic management of these pathologies, and they are promising options that are requiring more research.

### KEY WORDS

Microbiota. Intestinal flora. Microflora. Microbioma. Dysbiosis.



## INTRODUCCIÓN

Desde el año 400 A.C. Hipócrates dió importancia al tracto gastrointestinal (TGI) mencionando “*la muerte está en los intestinos*” y “*la mala digestión es la raíz de todo mal*”, sin embargo es hasta en las últimas décadas que se comenzó a hablar de la existencia de la *microbiota intestinal*, una serie de microorganismos no patógenos que habitan el intestino de los seres humanos y que cumplen roles tanto en el mantenimiento y promoción de la salud como en el desencadenar y generar enfermedades. Los estudios relacionados con esta flora van en marcado aumento<sup>(1)</sup>.

El cuerpo humano contiene, aparte de las células propiamente humanas, más de  $10^{14}$  células microbianas que incluyen bacterias, *archaea*, virus y eucariotas unicelulares. A este conjunto de microorganismos que residen en nuestro cuerpo se les ha llamado *flora normal*, *microbiota* o *microflora* y a sus genes *microbioma*. El microbioma es 150 veces mayor que el genoma humano<sup>(2,3)</sup>.

La microbiota es colonizador normal de todas las superficies del cuerpo expuestas al medio externo: piel, TGI, tracto genitourinario y respiratorio; pero sin duda el TGI es el que posee la mayor densidad de esta flora, principalmente el colon, que contiene alrededor del 70% de la microbiota del cuerpo<sup>(1,4)</sup>.

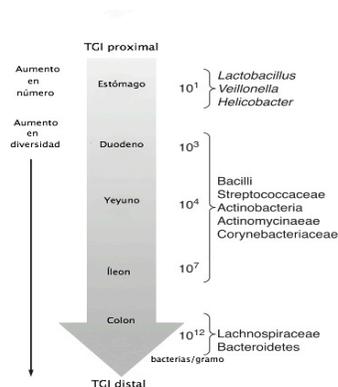
El rol de las bacterias que integran la microbiota ha sido ampliamente estudiado en los últimos años, quedando aún por esclarecer el rol de los virus, *archaea* y otros microorganismos. Esta revisión pretende mencionar las generalidades de la microbiota intestinal, sus funciones e interacciones como flora normal, sus posibles implicaciones en algunas condiciones patológicas y su uso terapéutico futuro<sup>(1,4)</sup>.

## DISCUSIÓN

### Composición de la microbiota intestinal y factores que influyen en ésta

La caracterización de la microbiota ha sido posible en los últimos años gracias a avances en las técnicas de detección de material genético bacteriano. Se ha visto que hay una progresión en el número y diversidad de microorganismos conforme se avanza de proximal a distal en el

TGI. En número de bacterias por gramo pasa de  $10^1$ – $10^3$  en estómago y duodeno, a  $10^4$ – $10^7$  en yeyuno e íleon, hasta  $10^{11}$ – $10^{12}$  en colon<sup>(1,4)</sup>.



**Figura 1. Composición de la microbiota del TGI. Variación en número y especies a lo largo del TGI de proximal a distal.**

(Tomado con autorización de Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiol. Rev.* 2010;90:859–904, con autorización).

Las bifidobacterias y lactobacilos son considerados los microorganismos más benéficos, mientras que *Clostridium* y *Staphylococcus* son consideradas potencialmente patógenas<sup>(5)</sup>. Además, la composición varía significativamente de acuerdo al sitio del TGI. En la mayoría se trata de microorganismos anaerobios estrictos, donde dominan los *Bacteroides* y *Firmicutes*, pero también son importantes *Proteobacterias*, *Verrucomicrobias*, *Actinobacterias*, *Fusobacterias* y *Cyanobacterias*<sup>(1,4)</sup>.

La microbiota sufre cambios dinámicos durante el crecimiento de su huésped, el ser humano. Se cree que se nace con el TGI estéril, ya que el meconio es libre de virus y la cantidad de bacterias en él es mínima; sin embargo, esto también ha sido cuestionado, ya que el líquido amniótico contiene bacterias<sup>(5)</sup>.

Durante el parto, el niño es colonizado por bacterias que dependen principalmente del mecanismo de parto: en el parto vaginal la microbiota del niño es similar a la del canal vaginal de la madre, mientras que en la cesárea, la flora será la de la piel de la madre y el ambiente hospitalario: *Staphylococcus* y *Propionibacterium spp*<sup>(1,4,7)</sup>. El mecanismo de parto es el principal factor determinante de la



microbiota en el neonato. Está demostrado que las heces de los niños que nacen por cesárea presentan menor cantidad de bífidobacterias y *Bacteroides* y mayor cantidad de *Clostridium* y *E. coli*<sup>(5)</sup>.

La colonización inicial del TGI se da por microorganismos aerobios o anaerobios facultativos, en función del potencial de oxidación/reducción positivo del ambiente intestinal. Gradualmente el consumo de oxígeno por las bacterias va permitiendo la instauración de microorganismos anaerobios como *Bifidobacterium*, *Bacteroides* y *Clostridium*<sup>(5,8)</sup>.

La alimentación del lactante también influye en la composición de la microflora. La leche materna (LM) contiene oligosacáridos, los cuales actúan como prebióticos, que tienen un rol primordial en promover el crecimiento de bífidobacterias y *Bacteroides*, bacterias esenciales en el período de ablactación, ya que permiten estabilidad y adaptabilidad del TGI durante esta etapa<sup>(6-8)</sup>. Además, los niños alimentados con LM tienen mayor cantidad de bífidobacterias y menor cantidad de *Clostridium difficile* y *Escherichia coli* que los niños alimentados con fórmula. En estos casos también influye la composición de la fórmula, ya que si ésta contiene galactoligosacáridos y fructoligosacáridos adicionados, favorece la proliferación de bífidobacterias y lactobacilos, generando un perfil más benéfico, más cercano al perfil de la LM<sup>(5,9)</sup>.

Otros factores que influyen en el perfil de la microbiota intestinal del neonato, que necesitan ser más estudiados son la dieta materna, la suplementación con probióticos durante el embarazo, el uso de antibióticos durante el último mes de embarazo, la presencia de ruptura prematura de membranas, la prematuridad y la hospitalización neonatal<sup>(5)</sup>.

Los niños que tienen hermanos mayores tienen un perfil más benéfico de microbiota con mayor proporción de bífidobacterias, pero también poseen mayor cantidad de *E.coli*. Esto ha demostrado tener un efecto protector principalmente en atopía. Debido a que las alergias han sido ligadas en diferentes estudios con una composición aberrante de la microbiota intestinal, se ha sugerido que este efecto protector sea en parte atribuible al perfil de microbiota más beneficioso que presentan los

niños con hermanos, en la llamada “teoría de la higiene”, sin embargo la relevancia clínica de esto aún necesita ser elucidada<sup>(5)</sup>.

Posteriormente la flora se mantiene relativamente estable durante la niñez, sufre mínimas modificaciones en la pubertad y en la vida adulta alcanza su mayor diversidad y complejidad, con cientos de especies principalmente del filo *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. Cada individuo llega a una composición homeostática estable que depende principalmente de la genética y los estilos de vida.

Los factores dietéticos modifican la composición de la microbiota y aunque la asociación aún es poco clara, se ha visto que una dieta occidentalizada alta en proteína y grasas animales presenta una mayor proporción de *Firmicutes* y *Proteobacterias*, comparada con una dieta predominantemente vegetariana rica en carbohidratos, fibra y proteína vegetal. Esta última presenta mayor proporción de *Actinobacterias* y *Bacteroidetes*, bacterias con la capacidad de digerir material dietético complejo, lo que mejora la habilidad del huésped de extraer calorías de polisacáridos indigeribles previamente.

En individuos con malnutrición se ha observado en general una menor diversidad de microbiota en comparación con personas con mejor dieta y estado de salud, lo que aclara aún más la importancia de la dieta en la composición y variedad de la flora intestinal<sup>(1,4,7,10)</sup>.

En la tercera edad se da una última modificación asociada a los cambios hormonales, inmunológicos y fisiológicos del TGI. Se ha demostrado que el proceso de envejecimiento está asociado a una clara disminución en la diversidad de la microbiota en general, pero el patrón de esta es altamente individualizado y variable en esta población en especial, dependiendo principalmente de las enfermedades que se presenten y del subsecuente uso de medicamento para tratarlas<sup>(1,4,7,10)</sup>.

### Microbiota en la Salud

Cada vez se describe más asociaciones de la microbiota con el mantenimiento de la fisiología



normal. Se resumen los más conocidos y relevantes<sup>(1,4)</sup>.

### 1. Desarrollo del sistema inmune (SI) e inmunomodulación:

La microbiota permite el desarrollo del SI. En estudios con animales sin microbiota se ha visto ausencia de ciertas células y productos inmunes, déficit en la formación local de estructuras linfoides como las placas de Peyer, e incluso bazo y ganglios linfáticos pobremente desarrollados<sup>(1,4,11)</sup>.

La presencia de la microbiota es necesaria para el desarrollo adecuado de los linfocitos T, el balance entre las respuestas Th1/Th2/Th3, la activación de las células NK, diferenciación de las células Th17, regulación de las células dendríticas y la formación de los folículos linfoides con linfocitos B maduros<sup>(1,4,11)</sup>.

Esto significa que la microbiota moldea la señalización tanto proinflamatoria como antiinflamatoria. Estas respuestas son requeridas para mantener la homeostasis en caso de que un patógeno aparezca y ambas deben ser balanceadas. La microbiota por lo tanto juega un rol crítico en la resistencia del huésped a patógenos y por lo tanto en su supervivencia<sup>(11)</sup>.

La microbiota del TGI permite el desarrollo del sistema inmune asociado a mucosas (SIAM), donde el área de superficie de contacto con antígenos del medio externo es masivo. Este SIAM tiene dos funciones conflictivas: prevenir el desarrollo de una respuesta inmune dañina contra la microflora y a su vez prevenir el sobrecrecimiento y traslocación sistémica de la misma<sup>(1,4)</sup>.

Para mantener la tolerancia, las células dendríticas intestinales inducen la diferenciación de las células T residentes a Th2 y *Tregs* que promueven un estado tolerogénico del TGI. La tolerancia en el sistema inmune es importante ya que permite regular la respuesta inmune (no presentar una respuesta exagerada) ante antígenos comunes ambientales, no patógenos y además permite mantener una convivencia con nuestros microorganismos comensales sin destruirlos (tolerancia) pero a la vez regulando su crecimiento; sin permitir su sobrecrecimiento o traslocación sistémica. La supresión de la respuesta inflamatoria en las mucosas es

dependiente de las células *Tregs*. Animales sin estas células muestran inflamación severa multiorgánica<sup>(1,4,11)</sup>.

### 2. Protección:

La microbiota actúa como una barrera física, permitiendo que los microorganismos patógenos sean eliminados por exclusión competitiva; se da por ocupación de sitios de unión, consumo de fuentes de nutrientes y producción de sustancias antimicrobianas. Además promueven en el huésped la producción de proteínas antimicrobianas como defensinas, catelicidinas y lectinas tipo C, que actúan en la pared bacteriana tanto de la microbiota como de los patógenos<sup>(1)</sup>.

### 3. Desarrollo y madurez del TGI:

Los estudios han demostrado que la presencia de microbiota es necesaria para el desarrollo adecuado del TGI. Además promueve una motilidad adecuada y una mayor área de irrigación superficial. También se cree que la microbiota influye en la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la modulación del dolor neurogénico por parte del sistema nervioso entérico. Incluso se propone que influye en el control del apetito<sup>(1)</sup>. Con respecto a esto, se ha evidenciado que la microbiota intestinal puede influenciar en el comportamiento del huésped y en sus preferencias dietéticas y que no sólo la dieta del individuo tienen efecto en la composición de la microbiota, si no que también se da a la inversa<sup>(10)</sup>. Esto se cree que se da por el aumento en la concentración de ácidos grasos de cadena corta producidos por la microbiota, los cuales actúan en receptores intestinales llamados receptor de ácidos grasos libres 2 (FFAR-2) y receptor de ácidos grasos libres 3 (FFAR-3) que a su vez regulan hormonas involucradas en el control de apetito<sup>(12)</sup>.

### 4. Nutrición y metabolismo:

Se llama *metabonómica* a la suma del metabolismo del ser humano y el metabolismo de la microbiota. Se propone que algunos procesos metabólicos de esta son benéficos para el huésped, principalmente en adquisición de nutrientes y procesamiento de xenobióticos<sup>(1,13)</sup>.

En la regulación del peso corporal, la microbiota podría jugar dos papeles importantes: extraer calorías adicionales provenientes de



oligosacáridos indigeribles por el ser humano y mejorar la capacidad de absorción del lumen intestinal por medio de cambios en la concentración de lipoproteína lipasa (LPL) y aumento de la expresión del transportador  $\text{Na}^+$ /glucosa, con su consecuente aumento de la recaptura de glucosa por los tejidos periféricos<sup>(1,13)</sup>.

El término *metabonómica* puede ser ampliado al asociarse la influencia del metabolismo de la microbiota sobre las drogas con la farmacogenética de cada individuo en un concepto que se ha llamado *farmacometabonómica*. Este concepto ha sido tratado de explicar por el “modelo Pachinco”, en el cual se cree que se generan metabolitos diferentes a los de interés terapéutico e incluso se postula que esté implicado en reacciones idiosincrásicas a drogas que no han podido ser explicadas por ningún otro mecanismo<sup>(1,13)</sup>.

La microbiota ha sido asociada a otros procesos de la fisiología normal como regulación de la temperatura corporal, función reproductora y crecimiento de tejidos<sup>(13)</sup>.

El rol de la microbiota en la salud humana es cada día más difundido. Sin duda aún quedan por esclarecer muchos más campos donde está implicada, que están siendo estudiados.

#### **Microbiota y su asociación con patologías específicas**

Las asociación entre las modificaciones en la flora normal y el desarrollo de patologías comenzó a estudiarse con la aparición de diarrea por *Clostridium difficile* asociado al uso indiscriminado de antibióticos intrahospitalarios. Esta asociación fue reforzada cuando se vio que la respuesta al tratamiento convencional, vancomicina, mejoraba con la asociación de probióticos<sup>(1)</sup>.

La disrupción en la microflora, conocida como *disbiosis* ha sido asociada al desarrollo de ciertas enfermedades como enfermedad inflamatoria intestinal (EII), cáncer de colon, colon irritable, úlcera gástrica, esteatosis hepática no alcohólica, colelitiasis, obesidad, síndrome metabólico, resistencia a insulina, diabetes mellitus tipo 2, asma, alergias, hipertensión arterial, alteraciones en el comportamiento, entre otras<sup>(1,4,6,14)</sup>. A continuación se resumen los hallazgos sobre EII,

obesidad y trastornos asociados a obesidad (síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular) ya que son de los trastornos más estudiados en relación con alteraciones en la microbiota, y su incidencia en nuestro medio es alta.

#### **EII:**

El término EII incluye la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa (CUCI). En la EII están comprometidas las regiones del TGI con alta densidad microbiana por lo que se cree que dentro de su patogénesis está implicada una respuesta inflamatoria persistente e inapropiada a la microbiota en individuos genéticamente susceptibles<sup>(1,4,15)</sup>.

En esta enfermedad hay distorsión de las criptas colónicas con depleción en la producción de mucina e infiltración difusa por linfocitos y células plasmáticas. Se cree que el factor desencadenante es una anomalía genética en los receptores de reconocimiento del SI innato, lo que desencadena inflamación. Posteriormente, en la fase aguda se da una activación de la respuesta inmune adaptativa, con polarización hacia Th1 y regulación hacia abajo de las células *Treg*, lo que favorece una reacción inflamatoria sin regulación y persistente. Los pacientes con EII además de tener una mayor densidad de bacterias en su TGI, presentan una alteración en la producción de moco que facilita el contacto entre los antígenos bacterianos y el SI, perpetuando aún más la inflamación. La microbiota de estos pacientes presenta un predominio de *Clostridium histolyticum*, *Clostridium lituseburense* y *Enterobacteriaceae*. Esta inflamación crónica favorece cambios displásicos, lo que aumenta el riesgo de cáncer colorectal, principalmente en pacientes con CUCI<sup>(3,15,16)</sup>.

#### **Obesidad y trastornos asociados:**

Se ha visto que los individuos obesos presentan una microbiota diferente a la de los individuos eutróficos; con menor densidad de *Bacteroides* y mayor cantidad de *Firmicutes*. Se plantea que en estos individuos la microbiota aumenta la extracción de nutrientes y estimula la lipogénesis por mecanismos bioquímicos que aún están siendo estudiados<sup>(13,14)</sup>. Además, las dietas altas en grasas y carbohidratos aumentan la proporción de bacterias gram negativas y por lo tanto de lipopolisacárido (LPS) el cual genera



inflamación crónica de bajo grado conocida como endotoxemia metabólica la cual ha sido asociado con resistencia a la insulina. Esto porque el LPS activa receptores del SI innato que estimulan la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6) que a su vez aumentan la expresión de receptores tipo *toll* (TLR) y adipoquinas. Este efecto puede ser aminorado con dietas ricas en fibra y frutas<sup>(13,16)</sup>.

Las dietas altas en grasa también disminuyen la expresión de las uniones estrechas en las células epiteliales intestinales, lo que aumenta la permeabilidad intestinal y así el paso del LPS, lo que aumenta sus concentraciones en la circulación portal, favoreciendo en el hígado la expresión de TLR-4 y TLR-9 que estimulan la producción de citoquinas proinflamatorias. Esto se ha asociado a enfermedad hepática, sobretodo a esteatosis hepática no alcohólica<sup>(13,16)</sup>.

Altos niveles de fructosa en la dieta también se han asociado a la producción de citoquinas proinflamatorias. Estos factores dietéticos colectivamente tienen la habilidad de promover la endotoxemia e inflamación<sup>(13,16)</sup>.

### Terapias futuras

Ante este creciente interés en el rol de la microbiota, se ha comenzado a implementar tratamientos que buscan establecer y mantener un perfil benéfico de microbiota, como coadyuvante de las terapias tradicionales de algunas patologías. A continuación se resumen algunas terapias ya utilizadas.

#### ***Probióticos y asociados:***

Se definen como probióticos los microorganismos vivos que al ser administrados en cantidades suficientes confieren un beneficio en la salud del huésped y mejoran el balance microbial intestinal. Los prebióticos a su vez son suplementos alimenticios no digeribles que estimulan el crecimiento de bacterias benéficas en el colon y los simbióticos son la combinación de prebióticos y probióticos<sup>(17,18)</sup>.

Los probióticos y prebióticos se han usado en la manipulación de la microbiota para favorecer en ella un balance de microorganismos más beneficioso. Los probióticos han demostrado ser beneficiosos en patologías como la EII, diversas

patologías sépticas e incluso en el cáncer colorrectal<sup>(19,20)</sup>. Los mecanismos de acción que se conocen hasta el momento por los que los probióticos ejercen su efecto son, entre otros<sup>(18-20)</sup>.

- Competencia por los sitios de adhesión
- Mantenimiento de la integridad intestinal y de la función de barrera
- Favorecimiento de la proliferación y
- Disminución de la apoptosis de los enterocitos y función inmune por producción de sustancias antimicrobianas

La administración de probióticos y sus derivados es una alternativa prometedora para el tratamiento de diversas patologías, sin embargo, es importante tomar en cuenta que la colonización probiótica del intestino es por naturaleza transitoria, por lo que la composición de la microbiota tiende a regresar a la normalidad tras el cese de administración de estos suplementos. Además, dado al número tan extenso de especies y cepas que componen la microbiota, el número de probióticos potenciales es enorme y no se deben atribuir los beneficios de una especie de probióticos a otra. Actualmente los suplementos utilizados están hechos a base de lactobacilos o de bifidobacterias, pero en un futuro, la creación de terapias probióticas más dirigidas y específicas podría resultar en una alternativa prometedora en la aplicación clínica de estos en un gran número de enfermedades<sup>(18,19)</sup>.

Se ha visto que la administración de los probióticos disminuye las complicaciones sépticas en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, principalmente de enteritis, neumonía y bacteremia. Esto ha llevado a postularlos como terapia adecuada en conjunto con el convencional tratamiento antibiótico<sup>(17)</sup>.

En la EII se ha visto que estos suplementos regulan la expresión de las células *Treg*, y se ha usado principalmente para mantener remisión de la enfermedad<sup>(20,21)</sup>.

#### ***Transplantes de microbiota:***

También se ha propuesto tratamientos con comunidades bacterianas completas derivadas directamente del TGI de seres humanos. Esto, más que un tratamiento probiótico que se limita



generalmente a una sola cepa de bacterias, utilizaría comunidades bacterianas completas, lo cual representa un nuevo paradigma en medicina en el tratamiento de diversas entidades patológicas<sup>(22)</sup>.

Esto inició con el trasplante de heces en pacientes con infección recurrente por *C. difficile*. Esta bacteria es la causa más frecuente de diarrea bacteriana en pacientes hospitalizados y las infecciones por ella son potencialmente letales. Hasta un cuarto de los pacientes con esta infección sufren recurrencias. Se cree que los pacientes con infecciones recurrentes por esta bacteria sufren un colapso de su microflora, por lo que les es imposible restituirla después de resuelta la infección, a pesar de tener un tratamiento antibiótico adecuado. Una opción terapéutica utilizada con éxito es el trasplante de heces de un donador sano, lo cual ha demostrado reconstituir la microbiota, actuando directamente en un mecanismo fisiopatológico promotor de esta condición, ya que el problema fundamental no es la presencia del organismo patológico *per se*, si no la ausencia de una microbiota saludable que suprima el crecimiento del patógeno. Actualmente se está elucidando el perfil ideal de microbiota necesario en estos pacientes para crear heces sintéticas que estén libres de otros microorganismos no tan inocuos para el receptor, principalmente si se trata de un inmunosupreso<sup>(22,23)</sup>.

La terapia con ecosistemas microbianos, una técnica aún mas novedosa, consiste en recolectar heces de un individuo sano y cultivar las especies benéficas que se obtengan, e implantarlo por medio de colonoscopia en pacientes con infecciones recurrentes por *C. difficile*. En los pocos casos en que ha sido utilizada esta terapia ha resultado en curación de los pacientes, y persiste a pesar de volver a utilizar antibióticos posteriormente<sup>(22,23)</sup>.

Es necesaria más investigación en este campo que lleve al desarrollo controlado de terapias que trabajen directamente sobre la microbiota que lleven a su huésped a un estado más saludable. El entendimiento de la microbiota como todo un ecosistema de microorganismos llevará a un uso más especializado de estos en terapéutica, y esto unido a un uso inteligente de antimicrobianos puede ayudar a corregir la disbiosis y mejorar así el sistema inmune desde una perspectiva más holística<sup>(21, 22)</sup>.

## CONCLUSIONES

La microbiota, a pesar de tratarse de flora microscópica que se creía ajena al ser humano, es parte de un ecosistema comensal fundamental que es protagonista importante de procesos implicados no sólo en la salud, si no también en el desarrollo de enfermedades frecuentes de los países industrializados. Entre más conocemos sobre ella, más sabemos el rol crucial que juega. Un mayor entendimiento de este diverso ecosistema llevará al desarrollo de nuevas terapias focalizadas que proporcionen alternativas diferentes y muy prometedoras en el manejo de patologías comunes tanto intestinales como extraintestinales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sekirov I Russell SL Antunes LCM Finlay BB. *Gut Microbiota in Health and Disease*. *Physiol. Rev.* 2010;90:859–904.
2. Kelsen J Wu G. *The gut microbiota, environment and diseases of modern society*. *Gut microbes*. 2012;3(4):374-382.
3. Purchiaroni F Tortora A Gabrielli M *et al*. *The Role of Intestinal Microbiota and the Immune System*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17:323-333.
4. Clemente JC Ursell LK Parfrey LW Knight R. *The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: An Integrative View*. *Cell*. 2012;148:1258–1270.
5. Penders J. *Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy*. *Pediatr*. 2006;118:511–521.
6. Marcobal A Sonnenburg JL. *Human milk oligosaccharide consumption by intestinal microbiota*. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18:12–15.
7. Ottman N Smidt H de Vos WM Belzer C. *The function of our microbiota: who is out there and what do they do?* *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2012;2:1-11.
8. Collado MC Cernada M Bäuerl C Vento M Pérez G. *Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages*. *Gut microbes*. 2012;3(4):352-365.
9. Donovan S Wang M Li M Friedberg I Schwartz S Chapkin R. *Host-Microbe Interactions in the Neonatal Intestine: Role of Human Milk Oligosaccharides*. *Adv.Nutr.* 2012;3:450S–455S.



10. Norris V Molina F Gewirtz A. *Hypothesis: Bacteria Control Host Appetites*. J. Bacteriol. 2013;195(3):411-416.
11. Chervonsky AV. *Intestinal commensals: influence on immune system and tolerance to pathogens*. Curr Opin Immunol. 2012;24:255-260
12. Jeffery I O'toole P. *Diet-microbiota Interactions and Their Implications for Healthy Living*. Nutrients. 2013;5:234-252.
13. Nicholson JK. *Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions*. Science 2012;336:1262-1267.
14. Musso G Gambino R Cassader M. *Obesity, Diabetes, and Gut Microbiota: The hygiene hypothesis expanded?* Diabetes Care. 2010;33:2277-2284
15. Albenberg LG Lewis JD Wu GD. *Food and the gut microbiota in inflammatory bowel diseases*. Current Opinion in Gastroenterology 2012;28:314-320
16. Hakansson A Molin G. *Gut Microbiota and Inflammation*. Nutrients 2011;3:637-682.
17. Shimizu K, Ogura H Asahara T *et al*. *Probiotic/Symbiotic Therapy for Treating Critically Ill Patients from a Gut Microbiota Perspective*. Dig Dis Sci. 2013;50:23-32.
18. Bermudez M Plaza J Muñoz S Gómez C Gil A. *Probiotic Mechanisms of Action*. Ann Nutr Metab. 2012;61:160-174.
19. Howarth G Wang H. *Role of Endogenous Microbiota, Probiotics and Their Biological Products in Human Health*. Nutrients. 2013;5:58-81.
20. Sanders M Guarner F Guerrant R *et al*. *An Update on the Use and Investigation of Probiotics in Health and Disease*. Gut. 2013;62:787-796.
21. Benninga MA. *Fifth European Paediatric Motility Meeting*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2011;53(S2).
22. Petrof EO Claud EC Gloor GB Allen-Vercoe E. *Microbial ecosystems and therapeutics: a new paradigm in medicine? Beneficial Microbes*. 2013;4(1):53-65.
23. Hell M Bernhofer C Stalzer P Kern JM Claassen E. *Probiotics in Clostridium difficile Infection: Reviewing the Need for a Multistrain Probiotic*. Beneficial Microbes. 2013;4(1):38-51.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.