



Universidad de Valladolid

Trabajo de Fin de Grado de Nutrición Humana y Dietética

Facultad de Medicina

Curso 2017/2018

La microbiota intestinal y su relación con la salud y la enfermedad

Autor: Paula Bello Flores

Tutor: Emiliano José Quinto Fernández

Resumen

Introducción: La microbiota intestinal se adquiere en las primeras etapas de la vida y es muy heterogénea, de tal manera que está formada por muchos tipos de bacterias, además de virus y hongos. Hay que intentar conseguir una microbiota adecuada para poder tener un buen estado de salud. El objetivo del trabajo es dar a conocer la importancia que tiene la microbiota para el organismo.

Material y métodos: se trata de una revisión bibliográfica en la que se han buscado distintos trabajos, así como libros y páginas web. La búsqueda se ha realizado en varias bases de datos y para realizarla se han utilizado varias palabras clave. Se han seleccionado los artículos que más se adecúan al tema a tratar.

Desarrollo: la microbiota se va adquiriendo desde el momento del parto mediante la exposición a microorganismos presentes en el ambiente, la comida, la piel...etc la composición varía en función de varios factores como el tipo de parto. Al alcanzar los dos años de edad la microbiota se asemeja con la de un adulto. La microbiota intestinal varía en función del tramo que se estudie. Así en el estómago y la primera sección del intestino delgado hay un número reducido de microorganismos, mientras que en la parte distal del intestino delgado y en el colon hay una gran cantidad y variedad. Destacan los *Bacteroides*, *Firmicutes*, *Proteobacterias*, *Actinobacterias*, *Fusobacterias* y *Verrucomicrobia*. La microbiota desempeña tres funciones: metabólica, trófica y de protección. La microbiota hace que el sistema inmune madure y se desarrolle de forma adecuada y sirve de defensa contra los agentes patógenos gracias a su relación con el sistema inmune. Los antibióticos alteran la composición de la microbiota y por tanto su función. Según el medicamento la alteración será más grave o más leve. Alteraciones en la composición de la microbiota (disbiosis) están relacionadas con la aparición de enfermedades.

Conclusiones: como conclusión general, se puede decir que es imprescindible conseguir un buen desarrollo y una buena composición microbiana para evitar posibles patologías.

Palabras clave: microbiota, disbiosis, composición, función.

Índice

Introducción	3
Material y métodos	4
Desarrollo	5
La microbiota intestinal en individuos sanos	5
Formación y dinámica de la microbiota con la edad.....	5
Composición y funciones de la microbiota intestinal	10
Relación entre el sistema inmune y la microbiota: interacción y reconocimiento de los microbios comensales	14
Efectos de los antibióticos sobre la microbiota	18
Enfermedad y disbiosis intestinal: Cambios de la microbiota en enfermos críticos	20
La microbiota como factor desencadenante de diferentes patologías	21
Síndrome del intestino irritable	22
Enfermedad inflamatoria intestinal	24
Cáncer de colon.....	26
Obesidad	27
Desordenes autoinmunes	28
Enfermedad de Parkinson y microbiota intestinal.....	30
Conclusiones	32
Referencias bibliográficas	33

Introducción

La microbiota intestinal se adquiere después del nacimiento, y está compuesta por una gran variedad de bacterias. Se calcula que solo en el colon se encuentran alrededor de 10^{14} bacterias, las cuales pertenecen en su mayoría al *Dominio Bacteria*. Del *Dominio Bacteria*, más del 90% se dividen en cuatro familias: *Bacteroides*, *Firmicutes*, *Proteobacterias* y *Actinobacterias*, aunque también destacan *Fusobacteria* y *Verrucomicrobia*.

Existe una gran riqueza en cuanto a especies se refiere. Esto se debe a que existen diferencias tanto a nivel interindividual como en un mismo individuo. La mayor variabilidad que se encuentra en la microbiota es entre distintos individuos, ya que en un mismo individuo las diferencias son menores (3). Aunque la composición en un individuo es más o menos estable, dependiendo de la zona de estudio se puede encontrar unas especies u otras. Así, la flora que se encuentra en la mucosa intestinal es diferente de la que se encuentra en las heces.

Se ha demostrado que las bacterias que se localizan en un mismo punto en distintas personas tienen una composición más semejante que si comparamos las bacterias que se localiza en distintos puntos en una misma persona (11).

La diferente composición de la flora fecal a lo largo del tiempo de un mismo individuo puede estar determinada por varios factores externos, como son la dieta, el ritmo intestinal, la realización de viajes o la ingesta de fármacos (1).

Se ha observado que la microbiota gastrointestinal desempeña un importante papel en la salud y la enfermedad de los individuos. Así, entre los efectos beneficiosos con los que está asociada destaca la protección contra patógenos y la promoción de la maduración e integridad del epitelio intestinal.

Además, al tener forma de biofilm y al estar en contacto con el epitelio intestinal subyacente, facilita otras funciones beneficiosas como el intercambio de nutrientes y la inducción de la inmunidad innata del huésped (3).

En distintas patologías también se asocia cambios en la composición de la microbiota. Algunas de estas enfermedades son la enfermedad inflamatoria intestinal, la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 o la colitis pseudomembranosa (1).

Justificación y objetivos

El desarrollar una microbiota que posea los microorganismos en proporciones adecuadas es importantísimo para mantener el estado de salud y ausencia de enfermedad. Es más, ya no solo hay que asegurar un desarrollo adecuado, sino que hay que evitar que la microbiota tenga alteraciones a lo largo de la vida, ya que esto se relaciona con la aparición de enfermedades. En varios trabajos se ha hablado de las características de la microbiota, así como de su influencia en la salud y en la enfermedad del huésped. El objetivo de este trabajo es recalcar la importancia que tiene la microbiota para el estado de salud, por lo que se habla de las características generales que presenta la microbiota de las personas sanas además de la relación presente entre ésta y distintas enfermedades.

Material y métodos

Este trabajo se trata de una revisión bibliográfica en la que se han seleccionado distintos trabajos, tanto experimentales como de revisión. Para desarrollar algunos puntos, como son las definiciones de algunas enfermedades, se han consultado también libros y páginas web.

Los artículos seleccionados para elaborar el trabajo tienen como característica común tener una antigüedad menor de diez años. Aunque en algunos se han hecho excepciones debido a la relevancia de la información aportada.

Los artículos se han buscado en distintas bases de datos, como PubMed, Elsevier, Google Académico, PlosOne o la American Gastroenterological Association. Para realizar la búsqueda se han utilizado varias palabras clave, tanto en inglés como en español. Entre las palabras utilizadas están “Gut microbiota”, “microbial succession”, “role and function of the gut microbiota”, “gut microbiota of healthy individuals”.

De todos los artículos encontrados se han seleccionado aquellos que mejor se adecuaban al contenido del trabajo.

Desarrollo

La microbiota intestinal en individuos sanos

Formación y dinámica de la microbiota con la edad

Se pueden distinguir dos tipos de microorganismos: los autóctonos y los adquiridos. Es esencial saber distinguirlos para comprender el proceso de sucesión bacteriana que ocurre en las primeras fases de vida, además de aclarar las interacciones existentes entre la microbiota y el huésped. Pero distinguir entre estas bacterias en recién nacidos es algo complejo, dado que en esta fase todas las bacterias son adquiridas en el proceso del parto y posteriormente a través del ambiente y de la relación madre – hijo (4).

Aquellos microorganismos que viven en comunidad en una zona determinada, como es la mucosa intestinal, forman la microbiota autóctona. Ésta se adquiere al nacer y durante el primer año de vida. Debido a los efectos beneficiosos que aporta al organismo, ésta tiene un papel esencial para la vida (6).

Por otro lado, los microbios adquiridos son aquellos que aparecen según se realicen cambios en la dieta o en el agua ingerida. Éstos últimos también pueden ser aquellos que aparecen en una determinada zona cuando normalmente se encuentran en otra sección gastrointestinal o en otras partes del cuerpo (4).

Proceso de sucesión microbiana

Este proceso permite que se establezcan comunidades de microbios estables (4).

Antiguamente se pensaba que durante el tiempo en el que está desarrollándose en el útero, el feto se encontraba en un estado estéril, y que la presencia en el líquido amniótico de bacterias era perjudicial para su salud, ya que se asociaba con partos prematuros (4, 5).

Pero posteriormente se ha descubierto que ya en el embarazo la madre transfiere parte de su microbiota al feto. Actualmente se propone que en el periodo de gestación se determina la microbiota que el recién nacido adquiere. Se ha observado que en partes que anteriormente se creían estériles, como son el cordón umbilical, el líquido amniótico o la placenta se encuentran *Lactobacillus* y *Enterococcus*. Estos microorganismos también aparecen en el meconio. Por tanto, al nacer el niño ya presenta algunas comunidades microbianas. Hay una hipótesis que indica que el traspaso de microbiota de la madre al líquido amniótico tiene efectos sobre el sistema inmunitario del niño, favoreciendo la aparición de respuestas y así su desarrollo. Esto

se apoya en el hecho que tras la exposición a la microbiota del canal del parto los niños no reaccionen de manera adversa (7).

Una vez el niño ha nacido, es sometido a una exposición constante de microbios. Es en este momento cuando su microbiota intestinal se empieza a desarrollar (4). Según el tipo de parto, el desarrollo de la microbiota va a ser distinto. Así, los niños que nacen por parto natural son expuestos a microbios presentes en la vagina, en el cuello uterino e incluso en las heces maternas debido a la cercanía entre el canal del parto y el ano. Mientras que los niños que han nacido por medio de cesárea, están expuestos a otros tipos de microorganismos presentes en la piel de la madre, en el material quirúrgico, en el personal sanitario, y son precisamente éstos últimos los que sirven de vector para la transferencia bacteriana (4).

Así, la microbiota adquirida en un parto natural está compuesta por *Lactobacillus* spp., *Prevotella* spp., *Sneathia* spp.; mientras que la adquirida por una cesárea está compuesta por *Estafilococos* spp., *Corynebacterium* spp., *Propioniaacterium* spp. (5).

Las bacterias que colonizan el intestino de los bebés nacidos por parto natural favorecen la maduración de su sistema inmune, y la colonización en este caso influye en el desarrollo del tejido linfoide peri intestinal. En el caso de los bebés nacidos por cesárea esto no ocurre, teniendo como consecuencias una mayor susceptibilidad a infecciones y a desarrollar enfermedades inmunológicas, como son la atopía (6).

Pero, además del tipo de parto, también influye el ambiente que rodea el suceso. Por ejemplo, las medidas de higiene utilizadas, o el estado de salud materno. Si la madre llega al parto con un peso excesivo, la microbiota que desarrollará el niño será distinta a la que desarrollan los hijos de madres con peso normal en el parto. Por otro lado, si la madre ha sido tratada con antibióticos en el periodo perinatal tendrá como consecuencia que la microbiota desarrollada por el niño será más pobre en *Bacteroides* y miembros del grupo *Atopobium* (5).

En cuanto a los niños prematuros, aquellos que han nacido con menos de 33 semanas de gestación tendrán una diversidad microbiana menor que los nacidos a término (5). Por otro lado, se observa que en los niños nacidos con un periodo de gestación más largo de lo normal hay una mayor prevalencia de bacterias gramnegativas, mientras que los nacidos a término tienen más cantidad de Firmicutes *grampositivos* (7).

Tras el parto, la exposición a los microbios continúa. El niño adquiere microbios presentes en la piel materna a través de las caricias, los besos y la succión. Pero también se encuentran presentes los microbios del ambiente (4).

Como es lógico, dependiendo del lugar en el que se produzca el nacimiento, la exposición a los microorganismos ambientales es distinta. Por ejemplo, se sabe que los niños nacidos en países en vías de desarrollo tienen una exposición ambiental mayor que los que nacen en países industrializados, donde suele haber mayores medidas de higiene para evitar la contaminación con patógenos. Esto deriva en que los niños nacidos en países industrializados tienen un desarrollo más lento que los de otros países e incompleto, ya que no tienen la misma cantidad de bacterias (4),

Otra vía de contacto que tienen los recién nacidos, y una de las más importantes, es la alimentación. Esta exposición comienza con la lactancia, y continúa con la introducción de fórmulas de continuación y alimentos sólidos (4, 6).

Según el tipo de lactancia, se pueden observar diferencias en el desarrollo de la microbiota:

- Alimentación con leche materna: tras estudiar la leche materna, se ha descubierto que tiene 10^9 bacterias/l / L, las cuales se originan en los conductos galactóforos, en el pezón y en la piel de alrededor. Entre los grupos que se encuentran en la leche materna destacan: *Streptococos*, *Corinebacterias*, *Estafilococos*, *Micrococos*, *Propionibacterias*, *Lactobacilos* y *Bifidobacterias*.
- Alimentación con leche de fórmula: mientras que en la leche materna los microorganismos presentes proceden del organismo materno, en la leche de fórmula los microorganismos que se pueden encontrar son aquellos que crecen en polvo seco, en el agua y en el equipo utilizado para preparar los biberones (4).

Por todo esto, dependiendo de la alimentación la microbiota del recién nacido tendrá distintos grupos de bacterias y con un crecimiento diferente (4). Por lo general, los niños alimentados con leche materna tienen una población más uniforme y estable que aquellos que son alimentados con leche de fórmula (5).

Además, la lactancia artificial puede conllevar que la función de barrera de la microbiota no se desarrolle adecuadamente y que el sistema inmunológico del niño necesite más tiempo para madurar, mientras que la lactancia materna crea un ambiente en el intestino que dificulta la aparición de virus y bacterias enteropatógenas. (6).

Mientras que en las personas adultas las comunidades microbianas son estables y por tanto los microbios introducidos con la alimentación no colonizan en gran medida, se

ha visto que los recién nacidos, los cuales tienen una microbiota en desarrollo, tienen una colonización mayor por parte de las bacterias ingeridas con la leche. La colonización de los microbios está determinada por varios factores, que pueden ser externos o internos. Dependiendo de cuál sea el factor, se puede favorecer la colonización o por el contrario se puede entorpecer (4).

Como resumen del proceso, se puede decir que la etapa pediátrica, que comprende desde el nacimiento hasta los 18 años, tiene muchos cambios funcionales que intervienen en el desarrollo de la microbiota. En los recién nacidos intervienen los factores ya mencionados (tipo de parto, tipo de alimentación, relación materno-filial) y provocan que la microbiota empiece a colonizar el intestino y afectan a su modulación. En edades más avanzadas, con la ingesta de alimentos la microbiota se va asemejando paulatinamente a la microbiota adulta. Por último, en la niñez y adolescencia, los múltiples cambios afectan, aunque en menor medida, a la formación de la microbiota. Entre estos cambios se encuentra el desarrollo hormonal y sexual, los cambios en el comportamiento y en el entorno social, así como cambios que se producen en la dieta y el estilo de vida (5).

Composición de la microbiota intestinal

El establecimiento de los distintos microbios depende de la fase de desarrollo en la que se encuentre. Así, no todas las poblaciones van a colonizar el tracto digestivo en un determinado momento (4). Además, cada persona tiene una microbiota distinta que depende de diversos factores, como el genético (6).

Poco tiempo después del parto, el proceso de sucesión bacteriana se caracteriza por la presencia de *Coliformes* y *Streptococos*. Conforme va transcurriendo el tiempo, van apareciendo *Lactobacilos*, *Clostridios* y *Anaerobios*. Pero, este orden de establecimiento no siempre será el mismo, ya que como ya he mencionado anteriormente, el proceso de sucesión está influido por distintos factores (4, 6).

En un estudio, se divide el desarrollo de la microbiota de los recién nacidos en cuatro fases:

1. La primera fase se desarrolla en la primera semana de vida e indica la adquisición inicial.
2. La segunda fase va desde la primera semana hasta terminar la lactancia exclusiva.
3. La tercera fase se inicia con la suplementación y el cese de la lactancia.

4. La cuarta fase comienza después del destete y en ella se observan patrones de microbiota similares a los de personas adultas (4).

Los organismos más comunes tras el parto se localizan en el tracto digestivo superior y son los *Streptococos* y *E. coli*. Estos microorganismos una vez establecidos crean un ambiente favorable para la colonización de *Clostridium*, *Bacteroides* y *Bifidobacterium*. Esta secuencia se produce entre el 4º y 7º día de vida. En el momento en el que se introducen fórmulas de continuación para suplementar la lactancia materna, la microbiota de estos bebés se empieza a asemejar a la de los bebés alimentados con leche de fórmula. Mientras que los bebés que tienen lactancia materna tienen una mayor colonización de *Lactobacilos* y *Bifidobacterias*, los bebés alimentados con fórmula se caracterizan porque las *Bifidobacterias* no son abundantes y tiene más cantidad de *Bacteroides*, *E. coli*, *Clostridios* y *Estafilococos*. (4, 6).

En cuanto al análisis de las heces, se puede ver que las especies encontradas en las heces de los lactantes se encuentran también en la de los adultos. Entre los grupos encontrados en los lactantes están *Propionibacterias*, *Bacilos*, *Veillonella*, *Eubacterias*, levaduras y *Fusobacterias* (4).

Una vez empezada la alimentación sólida y terminada la fase de lactancia, la microbiota de los bebés se vuelve similar a pesar de haber tenido distinto tipo de lactancia. En esta etapa de la vida aumentan gradualmente los cocos *Grampositivos* y los *bacteroides*. Pero no es hasta el segundo año de vida, cuando la microbiota de los niños es similar a la de los adultos (4).

En cuanto a la sucesión, se pueden ver las siguientes diferencias entre los niños alimentados con leche materna y los alimentados con lactancia artificial:

- En los primeros días, aparecen *Enterobacterias* y *Streptococos* indistintamente del tipo de lactancia. En el cuarto día empiezan a aparecer los *Bacteroides* y las *Bifidobacterias*, alcanzando su valor máximo entre el 5º y el 6º día. Se observó que en los bebés amamantados tardaron un día más en colonizar, pero que, a su vez, tenían una mayor variabilidad de especies.
- Posteriormente, se pueden observar diferencias entre las *Bifidobacterias*, las cuales son más numerosas en los amamantados, mientras que los *Clostridios* lo son en los alimentados con leche de fórmula. Éstos últimos también presentan una mayor proporción de *Enterobacterias* y de *Bacteroides*, entre los que destacan *B. distasonis*, *B. vulgatus* y *B. fragilis* (4).

Factores que intervienen en el proceso de sucesión microbiana

Los factores que intervienen pueden ser de dos tipos:

- Factores externos. Son aquellos que no dependen del recién nacido aunque le afecte. Destacan el ambiente en el que se encuentre (según el sitio tendrá una carga distinta de microorganismos), la microbiota materna y la alimentación proporcionada.
- Factores internos. Son aquellos que surgen del mismo recién nacido. Se puede distinguir la microbiota autóctona, la fisiología del niño y los nutrientes endógenos. Aunque también intervienen de forma significativa los cambios de pH, la temperatura ambiental, la interacción microbiana, las secreciones del organismo, los movimientos peristálticos y los tratamientos farmacéuticos (4).

La microbiota se ve alterada en gran medida por los cambios que se introducen en la alimentación. Un ejemplo es la aparición de anaerobios en el momento de introducir alimentos sólidos y fórmulas de continuación para complementar la lactancia. En el caso de la lactancia materna, se ha comprobado que la leche humana contiene antimicrobianos y factores de crecimiento, por lo que interviene en el desarrollo de la microbiota y favorece su maduración. Además, los efectos de esta alimentación son más duraderos que los efectos que tiene la lactancia artificial (4).

Por otro lado, el tratamiento con antibióticos también afectan de manera sustancial a la microbiota. Esto se debe a que los fármacos pueden tener efectos específicos sobre una especie de la microbiota, en vez de tener un efecto general. Estas alteraciones que provoca en unas especies tienen consecuencias en el tiempo, ya que las poblaciones nuevas crecen influenciadas por aquellas que han sobrevivido. Por tanto, la composición microbiana ha cambiado con respecto a la población existente antes del tratamiento. Otro inconveniente de esta terapia es que sus efectos pueden persistir debido a que cada especie tiene una sensibilidad determinada (4).

Composición y funciones de la microbiota intestinal

La mucosa gastrointestinal se caracteriza por poseer una superficie amplia, en la que se incluyen estructuras con distintas funciones, como es el reconocimiento de las sustancias que pasan por el tubo digestivo. Esta morfología permite al individuo nutrirse a partir de los alimentos ingeridos y defenderse de patógenos. Pero, para que estos procesos de nutrición y defensa puedan llevarse a cabo con éxito es necesario que el intestino posea una microbiota variada y estable. La microbiota intestinal se

caracteriza por ser bacterias adaptadas a vivir en la luz del intestino o en la superficie de las mucosas y posee una gran diversidad y una dinámica a lo largo del intestino (8).

Según el corte del tracto gastrointestinal que se estudie, se encuentra una microbiota con características específicas. Así, la composición que tiene el intestino delgado difiere de la del intestino grueso. La concentración microbiana aumenta a medida que se avanza desde el estómago hacia el intestino grueso. Debido al pH bajo que posee, y al paso rápido de los alimentos, tanto el estómago como la primera sección del intestino delgado tienen un menor número de bacterias. Se estima que contienen entre 10^3 y 10^5 bacterias / g o ml de contenido. En esta sección, la mayoría de los microorganismos presentes son destruidos por las secreciones biliares, pancreáticas y ácidas producidas durante la digestión y el rápido tránsito que se produce en esta zona impide una colonización estable (2, 4, 8).

En la primera sección del intestino delgado (duodeno y yeyuno) se observa predominantemente microorganismos con resistencia al ácido, como son los lactobacilos y los estreptococos. Por otro lado, en la sección distal (íleon) la microbiota es más variada y se encuentra un mayor número de microorganismos. Se estima que en yeyuno hay 10^4 bacterias / g o ml de contenido mientras que en íleon la cantidad aumenta a 10^7 . En esta zona se produce una transición entre la microbiota presente en el intestino delgado y la presente en el intestino grueso, y abundan los aerobios Gram negativos y algunos anaerobios obligados. Una vez en el intestino grueso, hay una mayor presencia de anaerobios, que constituyen el 99,9% de las bacterias (2, 4, 8).

El intestino grueso se caracteriza por tener un tránsito más lento, lo que favorece la aparición de un gran número de bacterias. Esto se debe en parte porque al permanecer más tiempo el contenido que llega del intestino delgado se favorece la proliferación de sustratos derivados del conjunto de alimentos y de las secreciones corporales que se producen en la digestión. Entre estos sustratos se encuentran los ácidos grasos de cadena corta. Por todo ello, es en este tramo donde se produce una mayor colonización, y se estima que contiene entre 10^{10} y 10^{11} microorganismos / g o ml de contenido, y aproximadamente unos 500 géneros de bacterias. (2, 4, 6).

Además de bacterias, en el colon se encuentran hongos (levaduras), arqueas y protozoos. En esta zona se produce la denominada homeostasis intestinal, donde la gran variedad de microorganismos que hay impide que se produzcan cambios como respuesta a agentes externos. Entre los organismos más abundantes están los

Firmicutes, los *Bacteroides* y las *Actinobacterias*. En esta zona conviven microorganismos autóctonos y microorganismos adquiridos (6).

Las diferencias en la microbiota intestinal no se producen solo a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, sino que también aparecen en una misma sección. Esto ocurre porque en cada tramo hay diferenciadas cuatro zonas, que son la luz intestinal, la capa de moco que recubre el epitelio, la capa de moco que recubre las criptas intestinales y la superficie de las células epiteliales de la mucosa (4).

En cuanto a la microbiota fecal, los géneros predominantes encontrados son *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Fusobacterium* y diversos cocos grampositivos anaeróbicos (8).

El poseer una gran biodiversidad de especies en el tracto gastrointestinal aporta beneficios para la salud, como son el favorecimiento del desarrollo de las paredes gastrointestinales, el poseer un buen metabolismo o el tener un sistema inmune maduro (8).

Función de la microbiota intestinal

Se han descrito tres funciones principales de la microbiota: función de nutrición y metabolismo, función de protección y función trófica:

1. Función metabólica: Durante el proceso de digestión, se producen en el intestino diversas enzimas y rutas metabólicas distintas a las utilizadas por el organismo que son procedentes de la gran variedad de bacterias que se encuentran en la zona. Gracias a esto, la microbiota metaboliza los restos de alimentos que no son digeribles, además del moco endógeno (8).

La microbiota posee dos funciones características en este ámbito, la fermentación de los hidratos de carbono de la dieta no digeribles (poli y oligosacáridos) y del moco endógeno y el aporte al organismo de nutrientes esenciales como vitaminas y aminoácidos (6).

Con la fermentación de los carbohidratos procedentes de la fibra vegetal y de los oligosacáridos, la microbiota consigue ahorrar energía, proceso que constituye la función metabólica principal. En el proceso de fermentación, se producen los H_2O_2 , CO_2 y los siguientes ácidos grasos de cadena corta: acetato, butirato y propionato, los cuales son la fuente de energía principal de miocitos, enterocitos y hepatocitos, respectivamente. Además de ser fuente de energía, estos ácidos inhiben el crecimiento de patógenos. Este proceso, es

producido mayormente por los *Firmicutes*, sobre todo los *Clostridium* y los *Bifidobacterium* (2, 6).

La microbiota también interviene en la producción de vitaminas como la K, la B₁₂, la biotina o el ácido fólico; y en la síntesis de aminoácidos partiendo de amoníaco y urea (8).

Las funciones metabólicas se producen en distintas zonas:

- Ciego y colon derecho: aquí se fermentan los hidratos de carbono no digeribles. Gracias a este proceso se obtiene energía y se favorece la absorción de Ca, Mg y Fe en el ciego.
- Colon distal: aquí se produce el metabolismo de las proteínas y de los péptidos, proceso que también produce ácidos grasos de cadena corta y sustancias tóxicas, como amoníaco, aminas, fenoles, tioles e indoles (8).

Gracias a las funciones metabólicas, la microbiota interviene en:

- La proliferación y diferenciación de las células epiteliales.
- Las funciones de las microvellosidades.
- La motilidad y absorción de agua.
- La regulación hepática de lípidos y azúcares (2).

2. Funciones de protección: entre las funciones de protección, la microbiota impide la colonización del intestino por parte de bacterias patógenas, así como la proliferación de los microorganismos oportunistas que se encuentran en el intestino. Para poder conseguirlo, segrega sustancias antimicrobianas y compiten con otras bacterias por los nutrientes o el espacio. A esta capacidad se le denomina efecto barrera (2, 6, 8).

El epitelio intestinal consigue proteger al organismo por medio de dos barreras:

- Barrera física: está formada por la capa de moco epitelial, la cual forma una película gelatinosa en la superficie epitelio. Esta capa está formada por las glicoproteínas mucinosas.
- Barrera secretora: el epitelio segrega IgA y péptidos y proteínas antimicrobianas que impiden el contacto entre patógenos y el epitelio (2).

La actuación del epitelio es eficaz a pesar de esta regenerándose constantemente cada 3 o 5 días. Esa eficacia está determinada por su permeabilidad selectiva, una característica que impide la entrada de los patógenos al organismo pero que a su vez favorece la entrada de nutrientes,

electrolitos y agua hacia el torrente sanguíneo. Esto lo consigue gracias a las uniones estrechas, unas estructuras cuya función viene determinada por estímulos externos (2).

3. Funciones tróficas: la microbiota presente en el epitelio intestinal intervienen en su desarrollo, de tal manera que los microorganismos influyen en la proliferación y diferenciación de las células epiteliales. Pero, además de favorecer al epitelio, los microorganismos también intervienen en el desarrollo del sistema inmunitario (8).

Relación entre el sistema inmune y la microbiota: interacción y reconocimiento de los microbios comensales

La microbiota tiene un papel fundamental en la salud de las personas, ya que actúa como barrera para patógenos e impide el crecimiento de estos microorganismos con su dinámica. Esto lo consigue mediante las funciones metabólicas anteriormente mencionadas y estimulando el sistema inmune. La estimulación del sistema inmune comienza en la edad pediátrica, y gracias a la microbiota el sistema inmune puede madurar y desarrollarse correctamente (5).

El tracto gastrointestinal es una zona muy importante donde se realiza el contacto con el medio externo. El organismo debe diferenciar entre patógenos y microorganismos comensales, ya que para los primeros se desarrollaran sistemas de defensas mientras que para los segundos debe tolerar su existencia (8).

Para que la microbiota no sea identificada como patógenos, y por tanto tenga una relación de simbiosis con el huésped, es necesario que el sistema inmune se desarrolle en la vida perinatal a la vez que se desarrolle la microbiota. Gracias a este desarrollo simultáneo, el sistema inmune puede identificar a los agentes patógenos y evitar su proliferación mientras que identifica a la microbiota como beneficiosa y por tanto permite su estancia en el organismo (5).

La mayoría de las células del sistema inmune, entorno al 80%, se localizan alrededor del tubo digestivo. Además, en la mucosa gastrointestinal se encuentra la producción de inmunoglobulinas más importante del organismo (6).

Las respuestas inmunes, tanto a nivel local como a nivel sistémico deben adaptarse al ambiente microbiano, para lo que es necesario que se produzcan múltiples interacciones entre la microbiota, el epitelio y los tejidos linfoides (8).

La célula epitelial desarrolla un papel importante en la actuación del sistema inmune. Se encarga de mandar señales a las células del sistema inmune tras reconocer a los patógenos, función que puede realizar al encontrarse en primera línea de contacto con las moléculas extrañas, ya que se encuentra entre la capa de microbiota y el tejido linfoide. Según el reconocimiento de patógenos realizado, la defensa se activará a través de receptores innatos. Estos receptores detectan componentes estructurales de bacterias o virus que no se encuentran en células eucariotas (5, 8).

Todas las bacterias poseen en su superficie polisacáridos y proteínas, las cuales actúan como antígenos que estimulan la inmunidad innata y adaptativa. Esto hace que la existencia de un contacto continuo entre la microbiota y el sistema inmune induce a la maduración de éste en las primeras etapas de la vida (6).

Los sensores encargados de detectar patógenos se encuentran en dos zonas, en el medio extracelular, los llamados Toll-like-receptors (TLR) de membrana, y en el medio intracelular, los cuales son proteínas tipo NOD que se encuentran en el citosol (8).

Al activarse estos sensores, se generan señales que promueven la expresión de los genes responsables de la síntesis de proteínas proinflamatorias, como las citoquinas y enzimas inducibles, las cuales pueden generar mediadores inflamatorios (8).

Así, mientras que las células epiteliales emiten las señales que activan y atraen a los leucocitos, aumentando el flujo sanguíneo y la permeabilidad capilar, los enterocitos participan en la inmunidad adquirida, actuando como células presentadoras de antígenos (8).

La función inmune se estimula tanto local como sistémicamente gracias a la interacción con la microbiota. En una invasión patógena o en una infección, para que el sistema inmune pueda reaccionar es de vital importancia la relación existente entre la microbiota, la mucosa intestinal y el tejido linfoide asociado al intestino (GALT) (2).

El GALT se divide en dos compartimentos:

- El GALT organizado, que está formado por las placas de Peyer, los ganglios linfáticos mesentéricos y los folículos linfoides aislados, e induce la respuesta inmunitaria intestinal.
- El GALT difuso, que está formado por linfocitos intraepiteliales y linfocitos de la lámina propia, y realiza la respuesta inmunitaria (9).

Tanto los linfocitos intraepiteliales como los linfocitos de la lámina propia están influenciados por las bacterias comensales del intestino. La microbiota es importante en cuanto a la inducción y al mantenimiento de la tolerancia oral frente a antígenos de la dieta. Esto lo consigue potenciando la inducción de IgA por los linfocitos de la lámina propia. Además, la microbiota promueve la expansión y adquisición de la actividad citotóxica de los linfocitos del epitelio intestinal (9).

Por otro lado, los microorganismos comensales también interactúan con células presentadoras de antígenos del epitelio y de la lámina propia, lo que causa una interacción diferente en los linfocitos Th induciendo la activación de las células reguladoras y por tanto induciendo tolerancia a estos microorganismos (9).

En ausencia de enfermedad, la microbiota induce una tolerancia inmunológica, pero cuando aparecen microorganismos patógenos, se produce una reacción inflamatoria agresiva. Para distinguir a los microorganismos patógenos de los inocuos, el sistema inmune posee mecanismos de reconocimiento. Estos procesos aparecen en las primeras etapas de la vida con la exposición a los microorganismos (2).

Mecanismo de defensa ante patógenos

Cuando los mecanismos inespecíficos, que son la barrera epitelial, la secreción de agua y sustancias antimicrobianas y la motilidad intestinal, fallan en el impedimento del paso de los antígenos y microorganismos desde la luz intestinal hasta el medio interno, se hace necesario el sistema inmunitario, que permite la respuesta rápida y coordinada (10).

El sistema inmunitario innato lleva a cabo la primera respuesta inmunitaria, la cual es inespecífica. Este sistema está formado por las células epiteliales, las dendríticas, los macrófagos y las células natural killer (NK). Estas células reconocen patrones asociados con patógenos, entre los que se encuentran los receptores de reconocimiento de patrones tipo Toll y NOD. Las células dendríticas internalizan en fagosomas a los patógenos y los procesan, para determinar el desarrollo de las respuestas inmunitarias celulares y humorales por parte del sistema inmunitario adaptativo. El sistema inmunitario innato se activa en función de las citoquinas que se encuentran en el ambiente, y está formado por distintas subpoblaciones celulares (10).

El sistema inmunitario adaptativo está formado por los linfocitos T y B y se caracteriza por inducir una respuesta específica y de memoria ante ciertos antígenos. En condiciones normales, la microbiota se mantiene en equilibrio por mecanismos que consisten en producir varios IgAs, los cuales se seleccionan en centros germinales por

antígenos y células T. Para controlar el sobrecrecimiento bacteriano, o su expansión hacia tejidos más allá del epitelio, las células B IgA⁺ se diferencian a células plasmáticas, consiguiendo así producir IgA en gran cantidad. Estos IgA, al entrar en la luz del intestino, recubren a las bacterias, consiguiendo así mantener un control sobre ellas. A lo largo de la lámina propia y de los folículos linfoides del intestino se encuentran las células T CD4⁺ o Th, y poseen propiedades proinflamatorias. Pero estas propiedades son contrarrestadas por las células T reguladoras. Con esto se consigue que la inflamación fisiológica sea controlada. Según la señal que recibe, el sistema inmunitario adaptativo desarrollara una respuesta específica. Esto ocurre gracias a los linfocitos, que se clasifican según su perfil de citosinas resultante, dividiéndose en Th1, Th2, Th17, Th25 y/o Treg (10).

En condiciones normales, la microbiota intestinal es inocua. Pero en algunas ocasiones pueden provocar infecciones endógenas. Esto ocurre por ejemplo, cuando hay un sobrecrecimiento o cuando se introducen en el medio interno. Como ejemplo, podemos citar el Género *Bacteroides*, que abunda en el colon. Las bacterias suelen tener una relación con el organismo beneficiosa, pero si estas bacterias se introducen en la cavidad abdominal, puede causar peritonitis (6).

Por otro lado, como resultado del metabolismo de los nutrientes ejercido por las bacterias intestinales se producen sustancias tóxicas, como las nitrosaminas o carcinógenos, los cuales pueden transformar en tumores a las células intestinales. Por este motivo, es importante mantener un buen ritmo de deposiciones, para evitar que las heces estén en contacto con el organismo mucho tiempo y así evitar interacciones de estas sustancias nocivas con la mucosa del colon (6).

Cuando se produce una disbiosis por alteraciones de la dieta, los patógenos no son destruidos por el sistema inmune. Por tanto, el mantener una microbiota adecuada en los primeros años de vida es garantía de obtener un crecimiento saludable y de evitar enfermedades. Para poder conseguirlo, el cuidado nutricional de niños y jóvenes es clave. La disbiosis puede ocasionar una gran variedad de enfermedades a lo largo de la infancia, como la obesidad, alergias, trastornos metabólicos, problemas de comportamiento, diabetes tipo 2, trastornos inflamatorios, enterocolitis o enterocolitis necrotizante (5).

En países occidentales, el aumento de trastornos gastrointestinales ha llevado a plantear la hipótesis de la higiene. Ésta se caracteriza porque al aumentar las condiciones de higiene en la época de la infancia para evitar contagiarse de infecciones y microorganismos, se produce una alteración en la respuesta inmune

provocando trastornos. Los trastornos gastrointestinales y las infecciones aparecen con mayor facilidad en las personas que recurren a terapias con antibióticos inadecuadamente, al uso de vacunas y a la alimentación con leche de fórmula. Esto es debido a que se induce una alteración en la microbiota (2).

Efectos de los antibióticos sobre la microbiota

La estabilidad que caracteriza a la microbiota puede verse afectada por ciertas alteraciones externas. Estas alteraciones tienen varias causas, siendo el uso de antibióticos una muy importante. El uso de estos fármacos afectan severamente a la microbiota, y se ha comprobado que hay un aumento de patógenos resistentes a antibióticos cuando estos son usados en exceso (11).

Aunque las bacterias afectadas por este tratamiento pueden variar en función de la persona, los antibióticos provocan la desaparición de algunas bacterias, las cuales tardan meses en reaparecer en el organismo. Como consecuencia general, a largo plazo se produce una disminución de la diversidad de la microbiota (11).

La microbiota intestinal, a pesar de restablecerse, cambia de forma después de estos tratamientos. Se caracteriza porque la colonización tiene una pequeña resistencia que permite a microorganismos extraños superar a los comensales causando cambios permanentes en la estructura de la microbiota. Estos cambios pueden producir enfermedad (11).

Variación de la estructura de la microbiota intestinal durante el tratamiento con antibióticos

Los antibióticos afectan de forma severa a la microbiota intestinal, ya que solo sobreviven algunos microorganismos, y los que lo hace es porque tienen una determinada genética. Como consecuencia de la alteración de la microbiota, sus funciones también se afectarán. Por este motivo la fisiología del individuo tratado con antibióticos va a estar cambiada. Como ya se ha explicado anteriormente, en la microbiota se pueden observar diferencias interindividuales. Esto hace que la respuesta a los tratamientos con antibióticos sea distinta en cada persona. Según la microbiota presente en el inicio del tratamiento, los cambios que se producirán serán distintos. Así, dependiendo de los organismos presentes puede haber una mayor resistencia a las alteraciones con unos que con otros, lo que afecta al efecto de los antibióticos sobre el organismo (12).

Además del tipo de microorganismo presente, la microbiota se ve afectada en función del antibiótico utilizado. Por tanto, en función del efecto antimicrobiano que tenga (si es bactericida o bacteriostático) y del modo de acción del antibiótico utilizado, se producirán determinados cambios. Por ejemplo, la clindamicina, que es un inhibidor de la síntesis de proteínas y es de naturaleza bacteriostática, causó una mayor alteración que los otros fármacos, de naturaleza bactericida. Esto provoca que la microbiota tenga una estructura diferente. En cuanto a la funcionalidad de la microbiota, el efecto antimicrobiano del fármaco interviene en mayor medida que el modo de acción (12).

Efecto de los antibióticos en la función metabólica de la microbiota

El cambio en la composición de la microbiota se traduce en un cambio funcional de la misma. Estos cambios dependen del tipo de bacterias que sobrevivan al tratamiento. Por ejemplo, durante la aplicación de antibióticos bacteriostáticos sobreviven las bacterias Gram-negativas, observándose un aumento de las bacterias pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae*. Como consecuencia, se producirá una mayor síntesis de lipopolisacáridos, lo que influye en la absorción de nutrientes y en la resistencia a antibióticos. Además, también hay un aumento del catabolismo de los ácidos grasos y los fosfolípidos, mecanismo que se produce por medio de la beta-oxidación y sirve para producir acetil-CoA. En el caso de utilizar antibióticos bactericidas, sobrevivirán las bacterias Gram-positivas, como las pertenecientes a las familias *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae*, Esto causa una mayor formación de endosporas (12).

Cambios en el resistoma

El resistoma es el conjunto de genes que poseen las bacterias y contribuyen a su resistencia. Por lo tanto, también interviene en la resistencia de la microbiota a los antibióticos.

Hay varios tipos de antibióticos que poseen propiedades específicas, como el espectro o el modo de acción. Si las bacterias de la microbiota transmiten sus genes de resistencia a algún patógeno, puede transmitirles resistencia a estos fármacos. Esto tiene como consecuencia que el tratamiento de la infección se dificulte. Las bacterias que resisten al tratamiento con antibióticos son las encargadas de formar el resistoma resultante en el intestino humano. Y según el tipo de antibiótico administrado, las bacterias resultantes serán distintas y por tanto el resistoma variará (12).

Enfermedad y disbiosis intestinal: Cambios de la microbiota en enfermos críticos

La disbiosis se produce cuando la microbiota de una zona determinada presenta una alteración, la cual puede ser cuantitativa (un menor número de bacterias o un cambio en la proporción de las distintas especies) o cualitativa (aparecen especies nuevas o disminuye la biodiversidad de la microbiota). La disbiosis puede tener dos orígenes:

- Nunca se llega a establecer una microbiota saludable. Esto está causado por el tipo de nacimiento (el parto por cesárea condiciona el establecimiento de la microbiota), la lactancia artificial, el estrés perinatal que altera la fisiología, los tratamientos microbianos en el recién nacido o la falta de exposición al niño como consecuencia de una higiene excesiva.
- Se establece una microbiota saludable, la cual se ve alterada. Entre las causas se encuentran los tratamientos con antibióticos, la ingesta excesiva de alcohol, dietas inadecuadas....

Al estar alterada la microbiota no aportará tantos beneficios a la salud como hace en situaciones de normalidad, por lo que pueden aparecer enfermedades (13).

Dado que el organismo está colonizado por una gran cantidad de virus, eucariotas y bacterias, algunas enfermedades no son debidas a la presencia de un microorganismo, sino que son resultados de disbiosis (11).

Al contener la mucosa una gran cantidad de terminaciones nerviosas, en situaciones de estrés se produce una gran liberación de noradrenalina a la luz intestinal. Como consecuencia, la microbiota se ve reducida favoreciendo el establecimiento de microorganismos patógenos. En pacientes críticos que han estado cortos periodos de tiempo en unidades de cuidados intensivos se observa una pérdida total de la microbiota intestinal, hecho que puede relacionarse con la aparición de fallos orgánicos, sepsis y translocación bacteriana (2).

Las alteraciones en la mucosa intestinal pueden provocar translocaciones bacterianas. Cuando esto ocurre en cantidades pequeñas, ayuda al sistema inmunitario a madurar. Pero cuando la translocación se produce a grandes niveles, la situación es grave. Los microorganismos de la microbiota, que por lo general son pertenecientes al género aerobio y fenotipo Gram-negativo, cruzan la barrera epitelial y gracias a los conductos linfáticos llegan a distintas zonas. Como consecuencia, estos microorganismos pueden infectar a los ganglios linfáticos mesentéricos, al hígado y al bazo, y al extenderse por todo el organismo pueden ocasionar septicemia, shock o fallo multiorgánico. La

translocación grave ocurre en distintas situaciones, como isquemias y obstrucciones intestinales, insuficiencia hepática aguda, cirrosis, pancreatitis grave, hemorragias aguda, traumatismos o quemaduras; y se produce como consecuencia de una proliferación bacteriana en el intestino delgado, de alteraciones en el sistema inmune del huésped, o por un aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal (8).

La microbiota como factor desencadenante de diferentes patologías

Las alteraciones de la microbiota se relacionan con varios procesos patológicos. Por ejemplo, las diarreas agudas están provocadas por las toxinas producidas por patógenos, los cuales proliferan en el intestino. Otro ejemplo son las diarreas provocadas por el uso de antibióticos. Estas son producidas por las alteraciones que aparecen en la microbiota tras el uso de estos fármacos, lo que favorece la proliferación de patógenos como *Clostridium difficile*, el cual produce toxinas que provoca colitis pseudomembranosa. Otra patología que está relacionada con las bacterias es el síndrome del intestino irritable. Los síntomas con los que cursa la enfermedad son distensión abdominal y flatulencia, los cuales son debidos a la fermentación que producen las bacterias en el colon. En cuanto a la encefalopatía hepática, las bacterias intervienen en la enfermedad al producir el proceso de putrefacción de las proteínas en la luz intestinal. En el cáncer de colon intervienen varios factores. Así, una dieta rica en carnes rojas y procesadas y en grasas constituye un mayor riesgo que una dieta rica en fruta y verdura, cereales integrales, pescado y calcio. Estos factores dietéticos, junto a otros genéticos, se relacionan con los procesos que se producen en el colon. Estos procesos son las actividades que desempeñan la microbiota, las cuales producen sustancias que desempeñan un papel en el inicio de la enfermedad. Por tanto, la influencia de los tipos de dieta en el inicio de la enfermedad está determinada por la actividad metabólica de la microbiota. En la enfermedad inflamatoria intestinal, tanto en la colitis ulcerosa como en la enfermedad de Crohn, la microbiota desempeña un papel fundamental, ya que se produce una activación del sistema inmunitario contra la microbiota intestinal. Esto desemboca en mecanismos inflamatorios que dañan al intestino. Como característica de esta enfermedad, se puede apreciar un aumento de IgG contra comensales y la presencia de linfocitos T hiperreactivos contra la microbiota intestinal. Esto deriva en una supresión de la tolerancia oral. En la patogenia del sistema inmune, intervienen varios factores, entre los que se encuentran susceptibilidad genética, desequilibrios microbianos o defectos en la mucosa. Tanto en pacientes con la enfermedad de Crohn

como los que padecen colitis ulcerosa la microbiota que poseen es distinta de la microbiota de personas sanas (8).

Síndrome del intestino irritable

El síndrome de intestino irritable es una enfermedad que se caracteriza por tener alteraciones en la funcionalidad del aparato digestivo de forma crónica. Sus síntomas son dolor y distensión abdominal, acompañado de cambios en el ritmo gastrointestinal.

Se ha comprobado que la microbiota presente tanto en el intestino como en las heces de personas sanas es diferente de la encontrada en pacientes que padecen el Síndrome del Intestino Irritable (SII). Estas diferencias son tanto a nivel estructural, como a nivel taxonómico y de diversidad bacteriana. Es más, se ha observado que en pacientes con SII hay una mayor cantidad de bacterias pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae*, mientras que hay unos niveles menores de bacterias pertenecientes a la especie *Faecalibacterium prausnitzii* que las personas sanas. Por tanto, se cree que existe un desequilibrio de bacterias intestinales ventajosas y potencialmente dañinas. Además, los pacientes con SII tienen una menor biodiversidad en su mucosa que las personas sanas, y hay una relación inversa entre el número de bacterias de la mucosa y el número de deposiciones. En varios estudios se ha comprobado que en algunos pacientes la SII está precedida por un episodio de gastroenteritis. Esto está relacionado con varios factores, como edad temprana, trastornos psicológicos como ansiedad o depresión, y el origen de la enfermedad gastrointestinal (por ejemplo, si hay fiebre durante la infección el proceso será más grave). Todo esto indica que la microbiota participa en la fisiopatología de la SII (14).

Relación entre la microbiota y la sintomatología

Gracias a su intervención en los niveles de citoquinas y en la actividad del receptor tipo Toll, la microbiota intestinal contribuye a la inflamación de bajo grado y a las activaciones del sistema inmune producidas en el SII. Los antígenos bacterianos pueden ser unos de los factores desencadenantes de la activación inmune. Además, la hipersensibilidad visceral con la que cursa la enfermedad también puede estar relacionada con la microbiota intestinal. Por otro lado, la microbiota también interviene en la motilidad, ya que alteraciones en la microbiota cursan con cambios en la función motora, las cuales son claves en la sintomatología del SII. Además, algunos componentes microbianos como los lipopolisacáridos interactúan con receptores tipo toll y afectan a la función contráctil de las células musculares lisas del colon (14).

Tratamientos del SII

Entre los tratamientos utilizados en el SII, algunos de ellos afectan a la microbiota intestinal. Estos tratamientos son el trasplante de microbiota fecal, el uso de probióticos y el uso de antibióticos no sistémicos (14).

Trasplante de microbiota fecal

El trasplante de microbiota fecal se deriva de donantes sanos, los cuales no deben tener factores de riesgo para enfermedades transmisibles o para problemas en la composición celular, como el uso de antibióticos. Las deposiciones del donante se someten a dilución con una solución salina normal, se homogenizan con una licuadora para lograr una suspensión líquida, y se filtran para facilitar la administración. En cuanto a la administración, hay varias vías: puede ser por sonda naso-duodenal, por colonoscopia, o por enemas (16).

Al saber que este tratamiento consigue una respuesta favorable en pacientes con SII, se demuestra que la microbiota intestinal tiene un papel en la patogénesis de la enfermedad. Aunque esta técnica es de interés, y se han comprobado que tiene efectos positivos sobre la enfermedad, aún no existen evidencias fiables en su eficacia (14).

Probióticos, prebióticos y simbióticos

Los probióticos son microorganismos vivos que producen efectos beneficiosos para la salud si son ingeridos en cantidades adecuadas. Los probióticos actúan tanto a nivel de composición de la microbiota, como a nivel de funcionalidad. Los prebióticos, en cambio, son partes de la comida que no se digieren y que promueven el crecimiento y desarrollo de un determinado número de especies microbianas. Los hidratos de carbono no digeribles son los prebióticos por excelencia, ya que llegan intactos al colon y es aquí donde las bacterias los fermentan gracias a las enzimas que segregan, consiguiendo así la energía para proliferar. El efecto de los prebióticos favorece la proliferación de lactobacilos y bifidobacterias (15).

Los probióticos más utilizados son los *Lactobacillus*, *Bifidobacterias* y *Saccharomyces*, sobre todo *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *B. longum*, *B. bifidum* y *S. cerevisiae boulardii*. Entre los prebióticos, destacan los oligosacáridos, los fructooligosacáridos y la inulina (2).

Actualmente se está investigando acerca de la eficacia de los probióticos en el tratamiento del SII, pero al haber una gran variedad de ellos y al tener la enfermedad varios síntomas, la eficacia no es igual. Así, no todas las cepas mejoran el dolor, la distensión y la flatulencia, y en cuanto a los efectos sobre la frecuencia, urgencia y

esfuerzo de las heces no son significativos. En cuanto a los prebióticos, estudios realizados demostraron que pacientes tratados con prebióticos tenían cambios cualitativos en la flora fecal, mejorando así la consistencia de las heces, la flatulencia y las evaluaciones subjetivas. Por último, el uso de simbióticos, que son preparaciones realizadas con prebióticos y probióticos, confirmó que alivia los síntomas, pero la eficacia total no ha sido demostrada (14).

Antibióticos no sistémicos

En varios estudios se ve como la aplicación de antibióticos no sistémicos aportan beneficios en cuanto a los síntomas de la EII, en especial la aplicación de rifaximina (14).

Enfermedad inflamatoria intestinal

Se trata de una enfermedad que cursa con varios síntomas y que tiene como característica principal la presencia de inflamación crónica en diferentes localizaciones del tubo digestivo. La EII alterna periodos de actividad con periodos de inactividad clínica, donde los brotes son de diferente intensidad. Se desconoce su etiología. Dentro del término de enfermedad inflamatoria intestinal se encuentran tres enfermedades: la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la colitis indeterminada. Estas tres enfermedades son distintas pero poseen características comunes. Tanto los síntomas de la enfermedad con la gravedad dependen de varios factores como la localización, el grado de inflamación, la extensión de la lesión, etc (20).

Enfermedad de Crohn

Se trata de una enfermedad que puede afectar a cualquier tramo de tubo digestivo, desde la boca hasta el ano. Las zonas que se afectan con más frecuencia son el íleon terminal y el ciego. El recto no se suele ver afectado, pero el 60% de los pacientes que tienen afectado el colon presenta enfermedades rectales asociadas, como la enfermedad fistulosa perianal. La enfermedad de Crohn es una enfermedad transmural, por lo que afecta a toda la pared intestinal desde la mucosa hasta la serosa. La afectación es discontinua, por lo que puede haber zonas normales entre varias zonas afectadas. Sus síntomas son muy heterogéneos (20).

Colitis ulcerosa

Es una enfermedad que afecta a la mucosa del colon de forma difusa y suele empezar por el recto para extenderse hasta el ciego. La extensión que puede adquirir es variable y la afectación es continua. Las lesiones más intensas se producen en el recto

y posteriormente se extienden a lo largo del colon. Como solo afecta a la mucosa no aparecen fístulas, estenosis ni engrosamientos transmurales. Los síntomas que puede provocar son rectorragia, diarrea, tenesmo, que es la sensación de querer defecar y no poder, urgencia por defecar derivada de una incontinencia rectal, dolor en hipogastrio y en fosa ilíaca izquierda, además de otros menos comunes como fiebre, malestar general y pérdida de peso (20).

Colitis indeterminada

Se trata de una enfermedad intestinal crónica que afecta solo al colon y que se diagnostica tras excluir la colitis infecciosa y colitis por otras causas. En el estudio endoscópico de las lesiones que produce no se distingue si pertenecen a la enfermedad de Crohn o a la colitis ulcerosa, mientras que en el estudio histológico se observa una desestructuración de las criptas e inflamación aguda y crónica (20).

Relación entre la microbiota y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

En varios estudios se ha observado que los pacientes que padecen la EII poseen alteraciones en la composición de la microbiota intestinal. Se han descrito alteraciones tanto en la composición, como en la localización y en el potencial pro inflamatorio de la microbiota intestinal durante el proceso de inflamación que se produce en la enfermedad. En un estudio se observó que estas alteraciones son suficientes para alterar el entorno del intestino y causar como consecuencia inflamación. Sin embargo, no está claro si estas alteraciones contribuyen a la patogénesis de la enfermedad o si por el contrario se producen como un efecto secundario de la inflamación (21).

En los últimos tiempos ha habido un aumento de determinadas enfermedades como el cáncer de colon o la EII en países occidentales. Esto puede estar influenciado por los nuevos patrones de alimentación, que se caracterizan por un elevado consumo de comida rápida y azúcar y una escasa ingesta de fibra, fruta y verduras. Con estos hábitos la microbiota intestinal cambia y se produce alteraciones de su composición. Las alteraciones de la microbiota incluyen la reducción de su diversidad y la disminución de los microorganismos beneficiosos junto con el aumento de los patógenos. En varios estudios se ha comprobado que llevar una dieta equilibrada con fibra y poca grasa disminuye el riesgo de cáncer, algo especialmente importante en personas que padecen EII porque debido a la inflamación que padecen están más expuestos a desarrollarlo (22).

Cáncer de colon

El cáncer de colon es aquel tumor que aparece en un pólipo presente en la mucosa del intestino grueso y que por ciertas circunstancias evoluciona a un tumor maligno. Entre los síntomas de la enfermedad destacan el sangrado en heces, el cambio de ritmo de las deposiciones, la expulsión de heces más estrechas, la aparición de tenesmo, dolor abdominal y la aparición de cansancio o pérdida de peso sin motivo aparente.

La microbiota intestinal ejerce efectos tanto locales como sistémicos sobre el cáncer. Puede influir en la aparición de determinados tipos de cánceres, como el de estómago por la presencia de *Helicobacter pylori*, el de colon por *Escherichia coli*, *Fusobacterium spp* y *Bacteroides fragilis enterotoxigénica*, o el de vejiga por *Salmonella entérica typhi* entre otros. También está implicada en otras neoplasias como linfomas, cáncer de próstata, carcinoma de mama, sarcoma, cáncer de páncreas, de ovario y cáncer hepatocelular. Esta implicación involucra la migración celular innata y adaptativa, vías endocrinas y neuronales y traslocación de bacterias además de la modulación del tono inflamatorio sistémico y el estrés oxidativo (25).

La microbiota que posee una persona enferma de cáncer de colon es distinta de aquella que posee una persona sana. Por lo general, los pacientes con cáncer de colon tienen una mayor cantidad de *Bacteroides* y *Pevootella*, los cuales pueden estar relacionados con las células productoras de IL17 que se encuentra en concentraciones elevadas en la mucosa de los individuos con cáncer de colon (24).

Diversos estudios indican una posible conexión entre la dieta y el cáncer de colon. Cambios en la dieta causan cambios en la microbiota. Así, el aumento del consumo de fibra en 50 g/día y la reducción de grasas en la mitad de lo normal crean una microbiota con riesgo bajo de desarrollar cáncer colorrectal (22)

La obesidad, que como ya he comentado produce una disbiosis, se relaciona con un mayor riesgo de padecer cáncer. Se caracteriza por una inflamación sistémica de bajo nivel que se correlaciona con una contribución del 15-20% de todos los cánceres. Aunque no se sabe si los microbios se pueden atribuir a esta asociación (23).

Se sabe que la microbiota intestinal puede iniciar la inflamación y regular las células inmunes dentro de la lámina propia del intestino. Al producirse disbiosis por cualquier motivo, se produce un aumento de las bacterias anaerobias facultativas que incluyen microorganismos potencialmente dañinos, cuya función es la de inducir procesos inflamatorios (23).

Se piensa que la inflamación causada por las bacterias intestinales ejerce un papel en la carcinogénesis. En pacientes con cáncer de colon, la función de barrera del tejido intestinal está dañada, por lo que se producen traslocaciones bacterianas e inducción de citosinas, lo que mantiene un entorno inflamado dentro del tumor. Además, la alteración de la función de barrera causa una invasión del adenoma de productos microbianos que favorece la aparición de citoquinas inflamatorias desencadenadas por tumores. Esto hace que se produzca un mayor crecimiento tumoral. Por otro lado, la inflamación también promueve la tumorigénesis. Esto es debido a que crea disbiosis favoreciendo la aparición de cepas bacterianas tumorígenas (23).

En la terapia contra el cáncer la microbiota está adquiriendo importancia para modular la eficacia potenciando el efecto y reduciendo los efectos secundarios de los medicamentos utilizados en la quimioterapia (25).

Obesidad

Dado la complejidad de la enfermedad, tanto la prevención como su tratamiento están limitados. Ciertos factores externos aumentan el riesgo de padecer obesidad, como son el tipo de dieta, el gasto de energía que se realice, la privación de sueño, tener una inflamación crónica o alteraciones endocrinas. En los últimos años se está estudiando la relación entre alteraciones de la microbiota y la aparición de la enfermedad. Así, se ha observado que personas que padecen de obesidad tienen una menor cantidad de *Bacteroidetes* y una mayor cantidad de *Firmicutes* que las personas que tienen normopeso. Esto se asocia a una mayor presencia de enzimas encargadas de la degradación y fermentación de los carbohidratos complejos, los cuales se relacionan con una mayor obtención de energía procedente de la dieta (18).

La angiopoyetina like 4 (ANGPTL4) es un factor de adiposidad que está inducido por el ayuno. Su función es inhibir la lipoproteína lipasa (LPL), que es una enzima que interviene en la hidrólisis de los triglicéridos en el plasma para liberar ácidos grasos. La ANGPTL4 actúa en el complejo formado por la LPL y el glicosilfosfatidilinositol (GPIHBP1), inactivándolo. Como consecuencia la LPL se disocia del GPIHBP1 y es inactivada. La microbiota lo que hace es suprimir la expresión de la ANGPTL4 en el epitelio intestinal y por tanto favorece el almacenamiento de grasa, estimulando así el aumento de peso del huésped (18, 19).

La microbiota contribuye además a la aparición de trastornos metabólicos. Además, con la producción de ácidos grasos de cadena corta se favorece la acumulación de grasa en los adipocitos mediante la activación de sus receptores. Esto inhibe la

lipólisis y favorece la diferenciación de adipocitos. Hay dos mecanismos por los que la microbiota ejerce efectos en los trastornos metabólicos, la interacción directa de la microbiota con el tejido local y la interacción indirecta de la microbiota con órganos a través del metabolismo. Se especula que la microbiota y su efecto sobre órganos relacionados con el metabolismo es un elemento fundamental en el proceso de obesidad, y existen evidencias que indican que modulando la microbiota se puede tratar la obesidad y sus trastornos asociados (18).

Desordenes autoinmunes

En los últimos años se han demostrado la asociación existente entre las alteraciones de la microbiota y las enfermedades autoinmunes. Estas enfermedades se caracterizan por haber una respuesta inmune contra los tejidos propios, causando inflamación y destrucción de tejidos y órganos. Se ha comprobado una relación entre la microbiota y enfermedades autoinmunes intestinales. Pero también existe una relación entre la microbiota y otras enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo 1, la esclerosis múltiple, la artritis, y la psoriasis. Además, actualmente en enfermedades como autismo o esquizofrenia se cree que tienen un componente inflamatorio que sugiere una relación con cambios en la microbiota. Las causas de las enfermedades autoinmunes son varias, ya que intervienen factores genéticos y la exposición a agentes ambientales como agentes infecciosos, xenobióticos, drogas o estrés. El inicio de la enfermedad se caracteriza por una activación de linfocitos, la cual llega a un estado crónico que tiene como consecuencia un aumento de autoantígenos dirigidos por las células T y los anticuerpos. Los antígenos se procesan y se presentan a células T vírgenes, que activan a las células B autorreactivas hasta que se produce una autorreactividad a muchos autoantígenos. La producción de autoanticuerpos induce a daños en los tejidos, interfiriendo en las funciones celulares y del tejido.

Enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto

En la enfermedad de Grave hay una selección de antígenos derivados de la glándula tiroidea. En esta enfermedad se producen unos autoanticuerpos contra el receptor de la hormona estimulante de la glándula tiroidea (TSHR), el cual es activado y por tanto induce la síntesis y producción de las hormonas tiroideas. Como consecuencia se produce un hipertiroidismo. Diversos estudios señalan la presencia de anticuerpos para *Saccharomyces cerevisiae*, y una reducción del género *Bacteroides* en personas afectadas por esta enfermedad. Aunque es necesario seguir investigando para poder sacar conclusiones más exactas (17).

En la tiroiditis de Hashimoto se produce la infiltración de células mononucleares en la glándula tiroidea. Además, también existe una producción de autoanticuerpos contra la tiroglobulina y la peroxidasa tiroidea. Ciertos factores como llevar una dieta rica en yodo pueden influir en la aparición de la enfermedad. En esta enfermedad, al igual que ocurre en las disbiosis, la permeabilidad de la barrera intestinal está alterada, lo que produce la infiltración de linfocitos. Esta alteración de la permeabilidad se debe a cambios morfológicos de las células. Por este motivo, la patogénesis de la enfermedad está determinada por la microbiota y la barrera epitelial (17).

Diabetes tipo I

Es la enfermedad autoinmune con más prevalencia entre la población joven. En ella hay una destrucción de las células pancreáticas mediadas por las células T. Entre sus síntomas destacan la polidipsia, la poliuria y la polifagia. De los pacientes afectados por esta enfermedad, un 60% tienen causas genéticas, pero también pueden intervenir otros factores ambientales como el tipo de parto, la dieta o las infecciones tempranas. La enfermedad se podría ver inducida si la microbiota intestinal sobreestimula al sistema inmune en una fase temprana de la vida. En un estudio se encontró que en niños con diabetes 1 existe la presencia de anticuerpos contra la albúmina del suero bovino. Esto respalda que la dieta puede desencadenar el desarrollo de la enfermedad al contener antígenos potenciales. En la enfermedad el sistema inmune está en contacto con los antígenos y la permeabilidad intestinal está alterada. Por lo general, la permeabilidad se encuentra alta, lo que se correlaciona con alteraciones en la composición de la microbiota. En varios estudios se ha comprobado como personas con esta enfermedad presentan alteraciones en cuanto a las especies microbianas (17).

Esclerosis múltiple

Se trata de una enfermedad autoinmune en la que el sistema inmune reacciona contra las proteínas de la mielina y las neuronas, induciendo daño axonal y muerte neuronal. Varios informes demuestran que pacientes con esta enfermedad tienen disbiosis en la microbiota intestinal y se especula que puedan tener un microbioma específico. Varios estudios han demostrado que pacientes con esclerosis múltiple tienen poca concentración de los géneros *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Prevotella* y *Lactobacillus*, mientras que poseen una mayor cantidad de *Akkermanasia*, *Blautia*, *Ruminococcus* y *Bifidobacterium*. Además, la microbiota que poseen estos pacientes dificulta la diferenciación de las células T a células T reguladoras (17).

Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso se trata de una enfermedad autoinmune que afecta predominantemente a mujeres. En ella hay una respuesta de anticuerpos excesiva y errónea ante antígenos nucleares y citoplásmicos. Aunque no está clara la relación entre la microbiota y la enfermedad, la disbiosis que presentan los enfermos podría estar relacionada. Se ha observado que estos pacientes tienen menos Firmicutes y más *Bacteroides* que las personas sanas (17).

Autoinmunidad y microbiota en trastornos psiquiátricos

Se piensa que un aumento en la permeabilidad intestinal y alteraciones en la microbiota intestinal están asociados con trastornos psiquiátricos. La microbiota parece tener un papel decisivo en la comunicación existente entre el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central. Este eje microbiota-intestino-cerebro modula funciones cerebrales como el comportamiento emocional y la capacidad de respuesta relacionada con estrés. En un estudio se observó como en pacientes que presentan un primer episodio de psicosis se produce un aumento de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, lo que se correlaciona con la gravedad de los síntomas. En el caso de niños autistas también se observó una mayor cantidad de *Lactobacillus*, mientras que en pacientes depresivos hay una menor cantidad de la familia *Veillonellaceae* (17).

Enfermedad de Parkinson y microbiota intestinal

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo multifocal que se caracteriza por tener movimientos cada vez más lentos y menores, además de la presencia de temblores, rigidez muscular y dificultad para caminar. Pero también aparecen otros síntomas distintos de los motores como son depresión, disfunciones en los sentidos y en la autonomía y demencias. La enfermedad de Parkinson se define como una pérdida dopaminérgica en la sustancia negra pars compacta, que se une a una sinucleinopatía, que es un aumento de los depósitos de α -sinucleína. Este aumento de los depósitos tiene como resultado la formación de cuerpos de Lewy, los cuales son responsables de la neurodegeneración y muerte neuronal. Pero, además de la afectación neuronal también se produce una afectación gastrointestinal, donde el 80% de los pacientes sufre de estreñimiento. Esto se asocia por la acumulación de α -sinucleína y la degeneración del sistema nervioso entérico. También se produce aumento de la inflamación local, el estrés oxidativo y la permeabilidad intestinal (26).

En los últimos años se está estudiando la posible relación entre la microbiota y esta enfermedad. Actualmente se especula con una población microbiana tan grande que puede modular el comportamiento humano, la fisiología y la biología. Existe un eje bidireccional conocido como eje microbiota-cerebro del intestino, en el cual su disregulación se relaciona con muchas enfermedades. Este eje influye en la neuroquímica cerebral y en su comportamiento (26).

En trabajos experimentales con modelos animales se ha obtenido la evidencia de que la microbiota intestinal promueve déficits motores. Cuando se producen disbiosis por tratamiento con antibióticos los animales sobreexpresan la α -sinucleína, por lo que la microglia presenta una activación reducida y se producen déficits motores. Al tratar a estos animales con ácidos grasos de cadena corta (AGCC) procedente de la microbiota, los síntomas se restauran. Por tanto, a través de los AGCC se ha demostrado el papel activo de la microbiota en la activación de la microglía y en la producción de citoquinas proinflamatorias que alteran la función neuronal y aumentan la muerte celular. Pero, además de favorecer la maduración de la microglia, la microbiota afecta a la autofagia, un proceso de reciclaje celular que se relaciona con el Parkinson, y también modula la función del proteosoma el cual ayuda a eliminar las inclusiones de α -sinucleína. Los efectos protectores de esto no son específicos de Parkinson, sino que también puede afectar a otros trastornos amiloides como el Alzheimer y las enfermedades de Huntington (27).

Se ha comprobado que la microbiota de pacientes de Parkinson promueve un deterioro mayor que el de la microbiota de personas sanas. Esto sugiere que microbios asociados con la enfermedad de Parkinson manifiestan los síntomas de la enfermedad. En experimentos con ratones se observó como en enfermos disminuyen los microbios pertenecientes a la familia *Lachnospiraceae* y *Ruminococceae*. En humanos, se ve un aumento en enfermos de *Proteobacterias* (27).

La enfermedad de Parkinson también se asocia con el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, el cual se relaciona con alteraciones motoras. Estas alteraciones mejoran cuando se erradica el sobrecrecimiento. En pacientes enfermos de Parkinson se observó una disbiosis que se caracteriza por la disminución de *Prevotellaceae*, *Faecalibacterium* y de bacterias pertenecientes al género *Blautia*, *Coprococcus* y *Roseburiase* y por el aumento de *Enterobacteriaceae* y de microbios pertenecientes al género *Ralstonia*. También se ha observado un aumento de la permeabilidad de la mucosa y la exposición a endotoxinas de bacterias coliformes (26).

En la relación entre la microbiota y el Parkinson, el estudio del *Helicobacter pylori* es lo más desarrollado. Se sabe que los pacientes con Parkinson tienen una alta prevalencia de infección por *H. pylori*, el cual causa alteraciones motoras dificultando la absorción de levodopa, que es un medicamento primario que se utiliza en el tratamiento de la enfermedad (26).

Conclusiones

De la información recogida en este trabajo se pueden sacar varias conclusiones sobre la microbiota intestinal:

- La adquisición de la microbiota es un proceso complejo en el que intervienen varios factores, como el tipo de parto o el tipo de alimentación.
- La composición de la microbiota tiene una alta variabilidad, y no es igual entre varias personas e incluso entre las distintas partes de un mismo organismo.
- La microbiota favorece la maduración del sistema inmune durante la infancia
- El tratamiento con antibióticos altera la estructura de la microbiota y por tanto sus funciones.
- La disbiosis está relacionada con varias enfermedades, por lo que alteraciones en la microbiota pueden comprometer la salud del huésped.

Referencias bibliográficas

1. Robles-Alonso, V., & Guarner, F. (2013). Progreso en el conocimiento de la microbiota intestinal humana. *Nutrición Hospitalaria*, 28, 553-557. doi: 10.3305/nh.2013.28.3.6601
2. Gómez Duque, M., & Acero, F. (2011). Composición y funciones de la flora bacteriana intestinal. *Repertorio De Medicina Cirugía*, 20(2), 74-82.
3. Eckburg, P., Bick, E., Bernstein, C., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., & et al. (2005). Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science*, 308(5728), 1635-1638. doi: 10.1126/science.1110591
4. Mackie, R., Sghir, A., & Gaskins, H. (1999). Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 69(5), 1035s-1045s. doi: 10.1093/ajcn/69.5.1035s
5. Putignani, L., Del Chierico, F., Petrucca, A., Vernocchi, P., & Dallapiccola, B. (2014). The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood. *Pediatric Research*, 76(1), 2-10. doi: 10.1038/pr.2014.49
6. Beltrán de Heredia M. (2017). Microbiota autóctona. *Farmacia Profesional*, 32(2):17-21.
7. López Moriana C, Mach N. (2014). Influencia de la gestación, el parto y el tipo de lactancia sobre la microbiota intestinal del neonato. *Acta Pediátrica Española*, 72(2):37-44.
8. Guarner, F. (2007). Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutrición Hospitalaria*, 22(2):14-19.
9. Ramiro-Puig, E., Pérez-Cano, F., Castellote, C., Franch, A., & Castell, M. (2008). El intestino: pieza clave del sistema inmunitario. *Revista Española De Enfermedades Digestivas*, 100(1). doi: 10.4321/s1130-01082008000100006
10. Salvo Romero, E., Alonso Cotoner, C., Pardo Camacho, C., Casado Bedmar, M., & Vicario, M. (2015). The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. *Revista Española De Enfermedades Digestivas*, 108. doi: 10.17235/reed.2015.3846/2015

11. Clemente, J., Ursell, L., Parfrey, L., & Knight, R. (2012). The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: An Integrative View. *Cell*, 148(6), 1258-1270. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.035
12. Pérez-Cobas, A., Artacho, A., Knecht, H., Ferrús, M., Friedrichs, A., & Ott, S. et al. (2013). Differential Effects of Antibiotic Therapy on the Structure and Function of Human Gut Microbiota. *Plos ONE*, 8(11), e80201. doi: 10.1371/journal.pone.0080201
13. Suárez Fernández J, Redecillas Ferreiro S. (2018) Continuum. Continuum.aeped.es. [cited 27 May 2018]. Available from: https://continuum.aeped.es/files/curso_probioticos/Material_descarga_unidad_1.pdf
14. DuPont, H. (2014). Review article: evidence for the role of gut microbiota in irritable bowel syndrome and its potential influence on therapeutic targets. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 39(10), 1033-1042. doi: 10.1111/apt.12728
15. Guarner, F., & Malagelada, J. (2003). La flora bacteriana del tracto digestivo. *Gastroenterología Y Hepatología*, 26(Supl.1), 1-5. doi: 10.1157/13043240
16. Borody, T., Paramsothy, S., & Agrawal, G. (2013). Fecal Microbiota Transplantation: Indications, Methods, Evidence, and Future Directions. *Current Gastroenterology Reports*, 15(8). doi: 10.1007/s11894-013-0337-1
17. Opazo, M., Ortega-Rocha, E., Coronado-Arrázola, I., Bonifaz, L., Boudin, H., & Neunlist, M. et al. (2018). Intestinal Microbiota Influences Non-intestinal Related Autoimmune Diseases. *Frontiers In Microbiology*, 9. doi: 10.3389/fmicb.2018.00432
18. Sun, L., Ma, L., Ma, Y., Zhang, F., Zhao, C., & Nie, Y. (2018). Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives. *Protein & Cell*, 9(5), 397-403. doi: 10.1007/s13238-018-0546-3
19. Chi, X., Shetty, S., Shows, H., Hjelmaas, A., Malcolm, E., & Davies, B. (2015). Angiotensin-like 4 Modifies the Interactions between Lipoprotein Lipase and Its Endothelial Cell Transporter GPIHBP1. *Journal Of Biological Chemistry*, 290(19), 11865-11877. doi: 10.1074/jbc.m114.623769
20. Gassull, M., Gomollón, F., Obrador, A., & Hinojosa, J. (2007). *Enfermedad Inflamatoria Intestinal* (3rd ed., pp. 22-27). Madrid: Arán Ediciones SL.
21. Chassaing, B. (2016). Microbiota Alterations in Inflammatory Bowel Diseases: From Correlation to Causality. *Cellular And Molecular Gastroenterology And Hepatology*, 2(4), 403-404. doi: 10.1016/j.jcmgh.2016.04.008

22. Eppinga, H., Fuhler, G., Peppelenbosch, M., & Hecht, G. (2016). Gut Microbiota Developments With Emphasis on Inflammatory Bowel Disease: Report From the Gut Microbiota for Health World Summit 2016. *Gastroenterology*, 151(2), e1-e4. doi: 10.1053/j.gastro.2016.06.024
23. Irrazábal, T., Belcheva, A., Girardin, S., Martin, A., & Philpott, D. (2014). The Multifaceted Role of the Intestinal Microbiota in Colon Cancer. *Molecular Cell*, 54(2), 309-320. doi: 10.1016/j.molcel.2014.03.039
24. Sobhani, I., Tap, J., Roudot-Thoraval, F., Roperch, J., Letulle, S., & Langella, P. et al. (2011). Microbial Dysbiosis in Colorectal Cancer (CRC) Patients. *Plos ONE*, 6(1), e16393. doi: 10.1371/journal.pone.0016393
25. Rea, D., Coppola, G., Palma, G., Barbieri, A., Luciano, A., & Del Prete, P. et al. (2018). Microbiota effects on cancer: from risks to therapies. *Oncotarget*, 9(25), 17915-17927. doi: 10.18632/oncotarget.24681
26. Parashar, A., & Udayabanu, M. (2017). Gut microbiota: Implications in Parkinson's disease. *Elselvier*, 38, 1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.02.002>
27. Sampson, T., Debelius, J., Thron, T., Janssen, S., Shastri, G., & Ilhan, Z. et al. (2016). Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*, 167(6), 1469-1480.e12. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.018