



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

Microbiota: El papel de los microorganismos en el ser humano y su relación con algunas patologías de interés actual. Una revisión bibliográfica.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADOS EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

PRESENTAN:

IZQUIERDO OROZCO CARLOS EDUARDO
REYES JOAQUÍN ANA MARÍA

ASESORA:
M en C. Ana Laura Vázquez Martínez

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Microbiota: El papel de los microorganismos en el ser humano y su relación con algunas patologías de interés actual. Una revisión bibliográfica.

Que presenta el pasante: Carlos Eduardo Izquierdo Orozco

Con número de cuenta: 310270922 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 16 de Agosto de 2019.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. María Esther Revuelta Miranda	
VOCAL	Q.F.B. Dulce María Ruvalcaba Sil	
SECRETARIO	M. en C. Ana Laura Vázquez Martínez	
1er. SUPLENTE	Q.F.B. Nydia Berenice González Angeles	
2do. SUPLENTE	M. en C. Paola Edith Briseño Lugo	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis.

Microbiota: El papel de los microorganismos en el ser humano y su relación con algunas patologías de interés actual. Una revisión bibliográfica.

Que presenta la pasante: Ana María Reyes Joaquín

Con número de cuenta: 309156574 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 16 de Agosto de 2019.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. María Esther Revuelta Miranda	
VOCAL	Q.F.B. Dulce María Ruvalcaba Sil	
SECRETARIO	M. en C. Ana Laura Vázquez Martínez	
1er. SUPLENTE	Q.F.B. Nydia Berenice González Angeles	
2do. SUPLENTE	M. en C. Paola Edith Briseño Lugo	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

DEDICATORIAS

De Ana

A Dios, por darme vida para llegar a este momento, por poner en mi camino a las personas correctas en el lugar y momento correcto, por darme esa fuerza, constancia y perseverancia para concluir esta meta en mi vida y enseñarme que, aunque las cosas no siempre salen como se planean, todo tiene una razón y ocurre en el momento indicado.

A mis padres... Octaviano y Eligia, madre, por tu apoyo incondicional, por nunca dejar que me rindiera y por ser el pilar más importante en mi vida, por esforzarte día a día y no dejar que nunca nos faltará nada, por brindarme tu amor incondicional estoy eternamente agradecida con Dios de que seas mi madre. A mi padre por darme las herramientas necesarias para mis estudios, y velar por el bienestar de la familia, aunque a veces chocamos por tener el mismo carácter, estoy segura de que ambos estaremos cuando nos necesitemos. A ambos, por darme la vida, por creer en mí, por desvelarse y madrugar conmigo durante mi vida estudiantil hoy, gracias a ustedes y a su gran esfuerzo estoy por dar el último paso para concluir mi carrera universitaria, hoy sé que sin su apoyo no sería la persona que soy ahora. Gracias por hacer que me sienta muy orgullosa de ambos, de su crianza y enseñanzas, gracias por ser mis padres. Y por darme la mejor herencia: la educación, este esfuerzo lo construimos juntos, este esfuerzo es por ustedes y para ustedes, este esfuerzo es nuestro, los amo infinitamente.

A mis hermanos... Octavio, mi hermano mayor, por ser un gran ejemplo a seguir, por enseñarme el sentido de la responsabilidad y gracias a ti comprendí que los objetivos se cumplen a base de esfuerzo y dedicación, a Lizbeth, por ser la persona más noble que conozco, por escucharme siempre y no juzgarme, a quien admiro por afrontar con gran valentía cada prueba que la vida te ha puesto, a Ninibe gracias por ser mi hermana, por apoyarme y escucharme, aunque nuestro carácter choque, sé que una daría hasta la vida por la otra. Me siento muy feliz de ver todo lo que han logrado, los admiro y me siento muy orgullosa de ser su hermana, a los tres los amo con todo mi ser.

A mis sobrinos... Francisco, Israel y al bebé titi, por ser mi fuente de inspiración y motivación, por hacerme la tía más feliz del mundo, por ser unos guerreros y aferrarse a la vida, por enseñarme que en esta vida las batallas se deben de luchar, no importa lo grande que sean los problemas ni lo pequeño que seamos, los amo con todo mi corazón.

A mis abuelitos, a mamá Amada y papá Tino, porque nunca nos dejaron solos a mí y a mi familia cuando más los necesitamos, por consentirnos y querernos, al día de hoy estoy segura de que son esos ángeles que desde el cielo nos siguen cuidando y no nos dejan solos. Los quiero y los extraño cada día.

A mis amigos, a Yes, por ser la mejor compañera de equipo, la mejor compañera de estudio, pero sobre todo la mejor amiga, a Naye por su eterna sinceridad y amistad, a Delmar que fue la primera persona que conocí en la universidad, gracias por brindarme tu amistad, la "Uni" no hubiese sido lo mismo sin tus ocurrencias, a Dian que sin pensarlo coincidimos en el servicio social, conocí a una persona con mucha fortaleza y que siempre está transmitiendo pura buena vibra, y por ultimo pero no menos importante, a Carlos, por ser un gran amigo, un estresante compañero de tesis (sabes que te quiero) pero sobre todo por brindarme tu ayuda cuando lo necesite. A todos ustedes gracias por ser los mejores

compañeros de viaje en esta hermosa experiencia llamada Universidad, logrando que cada día fuera más amena y divertida.

A Andrea, por mucho tiempo la mejor amiga que alguien pudiera tener, y aunque nuestras vidas tomaron distintos caminos agradezco que por un tiempo se hayan cruzado, porque no todos los días se encuentra a alguien como tú, por siempre creer en mí y echarme porras, gracias.

Y a todas las personas que sin duda han influido en mi vida y me han apoyado, pero sobre todo han creído en mí. Yo no sería quien soy si no los hubiese conocido, algunos a pesar del tiempo continúan en mi vida, otros se han quedado en el camino, sin embargo, les estoy agradecida por que sin duda me han dejado algún tipo de aprendizaje, a ustedes, gracias: Vero, Caro, Dani, Roxana, Lucero, Mónica, Giovanna, Ignacio, Gris, Erika, Rulo (compi), y Kike.

A mis profesores, a la maestra Ana Laura, que, a pesar de no cursar alguna materia con ella, me brindó la oportunidad de realizar mi servicio social junto a grandes químicos y técnicos de quienes aprendí mucho.

Por último, a mi amada Universidad, por ser mi segunda casa durante 7 años y medio, por alojarme entre sus aulas y ahí mismo conocer a personas maravillosas. Por darme tanto conocimiento, el mismo que hoy me ayuda a cumplir ésta meta y a sentirme orgullosa de pertenecer a esta casa de estudios. Hoy, puedo decir de corazón y con mucho orgullo que soy puma y mi es piel dorada y mi sangre azul. ¡GOYA!

Con amor, Ana.

“Si puedes soñarlo, puedes lograrlo”

Walt Disney

De Carlos

A mis padres, Irma y Juan Carlos, quienes desde que nací, me han protegido y se han esforzado por formar una persona de bien, haciéndome ver que el mejor regalo que pudieron haberme dado es mi educación. Gracias a ustedes, hoy tengo una carrera profesional y las herramientas para enfrentar la vida con menos complicaciones y más oportunidades. Hoy, sé que no sería nada de lo que soy, si no fuera por sus enseñanzas.
LOS AMO

A mis hermanas, Diana y Fernanda, esperando les sirva de motivación para lograr las metas que se propongan. Son parte de una gran familia, y tienen a los mejores padres. Aprovechen cada oportunidad que la vida les brinde. No se rindan hasta ser mejores cada día. Al final, todo esfuerzo tiene sus recompensas.

A Arturo, quien en cada paso que he dado en los últimos 5 años me ha apoyado incondicionalmente aun con mis errores y que espero que lo siga haciendo en el futuro. Sin buscarlo, te convertiste en parte de mi motivación y vivo feliz por ello. “¡OK!”

A “los compadres” Vic y Huerta, quienes sin saberlo me motivaron para salir de mi zona de confort y alcanzar este logro. Ustedes me abrieron los ojos para saber que existe un antes y un después de un título profesional. Agradezco su apoyo y admiro la lealtad que nació con la formación de aquel equipo donde “la moneda ya estaba echada al aire”.

A Yesenia Carminita, quien decidió hacerme parte de sus viajes en el camioncito. Si no fuera por este acto de bondad que solo tú puedes tener, quizá Anita y yo no estaríamos culminando juntos este viaje; y por supuesto, a Anita, quien me brindo su confianza para este proyecto a pesar del estrés que puedo generarle; confianza que durante la carrera depositaste en mí en muchas ocasiones y que agradezco sinceramente.

A Vianey, mi *partner*, a quien quiero y admiro por esa dedicación para cada uno de sus proyectos. Eres una de las personas más fuertes que conozco. Nunca te rindes a pesar de una muñeca fracturada o miedo a las agujas. Tu determinación y coraje son tus mejores armas para cualquier cara que la vida te muestre. Gracias por esa amistad incondicional.

A Elsitita y a Moisés quienes con su carisma me mostraron que hay que disfrutar cada momento del día a pesar de todo. Con ustedes aprendí que un buen chisme, una playlist exótica o unos exuberantes tacos de carnitas son el remedio perfecto para cualquier mal momento.

A Oscar Simón, quien me enseñó que, en nuestra profesión, lo que tenemos en nuestras manos no son solo muestras biológicas, sino seres humanos que confían en nosotros para tener una esperanza o mejorar su calidad de vida. A ser empático, tener humanidad y recordar que el sentido común no lo enseñan los libros ni las escuelas. Eres la persona más inteligente y apasionada que conozco con su trabajo. Gracias por compartir todo ese conocimiento.

Al químico Mario Portuguez y a la química Eli Vega quienes me mostraron que el ámbito profesional no es todo color de rosa, que siempre habrá personas que quieran avanzar sin importar a quien afectan y que en mi esta la decisión de qué tipo de profesional quiero ser. Ustedes me enseñaron, que hay que rescatar lo bueno de las personas y aprender de lo malo para ser siempre alguien de quien su trabajo hable positivamente. Me inspiraron para encontrar mi lugar en esta profesión.

A mi tía Lupita, quien partió antes de lo que esperaba pero que recuerdo todos los días. Tú me protegiste y me apoyaste cuando lo necesite. Estuviste para mí en todo momento, y me demostraste tu cariño. Cada cumpleaños sin falta, aun estando en quimioterapia, me buscabas para felicitarme. Gracias... Y a mi hermana Ivonne, con quien crecí y descubrí la vida sin importar los desacuerdos, los lugares, las personas que nos rodeaban, siempre salimos adelante.

A Carlos Tapia y Dany Cross, quienes me acompañaban en cada locura sin juzgarme. Con quienes me puedo perder en cualquier lugar sin miedo a nada ya que sabemos que juntos resolveremos cualquier situación.

A todos aquellos amigos y familiares que en algún momento estuvieron apoyándome y alentándome a lograr esta meta. Siempre serán parte de mí.

Que empiece la diversión...

INDICE

	Pág.
Índice de imágenes.....	11
Índice de tablas.....	12
Abreviaturas	13
1. INTRODUCCIÓN.....	15
2. JUSTIFICACIÓN.....	18
3. OBJETIVOS	19
3.1 OBJETIVO GENERAL:	19
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	19
4. MICROBIOTA HUMANA (DEFINICIÓN E HISTORIA)	20
5. GENERALIDADES DE LOS MICROORGANISMOS EN LA MICROBIOTA HUMANA.....	26
5.1 BACTERIAS	30
5.1.1 ESTRUCTURA.....	30
5.1.1.1 Elementos obligados.....	30
5.1.1.2 Elementos facultativos.....	30
5.1.2 MICROBIOMA	34
5.2 VIRUS.....	36
5.2.1 ESTRUCTURA.....	37
5.2.2 CLASIFICACIÓN.....	39
5.2.2.1 Clasificación del ICTV.....	39
5.2.2.1 Clasificación de Baltimore.....	40
5.2.3 VIROMA HUMANO	43
5.3 PARÁSITOS	45
5.3.1 CLASIFICACIÓN.....	45
5.4 HONGOS.....	49
5.4.1 CLASIFICACIÓN, ESTRUCTURA Y METABOLISMO DE LOS HONGOS.....	50
6. MICROBIOTA EN EL CUERPO HUMANO	55
6.1 MICROBIOTA DE LA PIEL	56
6.1.1 MICROBIOTA RESIDENTE	56
6.1.2 MICROBIOTA TRANSITORIA	56
6.2 MICROBIOTA DE LAS MUCOSAS.....	59
6.2.1 CAVIDAD ORAL.....	59
6.2.2 VAGINA.....	60
6.2.3 PULMONES	64

6.3 MICROBIOTA INTESTINAL.....	66
6.3.1 FUNCIONES METABÓLICAS	68
6.3.2 FUNCIONES INMUNOLÓGICAS	69
6.4 MICROBIOTA DEL SISTEMA NERVIOSO	77
7. RELACIÓN DE LA MICROBIOTA CON DIFERENTES ENFERMEDADES.....	78
7.1 MICROBIOTA Y OBESIDAD.....	80
7.2 MICROBIOTA Y DIABETES	86
7.2.1 ENDOTOXEMIA.....	88
7.2.2 PERMEABILIDAD INTESTINAL	89
7.2.3 MODIFICACIÓN EN PRODUCCIÓN DE BUTIRATO Y AGCC.....	91
7.2.4 INFLUENCIA DE LOS ÁCIDOS BILIARES SECUNDARIOS	92
7.2.5 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS Y VITAMINAS (COLINA Y NIACINA).....	93
7.2.6 ALTERNATIVAS PARA EL CONTROL DE LA DIABETES	93
7.2.7 EDULCORANTES, INFLUENCIA EN DIABETES Y MICROBIOTA	94
7.3 MICROBIOTA Y ALZHEIMER.....	96
7.4 MICROBIOTA Y AUTISMO.....	100
7.5 MICROBIOTA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE	104
7.6 MICROBIOTA Y ALERGIAS	107
8. MICROBIOTA Y SU EVOLUCIÓN CON LA EDAD	109
9. MICROBIOTA Y SUS APLICACIONES TERAPÉUTICAS	114
9.1 TRANSPLANTE DE MATERIA FECAL.....	115
9.1.1 EL DONANTE DE MICROBIOTA.	116
9.1.2 PREPARACIÓN DEL RECEPTOR.....	119
9.1.3 PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS	120
9.1.3.1 Vías de administración	120
9.1.4 EFECTOS ADVERSOS.	121
9.2 PREBIÓTICOS Y PROBIÓTICOS.....	123
10. ESTRATEGIAS DE MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA.....	129
11. ESTRATEGIAS PARA LA CARACTERIZACIÓN DE LA MICROBIOTA.....	131
11.1 METATAXONOMÍA.....	131
11.2 METATAXONOMÍA DE LA FRACCIÓN ACTIVA	132
11.3 METAGENÓMICA.....	132
11.4 METABOLÓMICA	133
12. LIMITACIONES DE LA SECUENCIACIÓN MASIVA DEL DNA	135
13. TÉCNICAS MOLECULARES	136
13.1 SECUENCIACIÓN POR SÍNTESIS.....	137
13.1.1 PCR EN EMULSIÓN	137

13.1.1.1 Roche.....	137
13.1.1.2 SOLiD (Sequencing by Oligo Ligation Detection)	137
13.1.2 PCR EN PUENTE	138
13.1.2.1 Illumina	138
13.2 SECUENCIACIÓN POR SEMICONDUCCIÓN.....	138
13.2.1 Ion-Torrent.....	138
13.3 OTRAS SECUENCIACIONES MASIVAS.....	138
13.3.1 Heliscope.....	138
13.3.2 PacBio (Pacific Biosciences).....	139
13.3.3 Mini ON (Oxford Nanopore)	139
13.4 SECUENCIACIÓN POR ESPECTROMETRÍA DE MASAS.....	140
13.4.1 Mass Spectrometry (MS, 'espectrometría de masas')	140
14. CONCLUSIONES.....	142
15. BIBLIOGRAFÍA	143
ANEXOS.....	152
ANEXO 1. MICROBIOTA Y MICROBIOMA COMO BIOMARCADORES	152
ANEXO 2. MICROBIOTA Y SU IMPORTANCIA EN LOS ESTUDIOS CLINICOS...	153
ANEXO 3. EJEMPLO DE FORMATO PARA SELECCIONAR UN DONADOR DE HECES FECALES.	158
ANEXO 4 DISTRIBUCIÓN DE LA MICROBIOTA HUMANA SEGÚN DISTINTAS REGIONES DEL CUERPO.....	159

Índice de imágenes

	Pág.
<i>Imagen 1. Antonie van Leeuwenhoek e Ilya Metchnikov</i>	20
<i>Imagen 2. Microbiota humana en zonas corporales</i>	22
<i>Imagen 3. Eje cerebro – Intestino – Microbiota.</i>	25
<i>Imagen 4. Carl Woese sosteniendo un modelo de RNA en 1961</i>	26
<i>Imagen 5. Clasificación de los tres dominios: Bacteria, Archaea y Eukarya.</i>	28
<i>Imagen 6. Formas y agrupaciones que presentan las bacterias</i>	33
<i>Imagen 7. Observación microscópica de las bacterias Gram (+) y, bacterias Gram (-)</i>	34
<i>Imagen 8. Estructura general de un virus.</i>	36
<i>Imagen 9. Estructura de un típico virus envuelto y un virus desnudo</i>	38
<i>Imagen 10. Clasificación de los virus por tipo de material genético</i>	39
<i>Imagen 11 Clasificación viral de Baltimore</i>	41
<i>Imagen 12. Ejemplos de virus en algunas zonas del cuerpo humano</i>	44
<i>Imagen 13. Clasificación de los parásitos de importancia médica.</i>	45
<i>Imagen 14. Tipo de asociación o relación biológica parásito-hospedero</i>	47
<i>Imagen 15. Clasificación actual de los hongos</i>	50
<i>Imagen 16. Formas de reproducción sexual en los hongos</i>	52
<i>Imagen 17. Sitios anatómicos en el cuerpo humano donde encontramos microbiota</i>	55
<i>Imagen 18. Homeostasis cutánea.</i>	58
<i>Imagen 19. Fluctuaciones de la microbiota vaginal</i>	64
<i>Imagen 20. Centros de origen materno de las bacterias a los recién nacidos (en parto vaginal).</i>	71
<i>Imagen 21. Géneros bacterianos presentes como microbiota en el tracto gastrointestinal</i>	76
<i>Imagen 22. Experimento en ratones sobre relación de microbiota intestinal en la obesidad.</i>	82
<i>Imagen 23. Carbohidratos no digeribles y metabolitos derivados de microbiota</i>	87
<i>Imagen 24. Permeabilidad en barrera intestinal</i>	90
<i>Imagen 25. Metabolismo de los AGCC</i>	92
<i>Imagen 26. Alteraciones del eje cerebro-intestino microbiota y sus efectos</i>	99
<i>Imagen 27. Evolución de la Microbiota a lo largo de la vida</i>	111
<i>Imagen 28. Evolución de la microbiota intestinal en las diferentes etapas de la vida.</i>	112
<i>Imagen 29. Factores que pueden alterar la microbiota con efectos positivos</i>	114
<i>Imagen 30. Etapas del trasplante de materia fecal</i>	121
<i>Imagen 31. Mecanismos de acción de los probióticos y su interacción con la microbiota</i>	123
<i>Imagen 32. Funciones de los probióticos</i>	124
<i>Imagen 33. Posibles mecanismos de acción de los prebióticos y su efecto en la salud</i>	127
<i>Imagen 34. Espectrometría de masas MALDI-TOF.</i>	141

Índice de tablas

	Pág.
<i>Tabla 1. Géneros representativos de la microbiota en humanos en diferentes zonas corporales.</i>	23
<i>Tabla 2. Diferencias citológicas y moleculares entre dominios</i>	27
<i>Tabla 3. Diversidad taxonómica de la microbiota humana</i>	28
<i>Tabla 4 Elementos Obligados de las bacterias: función, estructura y composición.</i>	31
<i>Tabla 5 Elementos Facultativos en las bacterias: función, estructura y composición.</i>	32
<i>Tabla 6. Clasificación de Baltimore de los genomas virales.</i>	40
<i>Tabla 7. Enfermedades víricas más importantes en el ser humano y patógenos asociados.</i>	42
<i>Tabla 8. Clasificación taxonómica de protozoarios.</i>	46
<i>Tabla 9. Clasificación de las phyla (divisiones) y clases de los hongos</i>	51
<i>Tabla 10. Clasificación de la reproducción en los diferentes filos de hongos</i>	53
<i>Tabla 11. Géneros de microorganismos que se encuentran en la vagina de mujeres sanas</i>	61
<i>Tabla 12. Cuadros asociados a alteraciones vaginales (características) contra una vagina sana</i>	63
<i>Tabla 13. Principales phyla del Dominio Bacteria que componen la microbiota del intestino humano</i>	67
<i>Tabla 14. Fases del desarrollo de la microbiota intestinal</i>	74
<i>Tabla 15. Microorganismos bacterianos presentes en el tracto gastrointestinal humano</i>	75
<i>Tabla 16. Microbiota normal y transitoria en etapas distintas en la cavidad vaginal</i>	110
<i>Tabla 17. Criterios de exclusión del donante de microbiota</i>	118
<i>Tabla 18. Estudios microbiológicos en sangre y heces al donante de TMF</i>	119
<i>Tabla 19. Cepas de probióticos: género y especie</i>	125
<i>Tabla 20. Cepas de probióticos, marca comercial y fabricante</i>	126
<i>Tabla 21. Tipo de prebiótico y compañía que los comercializa</i>	128
<i>Tabla 22. Tabla comparativa de las diferentes estrategias para la caracterización de la microbiota</i>	134
<i>Tabla 23. Plataformas de secuenciación de NGS</i>	139

Abreviaturas

A β Beta amiloide

AGCC/SCFA: Ácidos grasos de cadena corta

AMP: Péptido antimicrobiano

ANTIHBc: Anti-core de hepatitis B

ANTIHBs: Anti-antígeno de hepatitis B

BAL: Bacterias ácido-lácticas

BAT: Brown Adipose Tissue (Tejido Adiposo Marrón)

CB: Receptor canabinoide

cd: Célula dendrítica

CMV: Citomegalovirus

DNA: Deoxyribonucleic acid (Ácido desoxirribonucleico)

EA: Enfermedad de Alzheimer

EAE: Encefalomiелitis autoinmune experimental

EICH: Enfermedad injerto contra huésped

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay(Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas)

EM: Esclerosis múltiple

ENS: Enteric Nervous System (Sistema Nervioso Entérico)

EPOC: Enfermedad Pulmonar Crónica Obstructiva

FDA: Administración de alimentos y medicamentos

FIAF: Adipose Factor Induced by Fasting (Factor Adiposo Inducido Por El Ayuno).

FPI: Fibrosis pulmonar idiopática.

FQ: Fibrosis quística

GABA: Gamma-Aminobutyric Acid (Ácido Gamma Aminobutírico)

GDH: Glutamato deshidrogenasa

GI: Gastrointestinal

GIP: Glucose-dependent Insulinotropic Peptide (Péptido Insulinotrópico Dependiente De Glucosa)

GIT: Gastrointestinal Tract (Tracto Gastrointestinal)

GLP-1: Glucagon-Like Peptide 1 (Péptido Similar Al Glucagón-1)

GRAS: Generalmente reconocido como seguro

HGV: Hepatitis G Viruses (Virus De La Hepatitis G)

HIV: Human immunodeficiency virus (Virus de inmunodeficiencia humana)

HSV: Herpes Simplex Viruses (Virus Del Herpes Simple)

ICD: Infección por *Clostridium difficile*

Ig: Inmunoglobulina

IL: Interleucina

IMC: Índice de masa corporal

INF γ : Interferón gamma

IR: Insulin Resistance (Resistencia a la Insulina)

LG: Libre de gérmenes

LPL: LipoProtein Lipase (Lipasa Lipoproteica)

LPS: Lipopolisacáridos

MALDITOF: Desorción/ionización láser asistida por matriz

NAD: Nicotin adenin dinucleótido

NGS_ NEXT GENERATION SEQUENCING

OCDE: Organización para la cooperación y el desarrollo económico

OMS: Organización mundial de la salud

PAMPS: Patrones moleculares asociados a patógenos

PBMCs: Peripheral blood mononuclear cell (Células mononucleares de sangre periférica)

PCR: Polymerase chain reaction (Reacción en cadena de la polimerasa)

PI: Permeabilidad intestinal

RNA: Ribonucleic acid (Ácido desoxirribonucleico)

RPR: Reagina plasmática rápida.

SII: Síndrome del intestino irritable

SNC: Sistema nervioso central

SMRT: Single molecule real time sequencing

TEA: Trastorno del espectro autista

Th: T cooperador

TMF: Trasplante de materia fecal

TNF: Factor de necrosis tumoral

UFC: Unidades formadoras de colonias

VHA: Virus de hepatitis A

VHB: Virus de hepatitis B

VHC: Virus de hepatitis C

VDL: Very Low Density Lipoproteins
(Lipoproteínas De Muy Baja Densidad)

WAT: White Adipose Tissue (Tejido Adiposo Blanco)

1. INTRODUCCIÓN

Un creciente número de estudios sugieren que parte de lo que determina cómo funciona el cuerpo humano puede estar no sólo en nuestros propios genes, sino que también en los genes de los billones de microorganismos que residen en nuestros cuerpos.

El cuerpo humano presenta una gran superficie cutánea y mucosa en contacto con el medio ambiente. La colonización de diferentes zonas anatómicas depende de condiciones fisicoquímicas locales como pH, temperatura, humedad y niveles de oxígeno. La «flora normal» ha sido el término más usado en la literatura médica durante décadas para referirse a las comunidades microbianas que habitan en el cuerpo del animal sano. Otros términos utilizados han sido el de «microflora autóctona» y más recientemente «microbiota normal» (Herrero, 2018).

Por su enorme capacidad metabólica, se ha considerado la microbiota como un «órgano» imprescindible para la vida y con influencia en la salud y la enfermedad (Del Campo, 2018).

Los componentes de la microbiota son principalmente bacterias con una minoría de virus, hongos y células eucariotas (Muñoz, 2016).

Se entiende por microbiota al conjunto de microorganismos que cohabitan en diferentes regiones anatómicas de individuos sanos, en un nicho ecológico determinado, su composición es diversa y especializada, dependiente de la región o tracto donde se localice, estos microorganismos conviven en contacto directo con el hombre, y mantienen una relación simbiótica con beneficios bidireccionales (Hernández, 2014).

Como ejemplo, en la piel la microbiota residente se divide en 2 grandes grupos bacterianos, uno en mayor porcentaje, conformado por bacterias Corineformes y por *Staphylococcus*; así como un grupo de menor porcentaje: los *micrococos* y *Acinetobacter*, biota fúngica de la familia de *Malassezia* y biota parasitaria como *Demodex* (Santamaría, 2002).

Los *lactobacilos* predominan en la vagina de las mujeres fértiles e impiden la colonización de la mucosa por microorganismos indeseados, generadores de patología urogenital. Las propiedades de la microbiota vaginal que le permiten colonizar la mucosa e impedir el establecimiento o la proliferación excesiva de microorganismos potencialmente patógenos son de dos tipos:

- a) la adherencia específica a las células epiteliales y a dichos patógenos.
- b) la producción de compuestos antimicrobianos (Martin, 2008).

La microbiota intestinal puede variar de un individuo a otro, incluso en el mismo individuo por diferentes circunstancias. Hasta el día de hoy se sabe que influye: el medio ambiente, la carga genética y el tipo de dieta, además del estrés, infecciones, ingesta de antibióticos y obviamente la edad, el envejecimiento mismo origina una inmunosenescencia, con agotamiento de células T y cambios en la microbiota intestinal (Michel, 2017).

Los estudios comparativos de microbiota intestinal entre niños alimentados con lactancia materna y con fórmulas artificiales, establecen que la leche humana es un potente inductor de maduración inmunológica, ya que provee probióticos de origen materno, capaces de modular la colonización bacteriana neonatal con efecto protector sobre las enfermedades gastrointestinales infecciosas, e incluso los niños que nacen por canal de parto difieren en la composición de su microbiota con los que nacen por cesárea (Hernández, 2014).

Recientemente se ha descrito la existencia del eje cerebro-intestino, que conecta el sistema nervioso central con la microbiota intestinal a través del nervio vago, el sistema parasimpático, los metabolitos bacterianos que pueden tener influencia sobre neurotransmisores, y el sistema endocrino asociado al tracto digestivo. Así pues, además de las enfermedades que clásicamente se han relacionado con alteraciones en la microbiota, como la obesidad, la diabetes tipo 2, las enfermedades inflamatorias del intestino y las alergias, últimamente también se han relacionado otras enfermedades del sistema nervioso central, como el autismo, la ansiedad, la depresión y la dependencia alcohólica (Del Campo, 2018).

La microbiota que coloniza el intestino humano se considera un nuevo factor implicado en la obesidad y las enfermedades asociadas, por su influencia en las funciones metabólicas e inmunológicas del hospedador. La función metabólica de la microbiota intestinal es esencial para la actividad bioquímica global del organismo, ya que interviene en la obtención de energía de la dieta, la generación de compuestos absorbibles y la producción de vitaminas (Reid, 2003).

Por el contrario, los desequilibrios en la composición de la microbiota intestinal se han asociado a una mayor susceptibilidad a las infecciones y los trastornos de base inmunológica y, recientemente, también a la resistencia a la insulina y al aumento del peso corporal (Cani, 2008).

2. JUSTIFICACIÓN

Durante siglos el ser humano ha convivido y se ha desarrollado con microorganismos que pueden actuar en beneficio o en contra del organismo. Sabemos que la alteración de un microambiente puede generar el cambio de un comensal a patógeno, y aunque los componentes de la microbiota son principalmente bacterias con una minoría de virus, hongos y células eucariotas es importante conocer su composición exacta. Estudios recientes se basan en la investigación de la diversidad de microorganismos que componen la microbiota en los seres humanos, relacionados con diferentes enfermedades por lo que es de importancia el conocimiento y la actualización del tema. Diabetes, Obesidad, o Alzheimer son patologías que pueden tener un origen relacionado con microorganismos y que no se tratan adecuadamente por el desconocimiento de estas investigaciones. Por lo general vemos a las bacterias, virus, parásitos y hongos como patógenos, pero existen en la actualidad quienes trabajan con ellos como tratamientos terapéuticos para pacientes con enfermedades crónico-degenerativas y que en un futuro son alternativas ideales para nuestro país con gran incidencia de estas.

Por último, se desea que esta información sirva a las futuras generaciones que cursen las materias de microbiología como guía para poder tener en mente que los microorganismos presentes en el cuerpo humano no siempre son de tipo patógeno y es de gran importancia tomar en cuenta lo anterior en la práctica, ya que como licenciados en bioquímica diagnóstica se enfrentarán a su diferenciación.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL:

Actualizar el conocimiento sobre la microbiota humana o través de una búsqueda bibliográfica profunda y una revisión internacional sobre reportes de composición y funciones de esta, así como sus relaciones con diversas enfermedades de elevada prevalencia en nuestro país para brindar un material de consulta accesible, completo y en español a los profesionales de la salud.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

3.2.1. Realizar la búsqueda de publicaciones actuales en diferentes fuentes de información acerca de la microbiota humana.

3.2.2. Dar un panorama sobre qué es la microbiota y sus principales componentes: bacterias, virus, hongos y parásitos.

3.2.3. Comprender el papel que desempeñan los microorganismos en el cuerpo humano como microbiota.

3.2.4. Recopilar información sobre la microbiota humana y su relación con patologías que son de importancia en el país y el mundo.

3.2.5. Indagar sobre las estrategias actuales de uso de la microbiota en el ámbito clínico: trasplantes fecales y modulación de la microbiota.

3.2.6. Dar a conocer los métodos actuales empleados para el estudio de la microbiota.

3.2.7. Búsqueda de información actualizada sobre el uso de tratamientos que involucran cambios en la microbiota.

4. MICROBIOTA HUMANA (DEFINICIÓN E HISTORIA)

Mucho tiempo ha pasado, y mucho se ha avanzado, desde que, en 1683, Antonie van Leeuwenhoek (Imagen 1) escribiera sobre unos "animáculos" que había observado en el tracto gastrointestinal al microscopio, fabricado por el mismo, sin saber que era la primera vez que alguien describió el aspecto de una bacteria. Ilya Metchnikov (Imagen 1), un científico ucraniano galardonado con el Premio Nobel en 1908 y profesor del Instituto Pasteur de París, ya había propuesto que las llamadas bacterias ácido-lácticas (BAL) brindaban beneficios a la salud y, de alguna forma, eran capaces de promover la longevidad. Sugería que la llamada "autointoxicación intestinal" y el envejecimiento resultante podrían suprimirse modificando la flora intestinal y reemplazando los microbios proteolíticos, tales como *Clostridium*, que producen sustancias tóxicas como fenoles, indoles y amoníaco a partir de la digestión de las proteínas, por microbios útiles como los *Lactobacillus* (Sebastián, 2018).



Imagen 1. Antonie van Leeuwenhoek a la izquierda, Ilya Metchnikov a la derecha (Davidson, 2015)

Durante gran parte de la historia posterior del campo, la investigación se ha centrado principalmente en estudios basados en el cultivo de especies microbianas individuales, con un énfasis en la comprensión de la base de la patogénesis microbiana. Sin embargo, en los últimos 30 años, la subespecialidad de la ecología microbiana ha impulsado el desarrollo de métodos moleculares para la detección microbiana que evitan la necesidad del cultivo microbiano. Estos esfuerzos han revelado la existencia de una gran diversidad de microbios que habitan en sistemas naturales y demostraron que estos organismos rara vez existen de forma aislada, sino que ocurren en comunidades multiespecíficas y multifuncionales (Fujimura, 2015).

Un creciente número de estudios sugieren que parte de lo que determina cómo funciona el cuerpo humano puede estar no sólo en nuestros propios genes, sino que también en los genes de los billones de microorganismos que residen en nuestros cuerpos.

El término microbiota hace referencia a la comunidad de microorganismos vivos reunidos en un nicho ecológico determinado. El cuerpo humano presenta una gran superficie cutánea y mucosa en contacto con el medio ambiente. La colonización de diferentes zonas anatómicas depende de condiciones fisicoquímicas locales como pH, temperatura, humedad y niveles de oxígeno (imagen 2). La «flora normal» ha sido el término más usado en la literatura médica durante décadas para referirse a las comunidades microbianas que habitan en el cuerpo del animal sano. Otros términos utilizados han sido el de «microflora autóctona» y más recientemente «microbiota normal» (Herrero, 2018). Sin embargo, el término “flora” tiene una connotación botánica y hace alusión al nombre de la diosa latina de las flores y los jardines: Flora. Por lo tanto, es un término inadecuado para referirse a las comunidades de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado. El término adecuado y aceptado actualmente es microbiota (Patiño, 2013).

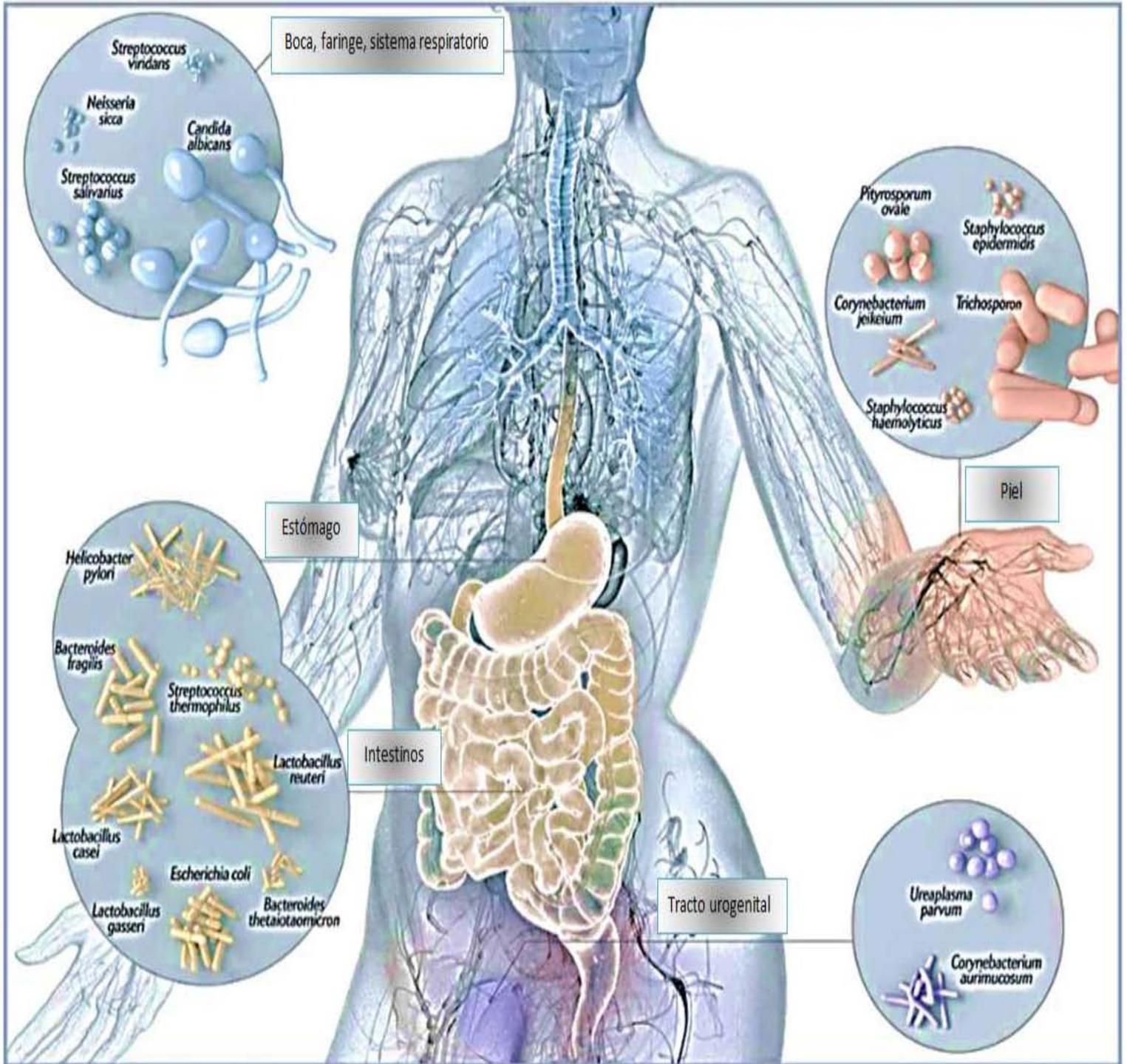


Imagen 2. Microbiota humana en zonas corporales: Géneros y especies bacterianas en piel, tracto genital, estómago e intestinos, sistema respiratorio y boca (Modificada de Sebastián, 2018).

Aunado a esto hay que diferenciar el término microbiota con el de microbioma, el microbioma es el conjunto formado por los microorganismos, sus genes y sus metabolitos en un nicho ecológico dado (Sebastián, 2018). Los seres humanos tenemos un microbioma distinto al resto de los animales, el tipo de bacterias y las proporciones que mantienen en nuestro cuerpo es muy parecido en todos nosotros, pero si vemos con más detalle, el microbioma de cada persona, incluso el de los gemelos, es diferente, y es así como el microbioma también nos ayuda a ser únicos.

Por su enorme capacidad metabólica, se ha considerado la microbiota como un «órgano» imprescindible para la vida y con influencia en la salud y la enfermedad (Del Campo, 2018).

Nuevas referencias han demostrado que los microorganismos que conforman la microbiota, considerados habitualmente como puramente saprofitos, tienen efectos beneficiosos esenciales para la salud humana (Molano, 2014). En la tabla 1, se aprecian los géneros más representativos de la microbiota en diferentes regiones anatómicas.

Tabla 1 Géneros representativos de la microbiota en humanos en diferentes zonas corporales (Modificado de Nuño, 2014).

Lugar anatómico	Géneros principales de microorganismos
PIEL	<i>Corynebacterium, Enterobacter, Klebsiella, Propionibacterium, Pseudomonas, Staphylococcus, Streptococcus, Branhamella, Lactobacillus, Malassezia</i>
BOCA	<i>Streptococcus, Eikenella, Lautropia, Syngentistes, Bacteriodes, Haemophilus, Actinobacillus, Gemella, Neisseria, Prevotella, Megasphaera, Stomatococcus, Veillonella</i>
TRACTO RESPIRATORIO	<i>Peptostreptococcus, Staphylococcus, Corynebacterium, Pentoniphilus, Moraxella, Propionibacterium, Dolosigranulum, Finegoldia, Peptoniphilus, Clostridium, Lactobacillus, Enterobacterium, Bacteroides</i>
TRACTO GASTROINTESTINAL	<i>Actinomyces, Prevotella, Gemella, Eschenchia coli, Lactobacillus, Streptococcus, Bacteroides, Bifidobacterium, Deferribateres, Deinococcus, Flavobacteria, Streptococcus, Enterococcus, Clostridium, Enterobacterium</i>
VAGINA	<i>Lactobacillus, Leptotrichia, Megasphaera, Bifidobacterium, Gardnerella, Prevotella, Pseudomonas, Streptococcus, Peptostreptococcus, Atopobium, Clostridiales</i>

La colonización del hospedero comienza durante el nacimiento y la composición de la microbiota cambia a lo largo del desarrollo del individuo (Molano, 2014), aunque hay grupos de investigación que sostienen que desde la vida uterina ya hay colonización. Los componentes de la microbiota son principalmente bacterias con una minoría de virus, hongos y células eucariotas (Muñoz, 2016).

La composición de la microbiota es diversa y especializada, dependiente de la región o tracto donde se localice, estos microorganismos conviven en contacto directo con el hombre, y mantienen una relación simbiótica con beneficios bidireccionales (Hernández, 2014). Algunos de ellos no tienen ningún efecto directo sobre la salud del ser humano, o bien porque todavía no se ha descrito, o simplemente, porque mantienen una simple relación de convivencia. Sin embargo, la gran mayoría juegan un importante papel en el cuidado de la salud de la propia persona. Por ejemplo, ayudan a la absorción de ciertos tipos de nutrientes, aportan componentes esenciales difícilmente sintetizables por el propio ser humano o mejoran el funcionamiento del sistema inmunitario, por ejemplo, como barrera microbiana evitando que patógenos que intentan colonizar, modifiquen su microambiente. Es por ello por lo que las alteraciones que pueden surgir en dicha comunidad microbiana pueden ser la causa de ciertas enfermedades. En función de la localización, numerosas patologías conocidas están asociadas a este tipo de desequilibrios, entre las que se podría destacar la enfermedad de Crohn, obesidad, asma, fibrosis quística, hipertensión o trastornos de la piel, entre otras.

Recientemente, se conoce la conexión que tiene el Sistema Nervioso (nervio vago del SNC y sistema parasimpático) con el intestino involucrando los metabolitos bacterianos que influyen como neurotransmisores y sistema endocrino asociado al tracto digestivo; la cual se ha descrito como eje cerebro-intestino. Así, distintos estudios se enfocan en analizar esta relación con enfermedades que no se esperaba tuvieran relación con la microbiota: Autismo, Ansiedad, Depresión y dependencia alcohólica.

Varios estudios con ratones sugieren que el nervio vago sirve como una especie de "línea directa" por la cual los microbios intestinales se comunican directamente con el SNC (Imagen 3). Cryan y sus colegas han descubierto que los efectos en el SNC de una cepa bacteriana probiótica parecen depender de las señales transmitidas por el nervio vago (Eisenstein, 2016).

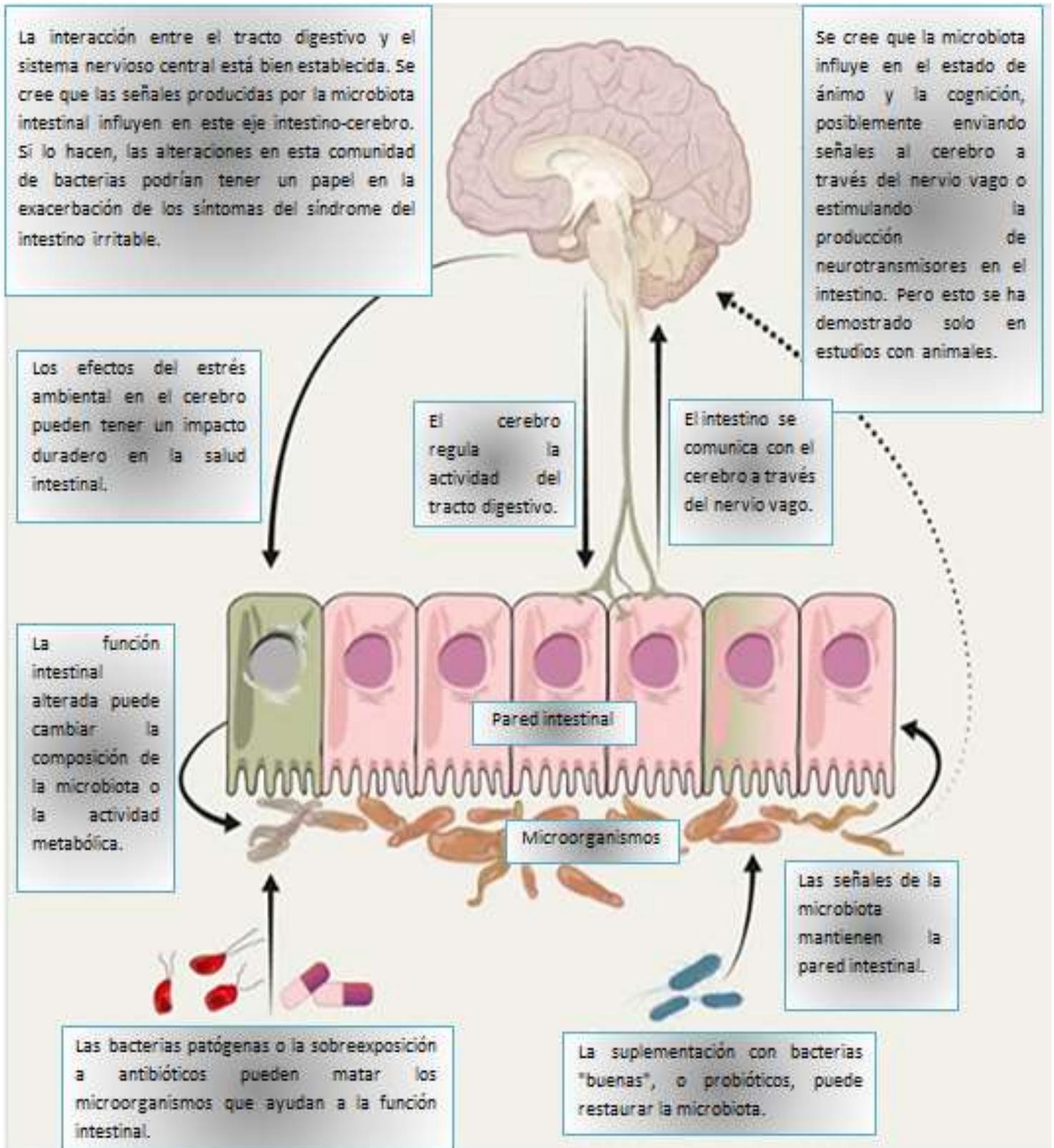


Imagen 3. Eje cerebro – Intestino – Microbiota (Modificado de Eisenstein, 2016)

5. GENERALIDADES DE LOS MICROORGANISMOS EN LA MICROBIOTA HUMANA

La microbiología es la ciencia que estudia los microorganismos, tanto aquellos causantes de enfermedades, como los saprofitos y beneficiosos. La importancia de su estudio radica en que estos organismos pueden ocasionar la aparición de enfermedades y plagas, afectando a hombres, animales y vegetales (Granados, 1997).

Los seres vivos se han clasificado en diversos grupos en función de sus semejanzas y diferencias. El grupo natural lo constituye la especie, las especies semejantes forman un género, los géneros una familia, y así sucesivamente hasta constituir los 5 reinos de la naturaleza (Guille, 2008).

Un ecosistema puede ser descrito como un conjunto de comunidades de diferentes especies de organismos que viven en el mismo lugar, al mismo tiempo, con un constante intercambio de materia y energía. Es importante mencionar que este intercambio de materia y energía se produce entre los componentes bióticos y abióticos en conjunto, y los mecanismos por los que el intercambio se produce también pueden modificar el ambiente en sí. Un cambio en el medio ambiente por consiguiente puede cambiar la dinámica y composición de las partes vivas de un ecosistema, la creación de un bucle de realimentación donde el cambio es la única constante (Elmqvist, 2003).

En 1978, Carl Woese (Imagen 4), creó un sistema de clasificación basado en la organización celular de los organismos. En ese sistema todos los organismos se agrupan en tres dominios: Bacterias, Archaea y Eukarya (Imagen 5) (Tabla 3) que incluye protistas (mohos mucosos, protozoos, y algas), hongos (levaduras unicelulares, mohos pluricelulares y setas), vegetales incluyendo musgos, helechos, coníferas, y plantas con floración; y animales (esponjas, parásitos insectos, y vertebrados) (Tortora, 2007).

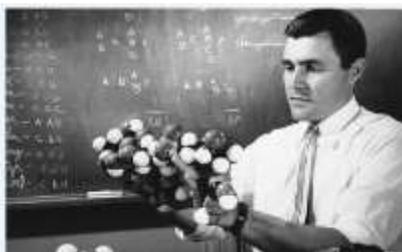


Imagen 4. Carl Woese sosteniendo un modelo de RNA en 1961 (Obtenido de Revista Boletín Biológica, 2017).

En la tabla 2 se observan las diferencias citológicas y moleculares entre las células de los tres dominios.

Tabla 2. Diferencias citológicas y moleculares entre los dominios Bacteria, Archaea y Eukarya (Otero, 2017).

	Bacteria	Archaea	Eukarya
Membrana nuclear.	Ausente.	Ausente.	Presente.
Organelos.	Ausente.	Ausente.	Presente.
Cromosoma/s.	Uno, circular (puede haber plásmidos).	Uno, circular (puede haber plásmidos).	Más de uno, lineales.
DNA asociado a histonas.	No	Si	Si
Pared celular.	Si, de peptidoglicano.	Sí, pero no de peptidoglicano.	Algunos, de celulosa o quitina.
Lípidos de membrana.	Bicapa.	Monocapa.	Bicapa.
Ribosomas.	70S.	70S.	80S.
RNA polimerasa.	Un tipo, simple.	Un tipo, simple.	Varias, complejas.
Traducción.	Comienza con formilmetionina.	Comienza con metionina.	Comienza con metionina.
Intrones.	Ausentes.	Presentes en algunos genes.	Presentes.
Reproducción sexual.	No, aunque puede haber recombinación genética diferente a meiosis.	No se conoce.	Meiosis y fecundación.

Árbol Filogenético de la Vida

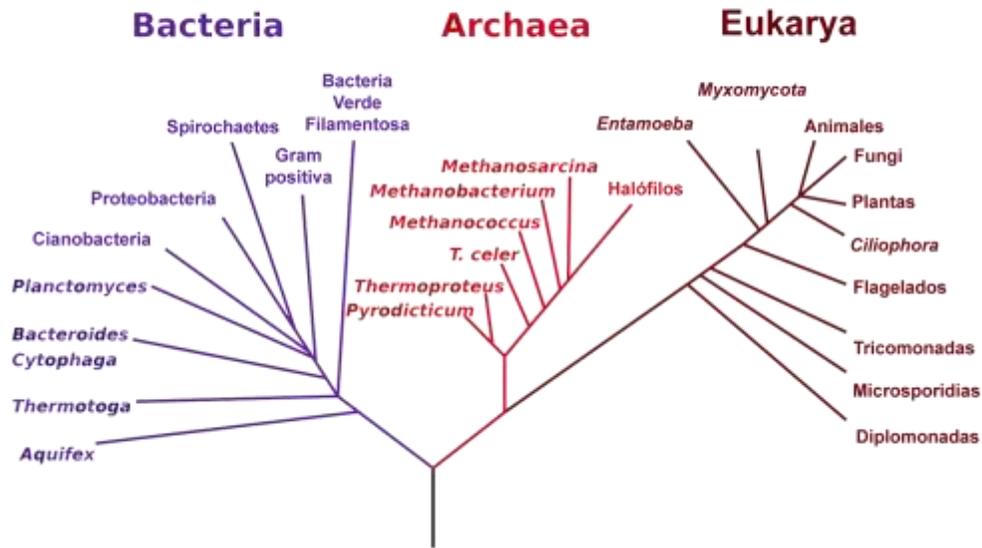


Imagen 5. Clasificación de los tres dominios: Bacteria, Archaea y Eukarya. (Gelambi, 2019)

Tabla 3. Diversidad taxonómica de la microbiota humana (Suarez, 2015)

Dominio	Reino	Filo	Clase	Ejemplo
Archaea	Archaea	A.II. Euryarcheota	Methanobacteria	Metanógenos intestinales
		B.XII. Proteobacteria	Gamma proteobacteria	<i>Escherichia</i> (intestino grueso)
Bacteria	Bacteria	B.XIII. Firmicutes	Epsilonproteobacteria	<i>Helicobacter</i> (estómago)
			Clostridia	<i>Lachnospira</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i> (intestino grueso)
			Bacilli	<i>Lactobacillus</i> (vagina, intestino delgado), <i>Staphylococcus</i> (piel), <i>Streptococcus</i> (boca)
		B.XIV. Actinobacteria	Actinobacteria	<i>Bifidobacterium</i> (intestino grueso), <i>Propionibacterium</i> (piel, intestino grueso), <i>Corynebacterium</i> (piel), <i>Gardnerella</i> (vagina)
		B. XX. Bacteroidetes	Bacteroidetes	<i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> (intestino grueso)
Eukaryota	Protista	Protozoa	Rhizopoda	Amebas comensales (boca, intestino)
			Mastigophora	<i>Giardia</i> (duodeno)
	Fungi	Ascomycota	Saccharomycetes	<i>Candida</i> (vagina, boca, intestino grueso)
			Basidiomycota	Exobasidiomycetes
	Animalia	Arthropoda	Arachnida	<i>Demodex</i> (ácaros de la piel)

Algunos estudios demuestran la influencia de los microorganismos en el aumento de peso, el desarrollo del sistema inmunológico, cáncer, e incluso trastornos neurológicos, principalmente de las bacterias; siendo este el fin de la siguiente recopilación bibliográfica.

5.1 BACTERIAS

Muchas bacterias viven en el cuerpo humano o en el de los animales (sobre la piel y en las vías respiratorias, la boca y los sistemas digestivo, reproductor y urinario) sin causar ningún daño. Estas bacterias se denominan flora saprófita o microbiota. Gran parte de ellas es realmente útil para las personas, por ejemplo, ayudando a digerir los alimentos o al impedir el crecimiento de otras bacterias más peligrosas (Larry, 2019).

Pocos tipos de bacterias causan enfermedades y son las conocidas con el nombre de patógenos. A veces, las bacterias que por lo general viven en el cuerpo de forma inocua provocan enfermedades. Las bacterias causan enfermedades mediante la producción de sustancias nocivas (toxinas), la invasión de tejidos o ambas cosas (Larry, 2019).

Las bacterias son microorganismos con una sola célula única (unicelulares) relativamente simples. Dado que su material genético no está encerrado por una membrana nuclear especial, las células bacterianas se denominan procariontes. Los procariontes incluyen a las bacterias y a las archaea (Tortora, 2007) microorganismos capaces de reproducirse mediante fisión binaria, replicando al mismo tiempo su DNA, de esta manera, cada célula hija tendrá el mismo genoma. Estas células presentan una estructura similar a las eucariotas puesto que tienen una membrana celular y ribosomas que contienen la información genética.

5.1.1 ESTRUCTURA

Las bacterias, como se ha definido anteriormente, son seres unicelulares procariontes. Estructuralmente están constituidos por:

5.1.1.1 Elementos obligados

Están presentes en todas las bacterias y son indispensables para la vida propia de la bacteria. Son la pared celular, la membrana plasmática, citoplasma, ribosomas y la región nuclear (tabla 4).

5.1.1.2 Elementos facultativos

Pueden estar o no presentes en la bacteria y son cápsula, flagelos, fimbrias, endosporas e inclusiones citoplasmáticas (tabla 5). (Granados, 1997)

Tabla 4. Elementos Obligados de las bacterias: función, estructura y composición (Granados, 1997).

Elemento obligado	Función	Estructura y composición.
Pared celular	Protección de cambios externos, mantener morfología, resistencia a antibióticos, paso selectivo de sustancias y favorece patogenicidad.	Peptidoglicanos
Membrana plasmática	Barrera selectiva, degradación de nutrientes y producción de energía.	Fosfolípidos, proteínas y glucolípidos.
Citoplasma	Engloba los organelos celulares, incluyendo el material genético, ribosomas, vacuolas, etc.	Agua (80%), enzimas, iones y principios inmediatos.
Región nuclear	Transmitir información genética de la célula.	Contiene DNA bicatenario formando un cromosoma. Moléculas de DNA circulares forman plásmidos.
Ribosomas	Síntesis de proteínas	Normalmente se encuentran en grupos de 3 o 4 unidos por un filamento de RNAm, denominados polirribosomas.

Tabla 5. Elementos Facultativos en las bacterias: función, estructura y composición (Granados, 1997).

Elemento facultativo	Función	Estructura y composición.
Inclusiones citoplasmáticas	Depósitos de reserva e intervención en funciones de regulación.	Gránulos de reserva: lipídicos, corpúsculos metacromáticos, polisacáridos, gránulos de azufre, carboxisomas. Vacuolas.
Flagelos	Motilidad.	Filamento, codo y corpúsculo basal.
Pelos o fimbrias	Capacidad de fijación a superficies y sistema de intercambio genético por conjugación.	Cortos, numerosos y sobre la superficie. Más frecuentes en Gram (-) que Gram (+).
Endosporas	Formas de resistencia a cambios ambientales o agentes químicos.	Capa proteica y Peptidoglicanos que albergan DNA, ribosomas y ácido dipicolínico.
Cápsula	Regula intercambio de iones, agua y nutrientes, almacén de nutrientes, defensa contra anticuerpos y fagos o células; permite formación de colonias.	Su composición es a base de polímeros glucídicos: ácido G-glutámico, glucosa, ácido urónico, ácido glucorónico y acetilglucosamina; también pueden aparecer polipéptidos.

Las células bacterianas suelen presentar una de diversas formas. La forma de bastón de los bacilos, la forma esférica u oval de los cocos y la forma de tirabuzón o curva de los espirilos son los más comunes (Imagen 6), pero algunas bacterias presentan formas estrelladas o cuadradas. Las bacterias individuales pueden formar pares, cadenas, racimos u otros agrupamientos; estas formaciones suelen ser características de un género o especie en particular (Tortora, 2007).

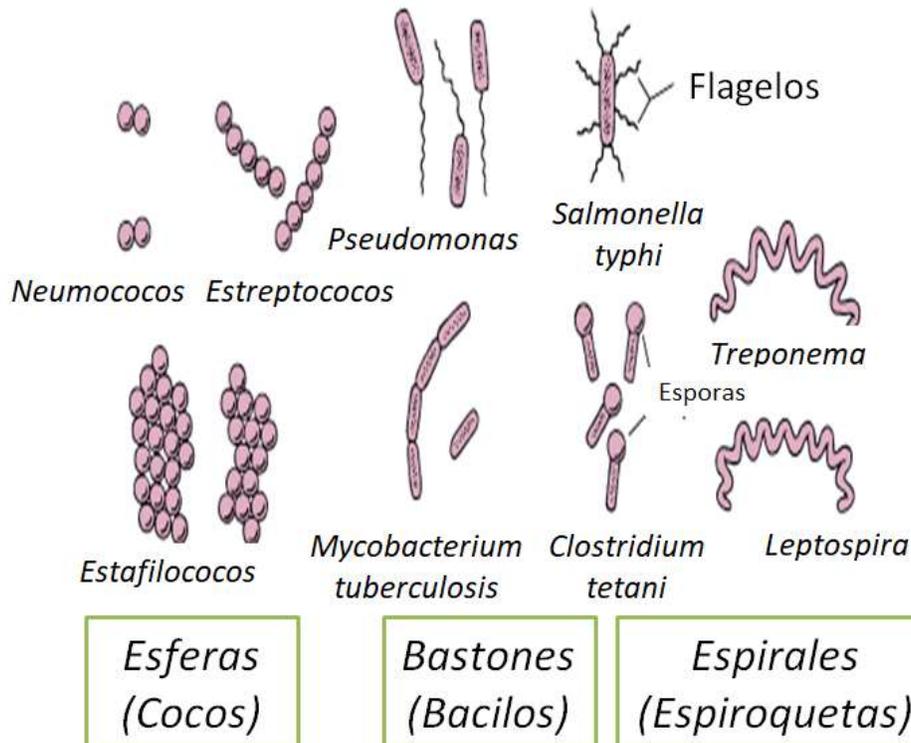


Imagen 6. Formas y agrupaciones que presentan las bacterias, modificado (Molina, 2017)

Por otra parte, la mayoría de las bacterias se subclasifican en Gram (-) y Gram (+) (Imagen 7) de acuerdo con sus propiedades tintoriales; las Gram (-) poseen en su pared celular una sola capa de peptidoglucanos y una membrana externa a diferencia de las Gram positivas que presentan varias capas. En cuanto a su nutrición la mayoría de las bacterias son heterótrofas, otras, en menor cantidad, son autótrofas, saprofitas o simbioses (Vargas, 2014).

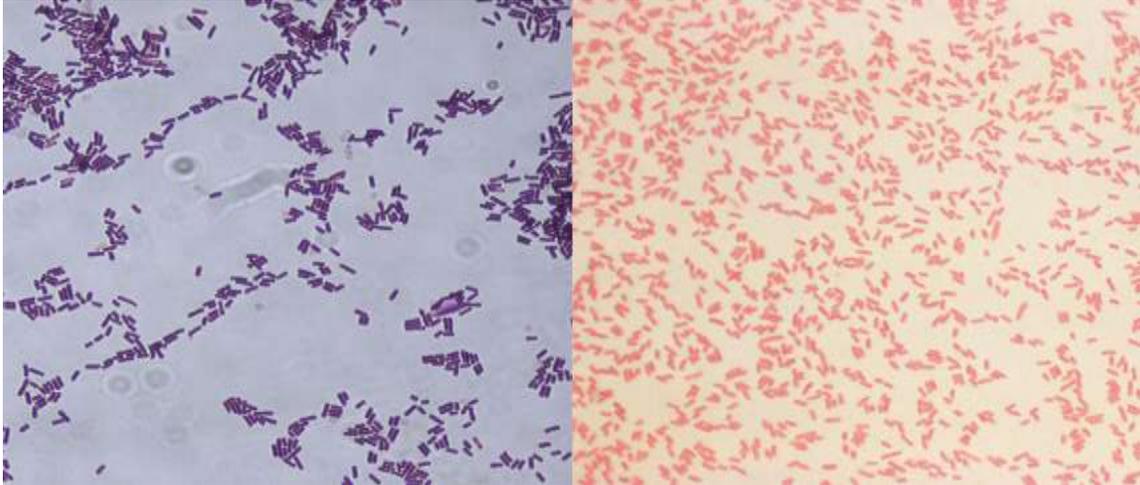


Imagen 7. Observación microscópica con tinción de Gram. Bacterias Gram (+) a la izquierda, bacterias Gram (-) a la derecha,

5.1.2 MICROBIOMA

El término microbioma lo acuñó, en 2001, Joshua Lederberg, Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1958, fue quien inició el concepto de microbioma al demostrar que las bacterias comensales mantienen un intenso intercambio genético entre ellas y entre las células del hospedero; posteriormente se propuso el término de microbioma para aludir a la totalidad de los microorganismos, sus elementos genéticos (genomas) y las interacciones que establecen con el medio ambiente en el que se encuentran (epigenética); esta relación es tan intensa que el propio Lederberg llegó a proponer que el material genético de los microbios tendría que considerarse como parte del genoma humano. En los últimos años, el microbioma humano ha sido motivo de una intensa investigación, ya que no solo está participando en el funcionamiento de algunos órganos, sino que hay evidencias que sugieren su participación en algunas enfermedades (Ariza, 2016).

Durante los últimos años, dos grandes proyectos llevan a cabo la tarea de descifrar la estructura y funcionalidad de la microbiota humana, así como su relación con estados de enfermedad: el Proyecto MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract; www.metahit.eu), financiado por la Unión Europea, y el Human Microbiome Project (<http://hmpdacc.org>), subvencionado por el National Institute of Health de Estados Unidos (Sebastián, 2018).

Tradicionalmente, la identificación y cuantificación de la microbiota humana se ha llevado a cabo mediante el cultivo in vitro de las bacterias, caracterizando posteriormente las especies microbianas. Sin embargo, no ha sido posible explorar toda la diversidad del microbioma humano con estas técnicas. La aparición de las estrategias de secuenciación masiva de DNA ha permitido conocer muchas de las cepas "incultivables". Estas técnicas consisten en la identificación del RNA ribosomal de las bacterias o bien de todos sus genes. Las secuencias específicas de RNA ribosomal permiten la identificación de cada bacteria y su cantidad, y la secuenciación del genoma completo de todas las bacterias de la comunidad permite, además, caracterizar cada bacteria en profundidad (Molina, 2018).

5.2 VIRUS

La palabra virus proviene del latín *virus* que significa toxina, veneno; luego se usó en patología como “sustancia venenosa que produce el organismo en determinadas enfermedades” (de ahí el término virulento); para Pasteur, en 1860 era “germen patógeno”; la valoración actual surge en el siglo XX.

A diferencia de la mayoría de las bacterias, hongos y parásitos, los virus son estructuras intracelulares obligadas que dependen de la maquinaria bioquímica de la célula hospedadora para su replicación. Los virus más sencillos consisten en un genoma de ácido desoxirribonucleico (DNA) o ácido ribonucleico (RNA) empaquetado en una cubierta protectora (cápside) y en algunos casos rodeados por una membrana constituida por una bicapa lipídica que rodea la cápside (Imagen 8). Los virus carecen de la capacidad de generar su propia energía o sustratos, no pueden fabricar sus propias proteínas, y no pueden replicar su genoma independientemente de la célula hospedadora (Murray, 2014).

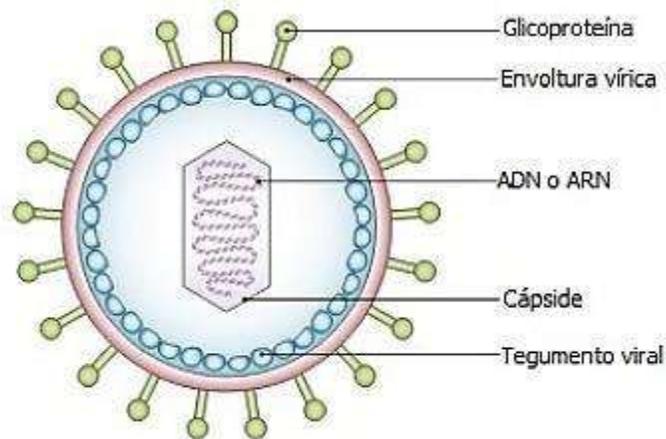


Imagen 8. Estructura general de un virus (Taylor, 2018).

Los virus más pequeños pueden medir solo 20 nanómetros (nm), o sea la milésima parte de un micrón y los más grandes alcanzan los 750 nm que se clasifican como virus gigantes (Mimivirus) (Van, 2012), aunque recientemente se han descubierto con el deshielo provocado por el cambio climático virus que alcanzan de 1 (Pandovirus) a 1.5 micrómetros de longitud (*Phitovirus*) (Crespo, 2016).

5.2.1 ESTRUCTURA

La parte central del virus es el genoma o nucleoide, que se encuentra rodeado por una cubierta proteica denominada cápside. En algunos virus se agrega otra estructura más externa, la envoltura y los virus que la poseen se clasifican como virus envueltos. Cuando no existe una envoltura, se dice que se trata de un virus desnudo (Imagen 9). El genoma viral contiene el ácido nucleico, sea este DNA o RNA, pero no ambos. Tanto el DNA como el RNA pueden ser de una sola cadena o de dos, es decir monocatenarios o bicatenarios. En términos generales, la mayoría de los genomas con DNA son bicatenarios y con RNA son monocatenarios, salvo algunas excepciones (Peña, 2018).

La cápside (del griego *capsa*, caja) es el resultado de la aglomeración de subunidades más pequeñas designadas capsómeros o unidades morfológicas. Los capsómeros pueden ser esféricos o prismáticos; a su vez, están constituidos por los protámeros, que son subunidades proteicas. Las funciones de la cápside son proteger al genoma, otorgar la simetría viral de acuerdo con la disposición espacial de los capsómeros. Además, facilita la adsorción de los virus desnudos a los receptores de las células que infecta y tiene capacidad antigénica, ya que las proteínas son potentes inmunógenos. El conjunto formado por el nucleoide y la cápside recibe el nombre de nucleocápside. La envoltura es una bicapa lipoproteica que deriva de la membrana nuclear o de la membrana citoplasmática de la célula infectada por el virus (célula hospedadora) (Imagen 9). En muchos virus la envoltura, cuando la poseen, presenta espículas, proyecciones o peplómeros (peplos = envoltura ligera y muy suelta; mero = parte) de naturaleza glucoproteica, que sirven de fijación dado que son las estructuras que se unen a los receptores de las células que van a ser infectadas. Cuando un virus envuelto pierde la envoltura deja de ser infectivo. Las funciones de la envoltura son la protección de la nucleocápside, la adherencia a los receptores celulares y la antigenicidad.

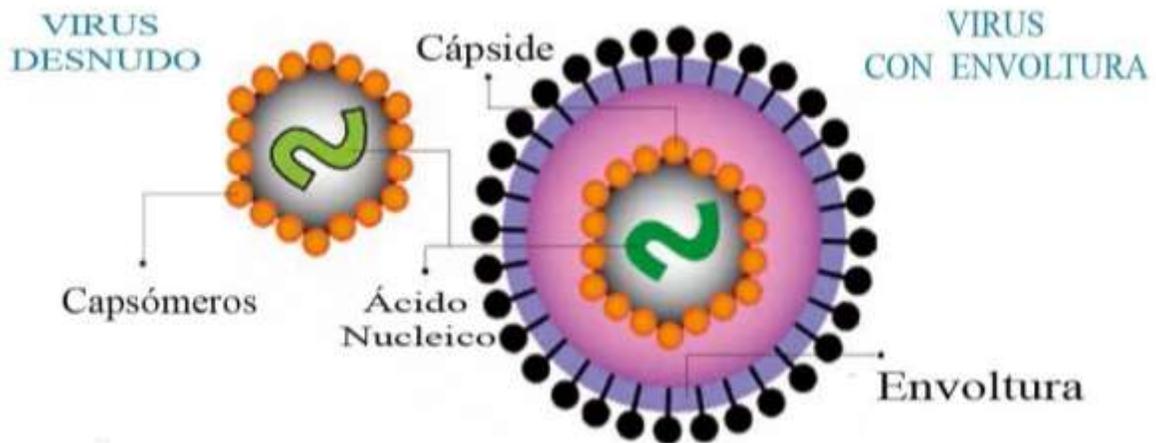


Imagen 9. Diferencia entre un virus desnudo o sin envoltura y un virus envuelto (Modificado de Peña, 2007).

Por tanto, podemos determinar que los componentes básicos de un virus son:

- Proteínas estructurales, que forman a la partícula viral.
- Proteínas no estructurales, tales como las enzimas.
- Cápside, la cubierta externa, constituida por capsómeros.
- Cápside más ácido nucleico forman la nucleocápside.
- Algunos virus tienen una envoltura lipídica.
- La partícula viral completa más envoltura externa (si se encuentra presente) es igual a virión.

5.2.2 CLASIFICACIÓN

Los virus pueden clasificarse de variadas maneras, tales como morfología, tipo de ácido nucleico, modo de replicación, hospedero y tipo de enfermedad que causan (Imagen 10).

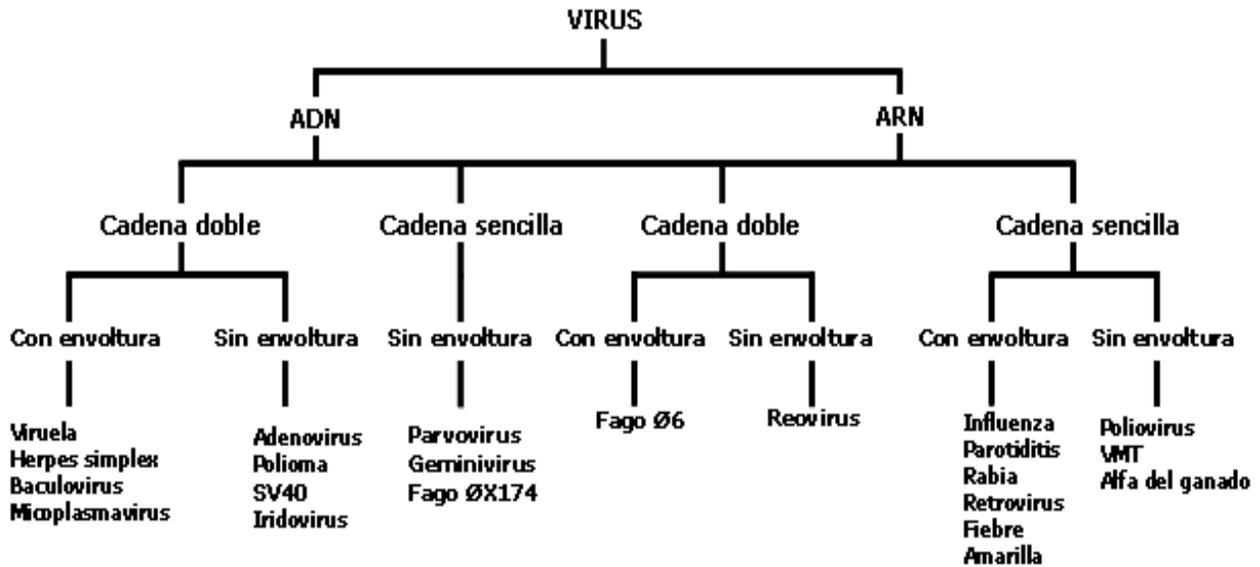


Imagen 10. Clasificación de los virus por tipo de material genético con ejemplos de virus (NUUG, 2018).

Actualmente existen 2 tipos de clasificaciones principales:

5.2.2.1 Clasificación del ICTV

(International Committee on Taxonomy of Viruses) o taxonómica: Este sistema basa la clasificación en órdenes, familias, subfamilias, géneros y especies. Por lo tanto, la estructura general de la taxonomía es la siguiente (Peña, 2018):

- Orden (-virales).
 - Familia (-viridae).
 - Subfamilia (-virinae).
 - Género (-virus).
 - Especie (-virus),

Los virus están dentro del reino Rivoviria que incluye 1 filo, 3 órdenes, 40 familias, 8 géneros, actualizado en julio del 2018 por ICTV.

5.2.2.1 Clasificación de Baltimore

David Baltimore (Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1975) propuso un sistema para clasificar a los virus de acuerdo con el tipo de ácido nucleico que contienen y su mecanismo de replicación. El esquema se basa en el contexto de que todos los virus deben generar RNAm simple cadena sentido positivo (+) a partir de sus genomas con el fin de generar proteínas y replicarse (Imagen 11). El mecanismo preciso por el cual esto se logra es diferente para cada familia de virus. Baltimore dividió a los genomas virales en 7 grupos o clases como se observa en la tabla 6.

Tabla 6. Clasificación de Baltimore de los genomas virales, modificado de Rensetti (2008)

Clase o grupo	Ácido nucleico y mecanismo de replicación.
I	DNA bicatenario lineal o circular (dsDNA)
II	DNA monocatenario lineal o circular (ssDNA)
III	DNA bicatenario segmentado (dsDNA)
IV	DNA monocatenario de sentido positivo (ssRNA+)
V	RNA monocatenario de sentido negativo (ssRNA-)
VI	RNA de cadena simple diploide (ssRNA-RT)
VII	DNA doble circular incompleto (dsRNA-RT)

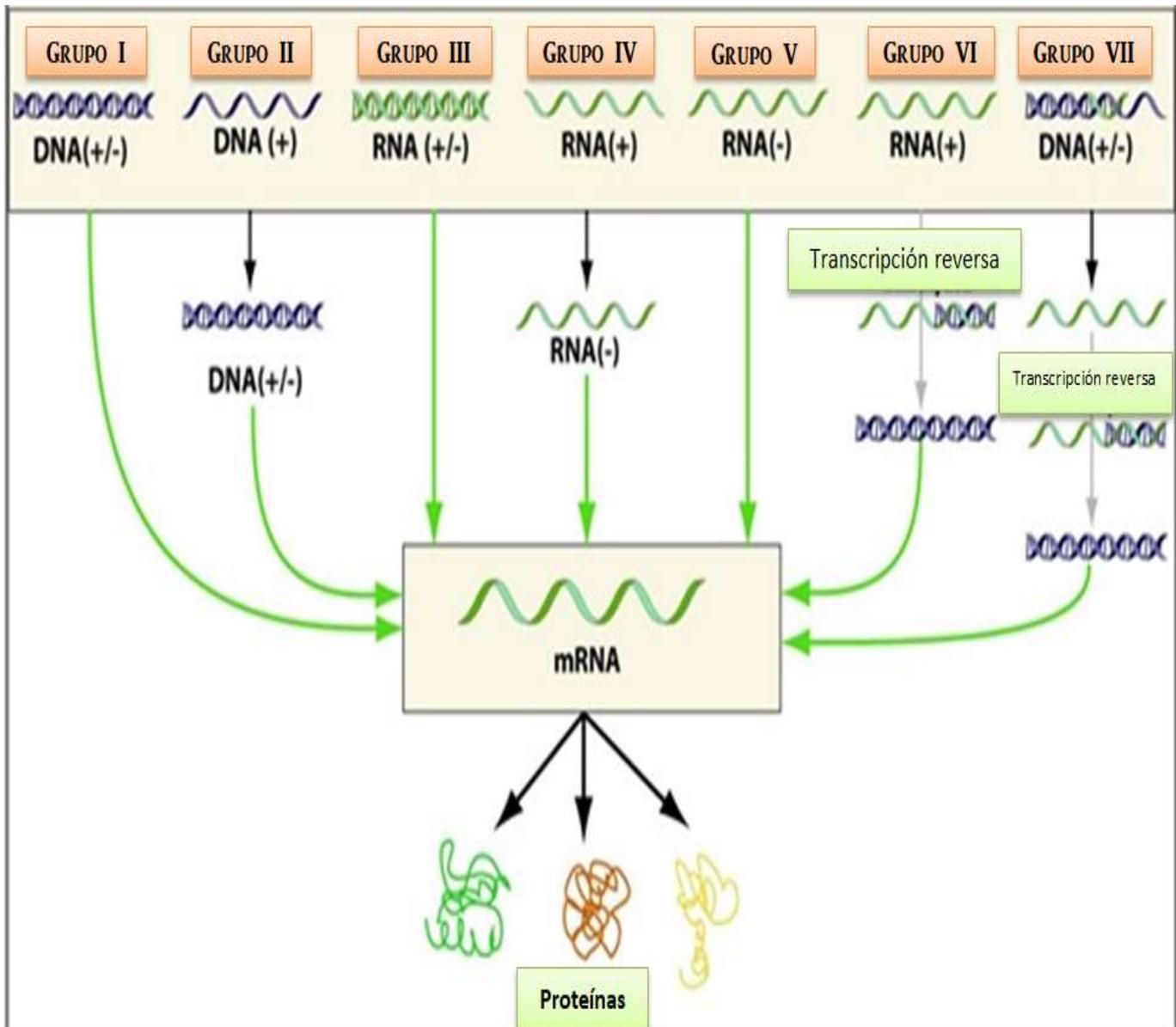


Imagen 11 Clasificación viral de Baltimore, según genoma viral y mecanismo de obtención de RNA mensajero (Durantes, 2015).

Otra forma de clasificar a los virus, sobre todo los que afectan al humano es de acuerdo con el órgano o sistema que infecta principalmente, en la tabla 7 se describen algunos de estos virus:

Tabla 7. Enfermedades víricas más importantes en el ser humano y patógenos asociados (Kumar, Abul K., & Jon C. Aster, 2013).

Sistema orgánico	Patógeno	Enfermedad	
Respiratorio	Adenovirus	Infecciones de vías respiratorias altas y bajas, conjuntivitis	
	Rinovirus	Infección de vías respiratorias altas	
	Virus de la gripe A, B	Gripe	
	Virus sincitial respiratorio	Bronquiolitis, neumonía	
Digestivo	Virus de la parotiditis	Parotiditis, pancreatitis, orquitis	
	Rotavirus	Gastroenteritis infantil	
	Norovirus	Gastroenteritis	
	Virus de la hepatitis A	Hepatitis vírica aguda	
	Virus de la hepatitis B	Hepatitis aguda o crónica	
	Virus de la hepatitis D	Con infección por el virus de la hepatitis B: hepatitis aguda o crónica	
	Virus de la hepatitis C	Hepatitis aguda o crónica	
Sistémico	Con erupciones cutáneas	Virus del sarampión	Sarampión
		Virus de la rubéola	Rubéola
		Virus de la varicela-zóster	Varicela, zóster
		Virus del herpes simple de tipo 1	Herpes bucal («calenturas»)
		Virus del herpes simple de tipo 2	Herpes genital
	Con trastornos hematopoyéticos	Citomegalovirus	Enfermedad con inclusiones citomegálicas en recién nacidos, gastroenteritis en pacientes trasplantados
		Virus de Epstein-Barr	Mononucleosis infecciosa
		VIH-1 y VIH-2	Sida
	Verrugas cutáneas/genitales	Virus del papiloma	Condiloma; carcinoma de cuello uterino
	Sistema nervioso central	Poliovirus	Poliomielitis
Virus JC		Leucoencefalopatía multifocal progresiva (oportunista)	
Virus del Zika		Microcefalia congénita	

5.2.3 VIROMA HUMANO

Dentro de lo que se conoce como microbiota, se incluye el viroma humano que se refiere al conjunto de todos los virus encontrados en el organismo humano. La diversidad viral del organismo humano bajo condiciones no patológicas ha sido subestimada. Se estima que hay 100 veces más virus en el cuerpo humano (Imagen 12) que células eucariotas (Añe, 2018). Desde su descubrimiento hace más de 100 años, los virus han sido descritos como patógenos intracelulares obligados. El primer virus estudiado fue el virus de la Rabia, por Louis Pasteur, aunque en ese tiempo no se sabía que lo era.

Las interacciones ancestrales entre virus y humano han dejado huellas en nuestro genoma, con aproximadamente 100,000 fragmentos virales endógenos conocidos, lo cual representa 8% del total de nuestro genoma (Añe, 2018).

La presencia de virus en contexto no patológico puede ser beneficiosa para la salud. Un ejemplo de simbiosis entre virus y hospedero son los fagos, los cuales tienen un papel importante en el control de las comunidades bacterianas (Peña, 2018); es decir los fagos modulan la ecología microbiana, por lo que su presencia es variable durante la vida en respuesta a estímulos externos como factores ambientales.

Por otro lado, una interacción negativa es que los fagos representan un reservorio de genes de resistencia bacterianos y son capaces de contribuir en la patogenicidad bacteriana mediante la transferencia horizontal de genes (Añe, 2018) Como resultado, el límite entre virus patogénicos o mutualistas es desconocido, probablemente tenga un comportamiento dinámico durante la vida (Peña, 2018).

La composición del viroma humano incluye virus que infectan células humanas, antiguos elementos derivados de virus insertados en nuestros cromosomas y bacteriófagos que infectan una amplia gama de bacterias que habitan en nosotros, por ejemplo, el virus C o el virus de la hepatitis G (HGV) pueden tener un efecto protector contra la enfermedad asociada con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El citomegalovirus, un virus altamente prevalente, parece promover la inmunidad de las células T del receptor después de un trasplante de células madre hematopoyéticas reducidas en células T (HSC) (Zou, 2016). Algunos estudios indican que existe una Comunidad de virus de DNA de doble cadena en la saliva de sujetos humanos sanos, con los tipos de virus más abundantes presentes identificados casi exclusivamente como bacteriófagos: (Pride, 2011) virus putativos de *Veillonella*, *Streptococcus* y *Megasphaera*, cuya estructura genética sugiere que también podrían existir como profagos dentro de sus respectivos anfitriones, respalda la presencia de virus lisogénicos en la comunidad.

La mayoría de los estudios coincide en que las comunidades de bacteriófagos están compuestas principalmente por miembros de las familias *Microviridae*, *Siphoviridae*, *Podoviridae*, *Myoviridae*. Los virus de la familia *Anelloviridae* son los virus eucarióticos de DNA más frecuentemente detectados en el organismo humano. Su papel en la fisiología humana y enfermedad aún no está claro. Al menos otras 15 familias de virus de DNA han sido detectadas, entre las cuales se destacan Poxviridae y Herpesviridae. Se ha descrito la presencia de Adenovirus y virus BK en genitales además de cepas de fagos de *Lactobacillus* detectados en vagina han exhibido fenotipos lisogénicos y líticos; entre otros.

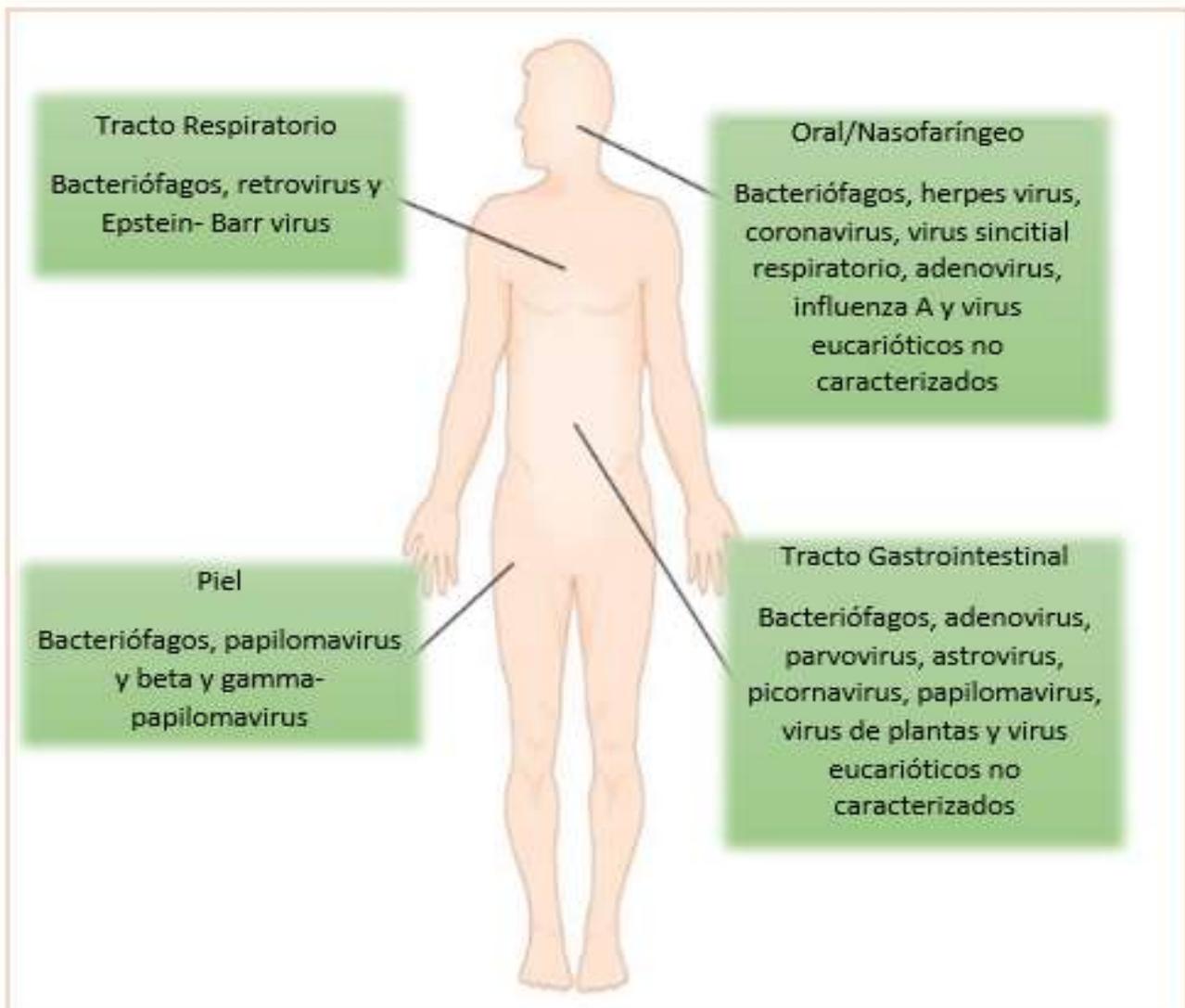


Imagen 12. Ejemplos de virus en algunas zonas del cuerpo humano (Modificado de Duerkop & Hooper, 2013).

5.3 PARÁSITOS

En la naturaleza, encontramos siempre relaciones entre seres vivos que pueden ser benéficas para alguno, para ambos o bien para un propósito distinto; estas relaciones se denominan simbiosis y podemos encontrar dentro de estas el mutualismo (asociación, dependencia y beneficio para dos organismos), comensalismo (un organismo comensal vive a expensas de otro organismo hospedero sin causarle daño, forosis y parasitismo (relación hospedero-parásito donde se causa daño al hospedero viviendo a expensas de él); por mencionar algunas. Estrictamente hablando, toda relación entre dos individuos puede ser parasitaria o no, ya sean bacterias, virus, hongos o los mismos parásitos (Granados, 1997).

La parasitología, estudia el parasitismo producidos por protozoarios, helmintos y artrópodos que se incluyen en los reinos animal y protista. La parasitología médica, estudia la relación hospedero-parásito que existe con los seres humanos; y dentro de esta la parasitología clínica se encarga del estudio cuando se hace daño al hospedero (Uribarren, 2011).

5.3.1 CLASIFICACIÓN

La clasificación de los parásitos corresponde a lo mostrado en la imagen 13:

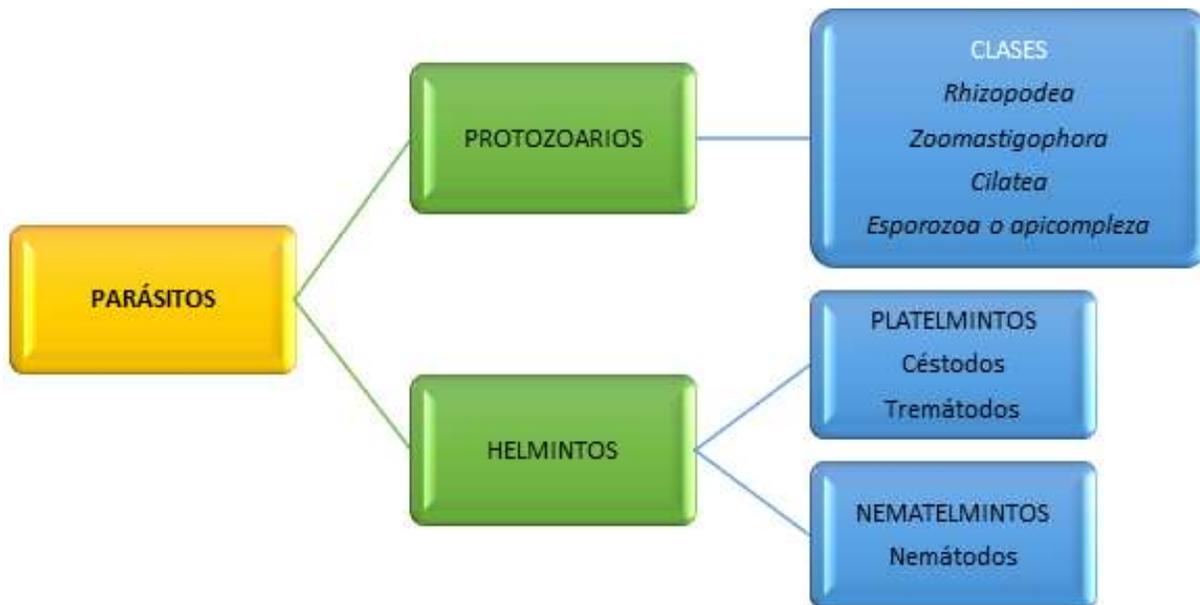


Imagen 13. Clasificación de los parásitos de importancia médica (Rodríguez, 2013).

Los protozoarios son organismos unicelulares cuya unidad es una célula eucariota y carecen de pared celular. Se reproducen por fisión binaria o endodiogenia y cumplen todas las funciones requeridas para asegurar la persistencia de la especie. La célula eucariota tiene un núcleo verdadero cuyas características pueden ser de utilidad taxonómica.

Los metazoarios entre los que se encuentran los helmintos son mucho más complejos que los protozoos, pues sus células se agrupan formando órganos y tejidos. Se reproducen sexualmente y pueden presentar dimorfismo sexual o ser hermafroditas. Son ovíparos, con excepción de algunas filarias u otros que tienen larvas (Rodríguez, 2013).

Existe una clasificación taxonómica (Tabla 8) principalmente de protozoarios, donde se agrupan en 6 grupos resultado de estudios moleculares:

Tabla 8. Clasificación taxonómica de protozoarios (Becerril, 2014).

Supergrupo	Organismos importantes que agrupa	Ejemplos de géneros de parásitos de importancia médica
Opisthokonta	Animales, hongos, coanoflagelados y mesomycetozoa	Microsporidios
Amoebozoa	Amebas, <i>slime moulds</i> , amebas testadas, algunos ameboflagelados, algunas especies que no tienen mitocondrias	<i>Sappinia</i> , <i>Acanthamoeba</i> , <i>Balamuthia</i> , <i>Entamoeba</i> , <i>Endolimax</i>
Excavata	Oxymonadidos, parabasálidos, diplomonadidos, jakobidos y otros flagelados, heterolobosea	<i>Giardia</i> , <i>Dientamoeba</i> , <i>Trichomonas</i> , <i>Naegleria</i> , <i>Leishmania</i> , <i>Trypanosoma</i>
Rhizaria	Foraminíferos, muchos son radiolarios y cercozoa con filópodos	No hay
Archaeplastida	<i>Glaucophyta</i> , algas rojas, algas verdes y plantas	No hay
Chromalveolata	Se divide en <i>Alveolata</i> (ciliados, dinoflagelados, apicomplexa) y <i>Estramenopilos</i> (algas cafés, diatomeas, hongos zoospóricos y opalinidos), <i>Haptophyta</i> y <i>Cryptophyceae</i>	Apicomplexa (<i>Plasmodium</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Cyclospora</i>), Ciliophora (<i>Balantidium</i>)

Los parásitos forman relaciones con el ser humano de tipo parasitario, pero también existen aquellas que se pueden considerar microbiota del organismo, observándose en la imagen 14:

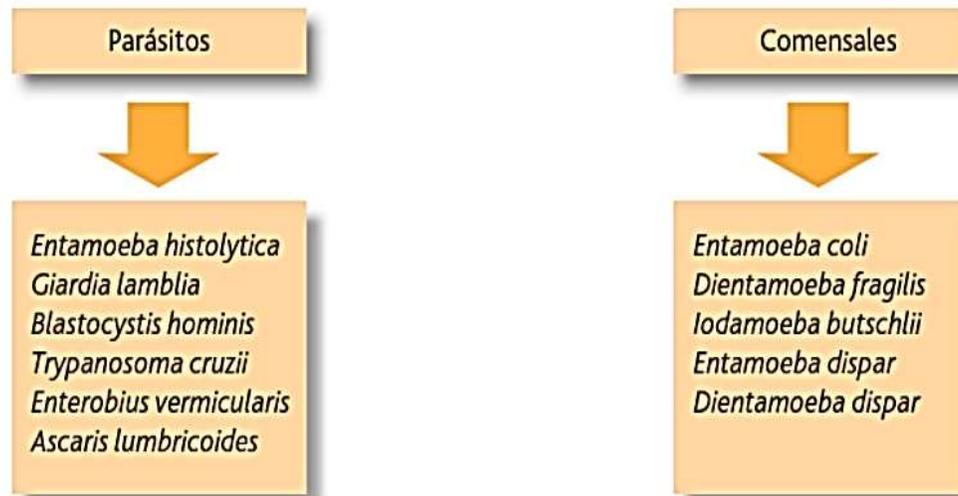


Imagen 14. Tipo de asociación o relación biológica parásito-hospedero (Rodríguez, 2013).

La clasificación tradicional de los protozoarios, basada fundamentalmente en las estructuras de locomoción, está sufriendo modificaciones gracias a las nuevas fuentes de información. Su tamaño oscila entre 2 - 200 μm , presentan núcleo(s), diversos organelos y citoesqueleto. La mayor parte son móviles y heterótrofos. El alimento es digerido en vacuolas alimenticias, el agua excedente es eliminada por medio de vacuolas contráctiles. Su reproducción, asexual o sexual, puede ser sencilla (división binaria) o compleja (esquizogonia, merogonia, gametogonia, esporogonia). El número de protozoos que se transmiten en forma natural entre humanos y otros vertebrados (zoonosis) es importante.

La transmisión de protozoos que viven en el intestino de un humano a otro humano generalmente ocurre a través de una ruta fecal-oral (por ejemplo, comida o agua contaminada o contacto de persona a persona). Los protozoos que viven en la sangre o en el tejido de los humanos se transmiten a otros humanos mediante un vector artrópodo (por ejemplo, a través de la picadura de un mosquito o una mosca de la arena) (CDC, 2019).

Algunos de los protozoos intestinales no patógenos son parásitos unicelulares que se encuentran comúnmente en el tracto intestinal pero nunca se asocian con enfermedades. No dañan el cuerpo, incluso en personas con sistemas inmunitarios débiles. Las personas sintomáticas que tienen estos protozoos en las heces deben ser examinadas por otras causas de sus síntomas.

Los protozoos intestinales no patógenos incluyen (CDC, 2016):

- *Chilomastix mesnili*
- *Endolimax nana*
- *Entamoeba coli*
- *Entamoeba dispar*
- *Entamoeba hartmanni*
- *Entamoeba polecki*
- *Iodamoeba buetschlii*

Los protozoos que son infecciosos para los humanos pueden clasificarse en cuatro grupos según su modo de movimiento (CDC, 2016):

- Sarcodina - la ameba, por ejemplo, *Entamoeba*.
- Mastigophora - los flagelados, por ejemplo, *Giardia*, *Leishmania*.
- Ciliophora - los ciliados, por ejemplo, *Balantidium*
- Esporozoos: organismos cuya etapa adulta no es móvil, por ejemplo, *Plasmodium*, *Cryptosporidium*.

5.4 HONGOS

Hasta el siglo XVIII, sólo se conocían hongos macromicetos o setas, pero gracias a la creación del microscopio por Leeuwenhoek, se logró estudiar hongos microscópicos de donde se han obtenido múltiples beneficios en distintas áreas: desarrollo de alimentos y antibióticos, reconocimiento de patógenos, principalmente para animales (incluido el hombre) y plantas. Hongos ornamentales, alimenticios, venenosos o tóxicos, alucinógenos, medicinales, contaminantes, biocontroladores y patógenos, son algunos de los tipos que existen de mayor interés social (Bucio, 2018).

Su clasificación taxonómica, ha evolucionado conforme avanza el conocimiento hacia estos: al principio se clasificaban dentro del reino Plantae, aunque ahora se sabe que no realizan fotosíntesis por lo que se descartaron de este reino. Después, en 1866 Haeckel los incluyó como reino protista, pero en 1969, Whittaker modificó los reinos creados por Capelant y Martin (1956) existiendo Reino Monera para bacterias y Reino Fungae para hongos y líquenes (Aristegui, 2002).

Un grupo de investigadores dirigido por Hibbett, propuso en 2007 una clasificación de alto nivel filogenético, basado en formas de reproducción sexual, asexual, morfología y de acuerdo con estudios de biología molecular. Esta propuesta incluye un reino, un subreino y siete phyla (divisiones); de aquí derivan 35 clases, 12 subclases y 129 órdenes; donde desaparece la división *Zygomycota*, entre otros cambios (Aristegui, 2002).

Los hongos comparten características comunes y están agrupados en los Reinos Fungi, Chromista y Protozoa, que pertenecen al superreino de los eucariontes. Se calcula que existen aproximadamente 4,500,000 de especies que viven en los medios más variados; la mayoría de ellos tienen gran importancia en la conservación del equilibrio de la naturaleza y alrededor de 300 especies han sido asociadas como patógenas o comensales del ser humano (Bucio, 2018).

La taxonomía de los hongos que producen enfermedad en el humano ha cambiado, en gran medida debido al rápido desarrollo de técnicas de secuenciación de DNA. El número de especies de hongos potencialmente patógenos ha aumentado de manera importante. Muchas de estas especies forman parte de complejos, y muestran entre ellas diferencias en virulencia y respuesta al tratamiento, por lo que es necesaria la identificación para el manejo adecuado de los pacientes (Guarro, 2012).

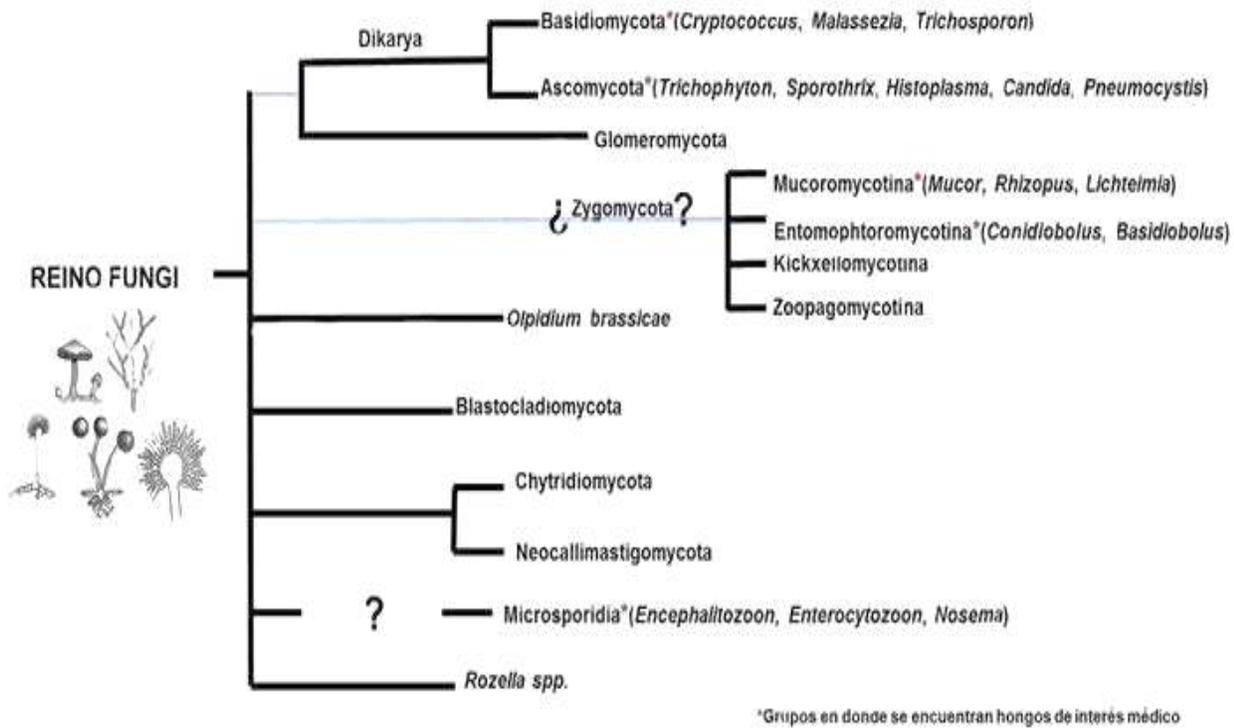


Imagen 15. Clasificación actual de los hongos (Uribarren Berrueta, 2011).

5.4.1 CLASIFICACIÓN, ESTRUCTURA Y METABOLISMO DE LOS HONGOS.

En el sistema de clasificación de los seres vivos en cinco reinos, los hongos se encuentran clasificados en el Reino Fungi, que se divide en cuatro Phyla denominados Ascomycota (el más extenso que comprende el 50% de los hongos conocidos y aproximadamente el 80% de los hongos patógenos, Basidiomycota, Zygomycota y Chytridiomycota, encontrándose en los tres primeros los hongos patógenos humanos. Los hongos en los que no se conoce su reproducción sexual, constituyen un grupo heterogéneo denominado Deuteromycetes, hongos imperfectos o mitospóricos, que representa el segundo grupo más numeroso y que también incluye patógenos humanos (Aristegui, 2002).

Tabla 9. Clasificación de las phyla (divisiones) y clases de los hongos (Guarro. 2012).

Reinos	Protozoa	Chromista	Fungi o <i>Eumycota</i>
Phyla (divisiones)	Plasmodiophoromycota Acrasiomycota Myxomycota Dictyosteliomycota	Hyphochytriomycota Oomycota Labyrinthulomycota	Chytridiomycota Zygomycota Basidiomycota Ascomycota
Clases	Mixomycetes Protosteliomycetes	--	Zygomycetes Trichomycetes Basidiomycetes Teliomycetes Ustomycetes Loculooscomycetes Plectomycetes Pyrenomycetes Ascomycetes basales

Los hongos son organismos eucariotas que poseen un núcleo que contiene varios cromosomas delimitado por una membrana nuclear, con nucléolo rico en RNA y orgánulos citoplásmicos, como mitocondrias, vacuolas, retículo endoplásmico, aparato de Golgi y ribosomas 80 S. El citoplasma se encuentra limitado por la membrana citoplásmica, que es una doble capa de lípidos que contiene proteínas y esteroides y que controla la permeabilidad celular y participa en la síntesis de la pared celular. Presentan una pared celular que está compuesta fundamentalmente por polisacáridos y por diversas proteínas. Los polisacáridos más importantes son la quitina (polímero de n-acetil glucosamina), el manano (polímero de manosa) y el glucano (polímero de glucosa) (Granados, 1997).

Los hongos microscópicos presentan básicamente dos tipos de morfologías: una multicelular denominada filamentosa (miceliales o mohos), que representa la forma típica de crecimiento, donde presentan estructuras llamadas hifas que en su mayoría son tabicadas y presentan septos que delimitan las diferentes células. Sin embargo, los hongos del Phylum Zygomycota presentan hifas que carecen de septos y se denominan cenocíticas o sifonadas; y otra unicelular denominada levaduriforme, los cuales se dividen por gemación o por fisión binaria. En algunos casos las células hijas no se separan de la célula madre, formándose cadenas cortas denominadas pseudohifas (Aristegui, 2002).

Un pequeño grupo de hongos, pero de gran importancia en micología clínica, presentan tanto un crecimiento levaduriforme como miceliar. Estos hongos se denominan dimorficos y típicamente presentan un crecimiento filamentoso a 25 °C y un crecimiento levaduriforme a 37 °C (en el interior del cuerpo humano) (Aristegui, 2002) y puede representar una clara ventaja en la evasión de la respuesta inmune del hospedero.

Los hongos obtienen los nutrientes por absorción y tienen un metabolismo quimioheterótrofo, ya que obtienen la energía y el carbono de compuestos orgánicos sintetizados por otros organismos. Los hongos pueden degradar una gran cantidad de componentes, para lo que disponen de potentes exoenzimas que en algunos casos pueden servirles como factores de virulencia en el hospedador (Aristegui, 2002).

Los hongos filamentosos son aerobios y los levaduriformes anaerobios facultativos. Sus requerimientos de temperatura y de pH son poco exigentes y la mayoría crecen en un rango de pH de 2 a 9 y a temperaturas entre 10 y 40 °C.

La mayoría de los hongos presentan reproducción sexual o telomórfica (que incluye tres procesos genéticos: plasmogamia, cariogamia y meiosis) y asexual o anamórfica por meiosis (Imagen 16); principalmente por medio de esporas (Tabla 10). La morfología de las esporas sexuales es muy variada y tiene gran interés para la identificación fúngica, ya que presentan diferencias características (Canales, 2008).

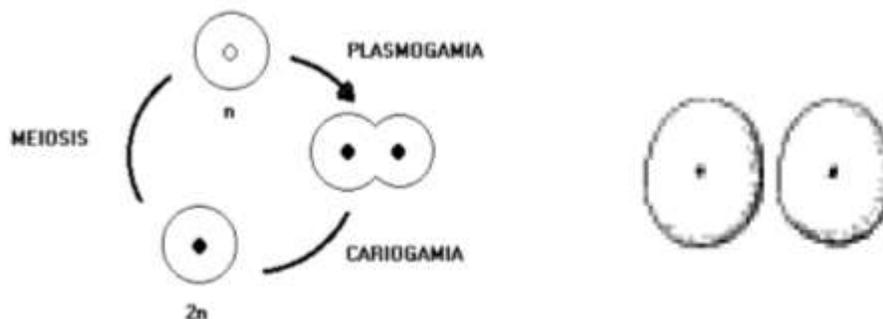


Imagen 16. Formas de reproducción sexual en los hongos a la izquierda: plasmogamia (Unión de dos protoplasmas), meiosis (división celular con intercambio genético dando células haploides), cariogamia (fusión de dos núcleos) y asexual (mitosis) a la derecha (Modificado de Canales, 2008).

Tabla 10. Clasificación de la reproducción en los diferentes filos de hongos asociados a humanos que poseen ambos tipos de reproducción. (Aristegui, 2002)

CLASE	ESPORAS SEXUALES	ESPORAS ASEXUALES
<i>Ascomycetes</i>	Ascosporas	Conidios
<i>Basidiomycetes</i>	Basidiosporas	Escasa, conidios
<i>Zygomycetes</i>	Zigosporas	Esporangiosporas o endosporas

El curso de las enfermedades micóticas, lo determina la interacción del agente con los diferentes mecanismos de defensa naturales y específicos del hospedero. Las esporas o fragmentos de micelio de un hongo patógeno pueden permanecer latentes o germinar sobre la superficie del hospedero o si son inhaladas, en los alvéolos de los pulmones, las hifas resultantes pueden penetrar los tejidos, colonizarlos, reproducirse y dispersarse, alterando la fisiología del hospedero y causando enfermedad (Uribarren, 2011).

En el humano, los sistemas de defensa generalmente son efectivos, ya que la mayoría de los hongos que están en el ambiente, no causan enfermedad. El sistema inmune de los mamíferos involucra factores tanto innatos (complemento, fagocitosis, procesos inflamatorios, quimiotaxis) como adaptativos (células y anticuerpos específicos), cuya principal función es mantenernos limpios de agentes infecciosos; sin embargo, existen situaciones que debilitan esas defensas naturales o adquiridas, haciendo susceptible al hospedero (Uribarren, 2011).

Los hongos también producen metabolitos secundarios y el hombre los procesa para diferentes industrias como: panadería, cervecería, quesería, en la producción de antibióticos (penicilinas, cefalosporinas), inmunosupresores (ciclosporina), hormonas y esteroides, ácidos orgánicos (ácido láctico y el ácido cítrico empleado en la elaboración de un refresco de gran consumo), enzimas (celulasa, catalasa, amilasa, renina). *Saccharomyces cerevisiae* es una levadura valiosa no únicamente por su valor comercial sino como sistema modelo en estudios de genética eucariota (Bucio, 2018).

Los hongos pueden causar en el humano: hipersensibilidad (alergias), infecciones (micosis) e intoxicaciones (micotoxicosis y micetismos).

Las alergias por hongos son padecimientos causados por una reacción de hipersensibilidad del humano hacia esporas o fragmentos de hifas (alérgenos fúngicos). Los cuadros clínicos presentados son cutáneos o gástricos, pero los más comunes son de origen respiratorio (Aristegui, 2002).

En general, las micotoxicosis se adquieren por consumir alimentos de origen vegetal, sobre los cuales hongos filamentosos crecieron, contaminando al vegetal con metabolitos tóxicos o micotoxinas. Los micetismos o ingestión de ciertos macromicetos por recreación o equivocación es origen de severas intoxicaciones (micetismo).

Las infecciones de origen fúngico se denominan micosis (superficiales, cutáneas, subcutáneas, sistémicas, oportunistas). Depende a menudo de factores predisponentes, tales como edad, ocupación, embarazo, quemaduras, inmunosupresión, quimioterapia, radiación, uso de catéteres, procesos malignos o enfermedades metabólicas en las personas. Las formas infectantes se adquieren habitualmente del ambiente, ya sea por contacto directo (dermatofitos) por inhalación (*Coccidioides*) o lesiones de continuidad (*Sporothrix*). Otras, se pueden contraer o provienen de la microbiota normal, como sucede en la micosis oportunista ocasionada por *Candida* (Uribarren, 2011)

6. MICROBIOTA EN EL CUERPO HUMANO

Si bien en ocasiones se usan indistintamente los términos microbiota y microbioma, el término microbiota hace referencia al conjunto de microorganismos (bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos) que residen en nuestro cuerpo, mientras que el término microbioma es más amplio y hace referencia a todo el hábitat, incluyendo estas comunidades microbianas, sus genes y metabolitos, así como las condiciones ambientales que los rodean en cada una de las localizaciones. Estas comunidades tienen un comportamiento simbiótico y mutualista con las células humanas y son imprescindibles para el correcto funcionamiento de nuestro organismo.

Estos ecosistemas microbianos complejos y adaptados a las particularidades de cada localización o nicho se encuentran en el tracto gastrointestinal, el genitourinario, la cavidad oral, la nasofaringe, el tracto respiratorio y la piel, entre otros (Imagen 17). Entre todas estas localizaciones destaca el microbioma intestinal por ser el más complejo, diverso y numeroso, siendo hasta el momento el más estudiado. Así pues, podemos hablar de microbioma de forma global o referido a cada una de sus localizaciones concretas (Roche, 2018).

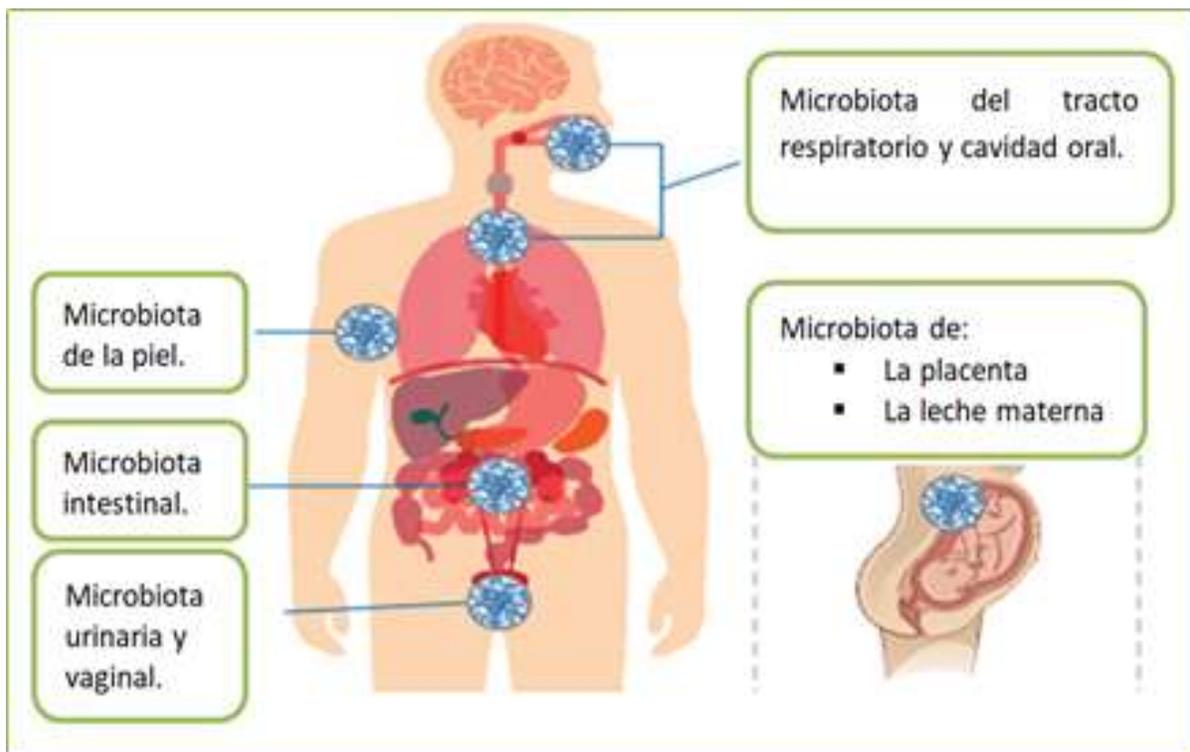


Imagen 17. Sitios anatómicos en el cuerpo humano donde se encuentra presente la microbiota (Roche, 2018)

6.1 MICROBIOTA DE LA PIEL

La superficie cutánea constituye un complejo ecosistema que sustenta diferentes nichos ecológicos. Su particular ambiente inhóspito, con un pH ácido y condiciones de humedad variables, entre otras características, podría dificultar la proliferación de microorganismos. Sin embargo, la microbiota de la piel, con una asombrosa capacidad de adaptación, ha evolucionado hasta convertirse en un importante aliado para la supervivencia humana a partir de una compleja selección natural de microorganismos residentes que evitan la colonización de otros agentes patógenos mientras trabajan en equipo con el sistema inmunitario de la piel. Las alteraciones en la microbiota, como las que generan los cambios ambientales u ocupacionales, hábitos de higiene inadecuados o la exposición a antibióticos, modifican el ecosistema y alteran la homeostasis cutánea (Imagen 18), lo cual favorece la aparición de diferentes enfermedades (Patiño, 2013).

Generalmente se divide en dos grupos, microbiota residente y microbiota transitoria:

6.1.1 MICROBIOTA RESIDENTE

La microbiota residente está conformada por dos grupos relativamente fijos de bacterias que se encuentran habitualmente en la piel: un grupo mayor conformado por bacterias corineformes y por *Staphylococcus*, y un grupo menor conformado por micrococcos y *Acinetobacter spp.*, microbiota fúngica de la familia de *Malassezia* y microbiota parasitaria como *Demodex*. Los organismos corineformes son bacilos Gram (+), aerobios pleomórficos, lipofílicos; los *Corynebacterium*, *Brevibacterium*, *Dermatobacter* y *Propionebacterium* son los principales de este grupo (Santamaría, 2002).

Las bacterias residentes a menudo se consideran comensales y mutualistas, lo que significa que no son dañinas y pueden representar un beneficio para el hospedero. Sin embargo, algunas de ellas tienen un gran potencial patógeno, principalmente las del grupo *Acinetobacter*, como *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* y *Pseudomonas spp.*

6.1.2 MICROBIOTA TRANSITORIA

Las bacterias transitorias no se establecen de forma permanente en la superficie de la piel, pero pueden persistir durante horas o días. Generalmente, no son patógenas en condiciones normales: con una higiene adecuada, una respuesta inmunitaria normal y una función de barrera cutánea preservada. Está conformada principalmente por bacterias Gram (+), como *Streptococcus* del grupo A, *Staphylococcus aureus* y cocos del género *Neisseria* (Patiño, 2013) microbiota

fúngica como *Candida albicans*, la cual se considera patógena siempre que se aísla en piel (Santamaría, 2002).

Staphylococcus epidermidis es el microorganismo más frecuentemente aislado de la piel y conforma más del 90% de la microbiota aerobia residente; posee un polisacárido B específico y sólo ocasionalmente causa algún daño a los queratinocitos, produciendo péptidos tóxicos para otros microorganismos, como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* del grupo A. La epidermis permite el crecimiento de *S. epidermidis*, mientras que este le proporciona al hospedero un nivel adicional de péptidos antibacterianos; es un comensal común, pero también es la causa más frecuente de infección adquirida en los hospitales y de colonización de dispositivos médicos, como catéteres y válvulas cardíacas (Patiño, 2013).

Los ácaros *Demodex folliculorum* y *Demodex brevis* son ectoparásitos de la familia Demodicidae y se consideran parte de la microbiota normal; el primero también recibe el nombre de “ácaro del folículo” por habitar en el interior del folículo piloso del hospedero y es el que se aísla con mayor frecuencia en la piel, en comparación con *D. brevis*, que predomina en las glándulas sebáceas y de las de Meibomio. La localización más frecuente es la cara, particularmente la nariz, las mejillas, la frente, las sienes y la barbilla, pero también se ha encontrado en el borde libre de los párpados y los folículos de las pestañas. *Demodex folliculorum* puede alimentarse de las células epiteliales que recubren la unidad pilosebácea o, incluso, de otros microorganismos que habitan el mismo espacio, como *Propionibacterium acnés*. Además de su papel en la microbiota, *D. folliculorum* y *D. brevis* se han relacionado con enfermedades como la demodicidosis y la rosácea, debido a su potencial capacidad para inducir hiperqueratinización folicular y una reacción inflamatoria de tipo cuerpo extraño o por hipersensibilidad retardada, además de actuar como vector de algunas bacterias que también pueden desencadenar variadas respuestas inflamatoria (Patiño, 2013).



Imagen 18. Homeostasis cutánea. (Patiño, 2013)

6.2 MICROBIOTA DE LAS MUCOSAS

6.2.1 CAVIDAD ORAL

La microbiota de la cavidad oral es particularmente abundante y diversa. Se han descrito hasta 600 especies en sujetos sanos, distribuidas en 13 filos (*Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Chlamydiae*, *Chloroflexi*, *Euryarchaeota*, *Firmicutes* (anteriormente conocidos como gram (+) con bajo G + C, como las especies de *Streptococcus*, *Gemella*, *Eubacterium*, *Selenomonas*, *Veillonella* y otros relacionados), *Fusobacteria* (p. ej., las especies de *Fusobacterium*) y *Leptotrichia*) (Aas, 2005) *Proteobacteria*, *Spirochaetes*, SR1, *Synergistetes*, *Tenericutes*, y *Candidate division TM7*.

Las principales características de esta microbiota son la formación de biopelículas y su gran biodiversidad con enriquecimiento de bacterias anaerobias. Hay una predominancia clara del género *Streptococcus*, pero también se han descrito otros como *Actinomyces*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Treponema*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Eubacteria*, *Lactobacterium*, *Capnocytophaga*, *Eikenella*, *Leptotrichia*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus*, y *Propionibacterium* (Alarcón, 2016).

En dientes predominan diferentes especies de *Streptococcus* α hemolíticos. *Streptococcus mutans* y *Streptococcus sanguis* se hallan a nivel de la placa dentaria. *Streptococcus mitis* se adhiere tanto a los dientes como a las mucosas; *S. salivarius* predomina en la mucosa lingual. Entre los anaerobios Gram (+) pueden hallarse *Actinomyces sp.* a nivel de la placa, y algunas especies de *Lactobacillus*, en menor cantidad. La mayoría de los Gram (-) son anaerobios como *Bacteroides* del grupo Melaninogenicus y especies del género *Fusobacterium*. También pueden encontrarse espiroquetas del género *Treponema* distintas de *Treponema pallidum*. Los cocos Gram (+) anaerobios pertenecen a los géneros *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus* entre otros (Torres, 2013).

En una boca en perfecto estado higiénico se encuentran un gran número de bacterias y otros organismos en vida saprofita, y con ellas las distintas especies de *Mycoplasma* y levaduras del género *Candida*, pero sin desarrollar alteración patológica, de modo que tienen que incidir elementos anormales para quebrar este estado de acciones y reacciones y se motive la proliferación micótica patógena (Rodríguez Ortega, 2002).

La gran mayoría de los virus orales humanos son bacteriófagos cuya supuesta función génica significa que algunos tienen un papel destacado en la lisogenia, lo que sugiere que estos virus pueden tener un papel importante para ayudar a dar forma a la diversidad microbiana en la cavidad oral humana. Virus putativos de *Veillonella*, *Streptococcus* y *Megasphaera*, cuya estructura genética sugiere que también podrían existir como profagos dentro de sus respectivos anfitriones, respalda la presencia de virus lisogénicos en la comunidad (Pride, 2011). El fago PA6 es un fago lítico cuyo hospedero *Propionibacterium acnes*, es muy abundante en la cavidad oral (Wilner, 2010).

6.2.2 VAGINA

Desde el primer estudio microbiológico de la vagina humana por Johann Christoph Döderlein (1745-1792), los lactobacilos han sido descritos consistentemente como los microbios dominantes en dicho hábitat. La cavidad vaginal puede estar colonizada por más de 280 especies de bacterias, aunque las mayoritarias se agrupan en 25 especies. Por ello, se considera que tienen un papel crítico en el mantenimiento del ecosistema vaginal al prevenir la excesiva proliferación de microorganismos indígenas, como *Gardnerella vaginalis*, que cuando se convierten en dominantes pueden inducir alteraciones como la vaginosis. Igualmente, impedirían la colonización por patógenos y la aparición de vaginitis y cervicitis, que podrían complicarse con afectación de estructuras regionales como el útero y las glándulas de Bartolino o incluso convertirse en infección sistémica.

De los microorganismos que se detectan con regularidad en la vagina de mujeres sanas, la mayoría son típicos del hábitat intestinal, lo que sugiere que el tracto entérico podría actuar como reservorio de dichos agentes infecciosos. Sin embargo, las frecuencias relativas son muy distintas a las encontradas en la porción final del tubo digestivo. Las diferencias más notables son las siguientes: los lactobacilos son dominantes en la vagina, hasta el punto de ser prácticamente exclusivos en muchos casos, mientras que son minoritarios en el intestino, no siempre aparecen y cuando lo hacen su proporción nunca es mayor del 1% (Martin, 2008). Por otro lado, las bacterias Gram (+) o Gram (-) anaerobias estrictas de los grupos *Clostridium-Eubacterium* y *Bacteroides-Prevotella*, respectivamente, que dominan el hábitat intestinal, aparecen esporádicamente en la vagina, lo que sugiere que en esta mucosa son transeúntes más que colonizadoras.

En la tabla 11, encontramos los géneros bacterianos que se encuentran regularmente en vaginas de mujeres sanas; siendo los más comunes *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus iners* y *Lactobacillus gasseri* (Botero, 2016). También son frecuentes *Lactobacillus salivarius* y *Lactobacillus vaginalis*. Por último, aparecen con alguna frecuencia lactobacilos ambientales y colonizadores del tubo digestivo como *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei* y *Lactobacillus plantarum* (Álvarez, 2015).

Tabla 11. Géneros de microorganismos que se encuentran en la vagina de mujeres sanas (Martin, Soberón, Vázquez, & Suárez, 2008).

Cocos y bacilos grampositivos anaerobios aerotolerantes	<i>Lactobacillus</i>
	<i>Streptococcus</i>
Cocos y bacilos grampositivos anaerobios facultativos	<i>Corynebacterium</i>
	<i>Gardnerella</i>
	<i>Staphylococcus</i> (fundamentalmente <i>S. epidermidis</i>)
Bacilos gramnegativos anaerobios facultativos	<i>Escherichia</i>
	<i>Klebsiella</i>
	<i>Proteus</i>
Micoplasmas	<i>Mycoplasma</i> (sobre todo <i>M. hominis</i>)
	<i>Ureaplasma</i>
Bacilos y cocos grampositivos anaerobios estrictos	<i>Atopobium</i>
	<i>Peptococcus</i>
	<i>Peptostreptococcus</i>
	<i>Clostridium</i>
	<i>Bifidobacterium</i>
	<i>Propionibacterium</i>
	<i>Eubacterium</i>
Bacilos gramnegativos anaerobios estrictos	<i>Bacteroides</i>
	<i>Prevotella</i>

Los lactobacilos son predominantes en la vagina de las mujeres fértiles e impiden la colonización de la mucosa por microorganismos indeseados, generadores de patología urogenital. Es cierto que mujeres colonizadas por bacterias alternativas como *Atopobium* u otras parecen estar también protegidas, lo que indica que el requerimiento de una microbiota dominada por *Lactobacillus* no es absoluto. Ahora bien, estos otros organismos aparecen esporádicamente, por lo que sigue considerándose que los lactobacilos son fundamentales para el mantenimiento de la homeostasis vaginal, y son los principales candidatos para ser usados en terapias de reposición en procesos patológicos que la afecten.

Las propiedades de la microbiota vaginal que le permiten colonizar la mucosa e impedir el establecimiento o la proliferación excesiva de microorganismos potencialmente patógenos son de dos tipos: a) Adherencia específica a las células epiteliales y a dichos patógenos, y, b) Producción de compuestos antimicrobianos (Martin, 2008).

En ocasiones, la concentración de lactobacilos en la vagina disminuye por debajo de un nivel crítico, a pesar del enorme arsenal con el que se cuenta. Esta circunstancia es aprovechada por microorganismos que se encuentran habitualmente en la vagina sana y/o por otros de origen exógeno, que proliferaron hasta hacerse dominantes, comportándose, así como patógenos oportunistas.

Los cuadros que se han asociado a la disminución de lactobacilos sobre el epitelio vaginal son cuatro (tabla 12); la vaginosis bacteriana, cuyos agentes etiológicos más habituales son *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Prevotella* y *Peptostreptococcus*; la candidiasis, producida por *Candida albicans*, *C. glabrata* y *C. tropicalis*; la tricomoniasis, consecuencia de la proliferación de *Trichomonas vaginalis* y las infecciones del tracto urinario inferior, causadas sobre todo por enterobacterias de origen intestinal (*Escherichia coli* principalmente) aunque, en ocasiones, se aíslan cocos Gram (+) como *Enterococcus faecalis*.

Tabla 12. Cuadros asociados a alteraciones vaginales (características) contra una vagina sana, incluyendo microbiota. Modificado de Molina, 2015.

Criterio diagnóstico	Normal	Vaginosis bacteriana	Vaginosis por <i>Trichomonas</i>	Vulvovaginitis por <i>Candida</i>
Flujo Vaginal	Claro o blanco flocular.	Blanco, grisáceo, homogéneo.	Amarillo, verdoso, homogéneo, con frecuencia espumoso.	Blanco, en agregados adherentes.
pH vaginal	<4.5	>4.5	>4.5	<4.5
Prueba de aminas (olor a pescado)	No	Si	Si	No
Microbiota vaginal	<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Gardnerella vaginalis</i> , Micoplasmas y anaerobios.	<i>Trichomonas vaginalis</i>	<i>C. albicans</i> y otras levaduras.
Examen microscópico	Células epiteliales, predominio de <i>Lactobacillus</i> .	Células "clave". Escasos polimorfonucleares, biota mixta.	<i>Trichomonas vaginalis</i> , leucocitos.	Levaduras, seudomicelios, leucocitos, células epiteliales.

La microbiota bacteriana vaginal es modificada o influida por los cambios hormonales que la mujer presenta durante toda su vida, en distintas etapas, aumentando o disminuyendo según sea el caso. En la imagen 19 se observa el comportamiento de los lactobacilos con respecto a la edad hormonal.

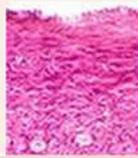
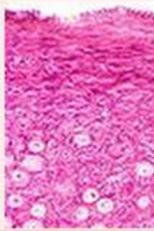
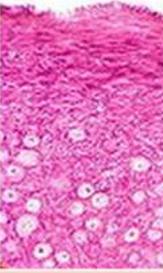
	NEONATA	1 MES	PUBERTAD	MADUREZ SEXUAL	EMBARAZO	MENOPAUSIA
ESTRÓGENOS	++	-	+	++	+++	-
EPITELIO						
GLUCÓGENO	+	-	- → +	+	++	-
pH	4-5	7	7 → 5	4-5	3,5-4,5	6-7
MICROBIOTA	Estéril <i>Lactobacillus</i>	Escaso	Mixto	<i>Lactobacillus</i>	<i>Lactobacillus</i>	Mixto

Imagen 19. Fluctuaciones de la microbiota vaginal en función de los cambios fisiológicos que aparecen en las diferentes etapas de la vida de la mujer (Álvarez, 2015)

Se ha demostrado que algunas especies del género *Candida* forman parte de la biota de los humanos, principalmente en la piel, las vías respiratorias altas, el tracto gastrointestinal y el tracto genito-urinario. En las mujeres, *Candida albicans* es un habitante normal de la vagina, es decir, lo que se conoce como fungibiota (microbiota fúngica) (Castañón, 2017).

Algunos estudios han demostrado que la administración de probióticos, por vía local u oral, podría restaurar el equilibrio de la microbiota vaginal, mejorando así los síntomas y reduciendo los riesgos de recaída.

6.2.3 PULMONES

El pulmón siempre ha sido considerado como un órgano estéril, pero recientemente se sabe que también tiene una microbiota funcional y estable. Se han descrito hasta 314 especies diferentes pertenecientes a los filos Bacteroidetes (*Prevotella* y *Bacteroides*), Firmicutes (*Veillonella*, *Streptococcus* y *Staphylococcus*), y Proteobacteria (*Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Moraxella*, *Neisseria* y *Acinetobacter*) (Alarcón, 2016).

La composición de la microbiota pulmonar viene determinada por el entorno: el clima, la zona geográfica, el medio en el que se vive, la exposición a los animales domésticos, etc., pero también presenta muchas similitudes con la microbiota digestiva. Esta microbiota de las vías respiratorias inferiores (pulmones, bronquios, etc.) no es uniforme y difiere considerablemente de la de las vías respiratorias superiores (nariz, boca). No se conoce muy bien su papel, pero nos podría proteger de las inflamaciones provocadas por la alergia.

Existen múltiples factores que pueden empobrecer la diversidad bacteriana y provocar un desequilibrio en la microbiota respiratoria: algunos están relacionados con el organismo (reducción de las defensas inmunitarias, dificultades para toser, etc.), otros son ambientales (tabaco, infecciones virales, tratamientos con antibióticos, etc.). El desequilibrio (disbiosis) de la microbiota pulmonar puede favorecer la aparición de bacterias o de hongos patógenos y podría contribuir al desarrollo de enfermedades respiratorias crónicas, como el Asma o la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) (BIOCODEX, 2019).

El tracto respiratorio y pulmones se encuentran poblados abundantemente por comunidades de fagos específicas de esta zona. Las descripciones de virus eucarióticos en el tracto respiratorio son altamente variables. Canuti y colaboradores identificaron la presencia de Gammapapilomavirus en muestras de exudado nasal de pacientes durante y después de episodios de infecciones respiratorias agudas, por lo que probablemente estos forman parte de la microbiota comensal.

Otros estudios han demostrado la presencia de Cytomegalovirus, Roseolovirus, Lymphocryptovirus, virus del herpes simple (HSV), Polyomavirus, Alphatorquevirus y Anellovirus, además de Rinovirus (Añe, 2018).

6.3 MICROBIOTA INTESTINAL

En la microbiota intestinal se encuentran microorganismos necesarios y hasta indispensables para la vida de los seres humanos. La mayoría tienen efectos benéficos para la salud, aunque también contienen los que se consideran potencialmente patógenos (Michel, 2017).

Los principales componentes de la microbiota intestinal son bacterias, hongos, levaduras y virus (viroma intestinal). El conocimiento de sus funciones está en estudio. Se estima que el organismo humano alberga unos 100 billones (millones de millones) de microorganismos. Este número equivale a 10 veces el número total de células humanas que aportan sólo de 1 a 3% de nuestra masa corporal.

En cuanto a la composición cualitativa, están surgiendo numerosos estudios que tratan de relacionar a determinadas clases de microorganismos con diferentes estados fisiológicos. Algunos estudios sugieren que ciertos microorganismos mejoran el estado metabólico, la resistencia a infecciones, cáncer o autoinmunidad, la inflamación, la señalización endocrina y la funcionalidad cerebral (eje cerebro-intestino) (Castillo, 2017).

El microbioma intestinal de un adulto puede contener más de 1,000 especies, unos 470 filotipos y se han contabilizado entre 5 y 10 millones de genes no redundantes. El filotipo es un grupo taxonómico definido por el grado de similitud entre secuencias de DNA del gen 16S, y no por características fenotípicas. (Sebastián, 2018). Con estos datos se clasifican en dos grupos, uno con alta cuenta de genes y otro con baja cuenta, el de alta cuenta está asociado a la salud digestiva. Se sabe que todas las personas comparten sólo un pequeño número de especies; se ha clasificado a los individuos en tres enterotipos identificados por la variación en la cantidad de cada uno de los géneros predominantes en el colon: 1) *Bacteroides*, 2) *Prevotella* y 3) *Firmicutes* (Michel, 2017).

Existen cinco filos bacterianos (tabla 13): los Gram (-) siendo Bacteroidetes, Proteobacteria y Verrucomicrobia, y los Gram (+) Actinobacteria y Firmicutes; y un Archaea. Los más abundantes tanto en humanos como en ratones, son los Firmicutes, que representan el 60-80% e incluyen más de 200 géneros (los más importantes son *Ruminococcus*, *Clostridium* y *Lactobacillus*); los Bacteroidetes, que representan entre un 20-30% (donde destacan los *Bacteroides*, *Prevotella* y *Xylanibacter*), y las Actinobacterias, representan una minoría de en torno al 10% (con predominio del género *Bifidobacterium*). En menor medida, se localizan las Proteobacterias como *Escherichia* y *Enterobacteriaceae* (Muñoz, 2016).

Tabla 13. Principales phyla del Dominio Bacteria que componen la microbiota del intestino humano (Mönckeberg, 2011).

Phylum	Características	Géneros representativos
Firmicutes	Es una división de las bacterias que agrupa a más de 250 géneros, compuesta por bacterias Gram positivo de bajo contenido en Guanina y Citosina (G+C) en su DNA. Pueden tener forma bacilar o cocacea y se subdivide en dos clases taxonómicas: Bacilli y Clostridia.	<i>Ruminococcus</i> <i>Clostridium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Enterococcus</i>
Bacteroidetes	Esta división incluye alrededor de 20 géneros bacterianos y está compuesta por 3 clases: Bacteroidia, Flavobacteria y Sphingobacteria	<i>Bacteroides</i>
Proteobacterias	Son el grupo o phylum más grande de las bacterias e incluye una amplia variedad de bacterias patógenas. Todos sus miembros son bacterias Gram negativo que poseen una membrana externa y lipopolisacradido. Está dividido en 6 clases: Alphaproteobacteria, Betaproteobacteria, Gammaproteobacteria, Deltaproteobacteria, Epsilonproteobacteria y Zetaproteobacteria.	<i>Desulfovibrio</i> <i>Escherichia</i> <i>Helicobacter</i>
Actinobacteria	Es uno de los grupos dominantes del dominio bacteria. Está compuesto por bacterias Gram positivo de alto contenido G+C de su DNA de hábitat terrestre o acuático.	<i>Bifidobacterium</i> <i>Actinomyces</i>
Verrucomicrobia	Es un grupo o phylum reciente del dominio Bacteria y se han descrito unas pocas especies. Está formado por tres clases: Spartobacteria, Opitutae y Verrucomicrobiae.	<i>Verrucomicrobium</i>

La microbiota intestinal puede variar de un individuo a otro, incluso en el mismo individuo por diferentes circunstancias. Hasta el día de hoy se sabe que influyen: el medio ambiente, la carga genética y el tipo de dieta, además del estrés, infecciones, ingesta de antibióticos y obviamente la edad, el envejecimiento mismo origina una inmunosenescencia, con agotamiento de células T y cambios en la microbiota intestinal (Michel, 2017). De hecho, la capacidad metabólica de la microbiota intestinal es equivalente a la del hígado, y puede, por lo tanto, ser considerada como un órgano adicional.

6.3.1 FUNCIONES METABÓLICAS

- La fermentación bacteriana anaerobia de los carbohidratos de la fibra dietética conduce a la formación de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que son el combustible respiratorio preferido de los colonocitos y tienen un efecto antiinflamatorio, al inhibir ciertas citoquinas proinflamatorias, e, interesantemente, pueden inducir la apoptosis de células malignas en el cáncer de colon.
- Los AGCC producidos por la fermentación de los carbohidratos son acetato, propionato y butirato, que son absorbidos por el colon. La mayor parte del propionato es metabolizado en el hígado, donde actúa reduciendo los niveles séricos de colesterol y glucosa. El butirato proporciona la mayor fuente de energía para las células del epitelio colónico. Los AGCC promueven la integridad de las uniones celulares en el colon, aumentan la velocidad de proliferación de las células epiteliales, aceleran la reparación epitelial en respuesta a la lesión y facilitan la diferenciación de las células epiteliales con los consiguientes efectos contra el cáncer de colon.
- La microbiota intestinal actualmente se ve como un nuevo factor implicado, cada vez más, en el manejo del peso corporal. Puede participar en el metabolismo energético a través de la energía obtenida de la dieta, en la regulación del almacenamiento de la grasa corporal, en la regulación de la lipogénesis, o en la regulación de la oxidación de los ácidos grasos. Las evidencias actuales sugieren que ciertos cambios en la microbiota intestinal, en concreto un aumento de los Firmicutes y disminución de los Bacteroidetes, juegan un papel importante en la génesis y mantenimiento de la obesidad en el humano, probablemente interactuando con factores genéticos. Además de otros muchos mecanismos, uno de los más importantes que parecen contribuir a la obesidad incluye una mayor obtención de energía del colon a través de la fermentación de los carbohidratos no absorbibles. Aparte, y en sentido contrario, parece ser que los cambios en la microbiota intestinal también pueden jugar un papel decisivo en la anorexia nerviosa, con la grave pérdida de peso que se produce, incluso en los trastornos mentales (ansiedad y depresión) que se asocian.
- La microbiota intestinal sintetiza la vitamina K y varios componentes de la vitamina B, incluida la vitamina B12, aunque es improbable que esta última esté disponible directamente para el hospedero humano, debido a la fisiología de la absorción de esta, que requiere la unión al factor R en el estómago, la transferencia al factor intrínseco en el intestino delgado y la absorción del complejo en el íleon terminal (Sebastián, 2018).

6.3.2 FUNCIONES INMUNOLÓGICAS

- Efecto barrera: El intestino se enfrenta a un desafío importante: tolerar las bacterias beneficiosas de la microbiota y oponerse de forma eficaz a la colonización de las bacterias peligrosas, denominadas patógenos. La microbiota participa en esta función de barrera. Las bacterias “buenas” de la microbiota luchan directamente contra los patógenos para competir por los mismos nutrientes. Además, algunas bacterias liberan moléculas antimicrobianas contra los gérmenes patógenos. Por último, hay otras que estimulan la producción de mucosidad para proteger a las células intestinales de las agresiones y evitar efectos nocivos para el organismo.
- Estimulación del sistema inmunitario: Las bacterias del intestino intervienen en la maduración del sistema inmunitario intestinal, que protege al cuerpo de las agresiones de agentes patógenos como las bacterias o los virus. En efecto, el intestino es el principal depósito de células inmunitarias del organismo. Por su parte, el sistema inmunitario influye sobre la composición y la diversidad de la microbiota.

En los últimos años ha surgido el concepto eje microbiota intestinal-cerebro, que hace referencia a la conexión, tanto aferente como eferente, entre el cerebro y el sistema gastrointestinal mediante señales neuroendocrinas, nutrientes y señales inmunológicas. Se ha demostrado la influencia de la microbiota en la funcionalidad del Sistema Nervioso Central (SNC), manifestándose tanto en condiciones fisiológicas como durante la enfermedad, observándose en el desarrollo cerebral, en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, en la expresión de receptores de serotonina 5-HT1 y en el recambio de neurotransmisores como la propia serotonina, la dopamina o la noradrenalina, o cambios en proteínas que regulan el desarrollo y la función de las sinapsis neuronales. Con todo esto, se ha implicado a la microbiota en el desarrollo del control motor, de la ansiedad o de funciones cognitivas relacionadas con el desarrollo cerebral en las primeras etapas de la vida (Castillo, 2017).

Uno de los factores condicionantes de la microbiota del adulto son las características de las bacterias comensales pioneras en ocupar las mucosas, ya que estas determinarán, en gran manera, las poblaciones resultantes en el adulto. Estas vendrán determinadas básicamente por el tipo de parto (natural o por cesárea), así como por el tipo de alimentación que este reciba (fórmula o leche materna). Las bacterias pioneras pueden modular el ecosistema inicial,

determinando así la posibilidad de colonización o no de nuevos miembros bacterianos en lo que se denomina interacciones microbianas (Del Campo, 2018).

Tras el nacimiento, las células del sistema inmune carecen de estímulos, reconociendo a todos los antígenos de su alrededor como parte del organismo y bloqueando la respuesta inflamatoria contra ellos. Es por ello, que los primeros contactos de la microbiota con las líneas celulares inmunológicas sin diferenciar son muy importantes, y van a ayudar a definir lo que es lo “propio” de lo “extraño” (Alarcón, 2016). El recién nacido cuenta con un sistema inmunitario completo, pero relativamente inmaduro, reflejo de la inmadurez de los mediadores y efectores de la respuesta inmunitaria, en este proceso de maduración los microorganismos comensales juegan un papel clave, constituyen uno de los primeros estímulos inmunogénicos que el neonato enfrenta y su reconocimiento corre a cargo de receptores presentes en las células del sistema inmunitario inespecífico, fundamentalmente: células dendríticas (cd) y macrófagos, que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (pamps) expresados por las bacterias, virus y hongos que componen la microbiota (Hernández, 2014).

De igual manera, al nacer, se inicia la colonización intestinal del neonato, en la que priman los microorganismos anaerobios facultativos, como: enterobacterias y lactobacilos, seguidos por otros anaerobios no facultativos, como *Bifidobacterium*, *Bacteroides* y *Clostridium*. El intestino delgado es rico en enzimas monosacaridasas y disacaridasas, particularmente esenciales en el desarrollo de serotipos específicos, como proteobacteria y lactobacilos, mientras que en el intestino grueso predominan mucinas y fibras dietéticas no digeribles. Como consecuencia, los *Bacteroides* y *Clostridium* son las bacterias más abundantes de esta región. La disponibilidad de nutrientes modifica la colonización microbiológica y determina su tropismo ulterior (Hernández, 2014).

Históricamente, el feto humano se ha considerado microbiológicamente estéril, con la primera exposición microbiana en el parto vaginal a través del contacto del recién nacido con la microbiota vaginal materna y el entorno circundante. Sin embargo, en la última década, los descubrimientos apuntan al embarazo como el comienzo de la exposición bacteriana para el feto en desarrollo (Imagen 20). Se han aislado y / o detectado bacterias de la región materna Gastrointestinal (GIT) y/o urogenital, como las especies *Enterococcus* y *Lactobacillus*, en la sangre del cordón umbilical, líquido amniótico, meconio y placentaria, y membranas fetales sin evidencia clínica de infección o inflamación en el par de madre-hijo (Thum, 2012). Otras fuentes de bacterias para la formación de la población microbiana del tubo digestivo del recién nacido son la piel materna y el medio ambiente que lo rodea. Este último puede transmitirle incluso patógenos de diverso tipo desde los primeros días de vida (Brunser, 2013).

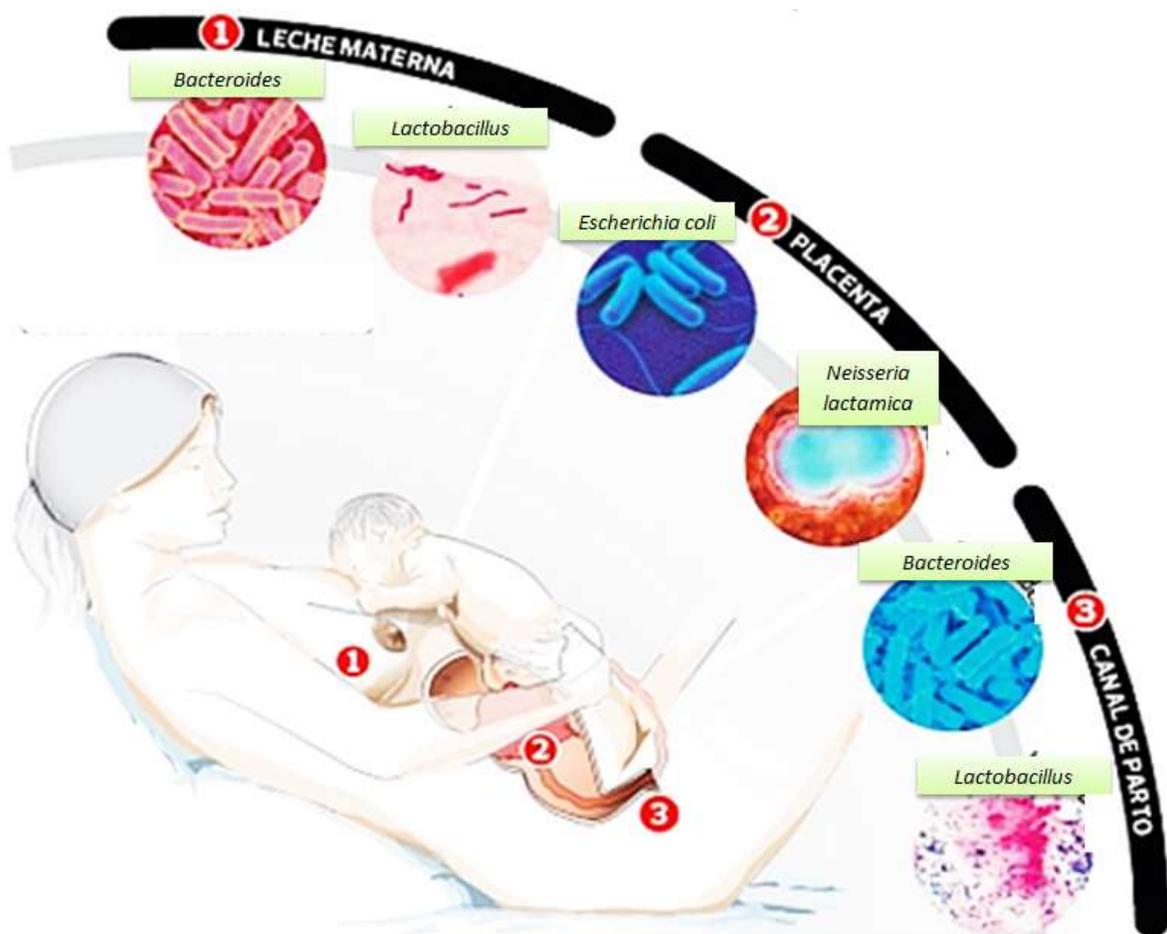


Imagen 20. Centros de origen materno de las bacterias a los recién nacidos en parto vaginal, (Modificado de Huerta, 2015)

En el caso de los bebés nacidos por cesárea no están expuestos a los mismos microbios, por lo que, sus comunidades microbianas se asemejan a la piel humana, sin distinción significativa entre el de la madre o el personal médico. Estas diferentes composiciones (vaginal o cesárea) tienen significantes consecuencias para la salud, los bebés nacidos por cesárea son más propensos a desarrollar enfermedades metabólicas, alérgicas y relacionadas con la inmunidad (Santiago, 2015).

Patógenos y comensales compiten por oxígeno, hidratos de carbono, aminoácidos y ácidos grasos. Los microorganismos comensales tienen la capacidad de modificar las condiciones del microambiente a través de cambios en el pH, lo cual limita la sobrevivencia de los patógenos en este medio. También producen toxinas, como proteinasas y bacteriocinas, generadoras de lisis microbiológica de especies similares. Investigaciones microbiológicas han demostrado que la *E. coli* produce bacteriocinas dirigidas a inhibir el crecimiento de la *E. coli* enterohemorrágica, y constituye un importante mecanismo de defensa (Hernández, 2014).

Por otra parte, se pensaba que la leche materna era estéril. Sin embargo, ahora se sabe que contiene cientos de especies microbianas que se correlacionan con el correcto desarrollo del sistema inmune.

Además, la composición bacteriana de la leche cambia durante todo el proceso de la lactancia materna, probablemente para preparar el sistema digestivo para los próximos cambios en la dieta. La leche de las madres de seis meses muestra una mayor abundancia de especies de géneros tales como *Prevotella* y *Leptotrichia* al tiempo que muestra las bacterias del ácido láctico menos de géneros tales como *Streptococcus* y *Lactococcus* (Cabrera, 2012). De una manera muy similar a como con bebés nacidos por cesárea, los bebés alimentados con fórmula son más propensos a la enfermedad (Sebastián, 2018).

Esto potenciaría la recomendación de la lactancia materna como inmunomodulador de la microbiota intestinal del recién nacido, ya que la composición inicial de esta microbiota es modificada por la alimentación que recibe el neonato. Estudios comparativos de microbiota intestinal entre niños alimentados con lactancia materna y con fórmulas artificiales, establecen que la leche humana es un potente inductor de maduración inmunológica, ya que provee probióticos de origen materno, capaces de modular la colonización bacteriana neonatal con efecto protector sobre las enfermedades gastrointestinales infecciosas (Hernández, 2014).

La microbiota intestinal de recién nacidos alimentados solo con lactancia materna tiene un predominio de bifidobacterias, mientras que los niños que reciben lactancia artificial tienen una microbiota más compleja y diversa, con miembros de las familias Enterobacteriaceae y Enterococcus (Hernández, 2014).

En los primeros días tras el nacimiento predominan las Proteobacterias y las Actinobacterias. La composición bacteriana comienza a converger hacia un perfil de microbiota adulta al final del primer año de vida, conforme el niño crece y empieza la ingesta de alimentos. La diversidad de la microbiota aumenta y se asemeja por completo a la microbiota adulta en torno a los 2 años y medio de edad. A partir de esta etapa, predominan Firmicutes y Bacteroidetes (Muñoz, 2016). Tras la introducción de la alimentación sólida a la edad de 2-3 años, la microbiota intestinal alcanza su estado de madurez, y su composición puede permanecer estable durante toda la vida adulta, aunque hay numerosos factores que pueden alterarla, siendo los más importantes la dieta y la ingesta de antibióticos (Alarcón, 2016); mientras que en los primeros días tras el nacimiento predominan las Proteobacterias y las Actinobacterias. Una vez que la microbiota ha alcanzado la madurez, ésta permanece en su mayor parte estable hasta la vejez, cuando se reduce esta estabilidad (tabla 14). El consorcio ELDERMET estudió la microbiota de los ancianos, encontrando una composición característica diferente a la de los adultos jóvenes, particularmente en las proporciones de los grupos *Bacteroides spp.* Y *Clostridium* (Tinahones, 2017).

Tabla 14. Fases del desarrollo de la microbiota intestinal (Castañeda, 2014).

Fases	Instalación	Características
Período neonatal	Dos primeras semanas de vida	De inicio, <i>E. coli</i> / <i>Streptococcus</i> Influída por tipo de alimentación - Lactancia materna: bifidobacterias - Lactancia artificial: enterobacterias
Período previo a introducción de sólidos	Final segunda semana de vida Hasta inicio de la ablactación	Si lactancia materna, colonización con bifidobacterias hasta un 90 %, con producción de heces ácidas
Introducción de alimentos sólidos	Etapas de introducción de dieta con suplementos sólidos	Microbiota similar a niños alimentados con lactancia artificial Aparecen <i>E. coli</i> , <i>Streptococcus</i> y <i>Clostridium</i> en gran cantidad
Aparición de microbiota tipo adulto	Etapas completas de la ablactación (alrededor 2-3 años)	Se constituye complejo ecosistema intestinal con microbiota de gran diversidad

Otra situación que puede alterar los componentes de la microbiota es el estrés, ya que cuando se está expuesto a éste se libera noradrenalina en la luz intestinal, lo cual reduce el número de bacterias comensales y hace que los microorganismos con potencial patógeno aumenten su virulencia (Zamudio, 2017).

El mayor número de bacterias en el tracto gastrointestinal humano reside en el intestino grueso. Los factores que facilitan el desarrollo bacteriano son la elevación del pH próximo a la neutralidad, la disminución de la concentración de sales biliares y de restos de secreción pancreática. Además, en el colon el tiempo de tránsito es lento lo que brinda a los microorganismos la oportunidad de proliferar fermentando los sustratos disponibles derivados de la dieta o de las secreciones endógenas (Tinahones, 2017).

En la imagen 21 y la tabla 15 se aprecian los microorganismos predominantes en el tracto gastrointestinal humano.

Tabla 15. Microorganismos bacterianos presentes en el tracto gastrointestinal humano

Estómago	10^4 UFC/g de contenido intestinal	<i>Helicobacter Pylori</i> (Filo: Proteobacteria) <i>Lactobacillus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Streptococcus</i> (Filo: Firmicutes)
Duodeno	$10^3 - 10^4$ UFC/g de contenido intestinal	<i>Bacteroides</i> (Filo: Bacteroidetes) <i>Lactobacillus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Streptococcus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Staphylococcus</i> (Filo: Firmicutes)
Yeyuno	$10^5 - 10^7$ UFC/g de contenido intestinal	<i>Bacteroides</i> (Filo: Bacteroidetes) <i>Lactobacillus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Streptococcus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Bacillus</i> (Filo: Firmicutes)
Íleon	$10^7 - 10^8$ UFC/g de contenido intestinal	<i>Bacteroides</i> (Filo: Bacteroidetes) <i>Clostridium</i> (Filo: Firmicutes) <i>Enterobacteriaceae</i> (Filo: Proteobacteria) <i>Enterococcus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Lactobacillus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Veillonella</i> (Filo: Firmicutes)
Colon	$10^{10} - 10^{11}$ UFC/g de contenido intestinal	<i>Bacteroides</i> (Filo: Bacteroidetes) <i>Bacillus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Bifidobacterium</i> (Filo: Actinobacteria) <i>Clostridium</i> (Filo: Firmicutes) <i>Enterococcus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Eubacterium</i> (Filo: Firmicutes) <i>Fusobacterium</i> (Filo: Fusobacteria) <i>Peptostreptococcus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Ruminococcus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Streptococcus</i> (Filo: Firmicutes)

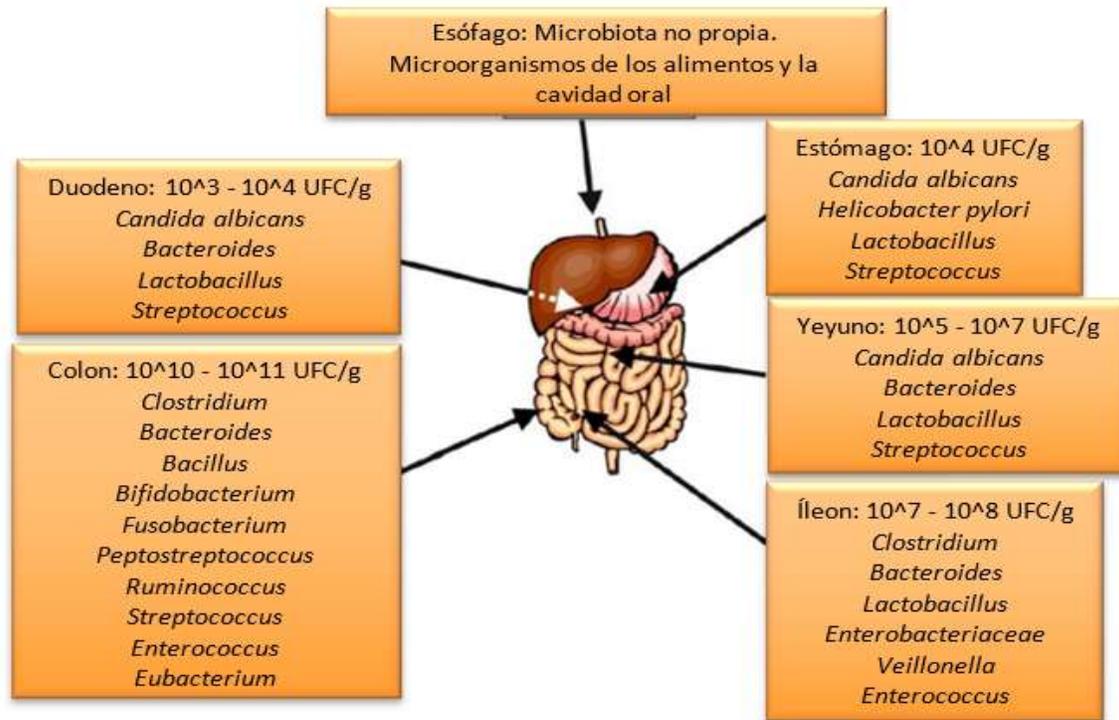


Imagen 21. Géneros bacterianos presentes como microbiota en las distintas regiones del tracto gastrointestinal Modificada de Castillo (2017).

Dentro de la microbiota intestinal, se ha considerado a un parásito que hoy día se clasifica como emergente. *Blastocystis* es un eucariota intestinal común detectado en humanos y animales. Se ha asociado con enfermedades gastrointestinales en el pasado, aunque estudios metagenómicos recientes también sugieren que es un miembro de la microbiota normal. Es un protista anaeróbico y parasitario y se transmite por vía fecal-oral (Nourrison, 2014).

Existen estudios que lo asocian con los síntomas de una enfermedad gastrointestinal, mientras que otros no pudieron encontrar la base para definirla como patógeno. Más recientemente, la infección con *Blastocystis* se ha relacionado con el síndrome del intestino irritable (SII).

El papel de *Blastocystis* en el SII o la EII (Enfermedad Inflamatoria Intestinal) puede estar mediado por la alteración de la composición de la microbiota intestinal. Sin embargo, los pocos estudios de microbioma en *Blastocystis* generalmente lo identificaron como un comensal común en el intestino humano (Nourrison, 2014). Estos análisis asociaron la presencia de *Blastocystis* con una mayor diversidad de microbiota intestinal. Sin embargo, un estudio indicó que causó una disminución de las bacterias beneficiosas, especialmente *Bifidobacterium* y *Lactobacillus spp.*

Estas discrepancias pueden deberse a la naturaleza compleja de *Blastocystis* en la que existen varios subtipos (ST) genéticamente distintos (Yason, 2019).

Diferentes *Blastocystis* ST podrían mostrar diferentes tasas de crecimiento, susceptibilidades a los medicamentos, rangos de hospederos y otras características biológicas. Por lo tanto, estas diferencias podrían influir en la acción del protista sobre la microbiota intestinal. De hecho, se ha sugerido que la composición de la microbiota en relación con *Blastocystis* puede depender de la identidad del subtipo del organismo (Forsell, 2017); por ejemplo, el subtipo 7 ha sido estudiado demostrando patogenicidad y alteración a la microbiota.

6.4 MICROBIOTA DEL SISTEMA NERVIOSO

Como se ha mencionado anteriormente, la importancia de la microbiota recae en las funciones que desempeña, una de ellas es el papel que desempeña en la relación entre el intestino y el cerebro (eje intestino-cerebro). Esta conexión, bidireccional y cada vez más estudiada, se está postulando como una posible explicación a algunos de los más frecuentes trastornos neurológicos de nuestro entorno, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o la esclerosis múltiple.

En individuos sanos, el flujo de información entre intestino y cerebro es constante, al permitir la regulación de eventos tan cotidianos como la sensación de saciedad. Sin embargo, este eje está sujeto a alteraciones, aún existe comorbilidad entre enfermedades gastrointestinales y algunos trastornos del sistema nervioso central. Por ejemplo, la evidencia clínica indica que los trastornos afectivos se presentan con frecuencia en conjunto con desórdenes gastrointestinales, como diarrea o dolor abdominal. Por otro lado, en pacientes que reportan problemas digestivos o consulta por malestar gastrointestinal se encuentran signos de ansiedad y depresión con más frecuencia que en la población general. El correcto funcionamiento del eje es vital en el mantenimiento de la homeostasia, aparece involucrado en la causa de múltiples desórdenes metabólicos y mentales (Pérez, 2018).

7. RELACIÓN DE LA MICROBIOTA CON DIFERENTES ENFERMEDADES

En los últimos años numerosas evidencias científicas relacionan a la microbiota y su potencial metabólico con diversos estados patológicos, originando nuevas estrategias terapéuticas para controlar y regular este ecosistema. Por tanto, el estudio del microbioma es actualmente un campo de rápido avance científico partiendo de la premisa de que una microbiota “sana” es necesaria para alcanzar un estado de salud adecuado.

Inicialmente, se consideró al “microbioma sano” como un conjunto ideal de microorganismos asociado con un estado de salud de tal manera que la ausencia o variación en esta composición desencadenaría una disbiosis que podría estar relacionada con un estado patológico. Sin embargo, la variabilidad detectada entre el microbiota y microbioma de personas sanas descartó esta posibilidad (Roche, 2018).

Actualmente, se define como “microbioma sano” la complementariedad entre el metabolismo propio de cada persona y otras funciones metabólicas que realiza la microbiota dentro de un hábitat particular pero que no necesariamente se corresponde con la presencia de los mismos microorganismos en diferentes personas. Además, este “microbioma sano” se caracteriza por su comportamiento en el tiempo cumpliendo, a priori, dos características clave: por un lado, la resistencia al estrés y las perturbaciones y, por otro, la capacidad de recuperar un perfil funcional saludable después de una perturbación (resiliencia) (Roche, 2018)

Cada vez son más numerosas las evidencias que relacionan alteraciones en el microbioma con diversas patologías, si bien no para todas ellas se tiene una certeza plena de esta asociación. La relación del microbioma intestinal con el desarrollo de diversas patologías ha sido la más estudiada hasta el momento detectándose evidencias de su implicación en enfermedades a nivel local, como la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), la diarrea por *Clostridium difficile* o el cáncer colorrectal, y a nivel sistémico, con enfermedades metabólicas, alergias y asma o enfermedades del sistema nervioso central (Roche, 2018).

Un desequilibrio en la relación entre el sistema inmune y el microbioma podría desencadenar un proceso patológico.

- La producción de metabolitos tóxicos.
- La respuesta inmune exagerada ante estímulos bacterianos.
- La inflamación intestinal mantenida.

Serían algunos de los elementos clave en la aparición y desarrollo de enfermedades como la obesidad o la diabetes tipo 2.

- El tipo de alimentación.
- La exposición temprana a antibióticos.

Los cuales actuarían como factores de riesgo que parecen estar implicados en los cambios que sufre la microbiota.

Por otra parte, como se ha mencionado en capítulos anteriores, la microbiota intestinal y el sistema nervioso central interactúan de manera bidireccional mediante el denominado eje cerebro-intestino. A través de la regulación de este eje, el microbioma parece jugar un papel crítico en procesos fisiológicos como el neurodesarrollo o los trastornos neurodegenerativos relacionados con la edad. Las alteraciones del microbioma, como resultado de influencias ambientales, exposición a antibióticos, infección o estrés, podrían inducir efectos a largo plazo en la fisiología y el comportamiento del individuo derivando en una variedad de trastornos, que incluyen Depresión, Autismo, Esquizofrenia y enfermedades neurodegenerativas como son la enfermedad de Alzheimer, la Enfermedad de Parkinson y la Esclerosis múltiple.

El microbioma también parece estar implicado en patologías respiratorias, observándose una pérdida de diversidad en la composición de la microbiota respiratoria relacionada con la gravedad en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) y la Fibrosis Quística (FQ) (Roche, 2018).

7.1 MICROBIOTA Y OBESIDAD

En las últimas décadas se ha observado un incremento espectacular en la prevalencia de enfermedades metabólicas en los países desarrollados o en vías de desarrollo y el vertiginoso incremento de la obesidad está a la cabeza. Factores ambientales como el incremento de la ingesta calórica y el descenso de la actividad física han sido considerados las causas de este espectacular aumento de prevalencia de obesidad y enfermedades metabólicas; sin embargo, actualmente se sabe que existen otros muchos factores detonantes.

La obesidad es, actualmente, uno de los principales problemas de salud pública, debido a su creciente prevalencia y a las comorbilidades asociadas. El sobrepeso y la obesidad constituyen factores de riesgo para un gran número de enfermedades crónicas, como el síndrome metabólico, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer.

Desde un punto de vista simplista, la fisiopatología de la obesidad se puede explicar por un balance energético positivo, con una mayor energía ingerida que consumida, que mantenido durante un largo periodo de tiempo conduce al acúmulo de grasas en los adipocitos y, en consecuencia, un incremento ponderal. Sin embargo, la fisiopatología de esta enfermedad es mucho más compleja, e intervienen factores adicionales como el metabolismo basal, factores genéticos y ambientales. Estos últimos son los que más impacto tienen en la evolución ponderal de los individuos. De los factores ambientales, los hábitos alimentarios y la actividad física juegan un papel predominante, aunque existen otros aspectos relacionados con el entorno muy implicados en la aparición de la obesidad (Fontané, 2018), y es por ello que un control incompleto de la enfermedad, rara vez lleva a una pérdida de peso sostenida.

Según la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), México se encuentra entre los países con la mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad, tanto en adultos y niños (OCDE, 2014) y uno de los países líderes en América latina. Esta situación es alarmante, sobre todo teniendo en cuenta que entre un tercio y la mitad de los niños obesos crecerán para ser adultos obesos.

La microbiota que coloniza el intestino humano se considera un nuevo factor implicado en la obesidad y las enfermedades asociadas, por su influencia en las funciones metabólicas e inmunológicas del hospedador. La función metabólica de la microbiota intestinal es esencial para la actividad bioquímica global del organismo, ya que interviene en la obtención de energía de la dieta, la generación de compuestos absorbibles y la producción de vitaminas (Reid, 2003).

Por el contrario, los desequilibrios en la composición de la microbiota intestinal se han asociado a una mayor susceptibilidad a las infecciones y los trastornos de base inmunológica y, recientemente, también a la resistencia a la insulina y al aumento del peso corporal (Cani PD, 2008) ya que se plantea que la composición de la microbiota intestinal en un individuo puede determinar una mayor o menor eficacia en la extracción de la energía de la dieta así como una mayor o menor tendencia a depositar el exceso de energía como tejido adiposo (Farías, 2011), pudiendo resultar en obesidad.

Se considera que las dietas caracterizadas por una ingesta elevada de grasa y bajo contenido en fibra, pueden contribuir a una disbiosis en la microbiota intestinal, lo que conduce a la reducción de la integridad de la barrera intestinal; alteración que a su vez puede predisponer a la obesidad. El aumento de permeabilidad intestinal posibilita el paso a la circulación sanguínea de lipopolisacáridos y otros componentes del peptidoglicano de la pared celular bacteriana, que desencadenan la inflamación de bajo grado que se asocia con la obesidad (Basain, 2015).

La hipótesis de que la microbiota intestinal podría actuar como un factor favorecedor del almacenamiento de grasa en el organismo surge a partir de la observación de Bäckhed y col. en 2004 de que los ratones sin microbiota intestinal (ratones axénicos), a pesar de consumir un 30% más de alimento que los ratones convencionales (colonizados con microbiota intestinal) de la misma edad y peso, tenían un 42% menos de grasa corporal total. El trasplante de la microbiota intestinal de ratones convencionales donantes al tubo digestivo de ratones axénicos receptores (convencionalización) produjo en tan solo 10 días un aumento del 57% de su grasa corporal total (Imagen 22), y a las 2 semanas habían desarrollado resistencia a la insulina, todo ello pese a la disminución del consumo de alimentos y al aumento de actividad (Prados, 2015).

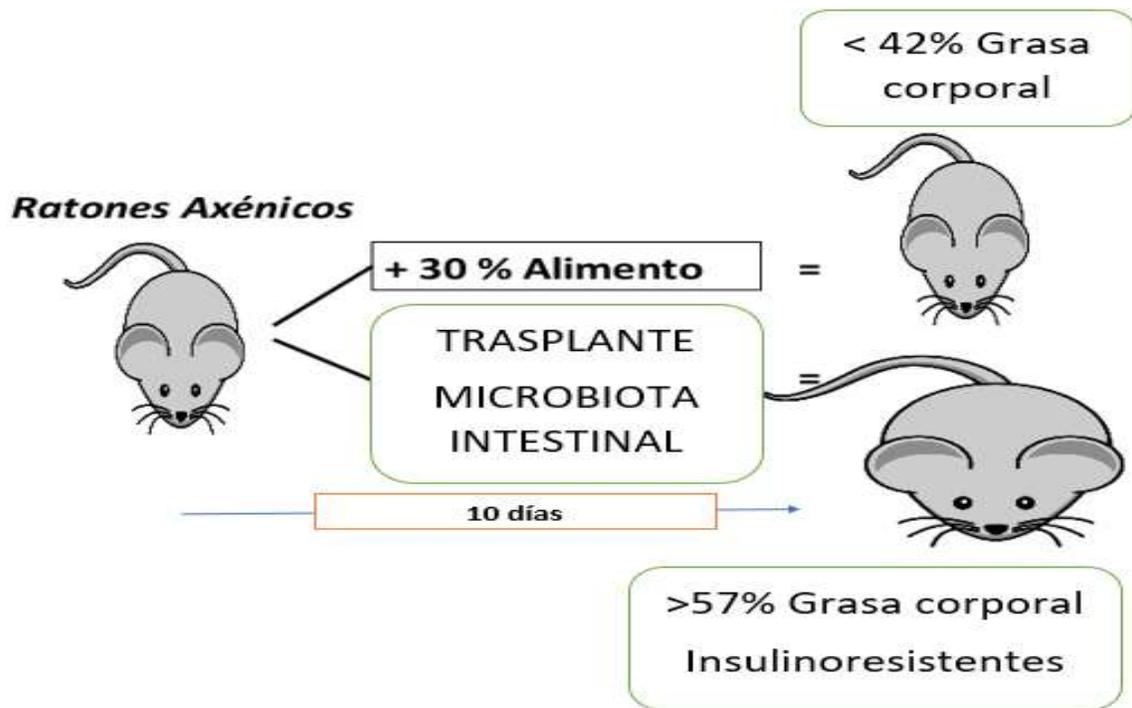


Imagen 22. Experimento en ratones en relación de microbiota intestinal como factor favorecedor en la obesidad (Astete, 2017).

La obesidad se ha asociado a aumentos en la abundancia relativa de Firmicutes y reducciones proporcionales en la abundancia de Bacteroidetes, mediante la comparación de la composición de la microbiota intestinal de ratones genéticamente obesos (ratones deficientes en leptina *ob/ob*) y bajos de peso. En otros estudios sobre la microbiota de ratones genéticamente obesos y bajos de peso también se ha establecido una relación entre la obesidad y una mayor proporción de Archaea. En estudios más recientes también se ha detectado una reducción de *Bifidobacterium* y un aumento de *Halomonas* y *Sphingomonas* en la microbiota intestinal de ratas Zucker genéticamente obesas (*fa/fa*), en comparación con la de ratas control (Sanz, 2009).

Los cambios en las proporciones relativas entre Firmicutes y Bacteroidetes de la microbiota intestinal también se han asociado a la obesidad en humanos. Además, los humanos obesos, tras seguir una dieta hipocalórica (baja en hidratos de carbono o en grasas), mostraron incrementos significativos en las proporciones de Bacteroidetes paralelos a la pérdida de peso durante un periodo de intervención de un año (Waldram, 2009).

Posibles mecanismos que asocian el comportamiento de la microbiota intestinal con la obesidad:

La microbiota intestinal expresa un amplio repertorio de enzimas glicósido hidrolasas que los humanos no codifican en su genoma. Estas enzimas transforman polisacáridos complejos de la dieta a monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente acetato, propionato y butirato. Los monosacáridos y AGCC constituyen una fuente importante de energía adicional para el hospedero, estimada en alrededor del 10 % de toda la energía que el organismo absorbe. La capacidad para fermentar carbohidratos de la dieta varía ampliamente entre microorganismos y las evidencias apuntan hacia una mayor eficiencia de la microbiota intestinal de los individuos con sobrepeso para degradar los carbohidratos no digeribles de los vegetales (Turnbaugh, 2006).

Los AGCC actúan como fuente de energía para diferentes órganos tales como la mucosa del colon, el hígado y, en parte, para el músculo esquelético y el tejido adiposo. Un aumento de los niveles de estos ácidos grasos induce lipogénesis en el hígado e incrementa la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que son responsables del transporte de triacilglicéridos desde el hígado a otros tejidos (Etxeberria, 2016).

Los AGCC se unen a receptores específicos de células intestinales endocrinas (GRP43 y GRP41) que incrementan el péptido YY, el cual retarda el tránsito intestinal, aumentando la absorción de nutrientes, e incrementan los niveles de leptina, una hormona orexigénica (Icaza, 2013).

Una nueva evidencia del desequilibrio de la comunidad bacteriana intestinal en la obesidad se obtuvo de ratones obesos (ob/ob), deficientes en el gen que codifica la leptina, una hormona que promueve la saciedad, cuya microbiota intestinal difería de la de animales normales o heterocigóticos para dicho gen (+/+ y ob/+), encontrándose sobre todo un aumento del grupo Firmicutes y una disminución similar del grupo Bacteroidetes. Éste ha sido aparentemente el primer estudio que ha mostrado que una sola mutación puede llegar a afectar la composición de la microbiota intestinal. Estos resultados además se confirmaron en otro modelo de obesidad genética que refleja mejor la obesidad inducida por la dieta típica de la sociedad actual, ratas Zucker (fa/fa) resistentes a la leptina. Por otro lado, los datos obtenidos de estudios realizados con modelos de obesidad inducida por la dieta han descrito la compleja interacción existente entre los hábitos dietéticos, la microbiota intestinal y el metabolismo energético, pudiendo predisponer al desarrollo de diferentes enfermedades metabólicas como la obesidad (Etxeberria, 2016).

La microbiota intestinal también puede influir en el balance energético mediante la modificación de la expresión de genes del hospedador implicados en el metabolismo de lípidos y glúcidos. Las bacterias comensales, como *Bacteroides thetaiotaomicron*, pueden inducir la expresión de los transportadores de monosacáridos del hospedador en ratones monocolonizados por ésta. Esto implicaría un aumento de la absorción de monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta que estimularía la síntesis de novo de lípidos en el hígado. La colonización del intestino de animales libres de gérmenes también provoca un aumento en la expresión en el hígado de dos enzimas clave implicadas en la ruta de biosíntesis de novo de ácidos grasos, la acetil-CoA carboxilasa y la sintasa de ácidos grasos, así como de los factores de transcripción ChREBP y SREBP-1, que están involucrados en la respuesta lipogénica de los hepatocitos a la insulina y la glucosa (Sanz, 2009)

La disminución de la expresión intestinal del factor adiposo inducido por el ayuno (FIAF), también conocido como factor tipo IV parecido a la angiopoyetina, que es un inhibidor circulante de la LPL, La actividad incrementada de LPL conduce a una mayor incorporación de ácidos grasos a la célula y a la acumulación de triacilglicéridos en el tejido adiposo (Ruiz, 2010). El FIAF también induce al coactivador 1 del receptor activado gamma de proliferación de peroxisomas, que regula la expresión de las enzimas encargadas de la oxidación de los ácidos grasos. De hecho, los ratones LG que carecen de los 2 alelos de FIAF tienen la misma cantidad de grasa corporal que los ratones convencionales, por lo que se piensa que FIAF puede ser un mediador de la regulación microbiana de las reservas periféricas de grasa (Icaza, 2013).

En la microbiota intestinal también se encuentran metanógenos mesófilos consumidores de H₂, pertenecientes al dominio Archaea, que se localizan principalmente en zonas distales del colon y pueden alcanzar valores de 10,000,000,000 células por gramo de heces. Las especies del género *Methanobrevibacter* desempeñan un importante papel en el consumo del H₂ producido durante la fermentación colónica de polisacáridos para la formación de metano. La deshidrogenación mediante metanogénesis es importante en el colon, porque es más favorable termodinámicamente que la cetogénesis reductiva. Además, el consumo de H₂ permite que las especies sacarolíticas regeneren NAD (siglas de nicotin adenin dinucleótido oxidado), que puede usarse en la glucólisis, con lo que se mejora la eficiencia del metabolismo de carbohidratos, la recuperación de energía por el hospedador y su almacenamiento mediante depósito de grasa (Basain, 2015). En este sentido, Zhang y colaboradores han descrito un contenido mayor de arqueas metanogénicas en individuos obesos que en aquellos con peso normal.

Otro mecanismo propuesto está relacionado con el estado de endotoxemia metabólica generado por la translocación de LPS desde la luz del intestino, debido a alteraciones en la permeabilidad del epitelio intestinal, asociado todo a las dietas ricas en grasa. La modulación de la microbiota intestinal que sigue a las dietas con elevado contenido de grasa incrementa fuertemente la permeabilidad intestinal por reducción de la expresión de dos genes que codifican para proteínas (ZO-1 y ocludina) encargadas de mantener las fuertes uniones entre las células del epitelio intestinal (Rui, 2010).

Como se ha mencionado, la obesidad resulta del incremento en el consumo de alimentos altos en energía, azúcares y grasas saturadas, sin embargo, parece ser que el simple incremento en la ingestión de calorías no explica completamente la actual epidemia de obesidad. Los ratones LG no aumentan su peso cuando se exponen a dietas altas en grasa y en hidratos de carbono, lo que hace suponer que la dieta no es suficiente para inducir la obesidad (Icaza, 2013).

7.2 MICROBIOTA Y DIABETES

Según la OMS, la diabetes se define como una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce; lo que resulta en hiperglucemia generalmente. Bajo esta definición, la clasifican en:

Diabetes de tipo 1 (anteriormente denominada diabetes insulino dependiente o juvenil) se caracteriza por la ausencia de síntesis de insulina o la presencia de anticuerpos anti-insulina o células de Langerhans.

Diabetes de tipo 2 (llamada anteriormente diabetes no insulino dependiente o del adulto) tiene su origen en la incapacidad del cuerpo para utilizar eficazmente la insulina, lo que a menudo es consecuencia del exceso de peso o la inactividad física.

Además, encontramos la diabetes gestacional la cual corresponde a una hiperglicemia que se detecta por primera vez durante el embarazo (OMS, 2019)

Como ya se mencionó, la microbiota intestinal juega un papel importante en el metabolismo humano: fermenta la fibra insoluble y se obtienen ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Los Firmicutes son más eficientes en la fermentación, los Bacteroidetes son más versátiles en el uso de sustratos. Los AGCC se unen a los receptores de los enterocitos (células epiteliales del intestino), liberando incretinas, que son péptidos (hormonas) de origen intestinal caracterizados por estimular la producción y secreción de insulina en la célula beta del islote pancreático luego de su unión a receptores específicos; liberadas al torrente circulatorio en respuesta a la ingestión de nutrientes. La incretina GLP-1 (péptido similar al glucagón-1) y el péptido insulino trópico dependiente de glucosa (GIP) son las dos principales. La GLP-1 induce la liberación de insulina dependiente de glucosa, aumenta la sensibilidad a la insulina (imagen 23) y disminuye el apetito (Beltrán, 2016).

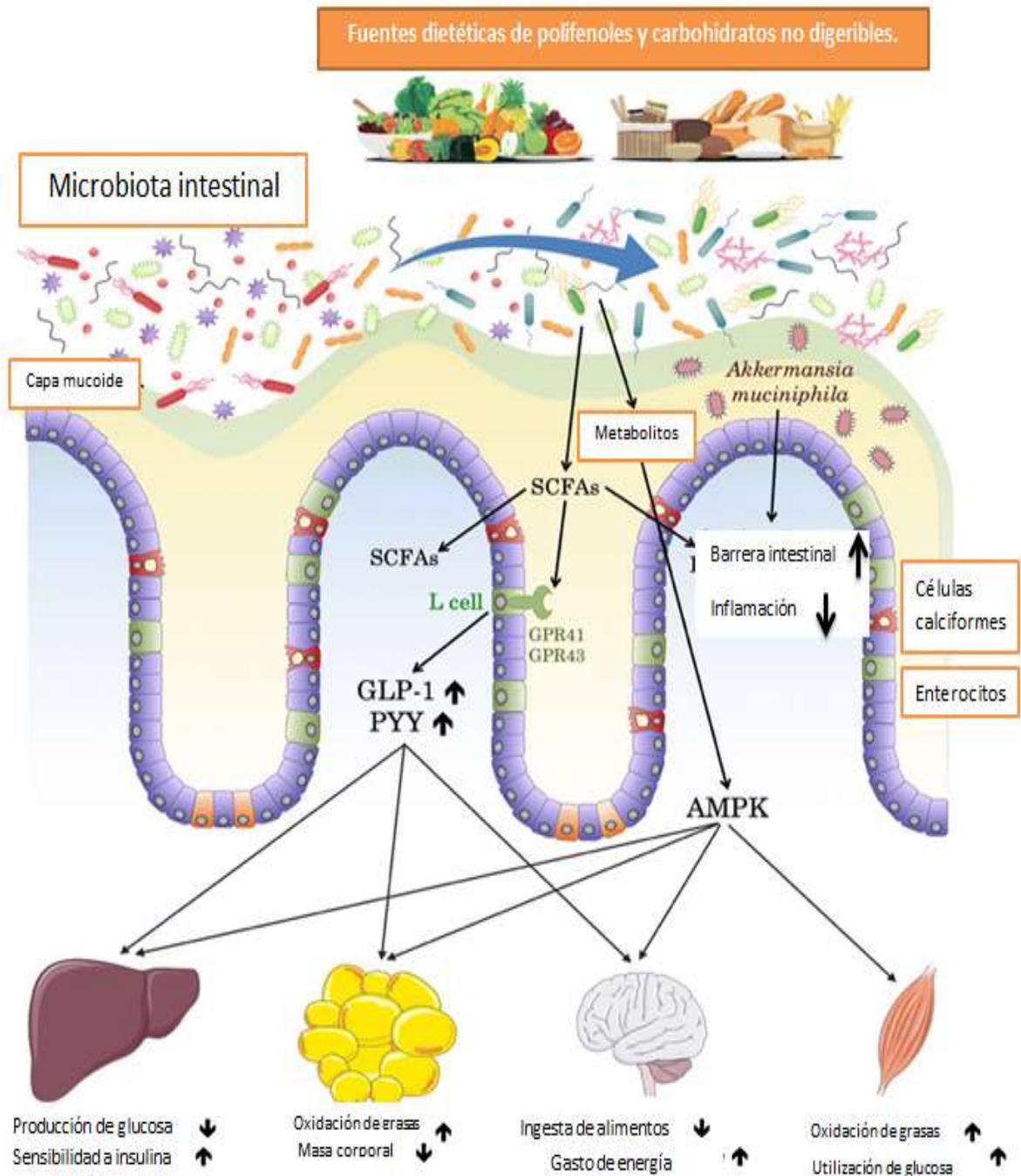


Imagen 23. Los carbohidratos y los polifenoles no digeribles presentes en los alimentos pueden inducir un cambio en la composición microbiana y favorecer a bacterias beneficiosas como *Akkermansia muciniphila*. Además, pueden fermentarse en ácidos grasos de cadena corta (SCFA) u otros metabolitos que pueden actuar localmente, en las células epiteliales y sus receptores, o ingresar a la circulación sanguínea. Los SCFA pueden activar los receptores GPR41 / 43 y, por lo tanto, aumentar los niveles hormonales de GLP-1 y PYY, mientras que los metabolitos de los polifenoles pueden activar la AMPK en una amplia gama de tejidos. En última instancia, ambas vías dan como resultado la activación de programas celulares que favorecen la liberación de energía y promueven el gasto de energía. (Modificado de Van Hul, 2019).

Son varios los mecanismos que relacionan la microbiota con la aparición de insulinoresistencia y diabetes, entre ellos destacan los cambios en la permeabilidad intestinal, endotoxemia, interrelación con ácidos biliares, cambios en la proporción de tejido adiposo marrón y efectos asociados al uso de fármacos como la metformina (Muñoz, 2016). El filo bacteriano Firmicutes se ha visto aumentado en diabetes mellitus tipo 2, mientras que el filo Bacteroidetes se presenta en descenso, al igual que especies bacterianas como *Roseburia*, *Eubacterium halii* y *Faecalibacterium prauznitzii*; por citar algunos.

7.2.1 ENDOTOXEMIA

Se refiere a la presencia y circulación de toxinas en el torrente sanguíneo. La endotoxemia se clasifica como uno de los mecanismos asociados a la diabetes con respecto a la microbiota ya que la resistencia a la insulina se conecta a la inflamación crónica subclínica que, en parte, podría estar mediado por el aumento de los niveles plasmáticos de lipopolisacárido, una endotoxina derivada de la membrana de las bacterias Gram negativas que residen principalmente en el intestino. El LPS presente en el lumen intestinal podría tener acceso al sistema circulatorio, generando un cuadro de endotoxemia metabólica (Boroni, 2012). Cuando se produce un incremento en los niveles de LPS circulantes, se absorben por el enterocito y son transportados en plasma fundamentalmente unidos a los quilomicrones. El LPS se une al receptor CD14/TLR4 presente en los macrófagos y se produce un incremento en la producción de moléculas proinflamatorias. La diabetes tipo 2 se asocia a un estado proinflamatorio con un exceso moderado en la producción de citocinas como IL-6, IL-1 o factor de necrosis tumoral, que dificultan la interacción de la insulina con su receptor y contribuyen a la resistencia a la insulina y a la diabetes (Muñoz, 2016), razón por la cual se asocia a la endotoxemia, ya que esto sugiere que ante determinadas situaciones se produce un cambio en la proporción de bacterias Gram (-) en el intestino, o bien un cambio en la permeabilidad intestinal para que los LPS se incrementen en suero y este incremento en suero se relaciona de forma directa con el grado de resistencia a la insulina. Además, se ha visto que el LPS también produce importantes incrementos en las concentraciones plasmáticas de hormonas contrarreguladoras como el cortisol, el glucagón y hormona de crecimiento que contribuyen a la captación de glucosa periférica y hepática (Boroni, 2012).

Cabe mencionar que el LPS también se puede encontrar en el plasma de individuos sanos, ya que además de colonizar el intestino, las bacterias Gram negativas también están presentes en la cavidad oral y sistemas respiratorios y genitourinarios. Sin embargo, estudios clínicos han demostrado que las concentraciones de LPS circulantes son mayor en individuos diabéticos tipo 1 o 2, y en obesos fortaleciendo su vínculo con insulinoresistencia y enfermedades metabólicas.

7.2.2 PERMEABILIDAD INTESTINAL

La permeabilidad de la barrera intestinal puede verse afectada por distintos factores, alterando funciones metabólicas y siendo uno de los mecanismos por los cuales la diabetes se desarrolla con influencia de la microbiota intestinal. En condiciones fisiológicas, la composición y la actividad de la microbiota intestinal es estable. La función de barrera intestinal se mantiene a través de varios mecanismos, como la adecuada localización y distribución de proteínas de unión estrecha (claudina, ZO-1 y ocludina), un tono normal del sistema endocannabinoide y la detoxificación de LPS por fosfatasa alcalina intestinal. En conjunto, estos factores contribuyen al mantenimiento de la homeostasis apropiada de energía, lípidos e inflamatorios (Imagen 25-A) (Everard, 2013).

Se ha mostrado que un aumento de *Bifidobacterium spp.* modula la inflamación en ratones obesos por un incremento en la producción de péptido similar al glucagón (GLP1), reduciendo también la permeabilidad intestinal. Existe evidencia de que el incremento de *Bifidobacterium spp.* que producen algunos prebióticos se acompaña de un incremento en la secreción de GLP1 y de péptido YY por parte del intestino; estas 2 moléculas tienen efectos favorables en el descenso de la resistencia a la insulina e incremento de la funcionalidad de la célula beta.

Alteraciones de la barrera intestinal conducen a una alteración en la relación simbiótica microbiano-hospedero intestinal (Imagen 25-B). Este aumento en la permeabilidad intestinal resulta de diferentes alteraciones: alteraciones en la composición y / o actividad de la microbiota intestinal; alteraciones en la expresión, localización y distribución de proteínas de unión estrecha (claudina, ZO-1 y ocludina) que conducen a un aumento de la permeabilidad intestinal paracelular; sobreactivación del receptor CB1; una disminución en la actividad de la fosfatasa alcalina intestinal que conduce a una disminución en la desintoxicación de LPS (Imagen 24).

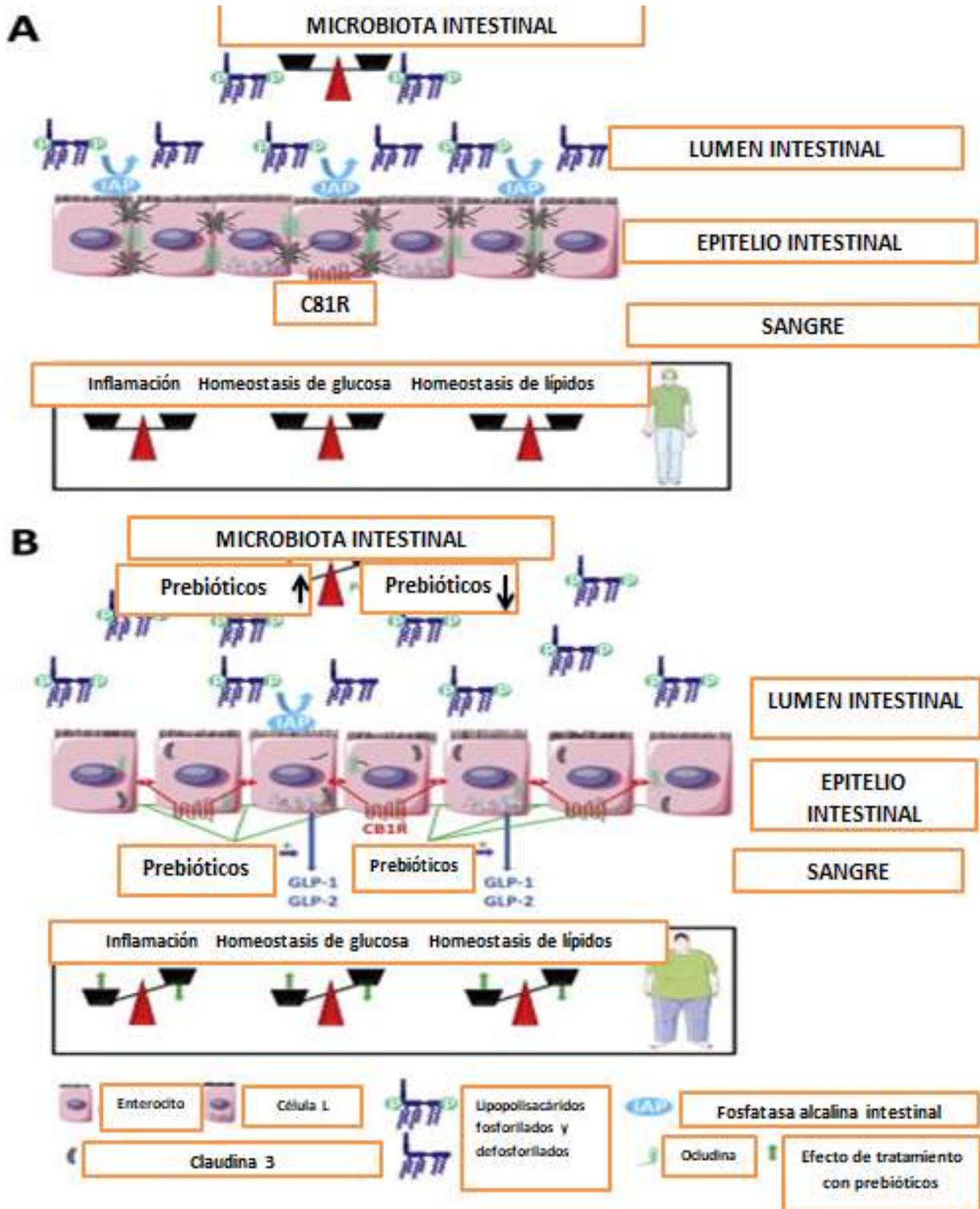


Imagen 24. A) Permeabilidad de barrera intestinal en homeostasis. B) Barrera intestinal con permeabilidad afectada (Modificada de Everard, 2013).

Por tanto, las alteraciones de la barrera intestinal son responsables de la endotoxemia metabólica que conduce a una inflamación de bajo grado y trastornos metabólicos (es decir, alteraciones de la homeostasis de la glucosa y los lípidos). El tratamiento prebiótico restaura estas alteraciones en la microbiota intestinal, modula los péptidos enteroendocrinos y mejora la permeabilidad intestinal; estos cambios se asocian con una reducción de la inflamación de bajo grado y la restauración de la homeostasis de la glucosa y los lípidos en la obesidad y la diabetes tipo 2. Se ha verificado que la administración de probióticos (*Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, por ejemplo) o prebióticos (inulina y oligofruktosa, por ejemplo) puede modular la microbiota y mejorar la permeabilidad intestinal, controlando así la aparición de endotoxemia. El consumo de fitoquímicos y ácidos grasos poliinsaturados también parece tener efectos beneficiosos sobre el ambiente intestinal y la composición de la microbiota (Boroni, 2012).

Similar a la endotoxemia metabólica, la translocación de bacterias a tejidos hospedantes se ha propuesto recientemente como una característica de la diabetes y se ha definido como bacteriemia metabólica. Los autores sugirieron que se pueden encontrar bacterias Gram (-) en los tejidos antes de la aparición de la diabetes (Everard, 2013).

7.2.3 MODIFICACIÓN EN PRODUCCIÓN DE BUTIRATO Y AGCC

Dentro de la microbiota intestinal las bacterias productoras de butirato como *Roseburia intestinalis* y *Faecalibacterium prausnitzii* ayudan a disminuir la permeabilidad intestinal con este metabolito, el cual es un ácido graso de cadena corta (AGCC) que, junto con el propionato y el acetato, son producidos por las bacterias intestinales al digerir la fibra. El butirato principalmente provee de energía a las células del colon al ser absorbido en intestino.

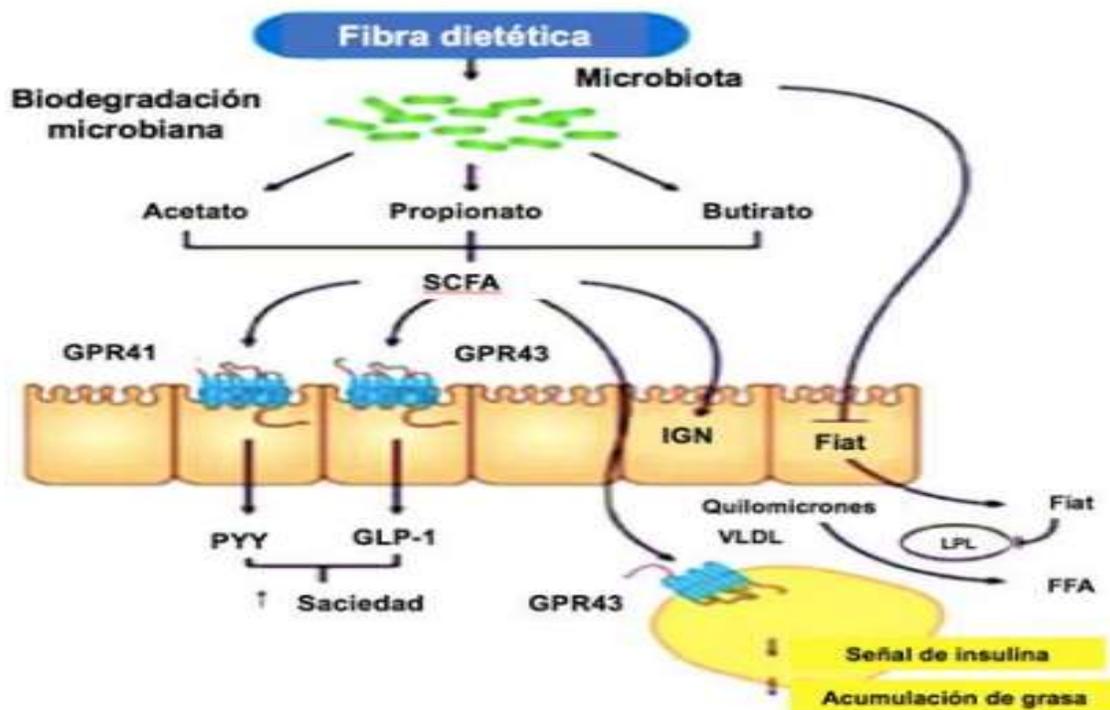


Imagen 25. Metabolismo de los AGCC (Campos, 2017).

Dietas altas en grasas suplementadas con butirato previenen y revierten la resistencia a la insulina, en ratones con obesidad inducida por dieta. Mientras que las bacterias productoras de butirato y las concentraciones fecales de butirato disminuyen con dietas que contienen cantidades reducidas de carbohidratos específicos. El propionato, un AGCC, modula la homeostasis energética mediante la promoción de la activación de neuronas simpáticas mediada por GPR41 (receptor acoplado a proteína G41), en contraste a los cuerpos cetónicos (Devaraj, 2013). Los individuos con diabetes tipo 2 presentan pequeñas diferencias en la composición de su microbiota frente a los controles, pero se ha demostrado que tienen una importante reducción de bacterias productoras de butirato.

7.2.4 INFLUENCIA DE LOS ÁCIDOS BILIARES SECUNDARIOS

Una de las acciones de la microbiota intestinal, en específico de los Firmicutes, es transformar ácidos biliares primarios en secundarios en intestino grueso. Los ácidos biliares secundarios parecen tener un papel insulinosensibilizador. Actúan como moléculas mediadoras a través de receptores nucleares como el receptor FXR y el receptor de membrana TGR5 expresado en diversos tejidos como la vesícula, el íleon, colon y el BAT (tejido adiposo marrón) y el WAT (tejido adiposo blanco). En sujetos con Diabetes Tipo 2 se observó menor número de ácidos biliares

secundarios en comparación con sujetos sanos (Muñoz, 2016), lo que resultó de una disminución de Firmicutes.

7.2.5 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS Y VITAMINAS (COLINA Y NIACINA)

El tratamiento con metformina, común en el paciente con Diabetes Tipo 2, aparece como potencial modificador de la microbiota intestinal, lo que indicaría una probable relación con efectos gastrointestinales.

Las bacterias Firmicutes, Actinobacteria y Proteobacteria son capaces de degradar la colina. Sus productos finales se han asociado con el desarrollo de diabetes al ser productos que favorecen el desarrollo de estrés oxidativo. Para la niacina y sus productos de metabolización finales se han encontrado resultados similares con *F. prausnitzii* (Muñoz, 2016).

7.2.6 ALTERNATIVAS PARA EL CONTROL DE LA DIABETES

- Trabajos recientes utilizando la dieta mediterránea también nos aportan información relevante sobre sus beneficios al modificar la microbiota intestinal en sujetos obesos para la prevención del desarrollo de Diabetes Tipo 2.
- Dieta hipocalórica, baja en grasa o hidratos de carbono, producen un aumento en la abundancia de Bacteroidetes y una disminución en Firmicutes.
- Consumo de prebióticos y probióticos para mejorar la microbiota intestinal y mejorar el metabolismo: Bacterias fermentadoras de carbohidratos como las bifidobacterias y *Lactobacillus* se han administrado como parte del tratamiento prebiótico; en ratones la administración de oligofructosa (prebiótico) con una dieta alta en grasas, este restauraba los niveles de bifidobacterias y reducía la endotoxemia a la vez que mejoraba su tolerancia a la glucosa.
- Existen estudios en los cuales el consumo de vino tinto puede modular significativamente el crecimiento de la biota intestinal en humanos, aumentando el número de *Enterococcus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides uniformis*, *Eggerthella lenta* y *Blautia coccoides-Eubacterium rectale* y conduciendo a una menor cantidad de LPS. Esto indica posibles beneficios prebióticos en la dieta a través de los polifenoles del vino tinto (Munoz, 2016).

7.2.7 EDULCORANTES, INFLUENCIA EN DIABETES Y MICROBIOTA

Una de las opciones para el control del diabético o reducir el consumo de carbohidratos, son los edulcorantes, productos químicos modificadores de sabor, que proveen un sabor dulce a los alimentos, es decir un aditivo y que pueden ser naturales (glucosídicos o no glucosídicos) o artificiales también llamados hipocalóricos o no nutritivos, los cuales proporcionan una sensación de dulzura, pero como la sensación de dulzura en las papilas gustativas es muchas veces mayor que la del azúcar o sacarosa, se requiere de una cantidad menor y por ello se considera que aportan menor energía cuando se ingieren (Campos, 2017). Algunos de los edulcorantes más utilizados y que poseen un dulzor sobre la sacarosa (tomando como valor 1 para su poder edulcorante son aspartame (180), acesulfame de potasio (200), sacarina (300 - 500), glucósidos de esteviol (300) y sucralosa o comercialmente llamado splenda (600) (O'Brien, 2011).

Aun cuando los edulcorantes parecen ser un alternativa, existen estudios en los cuales se observa que un consumo diario de refrescos de dieta (a los cuales se les adicionan estos químicos) podría estar relacionado con diabetes tipo 2, probablemente por la alteración de la microbiota intestinal de los consumidores (Campos, 2017).

Existen reportes en los que se han estudiado los edulcorantes como sacarina, sucralosa y aspartame en animales en los cuales se observó intolerancia a la glucosa. Además, su microbioma indicó que los ratones que bebían sacarina tenían composiciones distintas de los controles. Este microbioma distinto se caracterizó por el enriquecimiento de los taxones pertenecientes al género *Bacteroides* o al orden Clostridiales, con una representación insuficiente de Lactobacilli y otros miembros de los Clostridiales. Varios de los taxones bacterianos que cambiaron después del consumo de sacarina se asociaron previamente con la diabetes tipo 2 en humanos (Suez, 2015). En aspartame y sucralosa, Suez en Israel, autor de este estudio no logró encontrar los mismos efectos, pero desencadenó distintos estudios que aún están en proceso.

El aspartamo libera una molécula de metanol, que se metaboliza en una molécula de formaldehído, sustancia altamente reactiva clasificada como carcinógeno. Sin embargo, las cantidades ingeridas de estas sustancias peligrosas suelen estar muy por debajo de los niveles de riesgo. Por lo tanto, no es raro que cantidades muy pequeñas de edulcorantes puedan modificar la microbiota, ya que ésta actúa como la primera línea de defensa intestinal y están por lo tanto en contacto directo con el edulcorante y sus compuestos metabólicos. Durante la realización de una dieta hipocalórica para el control del peso con el uso de edulcorantes como el aspartamo

se puede alterar el funcionamiento óptimo de la microbiota intestinal (Cernuda, 2016).

La microbiota intestinal produce metabolitos que tienen efecto sobre la sensibilidad a la insulina, el metabolismo de la glucosa y la función de la barrera intestinal, a partir de glucosa, el sustrato principal. Al ingerir edulcorantes artificiales hipocalóricos, el organismo cree que obtendrá una fuente de energía, pero al entrar en contacto con la microbiota y no obtener glucosa como fuente de sustrato, realiza cambios que podrían comprometer la mucosa epitelial, generando permeabilidad y al no generar metabolitos AGCC como butirato, genera respuestas inflamatorias (Wang, 2018).

7.3 MICROBIOTA Y ALZHEIMER

La microbiota intestinal puede afectar la función del Sistema Nervioso Central (SNC) a través de la síntesis directa de varios neurotransmisores y neuromoduladores como la serotonina, la dopamina o los ácidos grasos de cadena corta. Es importante destacar que la señalización de la microbiota intestinal puede modular la función de las células de enterocromatina intestinal, que producen diferentes hormonas y neurotransmisores, incluida la serotonina (Yano, 2015). Las alteraciones a lo largo del eje cerebro-intestino-microbiota pueden contribuir significativamente a la patogénesis de trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de demencia caracterizada por una disminución progresiva de la función cognitiva (Reitz, 2014). La característica clave de la enfermedad es la deposición de beta amiloide ($A\beta$) seguida de la formación de placas y ovillos neurofibrilares compuestos de proteína tau (proteína altamente soluble que modula la estabilidad de los microtúbulos axonales) hiperfosforilada. Esos depósitos desencadenan neuroinflamación que conduce a la pérdida de sinapsis y la muerte neuronal. El $A\beta$ ha sido reconocido recientemente como péptido antimicrobiano (AMP), una parte del sistema inmunitario innato.

La microbiota intestinal es una fuente de una cantidad significativa de amiloides. El amiloide bacteriano mejor estudiado es el curli (fibra amiloide) producido por *Escherichia coli* (Cherny, 2005). La producción de proteínas amiloides ayuda a las células bacterianas a unirse entre sí formando biopelículas y a resistir la destrucción por factores físicos o inmunes (Friedland, 2017). Aunque los amiloides bacterianos difieren de los amiloides del SNC en su estructura primaria, comparten similitudes en su estructura terciaria.

A través del mimetismo molecular, los amiloides bacterianos pueden actuar como proteínas priónicas, lo que provoca una siembra cruzada, en la que una proteína amiloidogénica (curli, tau, $A\beta$, α -syn y prión) provoca que otra proteína (por ejemplo, proteínas hospederas con una estructura primaria diferente) adopte una estructura de hoja β patógena. La siembra cruzada de proteínas amiloidogénicas por amiloides bacterianos se ha documentado tanto *in vivo* como *in vitro*.

La barrera intestinal está compuesta por la capa de moco, el epitelio intestinal y la lámina propia. La interrupción de esta barrera provoca un aumento de la permeabilidad que causa la translocación de bacterias y sustancias nocivas en el torrente sanguíneo. Un número muy alto de bacterias localizadas en el colon está físicamente separado del hospedero por una capa de moco espesa e impenetrable. Al contrario, en el intestino delgado, el moco permite que partículas tan grandes como las bacterias penetren, aunque las altas concentraciones de productos

antibacterianos evitan que las bacterias alcancen la superficie de la célula. La composición de la microbiota determina las propiedades de la capa de moco que influyen en su permeabilidad (Jakobsson, 2015). La abundancia de bacterias que degradan la mucina como *Akkermansia muciniphila* mejora la función de la barrera intestinal, reduce la obesidad y la inflamación sistémica. Algunas cepas probióticas como *Lactobacillus plantarum*, *E. coli* Nissle y *Bifidobacterium infantis* aumentan la barrera intestinal aumentando la expresión de proteínas que forman uniones estrechas. Otros productos bacterianos (exotoxinas) alteran la integridad de las células epiteliales. Diferentes cepas patógenas de *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Helicobacter pylori*, *Vibrio* o *Clostridium* median cambios en las uniones estrechas. La exotoxina de *Bacteroides fragilis* interrumpe las uniones de adherencia por escisión de la molécula de adhesión celular. Además de las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal, el aumento de la cantidad de bacterias en el intestino delgado también influye en la permeabilidad, como se observa en el crecimiento excesivo de bacterias del intestino delgado.

En 2016, por primera vez, Minter, Zhang, & Leone informaron que las perturbaciones inducidas por antibióticos en la microbiota intestinal influyen en la neuroinflamación y la amiloidosis en un modelo murino de Alzheimer. Los resultados de otro estudio, en el que se realizó la secuenciación del RNA ribosomal 16S bacteriano de muestras fecales de ratones transgénicos APP (El ratón APP^{swe}/PS1 Δ E9, o simplemente APP/PS1, es uno de los modelos transgénicos más ampliamente utilizados en la actualidad para el estudio de la enfermedad de Alzheimer. Estos ratones reproducen fielmente algunos de los déficits neuropatológicos y cognitivos observados en la EA humana, con un fenotipo caracterizado por la deposición temprana de placas amiloideas a partir de los cuatro meses de edad, activación glial, y fallos en las funciones cognitivas a la edad de seis meses (González, 2015), revelaron diferencias significativas en la composición de la microbiota intestinal en comparación con la de los ratones de tipo salvaje de control. Estos cambios incluyeron un aumento en *Rikenellaceae* y una disminución en *Allobacillum* y *Akkermansia*. La reducción de la abundancia de *Akkermansia* se ha asociado con la Obesidad y la Diabetes Tipo 2, que son factores de riesgo conocidos para el desarrollo de demencia.

Un estudio realizado recientemente reveló que la mayor abundancia de *Escherichia* / *Shigella* proinflamatoria y la menor abundancia de *Eubacterium rectale* antiinflamatorio posiblemente se asociaron con inflamación periférica en pacientes con deterioro cognitivo y amiloidosis cerebral (Cattaneo, 2017). En otro estudio, se compararon las composiciones de microbiota fecal de pacientes con Alzheimer y sin Alzheimer. El perfil de la microbiota fecal en pacientes con Alzheimer se caracteriza por la diversidad microbiana reducida, disminución de la abundancia de Firmicutes

y *Bifidobacterium* y una mayor abundancia de Bacteroidetes. La abundancia bacteriana relativa se correlacionó con el aumento de los marcadores de líquido cefalorraquídeo de la patología. Los trastornos neurodegenerativos generalmente se revelan en la edad avanzada, cuando la composición de la microbiota intestinal está influenciada por una variedad de factores. La mala alimentación se asocia con una reducción de la diversidad microbiana, lo que contribuye al aumento de la inflamación local y sistémica en los ancianos

Por tanto, para la comprensión del papel de la microbiota intestinal en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer y la estrecha asociación entre la disbiosis intestinal, el aumento de la permeabilidad intestinal y la disfunción neurológica crea oportunidades para posibles intervenciones terapéuticas.

Los resultados de numerosos estudios confirman el efecto beneficioso de los probióticos al mejorar la integridad del epitelio intestinal, proteger contra la interrupción de la barrera, reducir la respuesta proinflamatoria e inhibir el inicio o la propagación de la neuroinflamación y la neurodegeneración. Por ejemplo, se ha demostrado *in vitro* que *Enterococcus faecium* y *Lactobacillus rhamnosus* reduce la producción de TNF- α y la suplementación de estas cepas probióticas en estudios con animales reduce los marcadores de estrés oxidativo e induce enzimas antioxidantes en el cerebro. Se ha sugerido que la atenuación de la neuroinflamación inducida por LPS y el déficit de memoria por los probióticos podrían mediarse a través de la antiinflamación mediante la inhibición de la acetilcolinesterasa y las actividades antioxidantes. Además, en un estudio clínico, la suplementación con probióticos basados en lactobacilos y bifidobacterias mejoró significativamente los puntajes de evaluación de enfermedad de Alzheimer (Kowalski, 2019)

Por tanto, el papel de la microbiota en la enfermedad de Alzheimer se puede resumir en el siguiente cuadro donde se señala que las alteraciones a lo largo del eje cerebro-intestino-microbiota, incluido el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso entérico (ENS), contribuyen a la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Se sabe que la microbiota intestinal regula al alza la inflamación local y sistémica debida a los lipopolisacáridos (LPS) de bacterias patógenas y la síntesis de citocinas proinflamatorias. Las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal pueden inducir un aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal y la barrera hematoencefálica (Imagen 26), lo que aumenta aún más la inflamación en los niveles intestinal, sistémico y del SNC. La formación de beta amiloide (A β) tiene lugar en el ENS y el SNC, además, una gran cantidad de amiloides es secretada por la microbiota intestinal.

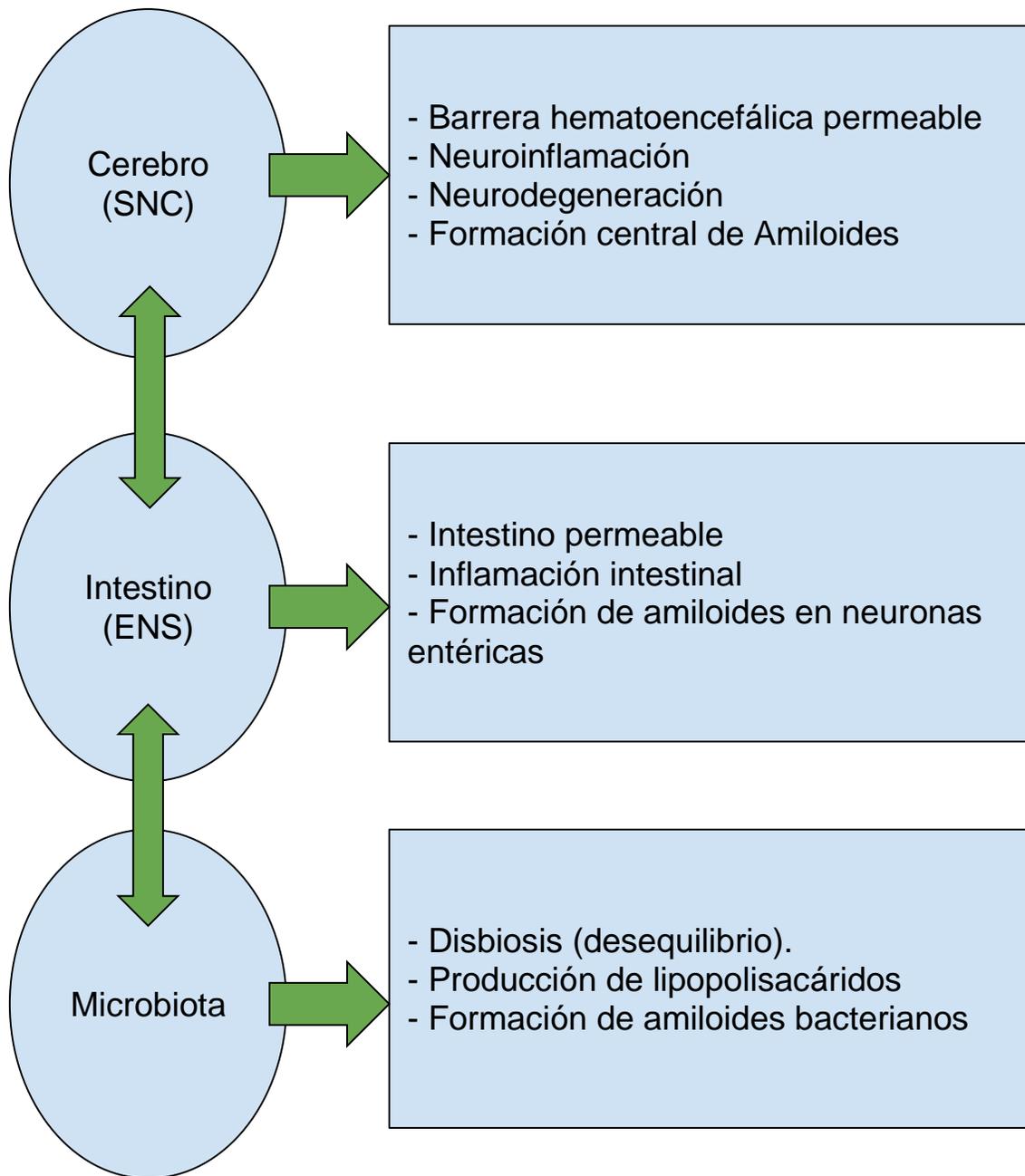


Imagen 26. Alteraciones del eje cerebro-intestino microbiota y sus efectos, modificado de (Kowalski & Mulak, 2019)

7.4 MICROBIOTA Y AUTISMO

El autismo es una enfermedad clínica, descrita por Leo Kanner en 1943 como una psicosis infantil precoz, que en la actualidad se define como un desorden del neurodesarrollo que implica un severo trastorno en múltiples áreas, como alteraciones en la interacción social, lenguaje, comunicación y como conductas estereotipadas, repetitivas y restrictivas, que se asocian de manera frecuente con trastornos del sueño, así como patrones de conducta auto agresiva e irritabilidad (Benach, 2012).

La TEA (Trastorno del espectro autista) es un trastorno del desarrollo neurológico que comienza en la primera infancia y aparece con una incidencia notable del 1% al 2%, según diferentes estudios realizados en Asia, Europa y América del Norte. La incidencia de TEA depende del sexo: es aproximadamente 4.5 veces más frecuente en los niños y se encuentra en todas las razas, etnias y grupos socioeconómicos. (Fetissov, 2018)

Se sabe que hay un componente hereditario muy importante, aunque los genes involucrados aún no han sido totalmente identificados. Pero también se tiene claro que los factores ambientales influyen mucho en la aparición del trastorno. Un detalle que se había observado es que los niños con autismo presentan alteraciones gastrointestinales, y que son más marcadas cuanto mayor es el grado de autismo.

Estudios sobre la inflamación del tracto gastrointestinal afirman que en el autismo estos síntomas se presentan con mayor severidad. El equilibrio de la pared intestinal cumple un papel importante en la adecuada absorción de nutrientes, la cual permite el bloqueo de ciertas toxinas provenientes de bacterias, alérgenos y péptidos procedentes de los alimentos, los cuales pueden ser ofensivos, al pasar a circulación sistémica por una alteración en la Permeabilidad Intestinal (PI), causando una diversidad de alteraciones en el neurodesarrollo, descritas en el autismo. (Moreno, 2015).

Gran cantidad de niños dentro del espectro autista, han sufrido de frecuentes infecciones respiratorias o del oído, son tratados con antibióticos orales, muchas veces de manera recurrente. Esto podría contribuir a una disminución de la comunidad bacteriana intestinal y al crecimiento de patógenos oportunistas. La infección con levaduras y bacterias deteriora no sólo la microbiota intestinal, sino que además debilitan el sistema inmune y hacen que las paredes intestinales se vuelvan más permeables al paso de diversas sustancias nocivas, que no han sido digeridas de forma previa. Entre estas se encuentran las exorfinas, por lo que con

frecuencia los problemas asociados a la ingesta de gluten y caseína se asociarían a la presencia de infecciones del tracto digestivo. (Benach, 2012)

Un estudio realizado por Adams J, demostraron tanto en animales como en humanos que incluso un tratamiento con dosis única de antibióticos puede dar lugar a una disminución de la concentración de bacterias que suelen considerarse benéficas, como *Bifidobacterias spp.* y *Lactobacillus spp.*, así como a un incremento de los patógenos potenciales como las levaduras del género *Candida*. (Pérez Gutiérrez, 2018)

Como se mencionó anteriormente, algunos problemas de conducta en niños con TEA se han vinculado con el desequilibrio de la microbiota gastrointestinal al referir confusión, hiperactividad, falta de concentración, letargo, irritabilidad y agresión. La exposición repetida a los antibióticos puede destruir la microbiota, resultando en un sobrecrecimiento de levaduras a nivel intestinal. *Candida spp.*, es un organismo oportunista que precisa de condiciones específicas para su desarrollo. Una vez que cambia de fase y extiende la pseudohifa, perfora la membrana mucosa fijándose a ella (a modo de raíz). Esta perforación es el inicio de una cascada de acontecimientos que terminan por formar una especie de retroalimentación patológica. Estas lesiones generan la denominada Permeabilidad Intestinal, daño reflejado en agujeros microscopios en el intestino, que permite el paso de macromoléculas y residuos metabólicos al torrente sanguíneo, generando cambios bioquímicos que se reflejan en cambios de comportamientos de la conducta del autista. (Pérez, 2018)

En estudios realizados, detectaron niveles elevados de ácido tartárico y arabinosa en muestras de orina de niños con TEA que asociaron con un incremento de la colonización por especies de *Candida* en el tracto gastrointestinal. El compuesto que le permitió establecer esta posible asociación fue el ácido tartárico ya que no se produce por los mamíferos, sino que se conoce como un bioproducto de las levaduras. Este crecimiento excesivo de levaduras en el intestino aportaría interferencias en la neurotransmisión y contribuiría a agravar la permeabilidad intestinal (Pérez, 2018), inclusive por *Candida* que es un hongo dimórfico. Esto es de suma importancia ya que se asemeja a las mujeres con diabetes que sufren constante vaginitis por *Candida* y se caracteriza por una hiperreactividad inmune.

La acción metabólica de los hongos genera gran cantidad de residuos (metabolitos muy tóxicos), que son sustancias inmunotóxicas que inducen reacciones inmunosupresoras y autoinmunes, estas sustancias inyectadas a animales de experimentación han provocado trastornos de la conducta, hiperactividad, irritabilidad, falta de atención e incluso la muerte. Se conocen unas 80 sustancias

diferentes, de entre las que se destacan el ácido tartárico (inhibidor de la enzima fumarasa que produce el ácido málico en el ciclo de Krebs) , el acetaldehído; el cual, interfiere con los receptores del neurotransmisor acetilcolina, produce histamina, bloquea enzimas metabólicas, destruye la vitamina B6, deprime el sistema inmunológico, favorece la formación de sustancias vaso activas (como la adrenalina) y reacciona con la dopamina y la arabinosa (puede interferir con la glucogénesis y provocar la formación de pentosidinas al alterar de manera significativa la estructura proteica, el transporte, la solubilidad y actividad enzimática, inhibe la acción de la vitamina B6, reacciona con la dopamina y la serotonina, así como desencadenar reacciones autoinmunes a las proteínas modificadas (Shaw, 2000).

Los autores también informaron sobre considerables mejoras de comportamiento en muchos niños autistas, después de seguir un tratamiento antifúngico.

En estudios más recientes, se plantea la hipótesis de una posible causa bioquímica para el autismo al establecer una reacción entre el ácido propiónico y amonio excretados por *Candida spp* en el tracto intestinal. Los autores plantean que una reacción entre estos compuestos da como resultado Beta-alanina, un químico con una estructura similar al ácido gamma aminobutírico (GABA), que es un inhibidor de la neurotransmisión, encontrado en niveles elevados en autistas al proponerse como posible causa de este trastorno. (Burrus, 2012)

Investigaciones han sugerido que los trastornos del espectro autista (TEA) pueden estar relacionados con una microbiota alterada. Helena Parracho y sus colegas reportan, en el número del Journal of Medical Microbiology de octubre de 2005, que 91.4% de 58 niños autistas estudiados padecían un trastorno GI, en comparación con 25% de los hermanos de los niños con TEA, que estaban sanos en otros sentidos, y ningún miembro de un grupo de niños sanos sin parentesco alguno con ellos. La biota fecal de los niños con TEA contenía consistentemente especies de clostridios diferentes de las de los niños sanos, así como un incremento estadísticamente significativo del total de especies de clostridios, lo cual sugiere que los factores ambientales y la genética pueden afectar las poblaciones intestinales de estas especies. Los investigadores señalan que las especies de clostridios producen no sólo enterotoxinas que dan lugar a problemas GI sino también neurotoxinas que, según su hipótesis, podrían dar lugar a signos característicos de los TEA (Lee, 2009).

En otra conexión potencial entre los intestinos y los TEA, se ha demostrado que el uso de antibióticos en ratas altera la microbiota intestinal de estos animales al grado de inhibir casi completamente la excreción de mercurio. Dado que la toxicidad debida al mercurio es una de las principales causas sospechadas de los TEA, algunos investigadores tienen la hipótesis de que el alto uso de antibióticos puede asimismo inhibir la capacidad de los niños de excretar el metal, incrementando el riesgo de padecer estos trastornos. (Lee, 2009).

7.5 MICROBIOTA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante que se caracteriza por la aparición de lesiones inflamatorias en diferentes topografías de la sustancia blanca del sistema nervioso central (SNC) (Castillo, 2017). Se trata de una enfermedad autoinmune causada por células T que responden de forma aberrante contra los propios péptidos de la mielina. La respuesta de las células T encefalitógenas en el SNC desencadena una infiltración de células inmunes, produciendo inflamación, desmielinización y neurodegeneración (Yadav, 2015).

La etiología precisa de la EM no está aún dilucidada, aunque los datos epidemiológicos indican que tanto los factores genéticos como los ambientales son importantes, iniciándose en pacientes predispuestos genéticamente que se ven expuestos a determinados factores ambientales que actúan fundamentalmente durante la infancia. Entre estos factores están bien estudiados la infección por el virus de Epstein-Barr, el tabaquismo, la latitud y la vitamina D. Recientemente se están estudiando otros factores no tan documentados, como la ingesta de sodio, el índice de masa corporal elevado en la adolescencia, la leptina, la hormona producida por el tejido graso, la vitamina A y el alcohol, o relacionados con la teoría de la higiene, defectos en el contacto con helmintos o con *Helicobacter pylori*. Entre los nuevos factores ambientales en estudio se encuentran los microorganismos constituyentes de la microbiota intestinal (Castillo, 2017).

Como ya se mencionó, la Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad neuroinflamatoria y desmielinizante del sistema nervioso central (SNC). Actualmente, el modelo animal experimental más adecuado para la EM humana es la Encefalomiелitis Autoinmune Experimental (EAE).

En el contexto de la EM, dos publicaciones recientes, muestran relevantes resultados en el estudio de la microbiota que abren una nueva línea de investigación para elucidar el origen y evolución de la enfermedad.

El primero de los trabajos (Berer, 2017), estudia la microbiota en 34 parejas de gemelos monocigotos discordantes para EM. De esta forma, los investigadores reducen la influencia de factores genéticos y ambientales en el estudio de la microbiota y su relación con la EM. Las diferencias entre enfermos y controles fueron mínimas hasta que se consideraron otros factores como el seguimiento o no de un tratamiento. En este caso, se evidenció la mayor presencia del género *Akkermansia* en pacientes que no siguen ninguna terapia. Estos microorganismos son conocidos por su activa participación en la regulación del

metabolismo humano, y su función ha sido previamente descrita en enfermedades como obesidad o diabetes.

Con el fin de conocer cómo las diferencias en la microbiota influyen en la aparición de la enfermedad, los investigadores trataron ratones “*germ-free*” con las heces de pacientes (con y sin tratamiento con IFN γ) y controles. Como apuntaban los resultados anteriores, aquellos animales tratados con las heces de pacientes mostraron mayores frecuencias de EAE. Además del estudio de microbioma, describieron también alteraciones en varias rutas metabólicas y la respuesta inmune. De hecho, la producción de IL 10 (citoquina que parece tener un efecto terapéutico en el tratamiento de la EM) es menor en aquellos ratones que recibieron heces de pacientes. Estos resultados sugieren que tanto la composición de la microbiota como los cambios metabólicos (e inmunológicos) que produce en el intestino del hospedador influyen en el riesgo de desarrollar EM y en el desarrollo de la misma.

El segundo de los estudios profundiza en la modulación de la respuesta inmune mediada por la microbiota en enfermos de EM (Cekanaviciute, 2017). Para ello, estimularon Células Mononucleares de Sangre Periférica (PBMCs) de enfermos de EM y controles sanos con varios extractos bacterianos. En primer lugar, emplearon extractos de las heces de los mismos individuos que donaron las PBMCs, que contienen el total del contenido de la microbiota; y posteriormente extractos de cultivos bacterianos puros de algunos de los microorganismos que se ven alterados en la microbiota de enfermos de EM, *Akkermansia muciniphila*, *Acinetobacter calcoaceticus* y *Parabacteroides distasonis*. Estos experimentos confirmaron la modulación de la diferenciación de linfocitos T reguladores por la microbiota, observando una menor activación en las PBMCs tratadas con la microbiota de enfermos. En cuanto a los extractos de cultivos puros, demostraron que *A. calcoaceticus* y *A. muciniphila* favorecen la creación en un ambiente proinflamatorio, mientras que *P. distasonis*, microorganismo que se encuentra reducido en enfermos de EM, favorece el efecto contrario.

Los investigadores trataron de reproducir los resultados observados in vitro en un ensayo in vivo en el cual colonizaron ratones “*germ-free*” con una única de las especies estudiadas. El estudio in vivo permitió comprobar los resultados obtenidos para *A. calcoaceticus* y *P. distasonis*, pero no en el caso de *A. muciniphila*, resultado que los investigadores atribuyen a diferencias en el hospedador.

Por último, con el fin de elucidar la relevancia fisiológica que tiene el ambiente proinflamatorio establecido por la microbiota, trataron ratones “*germ-free*” con heces de enfermos de EM y controles sanos a los que seis semanas después se les induce EAE. Los parámetros de severidad de la enfermedad fueron superiores en aquellos animales que reciben heces de pacientes. Además, estos datos se acompañaron de una menor producción de IL 10. Paralelamente, estudiaron el transcriptoma en muestras de médula espinal de estos ratones antes y después de inducir la enfermedad. El resultado más relevante fue la sobreexpresión de genes de células de estirpe neural, como las microglia, en aquellos animales tratados con muestras de pacientes.

Estos estudios señalan la relevancia que desempeña la microbiota en el desarrollo de la EM. A pesar de la complejidad de la respuesta inmune, las pequeñas alteraciones en las poblaciones bacterianas intestinales de pacientes de EM son capaces de generar un ambiente proinflamatorio que parece ser clave en el desarrollo de la enfermedad.

Se está considerando la regulación de la microbiota para el tratamiento y la prevención de la EM, destacando el cambio de la dieta como principal punto a tener en cuenta (Fan, 2019), siendo recomendable una alimentación equilibrada, sana y variada, rica en frutas y verduras (debido a su alto contenido en fibra); además, debemos destacar los probióticos o también llamados alimentos funcionales formados por microorganismos vivos que pueden resultar beneficiosos para la salud, ya que su ingesta diaria puede favorecer el mantenimiento de una microbiota intestinal sana. Algún ejemplo de alimento funcional podría ser el yogurt o el kéfir. Dentro de la gran variedad de probióticos que existen, podríamos destacar el *Lactobacillus reuteri* el cual se ha utilizado para modular las respuestas inmunitarias en la EAE con resultados positivos, siendo por ello un nuevo candidato en estudios futuros para modificar la gravedad de la EM (He, 2019).

7.6 MICROBIOTA Y ALERGIAS

Dado que las definiciones relacionadas con la alergia y las enfermedades alérgicas han variado considerablemente en diferentes estudios clínicos, resulta difícil establecer comparaciones entre dichos estudios. Con objeto de propiciar estas comparaciones se ha propuesto una nomenclatura de uso global para la alergia. La alergia es una reacción de hipersensibilidad iniciada por mecanismos inmunológicos específicos mediados por anticuerpos o por células. El término 'hipersensibilidad' describe síntomas o signos objetivamente reproducibles, iniciados por exposición a un estímulo definido a una dosis tolerada por personas normales. (Kalliomäki, 2009).

Con relación a las enfermedades alérgicas, hay estudios que sugieren que la microbiota intestinal de un alérgico es diferente tanto en cantidad como en composición con respecto a la de un no alérgico (Simonyté, 2018). Hoy en día sabemos que durante un parto vaginal un neonato deglute microbiota materna, hecho determinante en la colonización temprana de su aparato digestivo. Se cree que dicha microbiota ejerce un papel protector frente al desarrollo de dermatitis atópica (patología que se relaciona con la alergia) en estos niños, mientras que esto no ocurre en los que nacen de una manera más aséptica, como sería a través de una cesárea (Van, 2011), poniendo de relieve la relación entre microbiota intestinal y alergia.

Algunos estudios que han seguido la evolución de lactantes hasta la edad escolar (8 años) analizando su microbiota en diferentes momentos, muestran que en los niños que con el tiempo han desarrollado alergia, el género *Faecalibacterium* y *Dorea*, y la especie *blautia*, se presentan principalmente a nivel intestinal. En el caso del género *Coproccus*, del orden Clostridia, sabemos que produce butirato como producto final de la fermentación de carbohidratos en el intestino. Este butirato es la fuente de energía principal de la microbiota intestinal, favorece el equilibrio de esta y tiene un alto poder antiinflamatorio. En este estudio se ha comprobado dicha relación entre microbiota intestinal y alergia, ya que la presencia género *Coproccus* en la microbiota de los alérgicos es bajo, al igual que los del género *Prevotella* y *Bacteroides*.

Las enfermedades alérgicas, que se manifiestan es el eccema atópico, la rinoconjuntivitis y el asma, son las enfermedades crónicas más corrientes en el mundo occidental. El eccema es una inflamación cutánea pruriginosa, crónica o recidivante, con lesiones y localizaciones típicas. El eccema recibe el nombre de atópico si se asocia a la producción de inmunoglobulina E (IgE), que se demuestra bien sea mediante pruebas de punción cutánea positivas o por la elevación de los anticuerpos IgE específicos de antígeno. No obstante, recientemente se ha

comprobado que la asociación entre atopía y eccema en general es bastante débil. Debe también recalcar que la asociación no significa necesariamente causalidad. Por ejemplo, la mayoría de los niños con eccema y un pequeño incremento de las IgE específicas de antígeno al alimento (es decir, niños con eccema atópico) toleran realmente el alimento sin síntomas cutáneos ni de otro tipo. Por otra parte, debido al equilibrio inmunológico que predomina en el útero, el fenotipo T cooperador de tipo 2 (Th2), el que facilita la producción de IgE, es universal en una edad temprana. En consecuencia, prevalece un solapamiento significativo en las concentraciones de interleucina (IL)-4, la citocina Th2 clave, y los anticuerpos IgE entre las personas atópicas y las no atópicas en una edad temprana. Estos datos no deben sorprender teniendo en cuenta los mecanismos de tolerancia oral que se describen más adelante. La rinoconjuntivitis alérgica causa síntomas de hipersensibilidad nasal y ocular, mediados inmunológicamente, como comezón, estornudos, aumento de la secreción y obstrucción nasal. El asma es un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias, que se asocia a una hiperreactividad de dichas vías que da lugar a episodios recurrentes de sibilancias, disnea, tos y opresión torácica. El asma consecutiva a reacciones inmunológicas recibe el nombre de asma alérgica.

La escarpada elevación de la prevalencia de las alergias durante las últimas décadas ha sido vinculada epidemiológicamente a condiciones de vida de tipo occidental, por ejemplo, reducción del consumo de alimentos fermentados y empleo considerable de antibióticos y otros productos químicos. La llamada 'hipótesis de la higiene' sugiere que una falta de exposición a estímulos microbianos en una fase temprana de la infancia debida, por ejemplo, a un menor número de hermanos mayores y a los factores mencionados anteriormente sería un aspecto muy importante con miras a esta tendencia. Por otra parte, ciertas características de la cría de animales, como el consumo de leche de granja y la frecuente estancia en cobertizos para animales, pueden resultar especialmente protectoras frente a la aparición de enfermedades alérgicas. La microbiota fecal de niños antroposóficos y niños de granja divergen significativamente de la que se observa en niños ajenos a estos estilos de vida, lo que señala la importancia de la microbiota intestinal en la aparición de trastornos alérgicos. Por lo tanto, la hipótesis higiénica de la alergia se ha extendido a la microbiota intestinal (también llamada 'hipótesis microbiótica de la alergia') (Kalliomäki, 2009).

8. MICROBIOTA Y SU EVOLUCIÓN CON LA EDAD

El microbioma evoluciona a lo largo de la vida de cada persona y a pesar de las variaciones interpersonales y las fluctuaciones a lo largo de la vida, varios estudios han encontrado patrones similares de modificación del microbioma. Estas modificaciones en la composición del microbioma se relacionan tanto con factores intrínsecos, es decir propios del individuo, como la genética y el sistema inmunológico, como con factores extrínsecos como la dieta, la exposición a antimicrobianos y otros fármacos, factores ambientales o el intercambio/interacción con otros microbiomas.

En cuanto a las variaciones del microbioma en las distintas etapas etarias, los recién nacidos presentan una microbiota inestable y con poca diversidad influenciada por la propia microbiota intrauterina de la madre. La presencia de microbiota en la placenta, que después puede detectarse en el meconio del recién nacido, establece la posibilidad de que el sistema inmune de este nuevo individuo se esté modulando en cierta medida por la microbiota de la madre antes del nacimiento, sentando así las bases para la instauración de una microbiota sana tras el parto y durante la infancia. El tipo de nacimiento es otro de los factores que condicionan la microbiota del recién nacido ya que durante el parto natural se produce una transferencia de microbiota vaginal de la madre al niño que no ocurre en los nacimientos por cesárea. Por ejemplo, la microbiota vaginal está constituida por distintos géneros bacterianos, cuya prevalencia depende de la edad de la mujer y de su situación hormonal. La microbiota vaginal se establece en esta cavidad desde el nacimiento. Cuando el producto pasa a través del canal de parto, la biota de la madre es transferida a la hija. Otra vía de colonización es la cercanía entre el ano y la vagina, que permite el paso de la biota del aparato gastrointestinal a la cavidad vaginal. En la tabla 16 podemos ver este efecto:

Tabla 16. Microbiota normal y transitoria en etapas distintas en la cavidad vaginal (Martínez, 2012).

Etapa		Microbiota		
Recién nacida pH vaginal de 7		Ninguna (Estéril)*		
Premenarca pH vaginal de 7		Micrococcos, estreptococos α y β hemolítico, enterobacterias, difteroides.		
		Aeróbica	Anaeróbica	
Menarca pH vaginal de 4.0 a 4.5	Gram (+)	Cocos	<i>Staphylococcus</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp.	<i>Peptostreptococcus</i> spp.
		Bacilos	<i>Lactobacillus</i> spp. Corinebacterias	<i>Lactobacillus</i> spp. <i>Clostridium</i> spp.
	Gram (-)	Cocos	-----	<i>Veillonella</i> spp.
		Bacilos	Enterobacterias <i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Bacteroides</i> spp. <i>Mobiluncus</i> spp.
Embarazo pH vaginal de 4.0 a 4.5		Estafilococos coagulasa negativos, lactobacilos, levaduras.		
Postmenarca pH vaginal de 7		Biota semejante a la biota presente en la premenarca.		

Por último, el tipo de alimentación juega también un papel importante en la configuración de esta primera microbiota ya que la lactancia materna es otra vía por la cual la madre transfiere microbiota al recién nacido. Se ha demostrado la existencia de una vía enteromamaria que permite la transmisión de microbiota desde las mucosas del intestino y la boca hasta las glándulas mamarias, transfiriéndose a través de la leche materna al recién nacido. Todos estos factores condicionan la composición y la diversidad de la microbiota de manera que el establecimiento y desarrollo de la microbiota intestinal en el período neonatal temprano constituye uno de los pasos más críticos y determinantes para la salud posterior del individuo. A partir de los 2–3 años se produce una maduración de la microbiota intestinal que permanece estable a lo largo de la edad adulta si bien ciertos factores pueden modificarla (Imagen 27).



Imagen 27. Evolución de la Microbiota a lo largo de la vida (Roche, 2018).

Se ha informado que los bebés nacidos por parto vaginal tienen una colonización temprana y enriquecida de lactobacilos, bacteroides y *Prevotella*, que se adquieren principalmente de la microbiota materna vaginal y fecal durante el parto; mientras que los niños nacidos por cesárea tienen un retraso o un descenso del transporte de bacteroides, bifidobacterias y lactobacilos y son más frecuentemente colonizados con *Clostridium difficile*, *C. perfringens* y *Escherichiacoli*. Además, los bebés tratados con antibióticos tienen un menor transporte de lactobacilos, bifidobacterias y enterococos.

Después del nacimiento, el modo de alimentación es otro factor importante que afecta el desarrollo de la microbiota intestinal. Mientras que los bebés amamantados tienen más bifidobacterias, *Lactobacillus*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*; los lactantes alimentados con fórmula muestran una mayor colonización de *Bacteroides*, clostridios y proteobacterias. A partir de esta etapa, la dieta se convierte en el factor principal que influye fuertemente en la posterior maduración y mantenimiento de la configuración de la microbiota intestinal a lo largo de la vida útil (Jeffery, 2015).

El proceso de envejecimiento va acompañado de cambios en la microbiota que inducen alteraciones fisiológicas capaces de modificar la homeostasis del sistema inmune y el estado inflamatorio contribuyendo a un aumento del riesgo de enfermedad y fragilidad. La disminución general del estado de salud acompañada de desnutrición y una creciente necesidad de medicamentos como antiinflamatorios y antimicrobianos condicionan los cambios en el microbioma que no tienen por qué estar necesariamente causados de manera exclusiva por el propio envejecimiento (Roche, 2018). Una dieta con un mayor contenido de productos animales y un contenido reducido de plantas se asocia con una microbiota que, a su vez, se asocia con una mayor fragilidad (Claesson, 2012).

En general, la diversidad de microbiota intestinal y el transporte de comensales como bacteroides, bifidobacterias y lactobacilos se encuentran reducidos, mientras que los niveles de oportunistas como enterobacterias, *C. perfringens* y *C. difficile* se incrementan en ancianos (Nagpal, 2018). La proporción de firmicutes / bacteroidetes alcanza su punto máximo en la edad adulta y disminuye a medida que el individuo envejece; en la imagen se muestra la evolución de la microbiota intestinal en las diferentes etapas de la vida (Imagen 28).

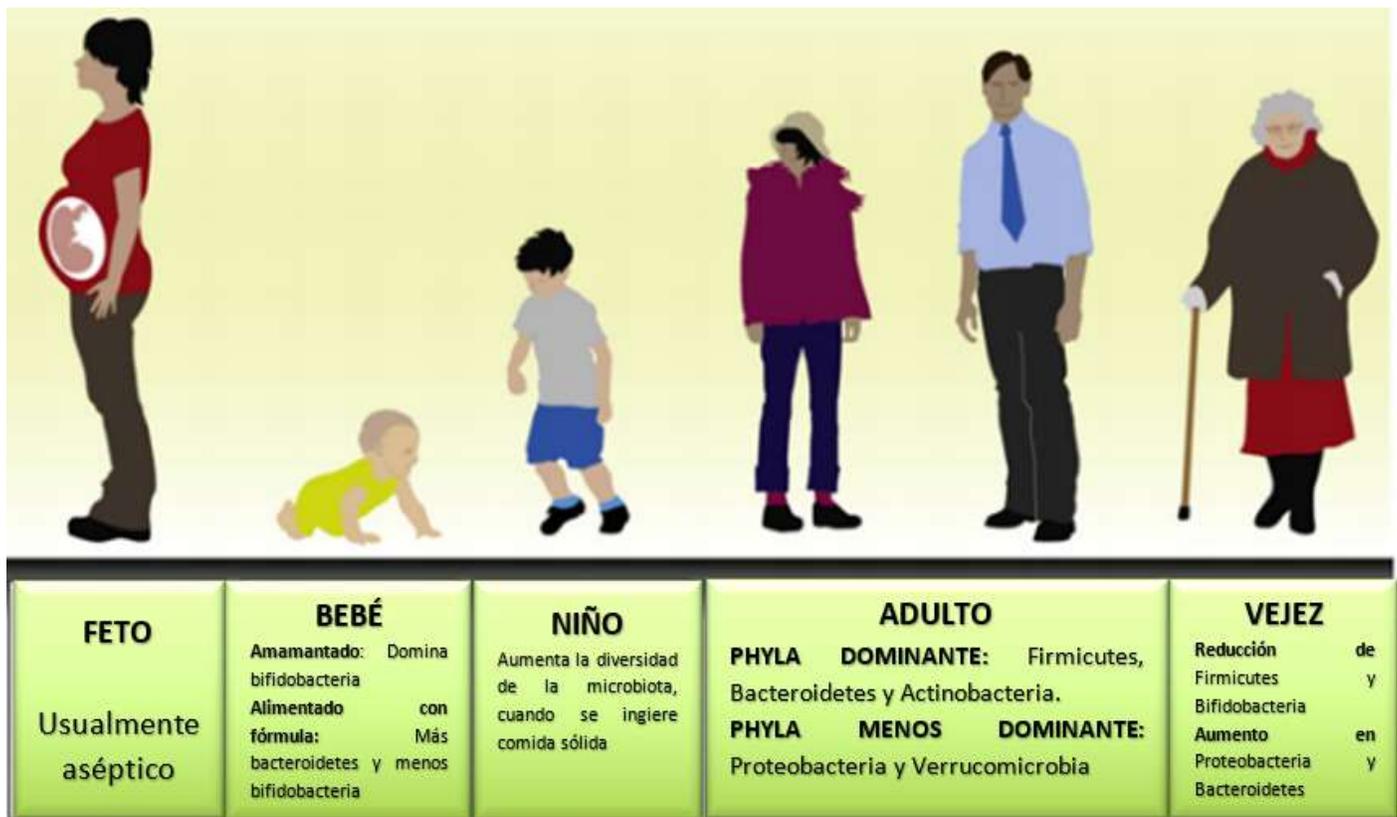


Imagen 28. Evolución de la microbiota intestinal en las diferentes etapas de la vida. (Modificado de Nagpal, y otros, 2018).

Existen estudios en los cuales se ha analizado la saliva en personas de distintas edades, en los cuales han encontrado que, entre los 14 géneros identificados, *Streptococcus*, *Prevotella* y *Veillonella* fueron géneros comunes, y *Streptococcus* fue un género dominante que representó 7 especies diferentes. Entre las siete especies de *Streptococcus*, *S. salivarius* apareció como la especie más común. Más números de especies pertenecientes a los géneros *Streptococcus* y *Prevotella* estuvieron presentes en la saliva entre los 32 y los 35 años. Mientras que la saliva de los 5 y 65 años mostró más números de especies pertenecientes a los géneros *Rothia*, incluidas posibles especies patógenas. En general, la saliva de un niño pequeño y un adulto mayor mostró una diversidad bacteriana mayor que la de los adultos jóvenes. Incluyendo posibles especies patógenas (Kang, 2006).

En el caso de la fungibiota, el recién nacido no tiene muy desarrollada su microbiota bucal, lo cual unido con una disminución de la producción de saliva, hace que sean factores que predisponen al desarrollo de la candidiasis.

En el anciano hay también una disminución fisiológica de la producción salival, unido a una serie de condiciones que favorecen la aparición de este hongo, como son: la pérdida de la dimensión vertical por el desgaste de sus dientes naturales o por la abrasión de los artificiales, así como su pérdida, que facilita un babeo comisural y una retención salival, excelente caldo de cultivo de los hongos.

La colonización de la cavidad bucal por *Candida* se incrementa en los ancianos por la mayor predisposición en el uso de prótesis, lo cual se incrementa también en los pacientes de edad avanzada (Rodríguez, 2002).

9. MICROBIOTA Y SUS APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Dentro de la medicina, lo que busca el estudio de la microbiota es la salud de los pacientes, ya sea de manera preventiva o bien mejorándola. Algunas estrategias con las que actualmente se cuenta se muestran en la imagen 29, donde además podemos observar los resultados que se pueden tener con estas intervenciones.



Imagen 29. Factores que pueden alterar la microbiota con efectos positivos (Roche, 2018).

9.1 TRANSPLANTE DE MATERIA FECAL

El trasplante fecal fue documentado por primera vez en la China del siglo IV; era conocido como «sopa amarilla». Ha sido usado por más de 100 años en la medicina veterinaria y utilizada regularmente por décadas en muchos países como primera línea de defensa o tratamiento de elección para *C. difficile* (Núñez, 2017) por ejemplo, en la segunda guerra mundial se usaban heces de dromedario para tratar la disentería; pero fue hasta el 2013 que las sociedades cultas europeas reconocieron su eficacia (BIOCODEX., 2019).

Los organismos predominantes en la microbiota fecal se dividen en siete grupo principales: Firmicutes, Bacteroides, Proteobacterias, Fusobacterias, Verrucomicrobia, Cianobacterias y Actinobacterias; de los cuales las especies predominantes son: *Firmicutes* y *Bacteroides* que comprenden el 70% (Villatoro, 2015).

El TMF consiste en la introducción de una suspensión de materia fecal de un donante sano (debidamente procesada y preparada) en el tracto gastrointestinal de otra persona, generalmente un paciente que presenta una patología concreta, con el fin de manipular la composición de la microbiota del destinatario y por lo general contribuir al tratamiento de su problema (García, 2014). Por el momento la única indicación para la transferencia fecal es la recidiva de la diarrea por *C. difficile*, donde lo que se busca es restaurar de una forma ecológica la diversidad bacteriana y la disbiosis causada por la diarrea y el patógeno (Del Campo, 2018).

Aunque el mecanismo de acción no está del todo comprendido, se considera que el TMF regenera la microbiota del individuo con una diversidad de microorganismos que competitivamente excluyen a *C. difficile*. En una microbiota intestinal sana, *C. difficile* es descartado debido a la diversidad de especies bacterianas. Al recibir tratamientos antibióticos, el ecosistema es alterado al eliminar la microbiota saludable, lo que permite a *C. difficile* prosperar, ya que forma esporas que son resistentes a los antibióticos; al mismo tiempo, genera toxinas a nivel intestinal, lo que ocasiona diarrea severa, dolor abdominal y fiebre (Nuñez, 2017).

En el trasplante para el tratamiento de la enfermedad por *C. difficile* se ha descrito que la microbiota colónica pretrasplante era deficiente en bacterias de las familias Firmicutes y Bacteriodetes; el TMF tuvo un notable impacto en la composición de la microbiota. A los 14 días, la microbiota de pacientes era muy similar a la del donante y estaba dominada por componentes de la familia *Bacteroides spp.*, siendo este cambio paralelo a la resolución de los síntomas (García, 2014).

Actualmente existen tres principales razones médicas por las que se recurre al TMF para infección por *Clostridium difficile* (ICD): recurrente, refractaria y como tratamiento inicial ante el primer episodio. Las guías europeas recomiendan el TMF después de una segunda recurrencia de ICD, y el American College of Gastroenterology lo aconseja después de una tercera recurrencia (Drekonja, 2015).

9.1.1 EL DONANTE DE MICROBIOTA.

Los tipos de donantes seleccionados pueden clasificarse en cuanto a su relación con el receptor en 4 grupos: familiares de sangre (54%), individuos con contacto íntimo con el paciente (marido, esposa o pareja) (8%), voluntarios sanos sin relación con el receptor (25%) y, por último, donante no especificado (12%) (García, 2014).

En un estudio multicéntrico controlado se observó que la tasa de curación de infección por *C. difficile* no estaba influida por la relación entre el receptor y el donante. Sin embargo, un donante con contacto íntimo con el receptor presenta la ventaja de compartir factores de riesgo de infecciones, y así minimizar el riesgo de transmisión de enfermedades. No obstante, también presentarían más riesgo de estar infectados por *C. difficile*. (García, 2014) es decir, los familiares de primer grado pueden tener una ventaja teórica de compartir el mayor número de especies de microorganismos; por lo tanto, es concebible que los elementos inmunitarios adaptativos del sistema inmune de la mucosa generen menos efectos adversos (Núñez, 2017). En otros estudios se seleccionaron donantes anónimos con el propósito de escoger voluntarios sanos, especialmente jóvenes. (García, 2014). Por último, puede haber ventajas en el uso de un donante no relacionado, en particular cuando el TMF se utiliza para tratar enfermedades en las que la genética desempeña un papel importante, tales como la EII (Núñez, 2017).

El procedimiento para la determinación de elegibilidad de los donantes constará de los siguientes pasos:

1. Identificación: la identificación del posible candidato a donar estará a cargo del paciente; podrá ser un familiar o una persona no relacionada.
2. Cuestionario: una vez identificado el o los posibles donantes, realizará el llenado del cuestionario que le será entregado en el área de laboratorio clínico.
3. Entrevista: posteriormente, se le realizará una breve entrevista médica para determinar la presencia de condiciones médicas o infecciosas utilizando el cuestionario de guía, se le hará un examen físico y, finalmente, la detección mediante pruebas de laboratorio (Núñez, 2017).

Existen otras enfermedades donde la transferencia de materia fecal tiene un gran potencial terapéutico: la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Obesidad, el Síndrome metabólico, las enfermedades autoinmunes, las Alergias, el Síndrome de fatiga crónica y algunas enfermedades neuropsiquiátricas. Para todas estas enfermedades se han publicado estudios con transferencia de materia fecal, aunque los resultados no han tenido tanto éxito como en la diarrea por *C. difficile*. De todas ellas, la colitis ulcerosa es la que mejores resultados clínicos tiene, aunque parece que el éxito es dependiente del donante para cada paciente (Del Campo, 2018).

En las tablas 17 y 18 se presentan ejemplos de los criterios empleados para la exclusión de un donante y los estudios de sangre y heces que se recomiendan.

Tabla 17. Criterios de exclusión del donante de microbiota (García, 2015)

<p>Absolutos</p> <p><i>Infeciosos</i></p> <ul style="list-style-type: none">Infección por VIH, hepatitis B y CRiesgo de transmisión (en los últimos 12 meses) de VIH, hepatitis B y CConductas sexuales de riesgoUso de drogas ilícitasTatuajes o <i>piercings</i> en los últimos 6 mesesActual o historia previa de encarcelamientoEnfermedad transmisible actualFactores de riesgo de la enfermedad de Creutzfeldt-JakobViajes en los últimos 6 meses a países con enfermedades diarreicas endémicas o de alto riesgo de diarrea del viajero <p><i>Comorbilidades gastrointestinales</i></p> <ul style="list-style-type: none">Enfermedad inflamatoria intestinalSíndrome de intestino irritable, estreñimiento crónico o diarrea crónicaAntecedentes de neoplasia maligna gastrointestinal o poliposis <p><i>Factores que pueden alterar la microbiota intestinal</i></p> <ul style="list-style-type: none">Uso de antibióticos en los últimos 3 mesesUso de medicación inmunosupresora: glucocorticoides, inhibidores de la calcineurina, agentes biológicosUso de tratamiento antineoplásico <p><i>Específicos del receptor</i></p> <ul style="list-style-type: none">Ingesta reciente de alérgeno al cual el receptor es alérgico <p>Relativos</p> <ul style="list-style-type: none"><i>Cirugía mayor previa en el aparato digestivo</i><i>Síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 L1</i><i>Enfermedades autoinmunes tipo esclerosis múltiple, enfermedades del tejido conectivo</i><i>Enfermedades atópicas (asma, eccema, patologías eosinofílicas del tracto gastrointestinal)</i><i>Síndromes de dolor crónico (fibromialgia, síndrome de fatiga crónica)</i>

Tabla 18. Estudios microbiológicos en sangre y heces al donante de trasplante de microbiota fecal (García, 2015).

Análisis en sangre

Serologías VHA IgM, VHB HBsAg, anti-HBc (Ig G e Ig M),
antiHBs IgM, VHC IgG
Serología VIH tipo 1 y 2 (ELISA)
Sífilis: RPR y FTA-ABS

Análisis en heces

Glutamato deshidrogenasa (GDH) y toxinas A y B de
C. difficile
Antígeno de *Giardia*, rotavirus y *Cryptosporidium*
Examen microscópico de *Cyclospora*, *Isospora*,
Cryptosporidium y parásitos
Cultivo bacteriano
Antígeno de *Helicobacter pylori* fecal (para administración
por tracto gastrointestinal alto)

9.1.2 PREPARACIÓN DEL RECEPTOR

La preparación del colon parece reducir la densidad de bacterias *C. difficile* e incluso de sus esporas inactivas. Por ello, aunque su relación directa con la eficacia del TMF no ha sido demostrada, la mayoría de las revisiones publicadas recomiendan el uso de soluciones evacuentes el día previo a la realización de TMF en aquellos pacientes cuya situación clínica lo permita, independientemente de la vía elegida para llevar a cabo el procedimiento (Brandt, 2013). Algunos autores han empleado soluciones evacuentes con polietilenglicol en la preparación del receptor en indicaciones distintas de la infección por *C. difficile*.

En cuanto a las medicaciones, se ha postulado que el uso de loperamida oral en dosis única o pauta múltiple (2 mg iniciales seguidos de 2 mg cada 2h hasta un total de 8 mg) podría ayudar a la retención de la solución trasplantada, pero otros autores no emplean esta medicación y sus resultados no varían.

9.1.3 PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

La mayoría de los protocolos emplean heces frescas conservadas en nevera, recomendando que el tiempo transcurrido entre donación e infusión sea menor de 6h si es posible y nunca mayor de 24h. Se han utilizado distintas sustancias como el agua, la leche o el yogur como diluyentes, siendo el suero salino fisiológico el más comúnmente empleado.

Como diluyente se han empleado distintas sustancias, siendo el suero salino fisiológico 0,9% la más utilizada, seguida por el agua, y con menor frecuencia leche o yogur. El volumen de diluyente varía entre 50 y 500cc. Las soluciones para TMF preparadas con agua han registrado tasas más elevadas de curación en infección recurrente por *C. difficile* que las que utilizan suero salino (98,5% frente al 86%). Sin embargo, el riesgo de recurrencia de infección por *C. difficile* puede llegar a ser hasta 2 veces más elevado cuando se emplea agua que cuando se utiliza salino (8% frente a 3%). Otros diluyentes, como la leche, obtienen tasas de resolución de hasta el 94% (García, 2014).

Para preparar la solución, las heces y el diluyente deben homogeneizarse en una batidora hasta alcanzar consistencia líquida y posteriormente debe filtrarse la solución obtenida para eliminar la mayor cantidad posible de productos residuales (Imagen 30). El volumen de solución administrada varía entre 25 y 1500cc, objetivando mayor tasa de resolución de infección por *C. difficile* a mayor volumen (97% con 500cc versus 80% con volúmenes inferiores a 200cc) (Gough, 2011).

9.1.3.1 Vías de administración

Para la administración de la solución se han empleado diversas vías. En una reciente revisión sistemática se recoge que en pacientes adultos la colonoscopia ha sido la vía más utilizada (42%) seguida de la nasogástrica (22,7%), los enemas (12,4%), la combinación de varias vías (11,8%) y la nasoyeyunal (2,5%). La vía digestiva alta ha demostrado su eficacia en estudios observacionales y en un estudio aleatorizado controlado en infección por *C. Difficile*. Asimismo, ha sido la escogida en un reciente ensayo clínico en colitis ulcerosa. El posible rechazo por parte del receptor y el riesgo de aspiración constituyen sus principales desventajas. Aunque podría pensarse que la administración por enemas podría ser menos efectiva por alcanzar solo hasta ángulo esplénico, numerosos casos publicados reflejan buenos resultados de esta vía en infección por *C. Difficile* tanto a nivel hospitalario como mediante autoinfusión en domicilio, constituyendo una vía eficaz, segura y barata. La colonoscopia permite la administración de la suspensión a lo largo de todo el colon e íleon terminal, pero añade costes y riesgo de perforación especialmente en pacientes con infección grave por *C. Difficile*. Se han planteado diferentes formas de llevar a cabo la administración de la solución durante la

colonoscopia, siendo una de las más utilizadas la instilación gradual cada 5-10 cm en retirada.

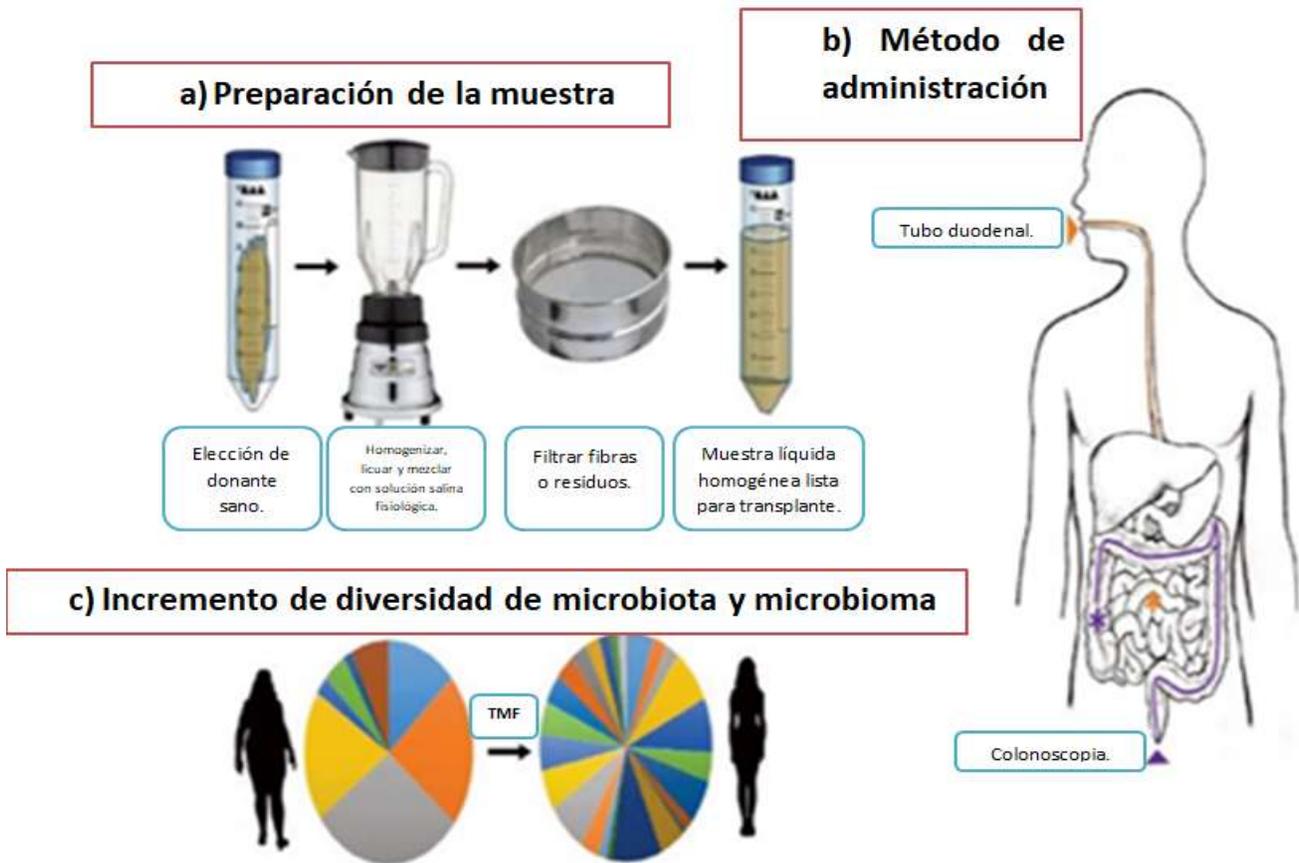


Imagen 30. a) Etapas en la preparación de la muestra de heces. b) Vías de administración de la muestra en el organismo. c) Incremento de la diversidad microbiana tras el TMF (Modificado de Marotz, 2016).

9.1.4 EFECTOS ADVERSOS.

A corto plazo, el TMF suele ser bien tolerado con efectos adversos escasos, leves y transitorios. Los síntomas más comunes en los primeros días son sensación de hinchazón, dolor abdominal, diarrea, flatulencia y náuseas. Otros efectos secundarios descritos son vómitos, estreñimiento, fiebre, prurito, cefalea, clínica catarral y elevación de la proteína C reactiva. A estos efectos adversos habría que añadir los riesgos y complicaciones inherentes al medio de administración (endoscópico, enema o sonda nasoyeyunal). Aunque poco frecuentes, también se han notificado efectos secundarios graves tras el TMF. Destacan 2 casos de infección por norovirus, un enfermo con bacteriemia por *E. Coli* 24 horas después

del TMF y casos esporádicos de reactivación de colitis ulcerosa y Enfermedad de Crohn (Marotz, 2016).

Actualmente, se están realizando estudios que, al parecer, son prometedores para investigar el TMF como una estrategia terapéutica para muchas otras enfermedades, como el síndrome metabólico, la obesidad, enfermedad de hígado graso, la infección con organismos resistentes a múltiples fármacos, encefalopatía hepática, trastornos de alergia pediátricos, padecimientos que requieren terapias citotóxicas como base de tratamiento y que, indiscutiblemente, causan cambios en la biota normal del organismo. Los trabajos más actuales también hablan acerca de la enfermedad de Parkinson, Esclerosis Sistémica, Enfermedad injerto contra huésped (EICH) y enfermedad intestinal inflamatoria (EII), y su relación o beneficio con el TMF. Algunos investigadores también exploran el potencial del TMF para el tratamiento de otros padecimientos gastrointestinales, tales como el Síndrome de Intestino Irritable y la Enfermedad de Crohn (Núñez, 2017).

En México, el Hospital Militar Central, realizó un estudio piloto al que se incluyeron pacientes que aceptaron el procedimiento junto con el tratamiento antibiótico convencional con metronidazol y vancomicina para la erradicación de *C. difficile*. Las variables evaluadas fueron: cantidad de evacuaciones diarreicas, días en los que se logró la remisión y los cambios endoscópicos en la mucosa colónica. Se realizaron colonoscopias para el diagnóstico, trasplante y seguimiento.

En su estudio estudiaron 17 pacientes (10 mujeres y 7 hombres) en quienes se obtuvo una media de remisión de la diarrea a los 3.4 días, con desaparición de las pseudomembranas en el colon. Los síntomas y las evacuaciones diarreicas disminuyeron en las primeras 24-48 horas posteriores al trasplante. No se registraron efectos adversos o incidentes relacionados con el trasplante o las colonoscopias; por lo que concluyeron que el trasplante de microbiota fecal es un tratamiento seguro, viable y factible para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa, además puede realizarse mediante un sencillo protocolo (Villatoro, 2015).

9.2 PREBIÓTICOS Y PROBIÓTICOS

Actualmente, la OMS define los probióticos como microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud. Es decir, los probióticos son cultivos de microorganismos vivos que se aplican en los alimentos del hombre y animales con el fin de modificar de manera benéfica la composición de la microbiota para causar ventajas en el consumidor (Saavedra, 2016).

Los probióticos son microorganismos no patógenos que cuando son ingeridos ejercen una influencia positiva en la salud y en la fisiología del hospedero. Éstos, al igual que la microbiota normal del humano, cuentan con funciones específicas y benéficas para el organismo como: funciones de protección mediante el desplazamiento de patógenos, competencia por nutrientes y receptores, así como la producción de factores antimicrobianos como bacteriocinas y ácido láctico (Imagen 31 y 32). Existen otros que van a actuar directamente sobre la estructura inmunológica fortaleciendo la barrera de epitelio, estimulando la producción de IgA, fomentando la compactación apical de las uniones cerradas y, en general, al desarrollo del sistema inmune. (Zamudio, 2017) El concepto de probiótico se inicia a principios del siglo XX con los trabajos de Metchnikoff, quien observó que el consumo de leches fermentadas tenía un efecto positivo sobre la microbiota residente del tracto gastrointestinal con un impacto favorable en la salud humana (Castro, 2006)

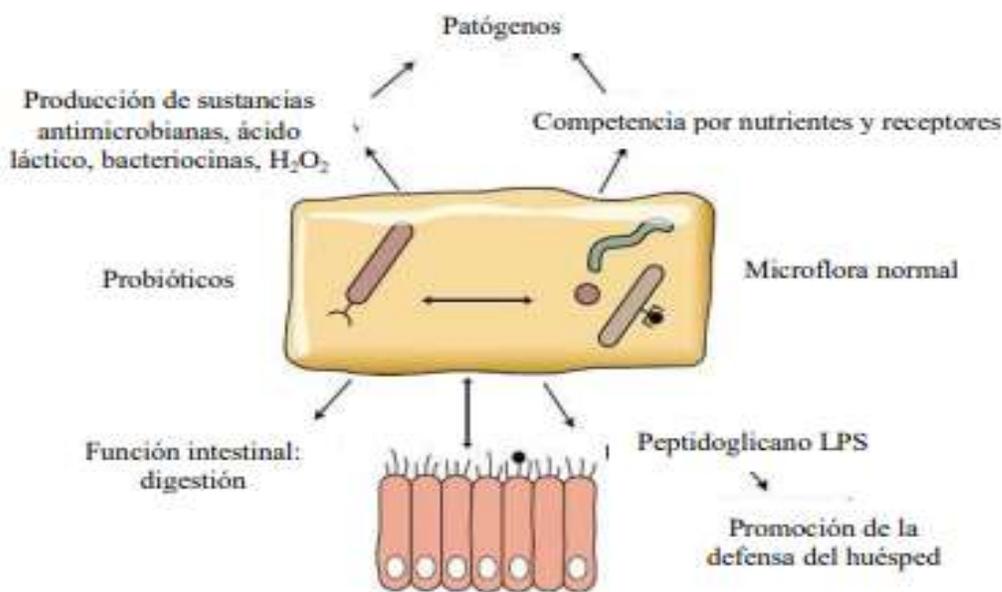


Imagen 31. Mecanismos de acción de los probióticos y su interacción con la microbiota (OWG, 2017).



Imagen 32. Funciones de los probióticos (Saavedra, 2016).

Para que un microorganismo sea considerado como probiótico debe cumplir con ciertas características, siendo principalmente 7, aunque se han propuesto algunas otras:

1. De origen humano
2. Estatus GRAS (Generalmente reconocido como seguro), emitido por la FDA
3. Deben ser capaces de ser preparados en gran escala de manera viable y activo en un vehículo determinado.
4. Resistentes a acidez gástrica y toxicidad de ácidos biliares.
5. Adherencia a células epiteliales humanas.
6. Producción de sustancias antimicrobianas contra patógenos.
7. Eficacia y seguridad demostrada en estudios aleatorios, doble ciego y en humanos controlados con placebo (Cervantes, 2014)

Entre los microorganismos probióticos utilizados en el consumo humano se encuentran las bacterias ácido-lácticas (BAL) que comprenden lactobacilos y bifidobacterias, pero también se utilizan otras cepas bacterianas no patógenas, como Streptococcus, Enterococcus y microorganismos no bacterianos, como Saccharomyces boulardii, que es una levadura no patógena.

Los mecanismos de acción de los probióticos se han clasificado en tres niveles principales:

i) Efecto en el tracto GI, modificando la composición de la microbiota intestinal, manteniendo su estabilidad, influyendo en su actividad enzimática o impidiendo el crecimiento de patógenos.

ii) Capacidad para interactuar con el epitelio intestinal y la mucosa, aumentando la producción mucosa, la reparación y el mantenimiento de uniones celulares a fin de reducir la permeabilidad del intestinal.

iii) Efecto antiinflamatorio y acción inmunorreguladora. (Etxeberria, 2016).

En la tabla 19 se resumen las cepas probióticas utilizadas principalmente.

Tabla 19. *Cepas de probióticos: género y especie (Cervantes, 2014)*

Lactobacillus	Bifidobacterium	Otras bacterias ácido lácticas (BAL)	Otros
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Escherichia coli</i> cepa Nissle 1917
<i>L. casei</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>L. crispatus</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>L. curvatus</i>	<i>B. breve</i>	<i>Pediococcus acidilactici</i>	
<i>L. delbrueckii</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>	
<i>L. farciminis</i>	<i>B. lactis</i>	<i>Streptococcus diacetylactis</i>	
<i>L. fermentum</i>	<i>B. longum</i>	<i>Streptococcus intermedius</i>	
<i>L. gasseri</i>	<i>B. thermophilum</i>		
<i>L. johnsonii</i>			
<i>L. paracasei</i>			
<i>L. plantarum</i>			
<i>L. reuteri</i>			
<i>L. rhamnosus</i>			
<i>L. coryniformis</i>			
<i>L. calivarius</i>			

Una preparación probiótica debe contener un cierto número mínimo de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) por dosis. Las dosis usadas en terapéutica y prevención varían según los estudios. La ingestión diaria de 10^6 a 10^9 , es considerada una dosis efectiva con propósito de tratamiento (Castañeda, 2018).

Algunas marcas comerciales que contienen probióticos se enlistan en la tabla 20.

Tabla 20. Cepas de probióticos, marca comercial y fabricante (Olveira, 2019)

Cepa	Nombre de marca comercial	Fabricante
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN 173 010	Activia	Danone/Dannon
<i>Bifidobacterium animalis</i> spp. <i>lactis</i> Bb-12		Chr. Hansen
<i>Bifidobacterium breve</i> Yakult	Bifiene	Yakult
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	Align	Procter y Gamble
<i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 (DR10)	Howaru Bifido	Danisco
<i>Bifidobacterium longum</i> BB536		Morinaga Milk Industry
<i>Enterococcus</i> LAB SF 68	Bioflorin	Cerbios-Pharma
<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	Mutaflor	Ardeypharm
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5		Chr. Hansen
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM		Danisco
<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001	Actimel, Dan Active	Danone/Dannon
<i>Lactobacillus casei</i> CRL431		Chr. Hansen
<i>Lactobacillus casei</i> F19	Cultura	Aria Foods
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	Yakult	Yakult
<i>Lactobacillus johnsonii</i> La1 (LJ1)	LC1	Nestlé
<i>Lactococcus lactis</i> L1A		Norrmeyerier
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299V	Good Belly, ProViva	Next Foods Probi
<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC 55730	Retueri Protectis	Bio Gala Biologics
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	Lactobacillus	
<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC PTA 6475	reuteri Gastrus	
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC 53013 (LGG)	Vifit y otros	Valio
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LB21	Verum	Norrmeyerier
<i>Lactobacillus salivarius</i> UCC118		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (boulardii) lio	Diar Safe, Ultralevure y otros	WrenLaboratories, Biocodex y otros
Mezcla: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 y <i>Lactobacillus casei</i> Lbc80r	Bio K+	Bio K+ International
Mezcla: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 y <i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14	Fem Dophilus	Chr. Hansen
Mezcla: VSL#3 (combinación de una cepa de <i>Streptococcus thermophilus</i> , 4 <i>Lactobacillus</i> spp. y 3 cepas de <i>Bifidobacterium</i> spp)	VSL#3 Vivomix	Sigma Tau Pharmaceuticals, Inc. (en España lo comercializa Grifols)
Mezcla: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL60 y <i>Bifidobacterium bifidum</i> CUL 20		
Mezcla: <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 y <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011	A'Biotica y otros	Institut Rosell
Mezcla: <i>Bacillus clausii</i> cepas O/C, NR, SIN y T	Enterogermina	Sanoñ-Aventis
Mezcla: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> + <i>Bifidobacterium longum</i> + <i>Pedococcus pentosaceus</i>	Sanogermina Flora Niños	Sanoñ-Aventis AB-BIOTICS, SA

Los prebióticos son sustancias de la dieta (fundamentalmente consistentes en polisacáridos no almidones y oligosacáridos no digeribles por enzimas humanas) que nutren a grupos seleccionados de microorganismos que habitan en el intestino. Favorecen el crecimiento de bacterias beneficiosas sobre las nocivas. La intención de usar prebióticos es que ayuden a la microbiota que aparece naturalmente en el organismo humano.

Para que un sustrato sea considerado como prebiótico, cumple con características como:

1. No debe ser hidrolizado o absorbido en intestino delgado o estómago
2. Debe ser selectivamente benéfico para bacterias
3. Al fermentar debe inducir efectos benéficos en el hospedero
4. Deben ser estables y no afectar en las propiedades organolépticas del vehículo (por ejemplo, los alimentos a los que se incorpora) (OWG, 2017).

Entre los prebióticos comunes conocidos se encuentran: la oligofruktosa, inulina galacto-oligosacáridos, lactulosa y oligosacáridos de la leche materna. Sus principales mecanismos de acción se muestran a continuación en la imagen 33:

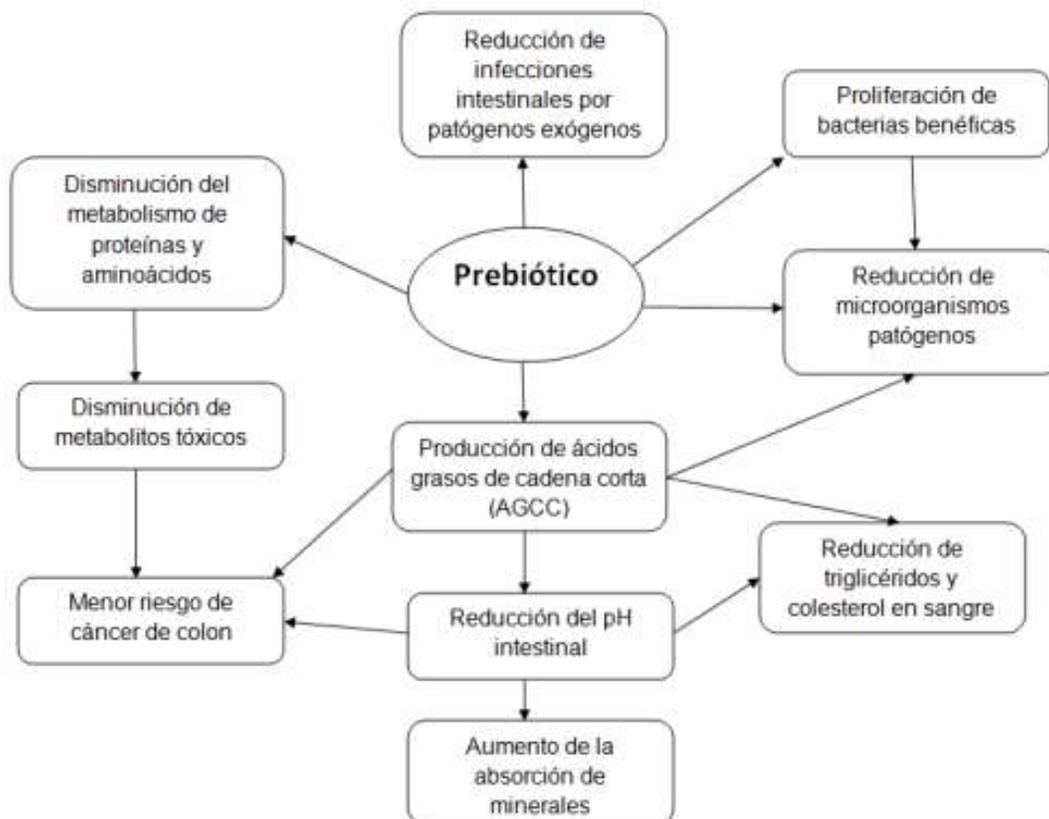


Imagen 33. Posibles mecanismos de acción de los prebióticos y su efecto en la salud (Cervantes, 2014).

Proveedores de prebióticos los encontramos en la tabla 21.

Tabla 21. Tipo de prebiótico y compañía que los produce o comercializa (Cervantes, 2014)

Compañía	Descripción	URL
Abaran Materias Primas S.L.	Producción de Inulina	www.afca-aditivos.org
Comercial Química Massó S.A.	Producción de lactulosa, Lactoferrina y péptidos	www.cqmasso.com
GTC Nutrition	Producción de FOS derivados de caña de azúcar	www.gtcnutrition.com
Innova Food S.L.	Producción de Inulina y FOS derivados de la achicoria	www.innovafood.net
Megafarma S.A. de C.V.	Producción de Inulina y FOS derivados de la achicoria	www.megafarma.com.mx
National Starch	Almidón de maíz	www.hi-maze.com
Orafti	Producción de BeneoSynergyl que contiene inulina y oligofruktosa	www.orafiti.com
Solvay	Producción de lactulosa	www.solvay.com
Sensus	Producción de Inulina y FOS	www.sensus.us

Existen también los simbióticos que son productos que contienen pre- y probióticos e implica sinergia entre los dos, aumentando los beneficios en el hospedero. Este término se reserva para productos donde los componentes prebióticos selectivamente favorecen a los componentes probióticos. Cuando los probióticos o prebióticos se incorporan en los alimentos como parte del proceso de elaboración o como aditivos, se generan alimentos funcionales, es decir, aquellos alimentos que producen efectos beneficiosos (distintos a su valor normal nutricional) en la persona que los consume, como leches fermentadas, yogurt, quesos o jugos (Castro, 2006).

Son indicados para mejorar la supervivencia de las bacterias probióticas en su tránsito por el tracto digestivo superior, para lograr una implantación en el colon más eficiente, y el efecto estimulante del proceso de colonización y crecimiento del probiótico, pues su sustrato específico resulta útil para el inicio del proceso de fermentación intestinal. La leche materna es el simbiótico por excelencia, al contener lactobacilos y bifidobacterias (bacterias ácido-lácticas), y como prebióticos, FOS y nucleótidos (Castañeda, 2018)

10. ESTRATEGIAS DE MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA

Múltiples estudios surgieron para estudiar el potencial beneficio de la administración de probióticos/prebióticos en la reducción de la incidencia de infecciones basado en la idea de modificar la biota gastrointestinal favoreciendo el crecimiento de especies poco virulentas. Los probióticos como se mencionó anteriormente, son suplementos alimenticios compuestos de microorganismos vivos que pueden beneficiar al hospedero al mejorar el balance microbiano del intestino, mientras que los prebióticos son fibras que promueven el crecimiento y la función de los probióticos; en combinación se llaman simbióticos. Los mecanismos a través de los cuales los probióticos ejercen sus efectos beneficiosos son:

1. Competición con bacterias nocivas por:
 - Desplazamiento de su sitio de unión al epitelio.
 - Inhibición de su crecimiento y/o muerte mediante la producción de compuestos antibacterianos o reducción del pH.
2. Mejora de la función de la barrera intestinal.
3. Producción de nutrientes importantes para la función intestinal.
4. Inmunomodulación.

Indicaciones para el uso de probióticos

Las principales indicaciones para el uso de probióticos para la prevención o tratamiento son las siguientes:

1. Diarrea: La diarrea aguda de tipo infeccioso constituye una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo. Entre los mecanismos por los que los probióticos podrían prevenir o aminorar la diarrea se incluyen:
 - Competición con virus o bacterias patógenas por sus sitios de unión a las células epiteliales.
 - Inhibición del crecimiento de bacterias patógenas debido a la producción de bacteriocinas.
 - Mejora de los mecanismos de defensa del tracto gastrointestinal, como puede ser un posible aumento en la secreción de IgA, así como en la producción de moco.

2. Intolerancia a la lactosa: La eficacia de los probióticos en el tratamiento de los signos y síntomas que acompañan a la intolerancia de la lactosa vendría dada por:
 - Un incremento de la actividad lactasa en el intestino delgado por parte de las bacterias productoras de ácido láctico.
 - La fermentación de azúcares, principalmente lactosa, en ácidos orgánicos como el ácido láctico y el acético.

3. Enfermedad inflamatoria intestinal: Para explicar el posible efecto antiinflamatorio intestinal de los probióticos se ha propuesto la participación de varios mecanismos, entre los que se incluyen:
 - Competición con bacterias nocivas por el sitio de fijación al epitelio.
 - Inhibición del crecimiento de bacterias patógenas y/o producción de su muerte mediante la producción de compuestos antibacterianos o la reducción del pH.
 - Producción de nutrientes importantes para la función intestinal. Se ha postulado que la deficiencia de ácidos grasos de cadena corta puede estar relacionada con la aparición de la enfermedad inflamatoria intestinal, y los probióticos, gracias a su actividad metabólica, pueden revertir esta situación.
 - Modulación de la respuesta inmune de la mucosa del hospedador.

4. Úlcera gastroduodenal Se ha demostrado que *Helicobacter pylori* necesita cierto tiempo para entrar en contacto con el epitelio, habiéndose propuesto que los probióticos pueden impedir su colonización mediante: producción de ácidos orgánicos como acético o láctico o mediante el desplazamiento de *H. pylori* de sus sitios de unión al epitelio (Herrero, 2018).

11. ESTRATEGIAS PARA LA CARACTERIZACIÓN DE LA MICROBIOTA

La caracterización de la microbiota puede realizarse mediante, al menos, tres tipos de abordajes:

i) Determinar la composición de los microorganismos presentes mediante la secuenciación masiva del gen rDNA16S.

ii) Identificar las bacterias activas que se están dividiendo mediante la secuenciación masiva del cDNA originado a partir de la molécula rRNA 16S

iii) Analizar su actividad funcional mediante la identificación y la cuantificación de sus metabolitos. A continuación, se detallan las estrategias a seguir con cada abordaje (Alarcón, 2016).

11.1 METATAXONOMÍA

Es la estrategia más utilizada para caracterizar la composición y la cantidad relativa de las comunidades microbianas, y su evolución en función del tiempo o de otras variables clínicas. A partir de una muestra de heces a la que se extrae el DNA total, se amplifica el gen rDNA 16S con cebadores universales y después se secuencian masivamente los amplicones. A cada secuencia se le asigna el grupo taxonómico mediante búsquedas en las bases de datos públicas como Ribosomal Database Project, y después se analizan los resultados con herramientas bioinformáticas, primero para validar la calidad (identidad $\geq 98\%$) y longitud (≥ 200 pb) de las secuencias. El orden habitual de análisis bioinformático incluye:

- Control de calidad de las secuencias.
- Eliminación de secuencias quiméricas.
- Agrupamiento de las secuencias por características de similitud y solapamiento (clustering).
- Asignación taxonómica.
- Análisis estadístico para determinar las diferencias significativas.

En general, el proceso completo de secuenciación masiva suele quedar a cargo de los servicios de secuenciación, debido a la alta especialización técnica necesaria y a la limitación de la disponibilidad de los aparatos que se requieren para esta metodología. En estas unidades se ofertan los conocimientos y las habilidades necesarios para llevar a cabo la construcción de las librerías y la secuenciación de acuerdo con los estándares de cada tecnología elegida. A pesar de que el procesamiento final de los datos suele correr a cargo de un experto en bioinformática, siempre es necesario atribuir un sentido biológico y microbiológico a los resultados.

11.2 METATAXONOMÍA DE LA FRACCIÓN ACTIVA

Los estudios de metataxonomía permiten conocer la composición de la microbiota sin diferenciar entre las bacterias vivas y las muertas, latentes o inactivas. La información funcional de las bacterias también es importante, ya que puede incidir directa o indirectamente en nuestra salud. Para poder identificar a las bacterias activas es necesario extraer el RNA de la muestra, transformarlo en cDNA mediante retrotranscripción y, finalmente, secuenciarlo. De esta forma solo se identifican las bacterias que se están dividiendo. Las técnicas y tecnologías para el estudio son las mismas que en el caso de la metataxonomía, salvo que en este caso el material de partida es la molécula de rRNA 16S.

11.3 METAGENÓMICA

Este abordaje está basado en la secuenciación masiva de DNA o RNA (o cDNA) para estudiar cómo las alteraciones en la composición microbiana influyen en el contenido de genes y la expresión de estos. Este método, desarrollado en los años 1980 y 1990, es conocido como shot-gun y permite leer las secuencias de fragmentos de DNA o RNA sin amplificación previa. Es un método que requiere una mayor computación de los datos y eso suele encarecer el proceso. El conjunto de todos estos fragmentos se considera representativo del conjunto de los genomas bacterianos presentes en la microbiota original. La secuenciación de metagenomas permite obviar el importante sesgo introducido por el proceso de PCR, ya que los fragmentos obtenidos se seleccionan al azar sobre el total de los genomas presentes en la muestra original

11.4 METABOLÓMICA

Esta estrategia aborda la identificación y caracterización de los metabolitos desde un punto de vista funcional. La determinación cualitativa y cuantitativa de los metabolitos se considera como uno de los mejores marcadores de la actividad microbiana, ya que son el producto final de una reacción metabólica, independientemente de qué microorganismos o qué número de enzimas participan en ella. El análisis metabólico de una muestra como son las heces se complica mucho ya que no solo contiene los productos metabólicos de los microorganismos y de las células epiteliales, sino que también recibe un flujo constante de sustancias con la ingesta de alimentos. Desde el punto de vista de la química analítica, para el análisis de metabolomas se requieren 2 tipos de herramientas: la resonancia magnética nuclear y la espectrometría de masas. Además, independientemente de las técnicas, hay 2 tipos de enfoque en metabolómica: dirigido y no dirigido, según se conozca o no la naturaleza del metabolito que se quiere identificar y/o cuantificar.

El aumento del uso de la metabolómica en el estudio del microbioma posiblemente permitirá ampliar la búsqueda de biomarcadores relacionando la presencia de metabolitos derivados de la actividad microbiana con ciertas patologías y disminuyendo así la variabilidad interindividual.

Los metabolitos bacterianos más estudiados en las heces son los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), originados en la fermentación bacteriana de los carbohidratos complejos de la dieta (fibra y almidón). Los principales AGCC que se detectan en las heces son el acético, el propiónico y el butírico (> 90% de todos los AGCC), pero también hay otros ramificados, el ácido isobutírico y el ácido isovalérico, que son minoritarios (representan en torno al 5% del total) y derivan principalmente del metabolismo de proteínas y aminoácidos, habiendo sido menos estudiados en general que los mayoritarios. La mayor parte de los AGCC producidos en el colon se absorben en la mucosa colónica mediante difusión y transportadores específicos. Mientras que el epitelio del colon consume casi por completo el butírico, el cual constituye la principal fuente de energía para los colonocitos, el acético y el propiónico pasan a la circulación portal y se utilizan como precursores en el hígado o en los tejidos periféricos para la gluconeogénesis hepática y la lipogénesis. Los AGCC tienen una gran importancia en la fisiología y nutrición del tracto gastrointestinal, presentando propiedades antiinflamatorias y anticancerígenas. Así, el butírico se ha relacionado con la reversión de células neoplásicas, pudiendo participar en la prevención de procesos cancerígenos (Del Campo, 2018).

Tabla 22. Tabla comparativa de las diferentes estrategias para la caracterización de la microbiota.

Prueba	Metataxonomía	Metataxonomía de la fracción activa	Metagenómica	Metabolómica
Se basa en...	Se amplifica el gen rDNA 16S	Se amplifica el gen rRNA 16S	Secuenciación masiva de DNA o RNA	Identificación y caracterización de los metabolitos.
Ventajas	Caracterizar la composición y la cantidad relativa de las comunidades microbianas, y su evolución en función del tiempo o de otras variables clínicas.	Identificación de las bacterias activas de las no funcionales.	Permite estudiar cómo las alteraciones en la composición microbiana influyen en el contenido de genes y la expresión de estos.	Permitirá ampliar la búsqueda de biomarcadores relacionando la presencia de metabolitos derivados de la actividad microbiana con ciertas patologías
Desventajas	Limitación de la disponibilidad de los aparatos que se requieren para esta metodología.	Limitación de la disponibilidad de los aparatos que se requieren para esta metodología.	Es un método que requiere una mayor computación de los datos y eso suele encarecer el proceso.	El análisis se complica ya que no solo contiene los productos metabólicos de los microorganismos, sino que también recibe un flujo constante de sustancias con la ingesta de alimentos.

12. LIMITACIONES DE LA SECUENCIACIÓN MASIVA DEL DNA

A pesar de todo el potencial de estas tecnologías, la mera comparación de secuencias no nos ofrece una visión completa. Se necesita de otras tecnologías complementarias u otras formas de “preguntar” a la vida. Hay varios puntos que está bien tener siempre en cuenta a la hora de analizar e interpretar los datos:

- La presencia de una bacteria no supone que esta esté activa
- La presencia del DNA de un gen en concreto no quiere decir que este se esté expresando
- Encontrar una secuencia similar a otra (por comparación con una base de datos) no significa que realice la misma función, ya que, por ejemplo, un solo cambio en un nucleótido puede afectar de forma importante a la funcionalidad de una proteína
- El 16S rDNA como marcador en especies no cultivables indica a que especie ya conocida está más próxima al fragmento secuenciado, pero no necesariamente da información de que especie se trata.
- Una misma especie, si posee un plásmido, virus o elemento móvil, puede convertirse en patógena o ganar una resistencia o función que cambien profundamente su forma de relacionarse con todo el resto de la comunidad.
- El genoma donde está localizado un gen afecta a su función mediante la relación con otros genes (contexto genómico), su regulación, etc. Es más, la localización final de una enzima puede afectar a su función.
- La metagenómica da una visión de la diversidad en un lugar, pero no puede dar una visión de lo que ocurre realmente. Se puede, por ejemplo, ver la sucesión de especies en un biofilm, pero el alto número de especies no cultivables limita el estudio de esta comunidad.

13. TÉCNICAS MOLECULARES

Secuenciar una molécula de DNA consiste en determinar en qué orden se disponen los cuatro nucleótidos (A, T, C y G) que componen la molécula. El primer método diseñado para secuenciar el DNA fue desarrollado por Allan Maxam y Walter Gilbert en 1977. Es un método químico que somete la molécula de DNA a distintos métodos de ruptura. Cada método escinde la molécula allí donde haya un nucleótido específico. Este método es bastante laborioso y, hoy en día, ha sido sustituido por métodos enzimáticos que, además, se pueden llevar a cabo de forma automatizada (Imegen, 2019).

El método de Sanger fue diseñado por Fred Sanger en 1977. También se conoce como método didesoxi o secuenciación por terminación de la cadena. Es un método enzimático que permite determinar la secuencia del molde a medida que se sintetiza su hebra complementaria (Imegen, 2019). Este método pertenece a la primera generación de técnicas de secuenciación, y terminó imponiéndose por su sencillez y precisión, pero posteriormente gracias a la secuenciación masiva se obtienen millones de secuencias a una velocidad sin precedentes y cada vez a costo más reducido. Los métodos de la primera generación son capaces de secuenciar hasta 100 kilobases al día, con lo que se necesitan varios años para secuenciar el genoma humano (Imegen, 2019).

Durante esta última década se han desarrollado los denominados "métodos de segunda generación" que son capaces de llevar a cabo el proceso de secuenciación de forma muchísimo más rápida. Estos métodos se caracterizan porque secuencian de forma masiva y simultánea (en paralelo) la genoteca completa y permiten secuenciar la totalidad del genoma humano en cuestión de días, además son capaces de generar cientos de miles de secuencias de manera más rápida y económica. La secuenciación de segunda generación se inició basándose en la pirosecuenciación del DNA; el primer método de secuenciado masivo o "next generation sequencing" (NGS), que fue publicado en 2005 en Nature, y llevado al mercado por la empresa 454 (luego adquirida por Roche). El resumen de este artículo explica: "Describimos un método escalable, un sistema de secuenciación altamente paralelizable con un rendimiento significativamente mayor que los instrumentos de electroforesis capilar. El aparato permite secuenciar 25 millones de bases, con 99% de precisión en una corrida de 4 horas" (este rendimiento es 100 veces superior a la cantidad de bases secuenciadas en ese tiempo en un secuenciador de 96 capilares). En el primer artículo, publican la secuenciación de novo del genoma de *Mycoplasma genitalium* alcanzando a cubrir el 96% del genoma y con una precisión de 99,96% en una corrida (Imagen, 2019).

A pesar de los posibles sesgos y limitaciones técnicas que existen en la secuenciación masiva, estas aproximaciones moleculares son herramientas muy poderosas, que suelen ser reproducibles y permiten determinar cambios estructurales en las comunidades microbianas. Por todo ello, la secuenciación masiva de segunda generación es considerada como la mejor opción para estudiar el microbioma humano (Suárez, 2017).

Existen 4 plataformas disponibles para secuenciación masiva, cuyas características son las descritas a continuación.

13.1 SECUENCIACIÓN POR SÍNTESIS

13.1.1 PCR EN EMULSIÓN

13.1.1.1 Roche

Utiliza los secuenciadores 454. Aplica una técnica basada en la polimerización no fluorescente, que mide la liberación del pirofosfato en una reacción de polimerización mediante una serie de reacciones enzimáticas acopladas, que liberan luz cada vez que se incorpora un nucleótido. La longitud de las lecturas generadas permite la secuencia de novo de genomas. Su inconveniente es que comete errores en regiones homopoliméricas (Del Campo, 2016).

13.1.1.2 SOLiD (Sequencing by Oligo Ligation Detection)

Usa secuenciadores de “Applied Biosystems: Life Technologies”, y obtiene la secuencia por ligación de octámeros marcados de secuencia conocida a la cadena de DNA, con la posterior detección de la señal fluorescente emitida tras cada ligación. La tasa de error en este caso es menor (Del Campo, 2016).

13.1.2 PCR EN PUENTE

13.1.2.1 Illumina

Adapta la familia de secuenciadores Solexa, incorporando progresivamente una serie de instrumentos como MiSeq, HiSeq y NextSeq. Aplica también un método basado en la polimerización del DNA, donde la incorporación de un nucleótido marcado con fluorescencia y protegido en la cadena naciente impide que ésta siga creciendo. Después de detectar la señal fluorescente se elimina el grupo protector pudiéndose incorporar otro nucleótido marcado e iniciar un nuevo ciclo. Es una técnica muy potente en cuanto a información generada y coste (Del Campo, 2016).

13.2 SECUENCIACIÓN POR SEMICONDUCCIÓN

13.2.1 Ion-Torrent

Se basa en una secuenciación con “chips” semiconductores. Detecta los iones H⁺ liberados por la polimerasa tras la incorporación de un nucleótido. Es más sencilla, rápida y rentable respecto a las anteriores. No hay imágenes, detección de fluorescencia, cámaras o escáneres (Del Campo, 2016).

13.3 OTRAS SECUENCIACIONES MASIVAS

Cuando no se precisa una amplificación clonal como paso previo a la propia secuenciación, se habla de secuenciación masiva de tercera generación que aplica Tecnología SMRT (“single molecule real time sequencing”) basada en la lectura de la hebra molde del DNA, llevando al límite los avances de la nanotecnología de pequeñas moléculas, junto con todas las ventajas relacionadas con el coste y la velocidad de secuenciación. Las principales plataformas desarrolladas en estas nuevas tecnologías son:

13.3.1 Heliscope

Desarrollado por Helicos BioScience Corporation, está basado en la secuenciación a tiempo real de miles de millones de pequeñas moléculas únicas de DNA adheridas a una superficie sólida. Dada la pequeñez de las lecturas generadas, esta tecnología está recomendada para la resecuenciación de genomas y no para la secuenciación de novo (Del Campo, 2016).

13.3.2 PacBio (Pacific Biosciences)

Se basa en la detección de una sola molécula de DNA polimerasa trabajando de manera continua para obtener mayor velocidad. Con esta estrategia el equipo es tan sensible que es capaz de detectar la fluorescencia pegada a un solo nucleótido. La plataforma PacBio se utiliza a menudo para determinar secuencias genómicas completas, sin la necesidad de un genoma de referencia. Eventualmente podría secuenciar cromosomas enteros en una única lectura (Del Campo, 2016).

13.3.3 Mini ON (Oxford Nanopore)

Es una de las más recientes tecnologías que permite secuenciar DNA y proteínas específicas por electricidad. Mide el cambio en la corriente resultante de las cadenas de DNA que interactúan con un nanoporo de proteína cargada. Estas mediciones pueden ser utilizadas para deducir la secuencia de nucleótidos subyacente. Igual que PacBio, MinION permite una secuenciación de novo para genomas completos. El MinION™ es un nuevo secuenciador portátil que mide cuatro pulgadas de longitud y es alimentado desde el puerto USB de un ordenador portátil. Además, prometen una bioinformática más sencilla que es uno de los mayores problemas de la secuenciación (Del Campo, 2016).

En la tabla 23 se observan algunas de las plataformas de secuenciación de nueva generación ya mencionadas.

Tabla 23. Plataformas de secuenciación de NGS (Pacheco, 2015).

Plataforma	Librería de secuenciación	Soporte	Generación de características	Reacción de secuenciación	Método de Detección
GS FLX	Adaptadores Lineales	Placa Pico-tituladora	Emulsión PCR	Síntesis	Piro-Secuenciación
Hiseq 2000	Adaptadores Lineales	Celdas de flujo	Puente PCR	Síntesis	Nucleótidos terminadores reversibles etiquetados con fluorescencia
SOLiD V4	Adaptadores Lineales	Celdas de flujo	Emulsión PCR	Ligación	Sondas de oligo-nucleótidos etiquetados con fluorescencia
CGA Platform	Adaptadores Circulares	Arreglos de nano-esferas de ADN	Amplificación circular rodante	Ligación	Sondas de oligo-nucleótidos etiquetados con fluorescencia
PacBio RS	Adaptadores de burbujas	Guías de onda en modo cero	Molécula única	Síntesis en tiempo real	Nucleótidos etiquetados con fluorescencia fosfo-vinculados

13.4 SECUENCIACIÓN POR ESPECTROMETRÍA DE MASAS

13.4.1 Mass Spectrometry (MS, 'espectrometría de masas')

Denominada Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-Of-Flight (MALDI-TOF) consiste en la aplicación de cultivos altamente controlados y específicos para el estudio de la microbiota humana, empleando la desorción / ionización láser asistida por matriz, el tiempo de vuelo o la amplificación y secuenciación del rRNA 16s para identificar colonias actualmente no identificadas con las ventajas de velocidad, bajo costo, y la posibilidad de realizar diferenciación a nivel de especie o incluso a nivel de cepa. Se requieren colonias puras aisladas para generar muestras de MALDI-TOF, que se preparan en una mezcla de matriz de compuestos orgánicos con la capacidad de absorber energía. La matriz se cristaliza como resultado de los procedimientos de secado, y la muestra cristalizada se coloca en un instrumento con un rayo láser para la desorción y ionización de los componentes de la muestra. Los péptidos ionizados viajan a través de un tubo de vacío y se tamizan utilizando un potencial fijo en función de su relación masa / carga (m / z), detectados por analizadores de masa TOF concepto propuesto como un analizador más barato y simple en el cual los iones son separados en base a sus diferencias en velocidad cuando son acelerados en un tubo de vuelo lineal) y, finalmente, se comparan con las referencias de la base de datos (Carrera, 2018).

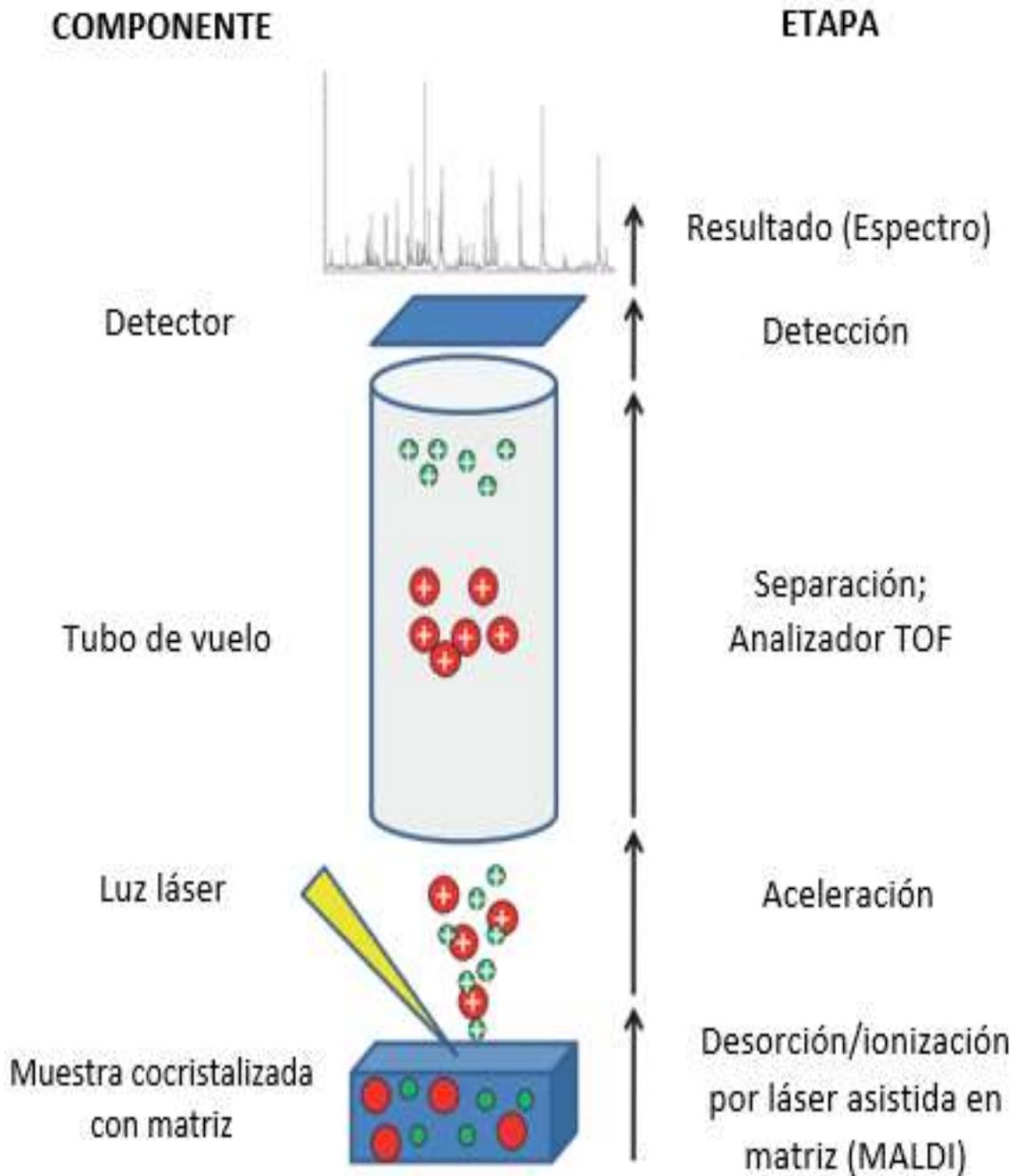


Imagen 34. Espectrometría de masas MALDI-TOF. Luego de que el analito y la matriz cocrystalizan, se ingresa la placa metálica al espectrómetro de masas donde es bombardeada por pulsos de luz láser para producir la desorción y ionización de las moléculas que son aceleradas por medio de un campo electrostático. En el analizador TOF, los iones más pequeños viajan más rápidamente que los iones más grandes. El detector recepta los iones y como resultado se produce un espectro, específico para cada analito, que se compara con una base de datos para la identificación de género, especie o cea. (Modificada de Croxatto, 2012).

14. CONCLUSIONES

En esta revisión bibliográfica se ha dado a conocer como las bacterias, virus, hongos y parásitos que conforman la microbiota humana se han vuelto desde el punto de vista clínico de suma importancia debido a la gran cantidad que conforman al cuerpo humano además de su contribución en diferentes procesos de manera benéfica y no solo patógena, ya que desempeñan diversas funciones, formando parte de la barrera intestinal y del metabolismo de diversas sustancias que el propio organismo no es capaz de metabolizar y que necesita para funcionar de manera adecuada.

Se recopiló información de fuentes nacionales e internacionales de estudios que se realizan en la actualidad sobre la microbiota y como su alteración influye en diferentes patologías de interés actual, además de su estudio como tratamiento, un ejemplo es el trasplante de materia fecal, empleado principalmente en infecciones por *Clostridium difficile*, sin embargo, la microbiota también se está incursionando como posible tratamiento de otras patologías como Diabetes, Esclerosis múltiple, Autismo y algunas alergias.

Al ser un tema de interés actual, las estrategias de estudio de la microbiota van más allá de cultivos microbiológicos, se enfocan en técnicas moleculares, mismas que sirven para analizar el genoma de la microbiota (microbioma) que ayuda a entender la diversidad de los microorganismos presentes en el cuerpo humano.

Se espera que esta revisión sirva de apoyo para el conocimiento del tema a nivel clínico, siendo de ayuda para los profesionales del área de la salud y que en futuros trabajos se pueda analizar el papel de la microbiota en patologías como cáncer.

15. BIBLIOGRAFÍA

- Aas, J. A., Paster, B., Stokes, L., Olsen, I., & Dewhirst, F. (2005). *Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity*. Recuperado el 12 de Abril de 2019, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16272510>
- Alarcón, C. T. (2016). *Microbiota. Procedimientos en Microbiología Clínica*. Recuperado el 19 de Marzo de 2019, de <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia59.pdf>
- Álvarez, C. G.-M. (2015). *La microbiota en la mujer; aplicaciones clínicas de los probióticos*. Recuperado el 2 de Junio de 2019, de <http://www.aulamedica.es/nh/pdf/9481.pdf>
- Añe, K. A. (2018). *El viroma humano. Implicaciones en la salud y en la enfermedad*. Recuperado el 29 de Marzo de 2019, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2018000300376
- Aristegui, B. (2002). *El reino de los hongos*. Recuperado el 1 de Abril de 2019, de Revista Iberoamericana de Micología.: <http://hongos-alergenicos.reviberoammicol.com/files/001.PDF>
- Ariza, A. R. (2016). *El microbioma humano. Su papel en la salud y en algunas enfermedades*. Recuperado el 12 de Marzo de 2019, de ELSEVIER: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-cirujanos-139-articulo-el-microbioma-humano-su-papel-X0009741116539900>
- Astete, A. G. (2017). *Microbiota*. Recuperado el 2 de Abril de 2019, de ANACEM: <https://www.slideshare.net/gabrielastetearriaga/ppt-microbiota-sept-2017-full>
- Bäckhed F, D. H. (2004). *The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage*. Recuperado el 12 de febrero de 2019, de Proc Natl Acad Sci USA: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15505215>
- Bakken, J., Borody, T., Brandt, L., Brill, J., Demarco, D., & Franzos, M. (2011). *Treating Clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation*. Recuperado el 12 de abril de 2019, de Clin Gastroenterol Hepatol: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21871249>
- Basain, V. J. (2015). *Alteraciones en la microbiota intestinal por la dieta y su repercusión en la génesis de la obesidad*. Recuperado el 12 de febrero de 2019, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015001200013
- Beltrán, M. A. (2016). *MICROBIOTA INTESTINAL Y DIABETES*. Recuperado el 12 de marzo de 2019, de Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid: <https://eprints.ucm.es/51326/2/ANTONIO%20BELTRAN%20MARTIN%20%281%29.pdf>
- Benach, J. L. (2012). *A Microbial Association with Autism*. Recuperado el 3 de Marzo de 2019, de mBio: doi:10.1128/mbio.00019-12
- Berer K, (2017), Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. doi: 10.1073/pnas.1711233114.
- BIOCODEX. (2019). *Microbiota Institute*. Recuperado el 12 de abril de 2019, de BIOCODEX.: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/es>
- Boroni, M. A. (2012). *The influence of endotoxemia on the molecular mechanisms*. Recuperado el 2 de febrero de 2019, de Nutrición Hospitalaria: doi: DOI:10.3305/nh.2012.27.2.5543
- Brandt, O. A. (2013). *An overview of fecal microbiota transplantation: Techniques, indications, and outcomes*. Recuperado el 2 de marzo de 2019, de Gastrointest Endosc: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23642791>

- Brunser T, O. (2013). *El desarrollo de la microbiota intestinal humana, el concepto de probiótico y su relación con la salud humana*. Recuperado el 3 de abril de 2019, de Revista chilena de nutrición: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182013000300011
- Bucio, T. M. (2018). *Micología III*. Recuperado el 6 de febrero de 2019, de FacMed: http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/eventuales/Micologia_manual_2018_2019.pdf
- Burrus, C. J. (2012). *A biochemical rationale for the interaction between gastrointestinal yeast and autism*. Recuperado el 23 de febrero de 2019, de Medical Hypotheses: doi: 10.1016/j.mehy.2012.08.029
- Bush, L. M. (2019). *Introducción a las bacterias*. Recuperado el 29 de enero de 2019, de Manual Merk: <https://www.merckmanuals.com/es-pr/hogar/infecciones/infecciones-bacterianas/introducci%C3%B3n-a-las-bacterias>
- Cabrera, R. R. (2012). *La leche humana microbioma cambia con la lactancia y está conformado por peso de la madre y el modo de parto*. Recuperado el 1 de febrero de 2019, de Am J Clin Nutr: doi: 10.3945 / ajcn.112.037382
- Campos, A. N. (2017). *ALTERACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL CAUSADA POR LOS EDULCORANTES ARTIFICIALES HIPOCALÓRICOS*. Recuperado el 23 de mayo de 2019, de <http://132.248.9.195/ptd2017/octubre/0766508/Index.html>
- Canales, J. (2008). *Reproducción de los hongos*. Recuperado el 29 de abril de 2019, de Departamento de la facultad de Química: http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/U7a_HongosB_20342.pdf
- Cani, P. B. (2008). *Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice*. Recuperado el 2 de febrero de 2019, de Diabetes: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18305141>
- Carrera, Q. L.-S.-A.-P.-M.-R. (2018). *La microbiota humana y la obesidad: una revisión sistemática de la literatura de modelos in vivo y enfoques técnicos*. *Revista internacional de ciencias moleculares*, 3827. Recuperado el 1 de junio de 2019, de Revista internacional de ciencias moleculares.
- Castañeda, G. C. (2018). *Intestinal microbiota and child health*. Recuperado el 2 de febrero de 2019, de Revista Cubana de Pediatría: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=80771>
- Castañón, O. L. (2017). *Candidosis: infección por hongos muy frecuente*. Recuperado el 3 de marzo de 2019, de CULTURA: <http://www.dgcs.unam.mx/ProyectoUNAM/imagenes/170106.pdf>
- Castillo, Á. F. (2017). *Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la esclerosis múltiple*. Recuperado el 1 de febrero de 2019, de Neurología: doi: 10.1016/j.nrl.2015.07.005
- Castro, L. &. (2006). *Probióticos: utilidad clínica*. Recuperado el 21 de marzo de 2019, de Colombia Médica: <http://www.bioline.org.br/pdf?rc06060>
- Cattaneo, A. C. (2017). *Association of brain amyloidosis with proinflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly*. Recuperado el 1 de febrero de 2019, de Neurobiol Aging: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776263>
- CDC, C. p. (8 de Mayo de 2019). *Parásitos*. Recuperado el 8 de mayo de 2019, de CDC: <https://www.cdc.gov/parasites/es/about.html>
- Cekanaviciute E, (2017), *Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models*. doi: 10.1073/pnas.1711235114.

- Cernuda, M. J. (2016). *Los edulcorantes y su papel sobre el metabolismo humano*. Recuperado el 2 de marzo de 2019, de Enfermería Comunitaria (Revista de SEAPA): <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5501373>
- Cervantes, N. G. (2014). *Probióticos y Salud Humana*. Recuperado el 2 de marzo de 2019, de <http://132.248.9.195/ptd2013/diciembre/0706723/Index.html>
- Cherny, I. R.-N. (2005). *The formation of Escherichia coli curli amyloid fibrils is mediated by prion-like peptide repeats*. Recuperado el 1 de marzo de 2019, de J Mol Biol: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16083908>
- Claesson, M. J. (2012). *Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly*. Recuperado el 1 de febrero de 2019, de Nature: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22797518>
- Crespo, G. I. (2016). *Fisiopatología General*. España: Paraninfo.
- Croxatto, A. (2012). *Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology*. Recuperado el 5 de septiembre de 2019 de FEMS Microbiology Reviews: doi:10.1111/j.1574-6976.2011.00298. X.
- Del Campo, M. R. (2018). *Microbiota en la salud humana: técnicas de caracterización y transferencia*. Recuperado el 2 de marzo de 2019, de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica: doi: 10.1016/j.eimc.2017.02.007
- Devaraj, S. H. (2013). *La microbiota intestinal humana y el metabolismo corporal: Implicaciones con la obesidad y la diabetes*. Recuperado el 9 de marzo de 2019, de Traducciones seleccionadas del Clinical Chemistry: <https://www.redalyc.org/pdf/535/53529348019.pdf>
- Dharan, M. (2002). *Control de calidad en los laboratorios clínicos*. Barcelona, España: Reverte.
- Drekonja, D. R. (2015). *Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: a systematic review*. Recuperado el 1 de marzo de 2019, de Ann Intern Med: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25938992>
- Duerkop, B. A. (2013). *Resident viruses and their interactions with*. Recuperado el 8 de febrero de 2019, de Nature Immunology: doi: doi:10.1038/ni.2614
- Durantes, D. (2015). *Del Laboratorio a las Aulas: El Dogma Central de la Biología Molecular*. Recuperado el 2 de marzo de 2019, de <https://investigarentiemposrevueltos.wordpress.com/2015/10/16/el-dogma-central-de-la-biologia-molecular/>
- Eisenstein, M. (2016). *Microbiome: Bacterial broadband*. Recuperado el 3 de febrero de 2019, de Nature: doi:10.1038/533s104a v
- Elmqvist, T. (2003). La diversidad respuesta, ecosistema cambio, y la resistencia. *Frente Ecol Enviroz*, 488-494.
- Etxeberria, U., Milagro, F. I., González Navarro, C. J., & Martínez, J. A. (2016). *Role of gut microbiota in obesity*. Recuperado el 16 de febrero de 2019, de Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia: <https://pdfs.semanticscholar.org/7335/e7031d4d8c575f4fc8a9f3c71fb5507e60c0.pdf>
- Everard, A. &. (2013). *Diabetes, obesity and gut microbiota*. Recuperado el 3 de febrero de 2019, de Best Practice & Research Clinical Gastroenterology: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23768554>
- Fan (2019), *Dietary modulation of intestinal Microbiota: Future opportunities in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis and Multiple Sclerosis*. doi: 10.3389/fmicb.2019.00740

- Farias N., M., Silva B., C., & Rozowski N., J. (2011). *MICROBIOTA INTESTINAL: ROL EN OBESIDAD*. Recuperado el 3 de marzo de 2019, de Revista Chilena de Nutrición: <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182011000200013>
- Fetissov, S. O. (2018). *Neuropeptides in the microbiota-brain axis and feeding behavior in autism spectrum disorder*. Recuperado el 1 de febrero de 2019, de Nutrition: doi: 10.1016/j.nut.2018.10.030
- Fontané, L. B.-B. (2018). *Influencia de la microbiota y de los probióticos en la obesidad*. Recuperado el 29 de enero de 2019, de Clínica e Investigación En Arteriosclerosis: doi: 10.1016/j.arteri.2018.03.004
- Forsell, J., Bengtsson-Palme, J., Angelin, M., Johansson, A., Evengard, B., & Granlund, M. (2017). *The relation between Blastocystis and the intestinal microbiota in Swedish travellers*. Recuperado el 3 de mayo de 2019, de BMC microbiology: doi:10.1186/s12866-017-1139-7
- Friedland, R. &. (2017). *The role of microbial amyloid in neurodegeneration*. Recuperado el 2 de febrero de 2019, de PLoS Pathog: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29267402>
- Fujimura, K. E. (2015). *Microbiota in Allergy and Asthma and the Emerging Relationship with the Gut Microbiome*. Recuperado el 2 de marzo de 2019, de Cell Host & Microbe: doi: 10.1016/j.chom.2015.04.007
- García, G. d., Rodríguez de Santiago, E., Aguilera Castro, L., Ferre Aracil, C., & López Sanroman, A. (2014). *Trasplante de microbiota fecal*. Recuperado el 3 de febrero de 2019, de Gastroenterol Hepatol: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.07.010>
- Gelambi, M. (2019). *LIFEDER*. Recuperado el 28 de marzo de 2019, de Biología: <https://www.lifeder.com/dominios-biologia-woese/>
- Gonzalez, D. R. (2015). *Desarrollo de métodos analíticos metabolómicos y metalómicos para el estudio de la enfermedad de Alzheimer : diseño de nuevos biomarcadores químicos de diagnosis*. Recuperado el 1 de octubre de 2019, de Universidad de Huelva: http://rabida.uhu.es/dspace/bitstream/handle/10272/11714/Desarrollo_de_metodos_analiticos.pdf?sequence=2
- Gough E, S. H. (2011). *Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection*. Recuperado el 4 de febrero de 2019, de Clinical Infectious diseases: <https://doi.org/10.1093/cid/cir632>
- Granados. (1997). *Microbiología*. España: Thompson.
- Guarro, j. (2012). *Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos*. Recuperado el 25 de enero de 2019, de Enferm Infec Microbiol Clin: DOI: 10.1016/j.eimc.2011.09.006
- Guille, P. (2008). *Microbiología clínica*. Buenos Aires: Panamericana.
- Guillot, C. (2018). *Intestinal microbiota and child health*. Recuperado el 3 de febrero de 2019, de Revista Cubana de Pediatría: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=80771>
- Hernández, d. L. (2014). *La microbiota intestinal en el desarrollo del sistema inmune del recién nacido*. Recuperado el 22 de marzo de 2019, de Revista cubana de pediatría: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v86n4/ped11414.pdf>
- He B, (2019), *Lactobacillus reuteri reduces the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice by modulating gut microbiota*. doi: 10.3389/fimmu.2019.00385
- Herrero, d. L. (2018). *Interacciones entre el huésped y la microbiota*. Recuperado el 3 de marzo de 2019, de Medicine: <https://www.medicineonline.es/es-interacciones-entre-el-huesped-microbiota-articulo-S0304541218300611>

- Huerta, E. (01 de 12 de 2015). Cuida tu salud. *Diario El comercio*, pág. Consultado 3 de marzo de 2019.
- Icaza, C. M. (2013). *Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad*. Recuperado el 3 de febrero de 2019, de Revista de Gastroenterología de México: doi: 10.1016/j.rgmx.2013.04.004
- Imegen. (2019). *De la secuenciación de Sanger a la secuenciación NGS. UNA VISIÓN 360º DE LA MEDICINA GENÓMICA*. Recuperado el 1 de septiembre de 2019, de Genotipia: <https://genotipia.com/wp-content/uploads/2019/04/3.-Secuenciación%20Sanger-vs-NGS.pdf>
- Jakobson , H., Rodríguez Piñeiro, A., & Shutte , A. (2015). *The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier*. Recuperado el 2 de marzo de 2019, de EMBO: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25525071>
- Jeffery, I. L. (2015). *Composition and temporal stability of the gut microbiota in older persons*. Recuperado el 2 de marzo de 2019, de The ISME Journal: doi:10.1038/ismej.2015.88
- Kalliomäki, M. (2009). *El papel de la microbiota en la alergia*. Recuperado el 1 de febrero de 2019, de Annales Nestlé (Ed. Española): doi:10.1159/000225913
- Kang, J. K. (2006). *Bacterial diversity in the human saliva from different ages*. Recuperado el 29 de enero de 2019, de Journal Microbiology: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082753>
- Konkel, L. (2013). *The Environment Within: Exploring the Role of the Gut Microbiome in Health and Disease*. Recuperado el 1 de marzo de 2019, de Environmental Health Perspectives: doi:10.1289/ehp.121-a276
- Kowalski, K. M. (2019). *Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease*. Recuperado el 1 de marzo de 2019, de Journal of Neurogastroenterology and Motility: doi: doi.org/10.5056/jnm18087
- Kumar, V. A. (2013). *Patología humana*. Barcelona, España: ELSEVIER.
- Lambarri, N. (2014). PAPEL DE LA MICROBIOTA EN LA DIABETES MELLITUS. UNAM.
- Latorre, C. A. (2012). *Fraccionando la microbiota gastrointestinal humana*. Recuperado el 8 de febrero de 2019, de RODERIC: <https://core.ac.uk/download/pdf/71005870.pdf>
- Lee, P. M. (2009). *Efectos ambientales sobre la microbiota humana*. Recuperado el 5 de marzo de 2019, de Salud Pública de México: <https://www.scielosp.org/article/spm/2009.v51n4/343-352/>
- Lehtimäki, J. (2018). *Skin microbiota and allergic symptoms associate with exposure to environmental microbes*. Recuperado el 9 de marzo de 2019, de Proceedings of the National Academy of Sciences: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29686089>
- Marotz, C. A. (2016). *Treating Obesity and Metabolic Syndrome with Fecal Microbiota Transplantation*. Recuperado el 17 de marzo de 2019, de Yale J Biol Med: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5045147/>
- Martin, R. S. (2008). *La microbiota vaginal: composición, papel protector, patología asociada y perspectivas terapéuticas*. Recuperado el 3 de abril de 2019, de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica: doi:10.1157/1311
- Martinez, P. M. (2012). *Microbiota Vaginal Normal: Los Lactobacilos*. Recuperado el 4 de febrero de 2019, de MedLab: https://www.researchgate.net/publication/262048655_Microbiota_vaginal_normal_los_lactobacilos
- Michel, A. R. (2017). *La microbiota y el microbioma intestinal humano. (Entre las llaves del reino y una nueva caja de Pandora)*. Recuperado el 7 de marzo de 2019, de Revista de Sanidad militar: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=76727>

- Minter, M. Z. (2016). *Antibiotic-induced perturbations in gut microbial diversity influences neuroinflammation and amyloidosis in a murine model of Alzheimer's disease*. Recuperado el 8 de febrero de 2019, de Sci Rep: <https://www.nature.com/articles/srep30028>
- Molano, J. (2014). *Yo soy yo y mi microbiota (parafraseando a ortega y gasset)*. Recuperado el 3 de marzo de 2019, de Revista del laboratorio clínico: Doi: 10.1016/j.labcli.2014.02.001
- Molina López, J. U.-C. (2015). *Vaginosis bacteriana*. Recuperado el 7 de febrero de 2019, de Departamento de Microbiología y Parasitología - Recursos en Bacteriología, FacMed, UNAM: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/bacteriologia/vaginosis-bacteriana.html>
- Molina, E. (2018). *Microbioma, microbiota y cáncer*. Recuperado el 8 de marzo de 2019, de La Ciencia al alcance de la mano: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2018.02.1
- Molina, L. J. (2017). *Generalidades de las bacterias*. Recuperado el 8 de febrero de 2019, de FacMed UNAM: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/bacteriologia/generalidades.html> imagen 1
- Moreno, X. (2015). *Microbiota gastrointestinal aeróbica en niños con trastorno del espectro autista. Estudio preliminar*. Recuperado el 4 de febrero de 2019, de Revista GEN: https://www.researchgate.net/publication/303406181_Microbiota_gastrointestinal_aerobica_en_ninos_con_trastorno_del_espectro_autista_Estudio_preliminar
- Munoz, G. A.-P. (2016). *Microbiota y diabetes mellitus tipo 2*. Recuperado el 4 de febrero de 2019, de Endocrinología y nutrición: doi: doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.008
- Murray. (2014). *Microbiología médica*. Barcelona: España: ELSEVIER.
- Nagpal, R. M. (2018). *Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights*. Recuperado el 9 de marzo de 2019, de Nutrition and Healthy Aging: doi:10.3233/NHA-170030
- Nourison, C., Scanzi, J., Pereira, B., Cian, A., Livrelli, V., NkoudMongo, C., . . . Viscogliosi, E. (2014). *Blastocystis Is Associated with Decrease of Fecal Microbiota Protective Bacteria: Comparative Analysis between Patients with Irritable Bowel Syndrome and Control Subjects*. doi:doi:10.1371/journal.pone.0111868
- Nuñez, M. (2017). *Trasplante de microbiota fecal: protocolo de estandarización para la selección de donadores*. Recuperado el 28 de marzo de 2019, de An Med (Mex): <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=72519>
- NUUG. (2018). *Unidad didáctica 4: Virus de importancia médica*. Recuperado el 4 de marzo de 2019, de Universidad de Guanajuato, Nodo Universitario: <https://blogs.ugto.mx/enfermeriaenlinea/unidad-didactica-4-virus-de-importancia-medica/>
- O'Brien, N. L. (2011). *Alternative sweeteners: An overview*. Florida, Estados Unidos: CRC Press.
- Olveira, G. &-M. (2019). *Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica*. Recuperado el 3 de abril de 2019, de Endocrinología y Nutrición: doi: <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.006>
- OMS. (2019). *Diabetes*. Recuperado el 4 de febrero de 2019, de Organización Mundial de la Salud: https://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es/
- Otero, P. A. (2017). *Carl Woese y los dominios de la vida*. Recuperado el 4 de febrero de 2019, de Revista Boletín Biológica: [http://www.revistaboletinbiologica.com.ar/pdfs/N37/historia\(37\).pdf](http://www.revistaboletinbiologica.com.ar/pdfs/N37/historia(37).pdf)
- OWG, O. W. (2017). *Probióticos y prebióticos*. Recuperado el 3 de marzo de 2019, de Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-spanish-2017.pdf>

- Pacheco, B. O. (2015). *De la Secuenciación a la Aceleración Hardware de los Programas de Alineación de ADN, una Revisión Integral*. Recuperado el 1 de octubre de 2019, de Revista mexicana de ingeniería biomédica: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0188-95322015000300010
- Patiño, L. A. (2013). Skin microbiota: The cutaneous ecosystem. *Rev Asoc Colomb Dermatol*, 147-158.
- Peña M., N. &. (2018). *Introducción a la Virología I*. Chile: Valparaiso.
- Peña, S. (2007). *HIPERTEXTOS DEL ÁREA DE LA BIOLOGÍA*. Recuperado el 4 de marzo de 2019, de <http://www.biologia.edu.ar/viruslocal/estructurayclasificacion.htm>
- Pérez, G. M. (2018). *Nuevos aportes desde la microbiología para entender el autismo*. Recuperado el 4 de marzo de 2019, de Revista Archivo Médico de Camagüey: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552018000200015
- Prados, A. G.-M. (2015). *El papel de los probióticos en el manejo de la obesidad*. Recuperado el 4 de febrero de 2019, de Revista de nutrición hospitalaria: <http://www.aulamedica.es/nh/pdf/8702.pdf>
- Pride, D. S.-L. (2011). *Evidence of a robust resident bacteriophage population revealed through analysis of the human salivary virome*. Recuperado el 3 de marzo de 2019, de The ISME journal: doi:10.1038/ismej.2011.169
- Reid, G. S. (2003). *New scientific paradigms for probiotics and prebiotics*. Recuperado el 3 de marzo de 2019, de J Clin Gastr: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12869879>
- Reitz, C. &. (2014). *Alzheimer disease: Epidemiology, Diagnostic Criteria, Risk Factors and Biomarkers*. Recuperado el 3 de abril de 2019, de Biochemical pharmacology: doi: 10.1016/j.bcp.2013.12.024
- Rensetti, D. (2008). *Los virus como partículas extracelulares*. . Buenos Aires, Argentina: Tandil.
- Roche, F. I. (2018). *Informe Anticipado Microbioma*. Recuperado el 17 de marzo de 2019, de <https://www.instituto-roche.es/>
- Rodriguez, O. J. (2002). *Candidiasis de la mucosa bucal. Revisión bibliográfica*. Recuperado el 4 de marzo de 2019, de Revista Cubana de Estomatología: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072002000200007
- Rodríguez, P. E. (2013). *Parasitología Médica*. México: El Manual Moderno.
- Ruiz Álvarez, V. P. (2010). Microbiota intestinal, sistema inmune y obesidad. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 364-397.
- Saavedra, T. J. (2016). *Probióticos: microorganismos que previenen enfermedades en niños*. Recuperado el 5 de abril de 2019, de Morfolia: https://www.researchgate.net/publication/308410627_Probioticos_microorganismos_que_previenen_enfermedades_en_ninos
- Salvucci, E. (2013). *El agotamiento del bioma y sus consecuencias*. Recuperado el 3 de marzo de 2019, de Acta Biológica Colombiana: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=319028010003>
- Sanchez, M. (2017). *¿Qué son los microbios?* Recuperado el 2 de febrero de 2019, de Revista Ciencia: www.amc.edu.mx/revistaciencia/images/revista/68_2/pdf/quesonmicrobios.pdf
- Santamaría, G. V. (2002). *Flora cutánea como protección y barrera de la piel normal*. Recuperado el 4 de marzo de 2019, de Rev Cent Dermatol Pascua: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derma/cd-2002/cd021e.pdf>
- Santiago, R. d. (2015). *Trasplante de Microbiota Fecal: Indicaciones, Metodología y Perspectivas Futuras*. Recuperado el 31 de marzo de 2019, de REV ARGENT COLOPROCT: http://sacp.org.ar/revista/files/PDF/26_04/SACP_26_04_04.pdf

- Sanz, A. S. (2009). *Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad y las alteraciones del metabolismo*. Recuperado el 4 de febrero de 2019, de Acta Pediatr Esp: https://www.humanaalimentar.com.br/custom/308/uploads/pdf/artigoscientificos/Influencia_de_la_microbiota_intestinal_na_obesidade_e_alteracoes_metabolicas.pdf
- Sebastián, D. J. (2018). *De la flora intestinal al microbioma*. Recuperado el 2 de marzo de 2019, de Revista Española de Enfermedades Digestivas: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082018000100009
- Shaw W, K. E. (2000). *Assessment of antifungal drug therapy in autism by measurement of suspected microbial metabolites in urine with gas chromatography-mass spectrometry*. Recuperado el 7 de mayo de 2019, de Clin Pract Alt Med: <https://www.greatplainslaboratory.com/articles-1/2018/4/27/assessment-of-antifungal-drug-therapy-in-autism-by-measurement-of-suspected-microbial-metabolites-in-urine-with-gas-chromatography-mass-spectrometry>
- Shors, T. (2009). *Virus: Estudio Molecular Con Orientacion Clinica/ Molecular*. Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Simonyté Sjödin K, H. M. (2018). *Temporal and long-term gut microbiota variation in allergic disease: A prospective study from infancy to school age*. Recuperado el 29 de marzo de 2019, de Allergy: doi: 10.1111/all.13485
- Suarez, J. E. (2015). *Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos*. Recuperado el 28 de febrero de 2019, de Nutrición Hospitalaria: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013000700009
- Suarez, M. A. (2017). *Microbioma y secuenciación masiva*. Recuperado el 1 de junio de 2019, de Revista Española De Quimioterapia: <https://seq.es/seq/0214-3429/30/5/suarez17jul2017.pdf>
- Suez, J., Korem, T., Zilberman Schapira, G., Segal, E., & Elinav, E. (2015). *Non-caloric artificial sweeteners and the microbiome: findings and challenges*. Recuperado el 4 de marzo de 2019, de Gut Microbes: doi:10.1080/19490976.2015.1017700
- Taylor, B. (21 de octubre de 2018). *Viral Tegument.svg*. Recuperado el 11 de octubre de 2019, de WIKIMEDIA COMMONS: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Viral_Tegument.svg
- Thum, C. (2012). *¿Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract?* Recuperado el 3 de mayo de 2019, de Journal nutrition: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22990463>
- Tinahones, F. (2017). *La importancia de la microbiota en la obesidad*. Recuperado el 3 de mayo de 2019, de Rev Esp Endocrinol Pediatr: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E22/P1-E22-S1079-A394.pdf>
- Torres, M. E. (2013). *Relación Huésped Parasito: Flora Humana Normal*. Recuperado el 8 de marzo de 2019, de <http://www.higiene.edu.uy/cefa/Libro2002/Cap%2013.pdf>
- Tortora, G., & Derrickson, B. (2007). *Introducción a la microbiología*. Madrid: Medica panamericana.
- Trujillo, A. B. (2012). *MICOLOGÍA MÉDICA BÁSICA*. México, D.F.: McGrawHill.
- Turnbaugh PJ, L. R. (2006). *An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest*. Recuperado el 4 de febrero de 2019, de Nature: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17183312>
- Tyler, K. L. (2004). *Patogénesis Viral*. Recuperado el 3 de marzo de 2019, de [higiene1.higiene.edu.uy/DByV/PATOGENESIS%20VIRAL.pdf](http://www.higiene1.higiene.edu.uy/DByV/PATOGENESIS%20VIRAL.pdf)
- Uribarren, B. T. (2011). *Departamento de Microbiología y Parasitología - Recursos en Micología*. Recuperado el 2 de febrero de 2019, de Universidad Nacional Autónoma de México: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/micologia/generalidades.html>

- Van, E. J. (Enero de 2012). *Virus gigantes*. Recuperado el 11 de Octubre de 2019, de American Scientist Magazine: <http://amscimag.sigmaxi.org/4Lane/ForeignPDF/2011-07VanEtten2.pdf>
- Van, H. M. (2019). *Targeting Carbohydrates and Polyphenols for a Healthy Microbiome and Healthy Weight*. Recuperado el 3 de mayo de 2019, de Current Nutrition Reports: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31161579>
- Van, Nimwegen , F. (2011). *Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy*. Recuperado el 3 de marzo de 2019, de J Allergy Clin Immunol: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21872915>
- Vargas, F. T. (2014). *Morfología bacteriana*. Recuperado el 3 de mayo de 2019, de Rev. Act. Clin. Med: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?pid=S2304-37682014001000002&script=sci_arttext
- Villatoro, V. M. (2015). *Experiencia en trasplante de microbiota fecal en el Hospital Central Militar*. Recuperado el 23 de mayo de 2019, de Rev Sanid Milit Mex: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sanmil/sm-2015/sm155f.pdf>
- Vrieze, A. (12 de Junio de 2012). *Gastroenterology*. Recuperado el 12 de Octubre de 2019, de <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.031>
- Waldram A, H. E. (2009). Top-down systems biology modeling of host metabotype-microbiome associations in obese rodents. *J Proteome Res*, 2.361-2.375.
- Wang, Q. L., Zhang, L. W., Oyston, L. C., Qi, Y. K., Browman, D. L., Cole, T., & Wong, A. (2016). *Sucralosa promotes food intake through NPY and a neuronal fasting response*. Recuperado el 9 de marzo de 2019, de Cell Metabolism: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27411010>
- Wang, S. (2018). Gut microbiota mediates the anti-obesity effect of calorie restriction in mice. *Scientific Reports*, doi:10.1038/s41598-018-31353-1.
- Wilner, D. F. (2010). *Metagenomic detection of phage-encoded platelet-binding factors in the human oral cavity*. Recuperado el 3 de febrero de 2019, de Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20547834>
- Yano, J. Y. (2015). *Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis*. Recuperado el 21 de marzo de 2019, de Cell: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25860609>
- Yason, J. A. (2019). Interactions between a pathogenic Blastocystis subtype and gut microbiota: in vitro and in vivo studies.
- Yadav, (2015), *Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis*. Curr Opin Neurol. 2015;28, 206-219. doi: 10.1097/WCO.0000000000000205.
- Zamudio, V. V.-M.-M.-B.-M.-B.-L.-M. (2017). *Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría*. Recuperado el 9 de Marzo de 2019, de SCIELO: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-23912017000100049
- Zou, S. C.-H. (2016). *Research on the human virome: where are we and what is next*. Recuperado el 28 de Febrero de 2019, de NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4919837/>

ANEXOS

ANEXO 1. MICROBIOTA Y MICROBIOMA COMO BIOMARCADORES

La definición de biomarcadores que permitan distinguir entre los microbiomas sanos de los que no lo son, a partir de la composición y propiedades funcionales del microbioma supone un gran reto tanto por el alto grado de diversidad interpersonal como por la complejidad en su estudio. Parece probable que los biomarcadores basados en cambios en la composición de la microbiota varíen de una persona a otra lo que hará difícil que un solo biomarcador de composición sea suficiente teniendo que identificar varios biomarcadores responsables de una misma función. A partir del estudio del microbioma parece probable que puedan identificarse, a priori, dos tipos de biomarcadores. Por un lado, los “Biomarcadores de composición” basados en la presencia o ausencia de especies bacterianas concretas y, por otro, “Biomarcadores de funcionalidad” basados en la presencia de metabolitos derivados de la actividad bacteriana con implicación en los estados de salud y enfermedad.

BIOMARCADOR POTENCIAL	TIPO	EVIDENCIA	SIGNIFICADO POTENCIAL
<i>Streptococcus dentisani</i>	Biomarcador de composición	Presente, en alta frecuencia, en la placa dental de personas sanas sin caries	Biomarcador de buena salud bucodental
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Biomarcador de composición	Mayor presencia en los tejidos de cáncer colorrectal frente a tejidos sanos	Biomarcador de cáncer de colon
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Biomarcador de composición	Niveles reducidos en las heces y los tejidos intestinales de pacientes con Enfermedad de Crohn durante la enfermedad activa	Biomarcador de remisión en Enfermedad de Crohn y buena salud de la mucosa intestinal
Óxido nítrico	Biomarcador de funcionalidad	Metabolito producido por algunas bacterias de la cavidad oral con efecto vasodilatador	Biomarcador metabólico de riesgo de hipertensión arterial
Succinato	Biomarcador de funcionalidad	Metabolito producido por algunas bacterias de la flora intestinal cuyos niveles circulantes se encuentran incrementados en pacientes obesos. Podría explicar el origen de las alteraciones metabólicas propias de la obesidad al facilitar la inflamación crónica	Biomarcador metabólico de control glucémico y lipídico en la obesidad

(Obtenido de ROCHE, 2018)

ANEXO 2. MICROBIOTA Y SU IMPORTANCIA EN LOS ESTUDIOS CLINICOS

El diagnóstico microbiológico clásico se fundamenta en la observación microscópica, el cultivo, el aislamiento, y la identificación de los microorganismos patógenos presentes en una muestra obtenida de un foco infeccioso o que contiene microorganismos precedentes. Esta práctica comprende la búsqueda del agente infeccioso fuera del organismo, su caracterización en base a su morfología y actividad bioquímica, y la determinación de su sensibilidad a los microbianos.

Un cuadro clínico puede ser vírico y/o bacteriano.

El diagnóstico de bacterias puede ser directo o indirecto, el diagnóstico directo tiene una serie de dificultades que son

- I. Existencia de la microbiota normal saprofita que dificulta el diagnóstico de los patógenos.
- II. Bacterias que son patógenos oportunistas.
- III. Contaminación de las muestras clínicas.

El diagnóstico indirecto, trata de poner en manifiesto una reacción del sistema inmunológico ante bacterias mediante la búsqueda del anticuerpo o reacción del SI. (Granados, 1997)

Procedimiento que seguir con las muestras clínicas:

A la hora de obtener muestras para bacteriología hay que tener en cuenta una serie de aspectos fundamentales:

- La muestra debe ser representativa del proceso que se va a estudiar.
- La cantidad recogida debe ser suficiente para asegurar un examen completo y adecuado.
- Si es posible, debe obtenerse la muestra antes de iniciar el tratamiento. Si esto no fuera posible debe informarse al laboratorio sobre los antibióticos que está recibiendo el paciente.
- La muestra debe ser tomada del lugar en el que sea más probable hallar los microorganismos sospechosos.
- Asegurar la mínima contaminación externa.
- Recoger la muestra en el estadio de la enfermedad más adecuado.
- Tomar muestra en cantidad suficiente.

- Emplear recipientes estériles.

Las muestras utilizadas en el análisis microbiológico se pueden clasificar en tres tipos:

- I. Muestras de zonas que albergan flora normal. Piel, boca, tracto respiratorio, genitales externos, exudados vaginales, uretrales etc. Una muestra de estas zonas tendrá flora normal, lo que debe tenerse presente al valorar los resultados de los exámenes microbiológicos.
- II. Muestras de zonas normalmente estériles pero cuya secreción o exudación implica el paso a través de una segunda zona que contiene flora normal. A este grupo pertenece la orina, secreciones de vías respiratorias inferiores, etc. Se realiza una toma de muestra lo más aséptica posible que minimice la contaminación por la flora normal.
- III. Muestras de zonas normalmente estériles que no son secreciones o exudados. Sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), etc.

Un medio de transporte habitual es el conocido como medio de Stuart: agar semisólido amortiguado que contiene tioglicolato de sodio como agente reductor.

Identificación presuntiva por la morfología de las colonias:

Gracias al cultivo microbiológico se obtiene información adicional que es muy valiosa para aislar e identificar a los microorganismos. Los medios de cultivo sólidos pueden clasificarse en:

- Medios no selectivos (agar sangre y agar chocolate): posibilitan el crecimiento de muchas especies diferentes de bacterias, pero no permiten el aislamiento de una sola especie bacteriana a partir de muestras propensas a la contaminación con un gran número de microorganismos comensales.
- Medios selectivos: ayudan en el aislamiento de especies de importancia médica en presencia de especies comensales, mediante la adición de sustancias inhibitoras, sistemas indicadores y tampones que ayudan detección diferencial (agar MacConkey, agar CLED, agar XLD, agar VCAT o VCN). Se utilizan para sembrar diferentes tipos de muestras contaminadas (intraabdominales, heces, orina o exudados genitourinarios).

Es posible hacer una identificación preliminar de muchas bacterias importantes en la clínica, basándose en unas pocas y sencillas características macroscópicas de las células apreciables en su disposición en forma de colonias sobre los medios de cultivos en que crecen y se aíslan. La interpretación de los cultivos primarios, después de 24-48 h de incubación, requiere una evaluación de las colonias con una sistemática bien estructurada.

Características macroscópicas de las colonias:

Después de un examen visual del desarrollo en la superficie de las placas de agar, se deben apreciar las principales características de las colonias: tamaño (en general, las bacterias Gram (+) producen colonias algo más pequeñas que las Gram (-) forma, grado de elevación, borde, color, superficie, densidad, consistencia y olor.

Reacciones en el medio de agar usadas para la identificación de bacterias:

1. Tipo de hemólisis en el medio de agar sangre. La hemólisis es una reacción observada en el medio circundante o subyacente a la colonia; sirve de ayuda para la identificación presuntiva, particularmente, de los estreptococos, y debe valorarse frontalmente y por transiluminación.
 - a-hemólisis: eliminación parcial de la sangre en torno a la colonia, originando una decoloración verduzca en el medio (ej.: *S. pneumoniae*, estreptococos del grupo viridans).
 - b-hemólisis: eliminación completa de la sangre circundante o subyacente a las colonias por lisis completa de los hematíes (ej.: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*).
2. Producción de pigmentos en medio de agar: es una de las características inherentes de cada microorganismo específico y pueden estar confinados a la propia colonia o colorear el medio: verde, a veces, con brillo metálico (*P. aeruginosa*), rojo-rosado (*Serratia marcescens*), azul (*Kluyvera spp.*), púrpura (*Chromobacterium violaceum*) o marrón negruzco (*Prevotella melaninogenica*).
3. Cambios en medios diferenciales: en los medios de cultivo diferenciales se incluyen diversos colorantes, indicadores de pH y otros componentes metabólicos, que actúan como indicadores de las actividades enzimáticas y ayudan a identificar a las bacterias aisladas, muy útiles en determinados tipos de muestras, como los coprocultivos y urocultivos.

4. Crecimiento en medios líquidos: hay claves importantes para la identificación de los microorganismos que pueden ser detectadas observando el crecimiento en los medios líquidos, especialmente, en el caldo de tioglicolato o en otros como el Brain-Heart-Infusion (BHI).

Lo anterior permite: Incrementar la calidad de los cuidados del paciente a través de la comunicación rápida de los resultados, aumentando el coste-efectividad de las pruebas microbiológicas (diferenciación de patógenos potenciales de la flora normal).

En la siguiente tabla se enlistan los principales microorganismos aislados en diferentes muestras biológicas.

Heridas

Staphylococcus aureus
Streptococcus pyogenes
Pseudomonas

Exudado conjuntival

Streptococcus pneumoniae
Neisseria gonorrhoeae

Exudado uretral y vaginal

Neisseria gonorrhoeae
Candida albicans
Gardnerella vaginalis
Trichomonas

Exudado faringeo

Streptococcus pyogenes
Staphylococcus aureus
Neisseria meningitidis

Espuito

Hongos
Mycobacterium tuberculosis
Mycoplasmas

Coprocultivo

Salmonella
Shigella
Yersinia
Escherichia coli

Urocultivo

Proteus mirabilis
Pseudomonas
Serratia

Principales microorganismos aislados en muestras biológicas (López, 2001).

ANEXO 3. EJEMPLO DE FORMATO PARA SELECCIONAR UN DONADOR DE HECES FECALES.



The American British Cowdray Medical Center, IAP
Sur 136 Núm. 116, Col. Las Américas, CP 01120,
Delegación Álvaro Obregón, Ciudad de México.
Tel. 5230-8000

Historia clínica propuesta para la selección de donadores (TMF)

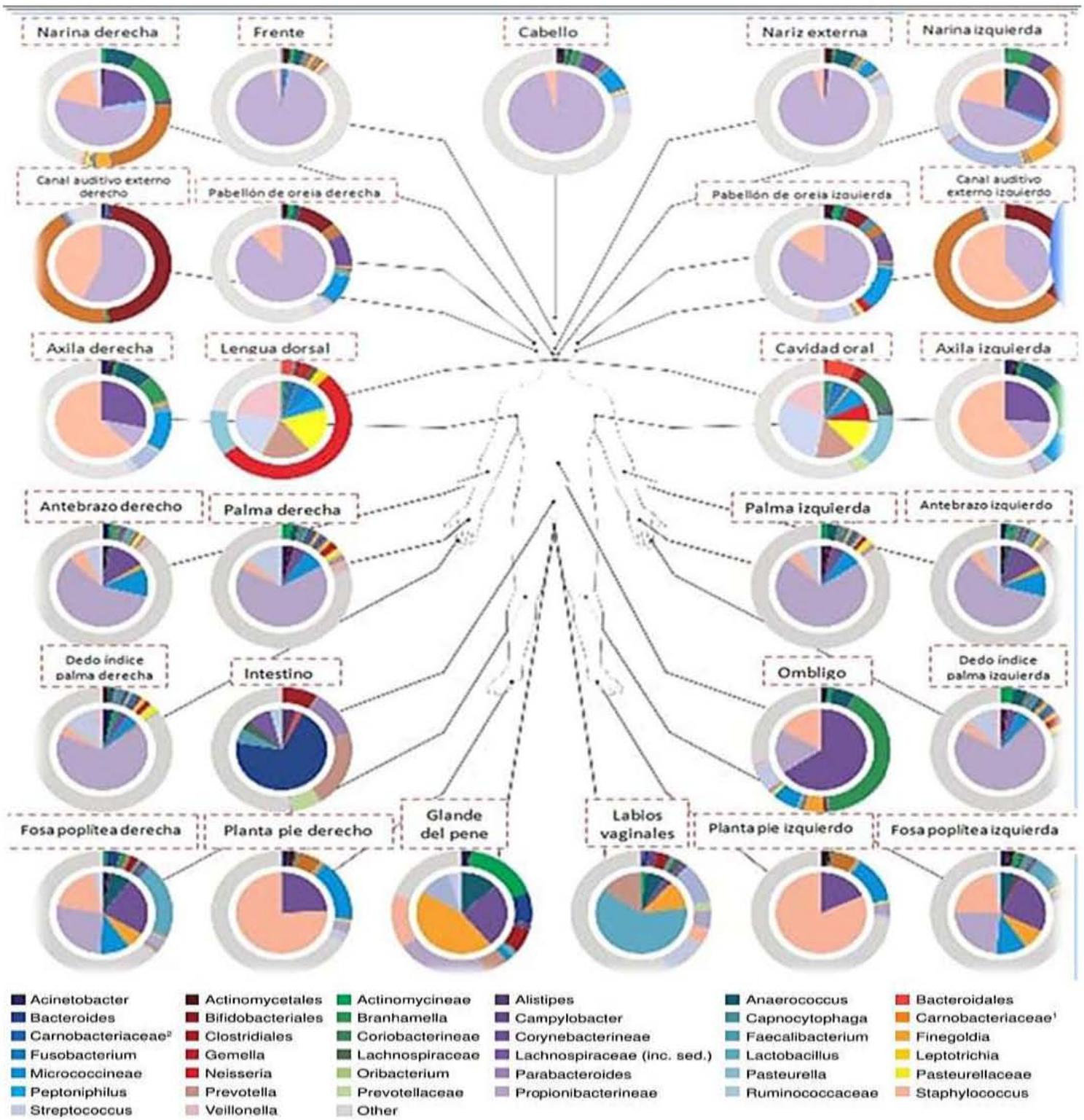
Tipo de donador: Familiar () No familiar () Parentesco:

1. ¿Usted o su pareja tienen o han tenido prácticas sexuales de riesgo?*
2. ¿Usted o su pareja padecen o han padecido infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-SIDA 1), hepatitis 2 tipo B o tipo C?
3. ¿Usted o su pareja han tenido pruebas de laboratorio positivas para el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-SIDA 1), hepatitis 2 tipo B o tipo C?
4. ¿Usted o su pareja son o han sido usuarios de drogas?
5. ¿Es usted diabético y requiere de la administración de insulina para su tratamiento?
6. ¿Padece o ha padecido enfermedades del hígado?
7. ¿Padece o ha padecido enfermedades del sistema nervioso central?
8. ¿Padece o ha padecido de enfermedad inflamatoria intestinal?
9. ¿Ha presentado alguna vez sangre en las heces fecales (sangre fresca, coágulos o heces negras)?
10. ¿Ha padecido o le han diagnosticado esclerosis múltiple o enfermedades del tejido conectivo?
11. ¿Padece alguna enfermedad como asma, dermatitis alérgica, o algún otro tipo de alergia?
12. ¿Le han diagnosticado algún tipo de cáncer? ¿Cuál? ¿Qué tratamiento toma?
13. ¿Padece o ha padecido de síndrome de intestino irritable, estreñimiento crónico o diarrea crónica (> 2 semanas)?
14. ¿Le han diagnosticado pólipos intestinales o diverticulosis?
15. ¿Padece o ha padecido de síndrome de fatiga crónica o fibromialgias?
16. ¿Padece o ha padecido alguna enfermedad autoinmune?
17. ¿Le han practicado tatuajes, acupuntura, perforaciones en piel o mucosas o piloelectrólisis en los últimos 12 meses?
18. ¿Ha padecido o padece de alguna enfermedad por la ingesta de carne animal?
19. ¿Ha tenido cirugía mayor gastrointestinal (derivación gástrica, colostomía) en los últimos seis meses?
20. ¿Ha recibido tratamiento con antibióticos o probióticos en los últimos tres meses?
21. ¿Ha tenido gripe, resfriado común, infección o fiebre mayor a 38 °C en las últimas dos semanas?
22. ¿Ha viajado a zonas rurales o países de América Latina o en desarrollo? ¿Presentó un cuadro diarreico?
23. ¿Actualmente está tomando medicamentos? ¿Cuáles?

* Múltiples parejas, desconocidos, prostitutas, homosexuales, bisexuales.

(Obtenido de Núñez, 2017)

ANEXO 4 DISTRIBUCIÓN DE LA MICROBIOTA HUMANA SEGÚN DISTINTAS REGIONES DEL CUERPO



(Modificada de Carrera, 2018)