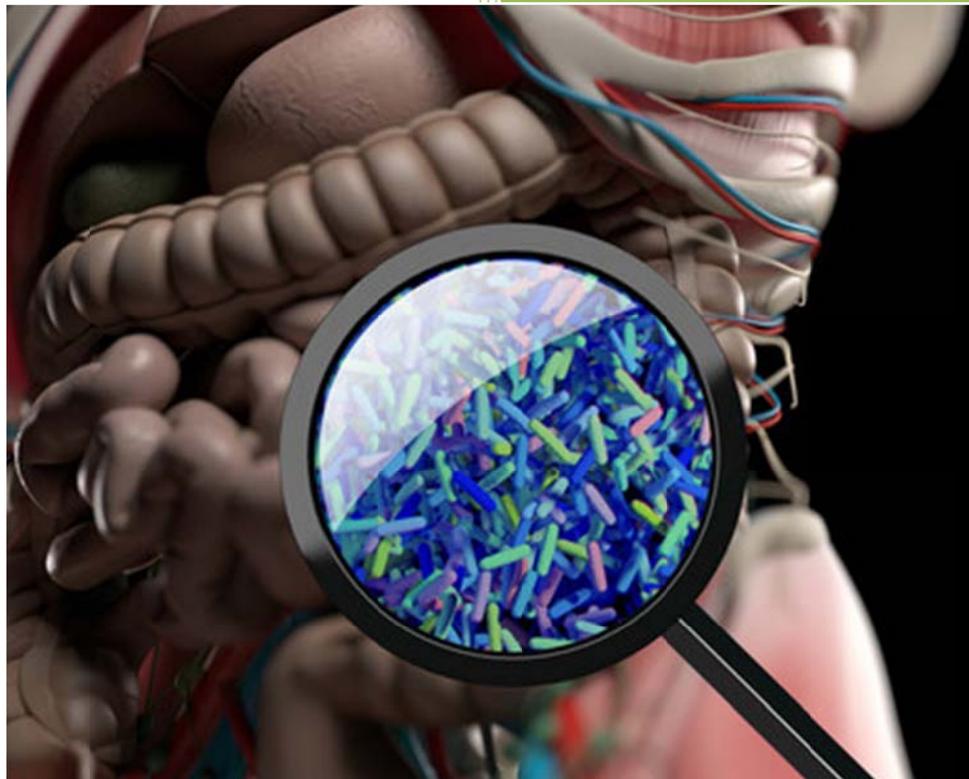


2018

**MICROBIOTA INTESTINAL Y SU INFLUENCIA EN
EL DESARROLLO DE ENFERMEDADES**



Leticia Martín Blas

INDICE

Resumen	2
Abstract.....	2
Keywords.....	2
1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. OBJETIVOS.....	3
3. MATERIALES Y MÉTODOS	3
4. COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN HUMANOS	4
5. ESTABLECIMIENTO Y EVOLUCIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL.....	5
6. FUNCIONES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL	6
7. MICROBIOTA INTESTINAL Y ENFERMEDAD.....	8
Enfermedades sistémicas.....	8
Trastornos relacionados con el tracto gastrointestinal	11
Trastornos relacionados con el SNC.....	13
Enfermedades atópicas y asma	13
Perspectivas de futuro	13
8. CONCLUSIONES	14
BIBLIOGRAFIA.....	15

MICROBIOTA INTESTINAL Y SU INFLUENCIA EN EL DESARROLLO DE ENFERMEDADES

Resumen: Durante las últimas décadas, se han realizado numerosos estudios en los que se ha analizado el papel de la microbiota intestinal, definiendo su composición y tratando de identificar la relación existente con la salud humana. En este sentido, existen evidencias que asocian la disbiosis intestinal con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades como la diabetes, obesidad, enfermedad inflamatoria intestinal e infecciones intestinales, así como enfermedades que afectan al sistema nervioso central.

Estas investigaciones han permitido definir la composición de la microbiota primaria de un individuo sano, lo que puede considerarse como el elemento de partida para definir unos biomarcadores que permitan identificar los estadios iniciales de enfermedad.

Se han instaurado nuevos tratamientos basados en la modificación de la microbiota intestinal, por ejemplo, el trasplante fecal. Un procedimiento prometedor en la búsqueda de nuevas soluciones para el tratamiento de ciertas enfermedades es el de modificar la microbiota intestinal para restaurar su composición. El objetivo final de estas intervenciones es la prevención y el tratamiento.

Abstract: For the last decades, a vast amount of studies have been analysing the role of the gut microbiota, defining its composition and trying to identify the connection with human health. There is a great deal of evidence that associates the intestinal disbiosis with the risk of developing many diseases such as diabetes, obesity, inflammatory bowel disease and gut infections, as well as diseases affecting the central nervous system.

These researches have defined the normal gut microbiota composition. This could be considered the milestone or the reference point that will help identify some bioindicators which could provide early disease warnings.

New treatments have been implemented based on gut microbiota modifications, for instance fecal transplants. Targeting microbiota, in order to restore its composition is considered a promising procedure to develop new solutions for the treatment of some disorders, with the aim of prevention and therapy.

Keywords: Normal gut microbiota, disease, disbiosis, obesity, diabetes, health, metabolic disorders.

1. INTRODUCCIÓN

*Hipócrates, en el año 400 A.C., afirmó que “la muerte se asienta en los intestinos”.*¹

Aunque parezca difícil de creer, la mayor superficie del cuerpo en contacto con agentes exógenos como virus, bacterias y alérgenos es el tracto gastrointestinal². En un adulto la mucosa gastrointestinal alcanza una superficie de 300 a 400 m² y está dotada de estructuras y funciones específicamente adaptadas al reconocimiento de las sustancias que transitan por el tubo digestivo. Como resultado de la actividad del tracto gastrointestinal, el individuo obtiene, por un lado, nutrición, por la digestión y absorción de nutrientes; y por otro, defensa, por reconocimiento de elementos foráneos y desarrollo de sistemas de prevención y rechazo de posibles agresiones desde el mundo exterior³. Estas funciones dependen tanto de las estructuras propias del tubo digestivo (barrera mucosa, glándulas secretoras, sistema inmune de las mucosas) como de la presencia y actividad de las comunidades microbianas que colonizan el intestino⁴. El deficiente conocimiento que se tenía hasta hace unos años del papel que estos microorganismos pueden tener en la salud humana llevó a implementar tratamientos sin un soporte científico bien fundamentado⁵.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal del presente trabajo ha sido realizar una revisión bibliográfica con el fin de profundizar en el conocimiento de la microbiota intestinal (MI), analizar su influencia en la salud de las personas y en el desarrollo y evolución de ciertas patologías.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en bases de datos disponibles en la biblioteca digital de la ULL, con los términos: microbiota, salud-enfermedad, probióticos, prebióticos, gastrointestinal health. Se recopiló y seleccionó información científica, docente y monografías. La información se clasificó en: documentos pedagógicos, estudios científicos y memorias universitarias. Se analizó y sintetizó la misma y se extrajeron conclusiones.

4. COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN HUMANOS

Se define la MI como el conjunto de microorganismos que habitan en el intestino, incluyendo bacterias, arqueas, virus y algunas eucariotas unicelulares, representando una comunidad microbiana increíblemente compleja, diversa y vasta⁶.

El tracto digestivo puede albergar 10^{23} - 10^{24} células bacterianas⁷ pertenecientes a entre 1000/1500 especies, pudiendo encontrarse en un solo individuo alrededor de 160 especies diferentes⁸. De hecho, el número de células microbianas es más de 10 veces el número de células somáticas del cuerpo humano, y suponen una biomasa de ~ 1,5 kg en nuestro organismo⁹. El intestino grueso es la porción del tracto intestinal que alberga un mayor número de microorganismos (**Figura 1**).

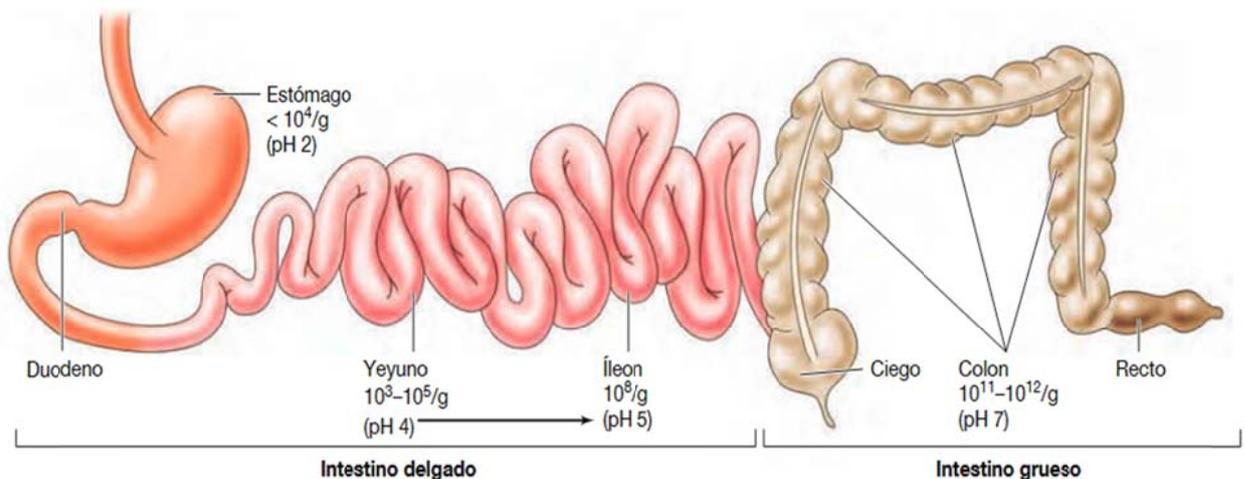


Figura 1. Cantidad de bacterias en el tracto gastrointestinal del ser humano. Las cuantías de cada sección individual son estimaciones del contenido en bacterias por gramo de contenido intestinal en individuos sanos.¹⁰

La MI es diversa, única para cada persona y variable entre individuos. Las bacterias son el grupo dominante que, en su mayoría, pertenecen a los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. En menor medida se detectan los filos *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia* y otros grupos minoritarios como *Fusobacteria*, *Cyanobacteria* y *Spirochaetes* (**Figura 2**).

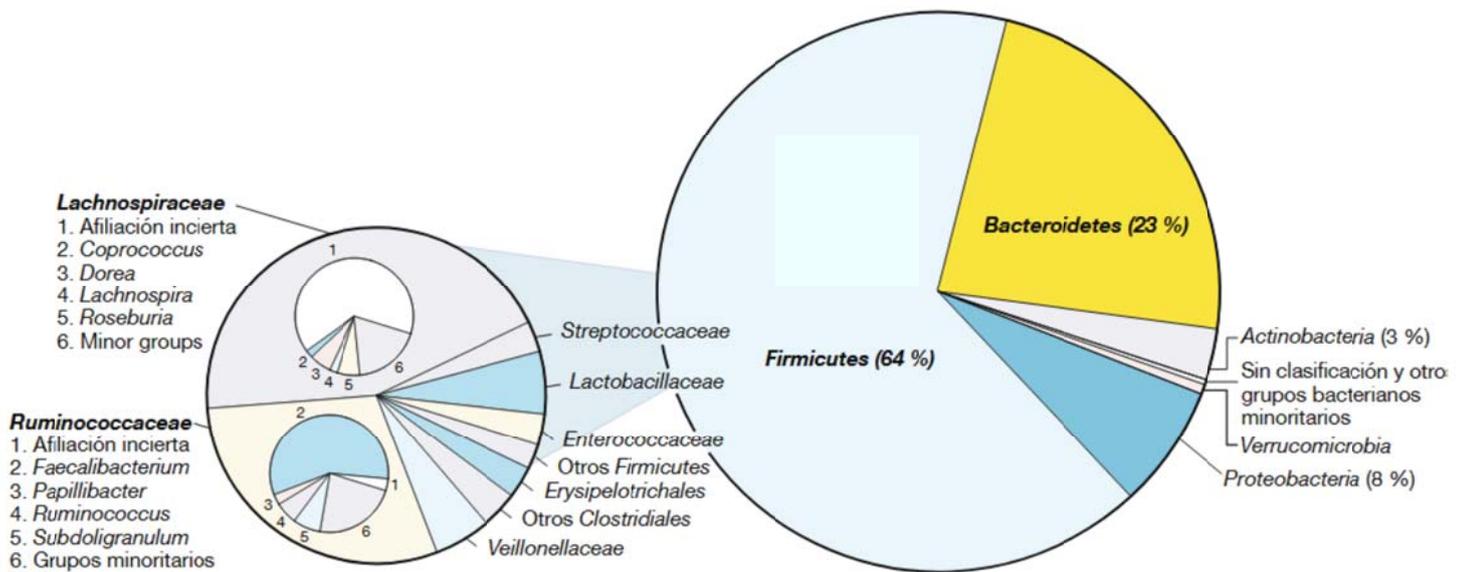


Figura 2. Composición microbiana del colon humano inferida de las secuencias del gen 16S rRNA. Los resultados son análisis de un conjunto de 17242 secuencias, obtenidas principalmente del colon discal (muestras fecales) de varios individuos. Los datos proporcionan información relacionada, principalmente, con la diversidad, no con las cuantías relativas. Los estudios de patrones de abundancia han mostrado que la relación Firmicutes - Bacteroidetes es muy variable entre individuos diferentes.¹⁰

5. ESTABLECIMIENTO Y EVOLUCIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

Tradicionalmente se consideraba que el feto permanecía esencialmente estéril hasta la ruptura del saco amniótico. No obstante, varios estudios han corroborado la presencia de bacterias en la placenta de un embarazo normal¹¹. El perfil de la microbiota placentaria es parecido a la microbiota oral, sugiriendo que las bacterias orales de la madre podrían colonizar de alguna forma el feto¹². Posteriormente, la microbiota oral, intestinal, vaginal y del tracto urinario materno contribuye al establecimiento de la microbiota neonatal. Con el paso a través del canal de parto, los recién nacidos son inoculados al nacer (transmisión vertical) y en conjunción con exposiciones posteriores (transmisión horizontal) se establecerá la composición de su microbiota inicial, que evolucionará en el tiempo, siendo entre los 2 y 3 años similar a la microbiota adulta¹³.

Se han identificado una serie de factores que interaccionan en el establecimiento y desarrollo de la microbiota, como son la forma de parto, el uso de antibióticos y tipo de alimentación del bebé y factores como la dieta y el estilo de vida (**Figura 3**).

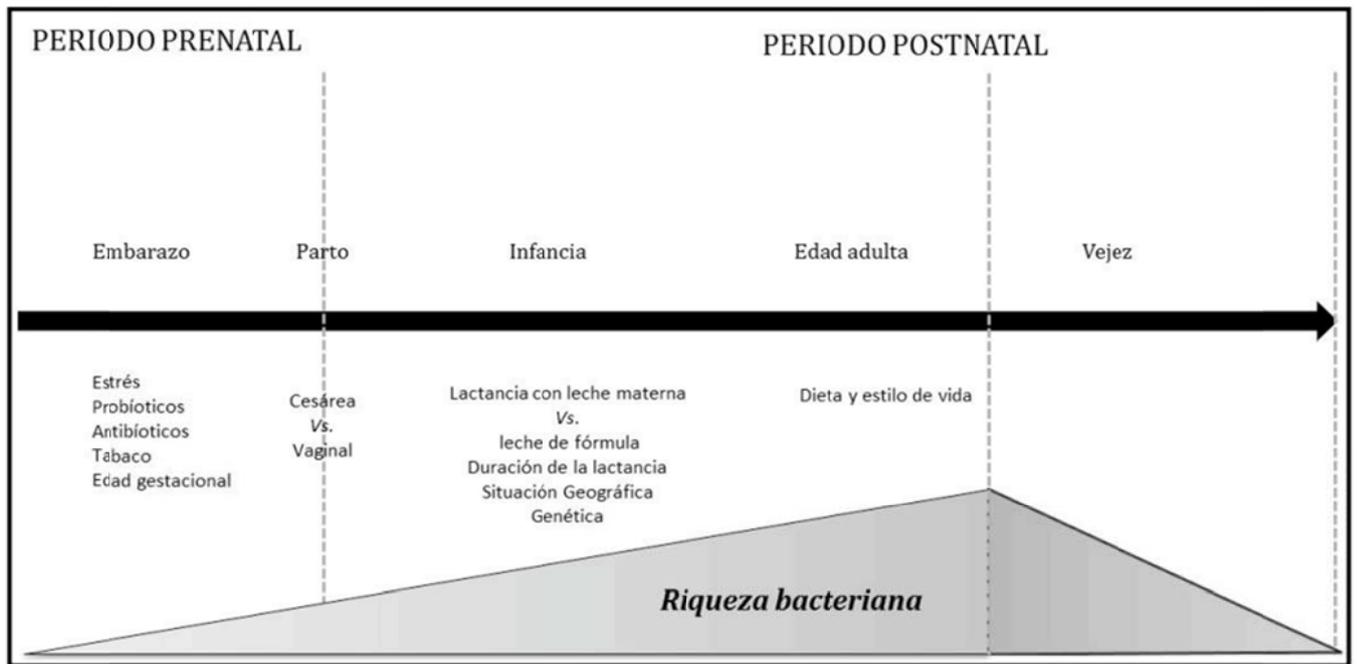


Figura 3. Factores que influyen en el desarrollo de la MI y su evolución con la edad. La MI de individuos de edad avanzada se caracteriza por una reducción paulatina en su diversidad.⁶

6. FUNCIONES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

La evolución tecnológica en los últimos años ha permitido el desarrollo de técnicas moleculares, que han contribuido a entender mejor el papel de la MI en nuestra fisiología y salud. Estudios comparativos basados en estas técnicas, junto con otros realizados con colonización intestinal controlada en modelos animales, han permitido identificar tres funciones primarias de la MI (**Tabla 1**).

Tabla 1. Funciones primarias de la MI.

Funciones	Observaciones
Nutricional y metabólica	<ul style="list-style-type: none"> • Recuperación de energía en forma de ácidos grasos de cadena corta (AGCC).¹⁴ <ul style="list-style-type: none"> ○ Las bacterias de la MI producen enzimas que transforman los polisacáridos complejos de la dieta en: <ol style="list-style-type: none"> 1. Monosacáridos 2. AGCC: principalmente ácido acético, propiónico y butírico¹⁴. ○ Los AGCC pueden ser transportados al hígado para ser usados en la síntesis lipídica, por lo que se considera que las calorías derivadas de esta digestión bacteriana constituyen alrededor del 10 % de toda la energía que se absorbe. La cantidad de AGCC en el colon y en la sangre es importante para la inmunorregulación del huésped¹⁴. • Producción de vitaminas: las bacterias del intestino desempeñan una función muy importante, ya que participan en la síntesis de micronutrientes como la vitamina K, la vitamina B 12, y el ácido fólico¹⁴. • Absorción de electrolitos y minerales: la MI favorece la absorción de Ca y Fe en el colon¹⁴. • La MI participa en la depuración de toxinas provenientes de la dieta¹⁴.
Protección	<ul style="list-style-type: none"> • La MI promueve la integridad de la barrera epitelial, previniendo la invasión de agentes infecciosos o el sobrecrecimiento de especies residentes con potencial patógeno¹⁵. • Los polifenoles, que por lo general permanecen inactivos en la dieta son biotransformados en compuestos activos por la MI, entre otros factores. La especificidad estructural de polifenol y la riqueza individual de microbiota determina el nivel de biotransformación que ocurre en el intestino. Los productos finales activos son absorbidos por la vena porta y viajan a otros tejidos y órganos, en los que ejercen su acción antimicrobiana y otras acciones metabólicas.¹⁶
Modulación del sistema inmune	<p>La MI contribuye a la inmunomodulación intestinal en conjunto con el sistema inmunológico innato y adaptativo. Los componentes y las células típicas del sistema inmune que participan en el proceso de inmunomodulación incluyen los tejidos linfáticos asociados del intestino, linfocitos T efectores y reguladores, linfocitos B activados (en su forma de célula plasmática) productores de IgA, células linfáticas innatas del grupo 3, macrófagos y células dendríticas residentes en la lámina propia¹⁶.</p>

7. MICROBIOTA INTESTINAL Y ENFERMEDAD

De forma general, las bacterias intestinales comparten con el huésped una relación mutualista que contribuye al desarrollo y bienestar de este, desarrollando funciones metabólicas e inmunológicas que garantizan la homeostasis¹⁷. El sistema distingue entre patógenos o patógenos potenciales y microbios comensales en simbiosis con el huésped¹⁸. Actualmente, las técnicas moleculares no supeditadas a procesos previos de cultivo bacteriano, permiten definir el estado normal de la MI como “eubiosis” o “normobiosis”, mientras que la disbiosis es la alteración de la microbiota que conduce a la enfermedad¹⁹.

Considerando que ~ el 70% de las cepas bacterianas presentes en un adulto se mantiene inalteradas en el tiempo²⁰, se han realizado esfuerzos con el fin de determinar una **microbiota primaria** que reflejaría un estado de salud “normal”²¹. La caracterización de esta microbiota “normal” es una herramienta muy útil, ya que las variaciones sobre la misma podrían ser utilizadas como **biomarcadores** para identificar una alteración en la salud del individuo, señalando su papel causal en el desarrollo de la enfermedad, o ser el resultado de la misma²². En este sentido, se ha encontrado **relación entre diversas enfermedades y la disbiosis**²³:

Enfermedades sistémicas: Diversas alteraciones metabólicas se han asociado con cambios en la MI, especialmente en el caso de la diabetes tipo 2²⁴ y la obesidad.

En lo referente a la **obesidad**, el análisis de la MI de ratones obesos muestra que las concentraciones colónicas de *Firmicutes* aumentan más de 50% mientras que las de *Bacteroidetes* disminuyen correlativamente, en comparación con los ratones normopeso⁷. El proceso de extracción y absorción de energía a partir de los alimentos es más eficiente en el animal obeso²⁵. Cabe destacar que los ratones axénicos normopeso que son convencionalizados con la MI de ratones obesos almacenan más grasa corporal y ganan más peso que aquellos animales convencionalizados con la MI de ratones normopeso. Estas observaciones indican que la mayor capacidad de extracción de energía y de almacenamiento de grasa es una característica transmisible en la cual participa la microbiota **(Figura 4)**.

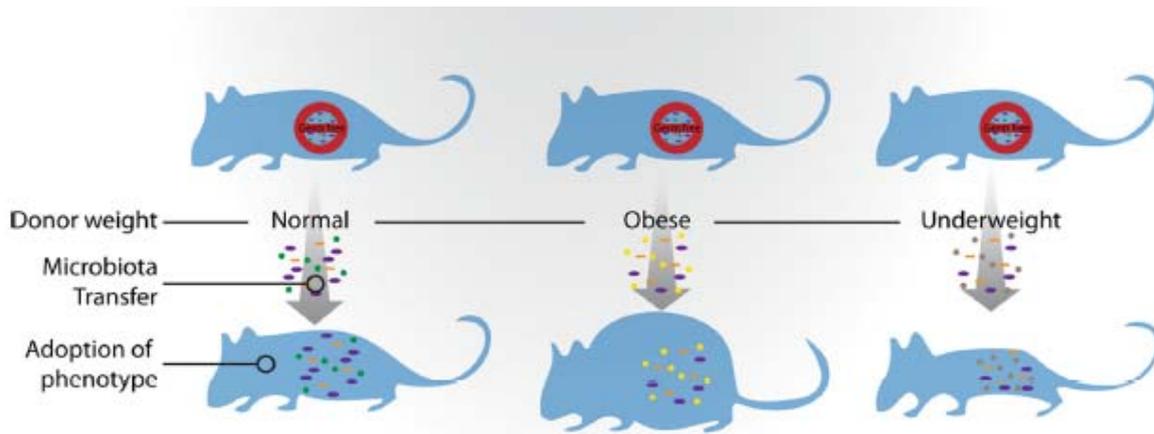


Figura 4. La microbiota intestinal y el metabolismo del huésped²⁶.

La MI del ser humano obeso se comporta de la misma forma que la del ratón obeso: el porcentaje de *Firmicutes* es mayor y el de *Bacteroidetes* menor, en comparación con los sujetos normopeso. El seguimiento de la MI de voluntarios obesos quienes recibieron una dieta hipocalórica durante un año muestra que a medida que los sujetos pierden peso, la proporción de *Firmicutes* disminuye mientras que aumenta la de *Bacteroidetes*²⁷.

Por su parte la **diabetes** es un desorden donde se observan elevados niveles de glucosa en la sangre, principalmente debido a la resistencia a la insulina y/o a la secreción inadecuada de esta. Funciones propias de la microbiota como la producción de butirato y ácidos biliares secundarios, parecen ser claves para mejorar la sensibilidad a insulina²⁸. De hecho, pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) se caracterizan por presentar una disbiosis microbiana intestinal, y una menor abundancia de bacterias productoras de butirato²⁹. Más aún, individuos obesos, los cuales presentan una menor riqueza en su microbiota fecal, han sido relacionados con un mayor grado de inflamación y una menor sensibilidad a la insulina³⁰. De esta manera, el perfil alterado en la microbiota de individuos obesos podría modular la permeabilidad intestinal e incrementar la secreción de endotoxinas, llevando a una inflamación crónica y posterior desarrollo de DM2³¹ (**Figura 5**).

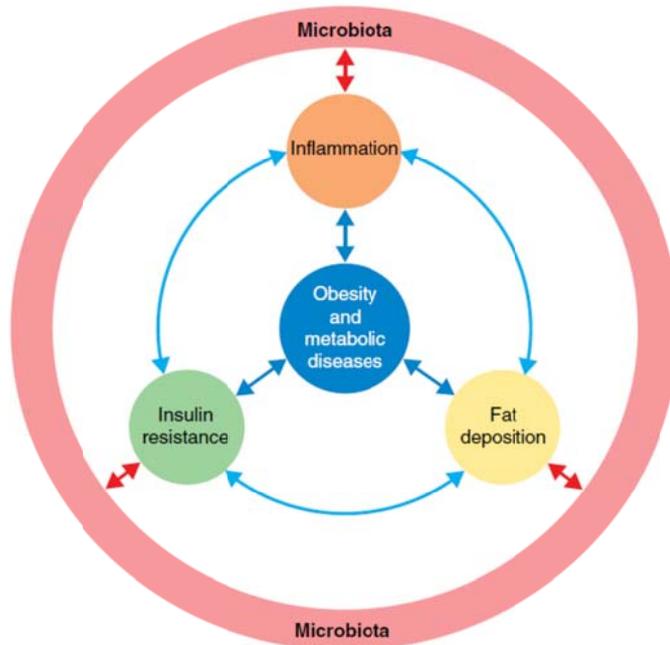


Figura 5. Interferencia entre la MI y el huésped (mamíferos) en la inflamación y el metabolismo. La MI puede contribuir a la resistencia de la insulina del huésped, la inflamación de bajo grado y la deposición de grasa a través de un rango de interacciones moleculares con el huésped y, por lo tanto puede participar indirectamente en la aparición de la obesidad y enfermedades metabólicas.³²

Otras enfermedades sistémicas, tales como la **enfermedad renal crónica (ERC)** y enfermedades hepáticas como el **hígado graso no alcohólico**, la **esteanohepatitis no alcohólica y alcohólica**, la **cirrosis y complicaciones**, también se han relacionado con alteraciones en la MI, cuyo papel en la patogénesis de enfermedades hepáticas crónicas se muestra en la **Figura 6**.

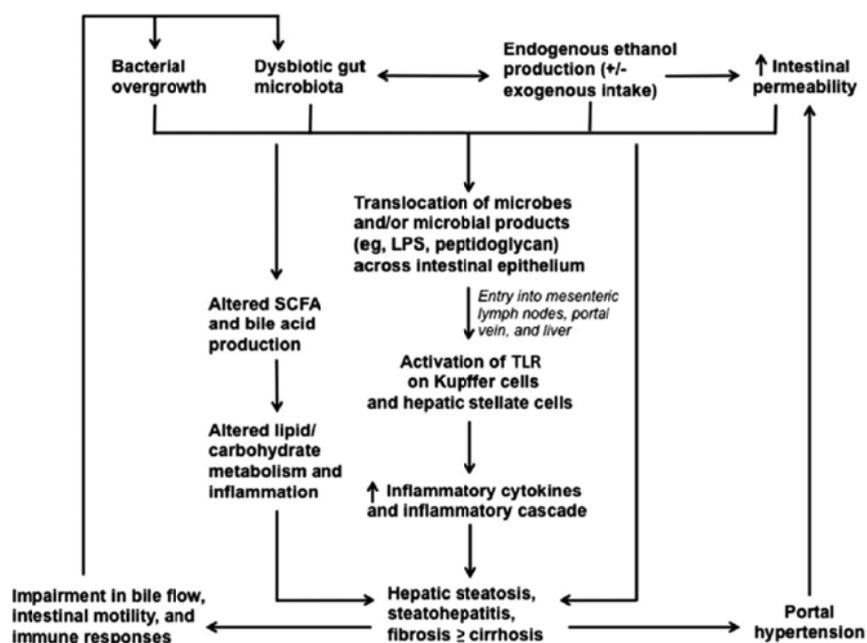
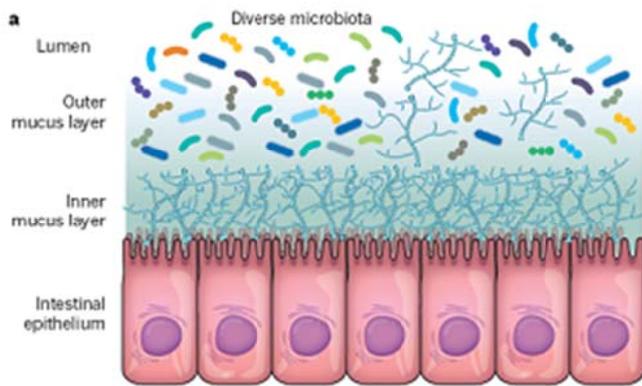


Figura 6. Papel de la MI en la patogénesis de las enfermedades hepáticas crónicas.³³

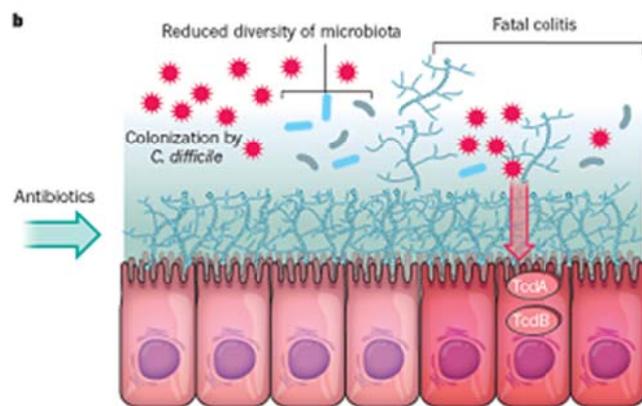
En la **enfermedad renal crónica** (ERC) y desde los estadios precoces se producen alteraciones de la MI de forma cuantitativa y cualitativa en su composición y actividades metabólicas. Esta alteración contribuye a la inflamación sistémica y a la acumulación de toxinas urémicas absorbidas en el intestino y que se eliminan por el riñón, lo que puede jugar un papel central en la fisiopatología de la arterosclerosis, así como en otras complicaciones asociadas a la ERC³⁴.

Trastornos relacionados con el tracto gastrointestinal: la enfermedad inflamatoria intestinal y sus formas prevalentes, como la enfermedad de Crohn (CD) y la colitis ulcerosa (UC), se caracterizan por una inflamación intestinal recurrente. En ambas patologías se han descrito cambios significativos en la composición de la MI, aunque con diferencias entre ambos trastornos³⁵. A un mayor nivel de inflamación intestinal, se observa una reducción en la riqueza de la microbiota, con una disminución de *Firmicutes*, particularmente de los grupos *Clostridium* clústeres IV y XIVa relacionados con la producción de butirato³⁶. Además, también se habrían relacionado con el síndrome del intestino irritable (IBS), la enfermedad celíaca y el cáncer colorrectal, aunque todavía no se han identificado patrones consistentes en las alteraciones de la microbiota asociadas a estas enfermedades³⁷. En la actualidad, no se puede concluir si la disbiosis de la MI es una causa directa de estos trastornos o, por el contrario, es una consecuencia de un ecosistema alterado en el tracto gastrointestinal debida a estas enfermedades.

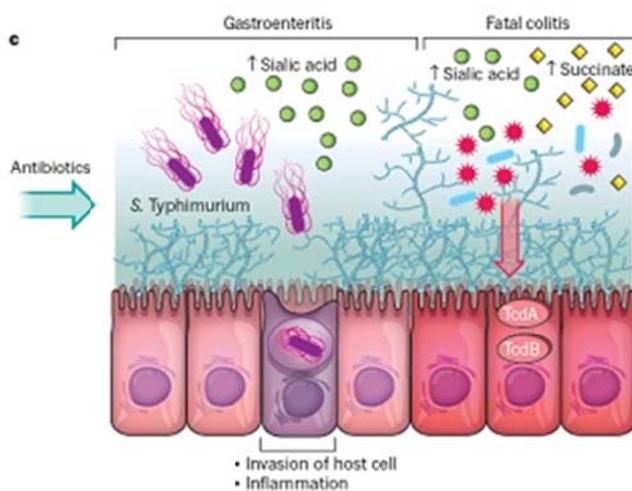
Por otra parte, la relación entre una MI alterada debido a tratamientos antibióticos y la infección intestinal recurrente por *Clostridium difficile* está bien documentada, facilitando también las infecciones producidas por otros patógenos como *Salmonella* Typhimurium y cepas enterohemorrágicas de *Escherichiacoli* (**Figura 7**).



a, Una microbiota diversa y no perturbada confiere resistencia a la colonización por patógenos entéricos en el epitelio intestinal.



b. El tratamiento con antibióticos disminuye la diversidad de la microbiota y conduce a la expansión de la población de *C. difficile*. Las toxinas que se liberan de *C. difficile* (TcdA y TcdB) dañan las células del epitelio, lo que provoca inflamación (colitis) y muerte celular.



c, El tratamiento con antibióticos también conduce a un aumento en los niveles de ácido siálico libre (del huésped) y succinato (de la microbiota) en el lumen del intestino. El ácido siálico elevado promueve la expansión de la población de *S. typhimurium*, que puede provocar inflamación (gastroenteritis) si la bacteria invade las células del epitelio intestinal. Los niveles elevados de ácido siálico y succinato promueven aún más la expansión de la población de *C. difficile* y el desarrollo de colitis y muerte celular

Figura 7. Impacto de los antibióticos en la MI y en la expansión de patógenos entéricos³⁸.

Trastornos relacionados con el SNC: las investigaciones más recientes han encontrado asociaciones entre diversas patologías, como la ansiedad, el comportamiento de tipo depresivo³⁹, trastornos del espectro autista⁴⁰, la esquizofrenia y los desórdenes bipolares⁴¹ con alteraciones de la MI, que pueden en parte explicarse debido a la participación del "eje-cerebro-intestinal"⁴². En cuanto a las **enfermedades desmielinizantes**, se está estudiando la relación de la MI con la neuromielitis óptica y, fundamentalmente, con la encefalomielitis autoinmune experimental (EAE), que es el modelo animal para enfermedades desmielinizantes, como la esclerosis múltiple (EM). Los pacientes con neuromielitis óptica acuaporina positiva presentan una respuesta sérica de anticuerpos contra antígenos gastrointestinales mayor que los controles sanos, especialmente en mielitis extensa, lo que parece estar relacionado con el control de la microbiota sobre la inflamación autoinmune⁴³. En cuanto a los estudios sobre EM, una incipiente línea de investigación está tratando de extrapolar los resultados de la EAE a la EM, si bien el estudio de la microbiota asociada a la EM en humanos está en las primeras fases de investigación.

Enfermedades atópicas y asma: En niños que no poseían una predisposición genética, se ha descrito una estrecha relación entre la exposición a antibióticos a temprana edad, que son capaces de modificar la composición y diversidad de la MI, con un riesgo aumentado para el desarrollo de asma en la niñez, independientemente si la exposición ocurre in útero, en el periodo neonatal o a través de la leche materna⁴⁴.

Por otra parte, en el modelo murino se describen niveles de IgE circulantes anormalmente altos en ratones libres de gérmenes o con diversidad microbiana reducida en el tracto intestinal, indicando una estrecha correlación entre disbiosis microbianas y alteraciones inmunológicas características de enfermedades atópicas⁴⁵.

Perspectivas de futuro: Los recientes avances realizados en el conocimiento de la MI han impulsado el desarrollo de estrategias y la búsqueda de procedimientos terapéuticos que corrijan la disbiosis y restauren la composición de la MI y su actividad metabólica. Entre las mismas se pueden citar: intervenciones nutricionales, el uso de prebióticos, probióticos, simbióticos y compuestos bioactivos, o el trasplante de microbiota fecal⁴⁶.

8. CONCLUSIONES

El avance tecnológico ha permitido que durante las últimas décadas se hayan realizado infinidad de estudios que relacionan la MI con numerosas enfermedades. A la vez se han implementado diferentes procedimientos con el objetivo de alterar la microbiota en pacientes enfermos a fin de mejorar su salud. La determinación de una microbiota normal o referente facilitará la identificación de biomarcadores específicos para grupos de enfermedades, que podrán ser utilizados en la detección precoz de las mismas y, además, servirán de referente para contrastar la eficacia de los tratamientos. Nos encontramos ante un campo apasionante con horizontes poco explorados.

BIBLIOGRAFIA

- ¹Cigarran Guldris, S; González Parra, E; Cases Amenós, A. Microbiota intestinal en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2017; 37:9-19.
- ²Collado, MC; Grześkowiak, L; Salminen, S. The Role of Microbiota and Probiotics on the Gastrointestinal Health: Prevention of Pathogen Infections. En: *Bioactive food as dietary interventions for liver and gastrointestinal disease* (eds. R.R. Watson; V.R. Preedy), Elsevier. 2013. Pp. 201-14.
- ³Guarner, F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *NutrHosp* 2007; 22(Supl. 2): 14-9.
- ⁴Bourlioux, P; Braesco, V; Koletzko, B; Guarner, F. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:675-83.
- ⁵Sierra, J. Microbiota Intestinal. *Aten Primaria* 2016; 48: 345-6.
- ⁶Etxeberria, U; Milagro, FI; González-Navarro, CJ; Martínez, JA. Papel en la obesidad de la microbiota intestinal. *An Real Acad Farm* 2016; 82: 234-59.
- ⁷Ley, RE; Backhed, F; Turnbaugh, P; Lozupone, CA. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 11070-5.
- ⁸Qin J, Li R; Raes, J; Arumugam, MA. Human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65.
- ⁹Backhed, F; Ley, RE; Sonnenburg, JL; Peterson, DA; Gordon, JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307: 1915-20.
- ¹⁰Madigan, MT; Brock, TD. Brock. *Biología de los microorganismos* 14ED. Capítulo 22. Simbiosis Microbianas. 2015. Pearson Educación. Madrid.
- ¹¹Stout, MJ; Conlon, B; Landeau, M ; Lee, I. Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 226.e1-7.
- ¹²Aagaard, K ; Ma, J; Antony, KM ; Ganu, R. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014; 6: 237-65.
- ¹³Serrano, CA; León, M; Harris PR. Desarrollo de la microbiota gastrointestinal en lactantes y su rol en salud y enfermedad. *ARS Medica* 2016; 41: 35-43.
- ¹⁴Farías, MM; Silva C; Rozowski, J. Microbiota intestinal: rol en obesidad. *Rev Chil Nutr.* 2011;38:228-33.
- ¹⁵Guarner, F; Malagelada, JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361:512-9.
- ¹⁶Janddhayala, SM; Talukdar, R; Subramanian, C.; Vuyyuru, H; Sasikala, M; Reddy, DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8787-803.
- ¹⁷Spasova, DS; Surh, CD. Blowing on embers: commensal microbiota and our immune system. *Front Immunol* 2014; 5: 318.
- ¹⁸Fagarasan, S; Muramatsu, M; Suzuki, K; Nagaoka, H; Hiai, H; Honjo, T. Critical roles of activation-induced cytidine deaminase in the homeostasis of gut flora. *Science* 2002; 298:1414-27.
- ¹⁹Icaza-Chávez, ME. Microbiota Intestinal en salud y enfermedad. *Rev Gastroenterol Mex* 2013;78:240-8.
- ²⁰Faith, JJ ; Guruge, JL ; Charbonneau, M ; Subramanian, S; Seedorf, H; Goodman, AL; Clemente, JC; Knight, R; Heath, AC; Leibel, RL; Rosenbaum, M ; Gordon, JI. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science* 2013; 341: 1237439.
- ²¹Huse, SM; Ye, Y; Zhou, Y; Fodor, AA. A core human microbiome as viewed through 16S rRNA sequence clusters. *PLoS One* 2012; 7: e34242.
- ²²Voreades, N; Kozil, A; Weir, TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol* 2014; 5: 494.

- ²³Carding, S; Verbeke, K; Vipond, DT; Corfe, B.M; Owen, L. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 26191-<http://dxdoiorg/10.3402/mehdv26.26191>.
- ²⁴Tilg, H; Moschen, AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut* 2014; 63: 1513-21.
- ²⁵Turnbaugh, PJ; Ley, RE; Mahowald, MA; Magrini, V;Mardis, ER; Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-31
- ²⁶Clarke, G; Stilling, RM; Kennedy, PJ; Atanton, C; Cryan, JF;Dinan, TG.Minireview: Gut microbiota: The neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol* 2014; 28:1221-38.
- ²⁷Ley, RE; Turnbaugh, PJ; Klein, K; Gordon, JI. Human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 21-8.
- ²⁸Allin, KH; Nielsen, T; Pedersen, O. Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *EurJ Endocrinol* 2015;172:R167-77.
- ²⁹Qin, J; Li, Y; Cai, Z; Li, S; Zhu, J; Zhang, F; Liang, S; Zhang, W; Guan, Y; Shen, D; Peng, Y; Zhang, D; Jie, Z; Wu, W; Qin, Y; Xue, W; Li, J; Han, L; Lu, D; Wu, P; Dai, Y; Sun, X; Li, Z; Tang, A; Zhong, S; Li, X; Chen, W; Xu, R; Wang, M; Feng, Q; Gong, M; Yu, J; Zhang, Y; Zhang, M; Hansen, T; Sanchez, G; Raes, J; Falony, G; Okuda, S; Almeida, M; Le, Chatelier E; Renault, P; Pons, N; Batto, JM; Zhang, Z; Chen, H; Yang, R; Zheng, W; Li, S; Yang, H; Wang, J; Ehrlich, SD; Nielsen, R; Pedersen, O; Kristiansen, K; Wang, J. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490: 55–60.
- ³⁰Le Chatelier, E; Nielsen, T; Qin, J; Prifti, E; Hildebrand, F; Falony, G; Almeida, M; Arumugam, M; Batto, JM; Kennedy, S; Leonard, P; Li, J; Burgdorf, K; Grarup, N; Jørgensen, T; Brandslund, I; Nielsen, H.B; Juncker, A.S; Bertalan, M; Levenez, F; Pons, N; Rasmussen, S; Sunagawa, S; Tap, J; Tims, S; Zoetendal, EG; Brunak, S; Clément, K; Doré, J; Kleerebezem, M; Kristiansen, K; Renault, P; Sicheritz-Ponten, T; de Vos, W.M; Zucker, JD; Raes, J; Hansen, T; Bork, P; Wang, J; Ehrlich, SD; Pedersen, O. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500: 541–6.
- ³¹Everard, A;Cani, PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27:73-83.
- ³²Boulangé, CL; Neves, AL; Chilloux, J; Nicholson, JK; Dumas, ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med* 2016; 8: 42. DOI 10.1186/s13073 – 016 – 0303 .2.
- ³³Shen, TD; Pysopoujos, N; Rustgi, VK. Microbiota and the liver. *Liver Transpl* 2018; 24:539-50.
- ³⁴Kortman, GA; Raffatellu, M; Swinkels, DW; Tjalsma, H. Nutritional iron turned inside out: Intestinal stress from a gut microbial perspective. *FEMS Microbiol Rev.*2014;38:1202-34.
- ³⁵Cammarota, G; Ianiro, G; Cianci, R; Bibbo, S. The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: potential for therapy. *Pharmacol Ther* 2015; 149: 191-212.
- ³⁶Kolho, KL; Korpela, K; Jaakkola, T; Pichai, MV; Zoetendal, EG; Salonen, A; de Vos, WM. Fecal Microbiota in Pediatric Inflammatory Bowel Disease and Its Relation to Inflammation. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 921-930.
- ³⁷Carding, S; Verbeke, K; Vipond, DT; Corfe, BM; Owen, L. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 26191- <http://dxdoiorg/10.3402/mehdv26.26191>.
- ³⁸Baumler, AJ; Sperandio, V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature* 2016; 535:85-93.
- ³⁹Diaz Heijtz, R; Wang, S;Anuar, F; Qian, Y. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *ProcNatlAcadSci USA* 2011; 108: 3047-52.
- ⁴⁰Song, Y; Liu, C; Finegold, SM. Real-time PCR quantitation of clostridia in feces of autistic children. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 6459-65.
- ⁴¹Fond, G ; Boukouaci, W ; Chevalier, G ; Regnault, A. et al. The "psychomicrobiotic": Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. *PatholBiol (Paris)* 2015; 63: 35-42.
- ⁴²Rhee, SH;Pothoulakis, C; Mayer, EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 306-14.

⁴³Banati, M; Csecsei, P; Koszegi, E; Nielsen, HH; Suto, G; Bors, L, et al. Antibody response against gastrointestinal antigens indemyelinating diseases of the central nervous system. *Eur JNeurol*. 2013;20:1492-5.

⁴⁴Azad, MB; Kozyrskyj, AL. Perinatal programming of asthma: the role of gut microbiota. *Clin Dev Immunol* 2012; 932072.

⁴⁵Russell, SL; Gold, MJ; Willing, BP; Thorson, L; McNaghy, KM; Finlay, BB. Perinatal antibiotic treatment affects murine microbiota, immune responses and allergic asthma. *Gut Microbes* 2013; 4: 158-64.

⁴⁶Zatorski, H; Fichna, J. What is the Future of the Gut Microbiota-Related Treatment? Toward Modulation of Microbiota in Preventive and Therapeutic Medicine. *Front Med (Lausanne)* 2014; 1: 19.