

Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia



Trabajo Fin de Grado

Grado en Farmacia

AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DEL MICROBIOMA HUMANO

LETICIA LÓPEZ VALENCIA

SEVILLA, A 16 DE JUNIO DE 2017

Tutora: MARÍA DE LOURDES MORENO AMADOR

Lugar de realización: DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y
PARASITOLOGÍA

Tipología de trabajo: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

ÍNDICE:

1. RESUMEN	6
2. OBJETIVOS	7
3. INTRODUCCIÓN	7
3.1 FORMACIÓN DE LA MICROBIOTA: COLONIZACIÓN DE LOS MICROORGANISMOS	8
3.2 MICROBIOTA NORMAL Y FORMACIÓN	11
3.2.1. LA PIEL	11
3.2.2 CAVIDAD BUCAL	13
3.2.3 MICROBIOTA DEL TRACTO GASTROINTESTINAL	14
3.2.4. TRACTO RESPIRATORIO	15
3.2.5. TRACTO URINARIO	16
3.2.6. TRACTO GENITAL.....	16
4. METODOLOGÍA	17
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
5.1 DIABETES	17
5.2 OBESIDAD	19
5.3. ASMA.....	20
5.4. ENFERMEDAD CELÍACA.....	23
5.5 TRASPLANTE DE LA MICROBIOTA FECAL	26
6. CONCLUSIONES	26
7. BIBLIOGRAFÍA	28

ÍNDICE FIGURAS:

Figura 1. Factores que influyen en el desarrollo del microbioma	9
Figura 2. Cambios en la composición de la microbiota gastrointestinal a lo largo de la vida.....	10
Figura 3. Microorganismos representativos de la microbiota normal de las diferentes partes del ser humano.	11
Figura 4. Principales factores implicados en la aparición de diferentes enfermedades.....	18
Figura 5. Esquema que ilustra los factores complejos que afectan el microbioma pulmonar en el asma.	21
Figura 6. Interacción de la microbiota con otros factores que influyen en la susceptibilidad a sufrir asma y sus manifestaciones	22

ÍNDICE TABLAS:

Tabla 1. Microbiota representativa del Tracto Respiratorio Superior.	15
Tabla 2. Composición microbiana de muestras fecales obtenidas en un estudio usando un grupo de personas celíacas en comparación con un grupo control	25
Tabla 3. Distribución de parásitos encontrados en muestras de heces de celíacos en un estudio comparativo utilizando un grupo control sano	25

1. RESUMEN

En los últimos años, los avances en el conocimiento del microbioma humano han supuesto una revolucionaria respuesta a algunas preguntas sin contestar referidas al desarrollo y padecimiento de determinadas enfermedades.

El microbioma es el conjunto de los microorganismos y los genes de éstos que conforman nuestro cuerpo, con el que vive en simbiosis y al que aporta salud y protección. La composición del microbioma varía en cada parte del cuerpo humano, por tanto, distinguiremos entre microbioma del trato gastrointestinal, de la cavidad oral, del tracto reproductivo, de la piel y de los pulmones. Aunque sería ideal que siempre estuviera en equilibrio, existen ocasiones en las que se ve alterado, produciéndose una situación de disbiosis, pudiendo aparecer alguna enfermedad en consecuencia. Es de elevada importancia entender cómo el microbioma puede afectar a las funciones fisiológicas básicas, influyendo, por tanto, en la calidad y en la esperanza de vida.

A pesar de que enfermedades como la diabetes, la obesidad, el asma o la enfermedad celíaca han existido siempre, no ha sido hasta ahora que se ha acusado a la alteración del microbioma como posible factor desencadenante de las mismas. Este descubrimiento ha sido crucial debido a la gran prevalencia de dichas enfermedades y a los nuevos casos que cada año se diagnostican.

Estudios recientes han comprobado un desbalance en el microbioma observando, por ejemplo, un aumento en el número de especies del género *Bacteroides* en la diabetes o de *Candida sp.* y *Saccharomyces sp.* en el caso de la enfermedad celíaca. De la misma manera, se ha observado una relación entre la aparición de un brote de *Chlamydophila pneumoniae* con el desarrollo de una bronquitis en pacientes asmáticos así como una disminución de *Bifidobacteria* y *Lactobacillus* en los obesos.

Todo ello ha llevado a la preocupación por conseguir nuevas terapias, como es el caso del trasplante fecal, y por estudiar cómo podemos disminuir las posibles alteraciones de la microbiota actuando en los hábitos de vida.

Este trabajo comprende una revisión actualizada de los últimos hallazgos en el microbioma humano. Se ha abordado la relación de la composición del microbioma con la presencia/ausencia de determinadas enfermedades, así como la actual situación de abuso de antibióticos que está afectando significativamente a la microbiota del huésped.

Palabras clave: Microbioma, microbiota intestinal, disbiosis.

2. OBJETIVOS

Este Trabajo Fin de Grado tiene como objetivo describir cómo se ha llegado al conocimiento actual sobre el microbioma humano y la descripción de los avances más recientes. Esto se ha llevado a cabo mediante una serie de objetivos específicos:

- Conocer el origen, la formación y el desarrollo de los microorganismos que componen nuestro microbioma.
- Dilucidar qué beneficios y perjuicios reporta el microbioma a nuestro organismo.
- Revisar los últimos avances y proyectos que se están llevando a cabo sobre el microbioma humano.
- Correlacionar la presencia/ausencia de estos microorganismos con el desarrollo de ciertas enfermedades.

3. INTRODUCCIÓN

Existen en la actualidad dos conceptos que, aunque a priori parecen equivalentes, es importante diferenciar: microbiota y microbioma. La microbiota consiste en un conjunto de microorganismos que viven en simbiosis con el cuerpo humano proporcionando salud y protección y que, en ocasiones, puede resultar patógena y causar una enfermedad (Finotello y col., 2016). Sin embargo, el microbioma hace referencia no sólo a los microorganismos, sino también a sus genes y cómo estos pueden beneficiar y afectar al organismo humano (Fujimura y Lynch, 2015; Kunc y col., 2016).

Los microorganismos y los genes asociados a éstos, transmitidos de madre a hijo y desarrollados durante la vida, llevan a cabo una función vital: el buen funcionamiento de nuestro organismo y la prevención de padecer determinadas enfermedades. Recientes estudios indican que el manejo del microbioma en el embarazo, nacimiento y durante el desarrollo de la vida es la puerta hacia la formación de un organismo saludable (Dietert, 2014).

No ha sido hasta recientemente cuando se ha estudiado a fondo la influencia del microbioma en el funcionamiento de nuestro organismo gracias al Proyecto Microbioma Humano (HMP en inglés), basado en el uso de la metagenómica y las más novedosas técnicas

de secuenciación del ADN. Además de conocer el ADN, la metagenómica permite conocer cómo reacciona una población de microorganismos ante determinados factores y estímulos. Gracias a este proyecto, hemos conseguido ampliar nuestros conocimientos en cuanto a la relación existente entre los cambios en el microbioma y la salud (<http://medmol.es/glosario/microbioma/>).

La microbiota es diferente en cuanto a cantidad y diversidad en cada parte del cuerpo humano (Tabla 1) y, cuando hay un desbalance en el microbioma, aparecen enfermedades.

3.1 FORMACIÓN DE LA MICROBIOTA: COLONIZACIÓN DE LOS MICROORGANISMOS

A pesar de que en el siglo XX se creía que el feto se desarrollaba en un útero estéril y que adquiriría la microbiota normal únicamente a través del parto, se cuestionó recientemente su veracidad (Sampaio y Monteiro, 2014). Estudios anteriores comprobaron la existencia de diferentes bacterias en el cordón umbilical, el líquido amniótico o el meconio, como las especies del género *Enterococcus*, *Escherichia* y *Staphylococcus*, lo que demuestra la falta de esterilidad en el útero materno (Jiménez y cols., 2005). Además, Jiménez y cols. (2008) hicieron un estudio en ratones en el cual utilizaron cepas de *E. faecium* aisladas de leche humana y las inocularon oralmente en un grupo de ratones preñados. Tras analizar el meconio, a diferencia del grupo de ratones que no fue inoculado, se observó la presencia de dicho microorganismo en el meconio de las crías nacidas por cesárea un día antes de la fecha de su nacimiento.

A pesar de esta vía de transmisión, es a partir del nacimiento cuando nos vemos expuestos a una gran diversidad de microorganismos y comienza una etapa de colonización importante. La formación de la microbiota se adquiere por primera vez de forma abundante a través de la madre en el momento del parto, ya sea vaginal o por cesárea, y ésta puede ir cambiando a lo largo de la vida según factores externos, como la alimentación, la edad, la ingesta de antibióticos, etc. (Figura 1). Por tanto, la primera etapa de desarrollo de la microbiota es fundamental tanto para tener una buena salud como para tener un alto riesgo de padecer una futura enfermedad, siendo importante destacar el papel de la madre en la transmisión de la microbiota a su hijo (Morgan y cols., 2012; Koleva y cols., 2015).

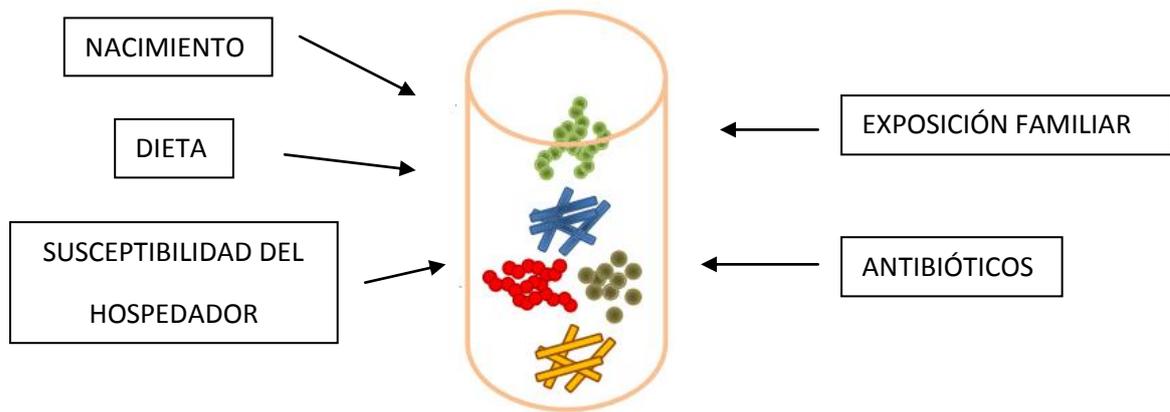


Figura 1. Factores que influyen en el desarrollo del microbioma (Modificado de Ussar y cols., 2016).

Aunque el desarrollo de la microbiota intestinal depende de la alimentación en gran medida, la forma en la que nace el bebé es uno de los factores más importantes (Figura 1). Los neonatos nacidos por parto natural tienen un conjunto de microorganismos similares a la microbiota vaginal y epitelial de la madre, así como los microorganismos que estén en el ambiente (aire, manos de médicos y personal sanitario, etc) (Ussar y cols., 2016). Los microorganismos más frecuentemente encontrados son *Acinetobacter sp.*, *Bifidobacterium sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Lactobacillus sp.*, etc. Sin embargo, en los bebés nacidos por cesárea, la microbiota se establece más tarde, puesto que únicamente depende del ambiente externo. Además, se ha comprobado que son más susceptibles a adquirir ciertos patógenos. En este caso la microbiota es similar a la microbiota de la piel de la madre, encontrándose microorganismos del género *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium* (Pandey y cols., 2012; Sampaio y Monteiro, 2014).

Estudios recientes realizados por Hansen y cols. (2014) utilizando crías de animales revelaron que el tipo de nacimiento afecta, además del desarrollo de la microbiota normal, al desarrollo del sistema inmune. Así, aquellas crías nacidas por cesárea presentan un menor número de células T reactivas que conforman el sistema inmunológico y esto puede estar relacionado a largo plazo con la aparición de enfermedades autoinmunes, como la diabetes tipo 1. La primera exposición a los microorganismos es, por tanto, muy importante para la buena salud del individuo.

Por otro lado, otro de los factores importantes que actualmente afectan a nuestra microbiota son los antibióticos (Figura 1). Según estudios realizados por Pérez y cols. (2012) a pesar del éxito de los antibióticos en el tratamiento de infecciones bacterianas, estos producen

una alteración en la composición de la microbiota intestinal y, por ende, en el microbioma. Esta alteración ocurre en las primeras fases del tratamiento y revierte días después al cese del mismo. Este desbalance en la microbiota puede tener como consecuencia la disminución en la capacidad de producción de proteínas por parte de los microorganismos e incluso una menor capacidad de asimilación del hierro y digestión de determinados alimentos.

Las superficies cutáneas así como la cavidad bucal y el tracto gastrointestinal son colonizadas rápidamente por numerosas especies de microorganismos que se adquieren a través de la alimentación (Figura 2). Esta microbiota varía desde el nacimiento hasta la edad adulta.

Existen diferentes factores que van a predeterminar la diferente microbiota del organismo de un individuo. Las poblaciones de microorganismos que colonizan al individuo difieren en función de la situación geográfica de éste y de su tiempo de vida. Por ejemplo, *Escherichia coli*, un habitante normal del intestino humano, coloniza los intestinos de los bebés de países en vías de desarrollo a los pocos días del nacimiento, mientras que los bebés de países desarrollados no suelen adquirir *E.coli* hasta pasados unos meses. En su lugar, los primeros microorganismos que colonizan el intestino de estos bebés suelen ser *Staphylococcus aureus* y otros microorganismos asociados a la piel (Madigan y cols., 2009).

Los factores genéticos también desempeñan un papel importante, de manera que la microbiota normal depende en buena parte de las condiciones genéticas a las que el individuo esté expuesto.

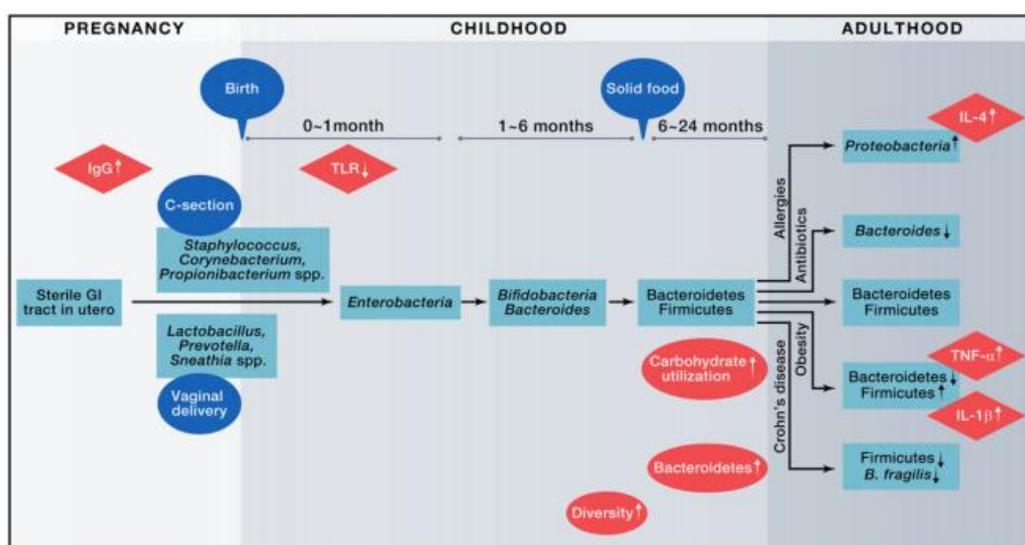


Figura 2. Cambios en la composición de la microbiota gastrointestinal a lo largo de la vida (Clemente y cols., 2016).

3.2 MICROBIOTA NORMAL Y FORMACIÓN

La microbiota normal consiste aproximadamente en 10^{12} microorganismos que contienen hasta 100 veces más genes que el genoma humano (Qin y cols., 2010) y presenta una gran diversidad en cada ser humano (Figura 3). Ésta, además, puede variar de forma significativa de un individuo a otro, aunque éstos pertenezcan a una misma población (Madigan y cols., 2009).

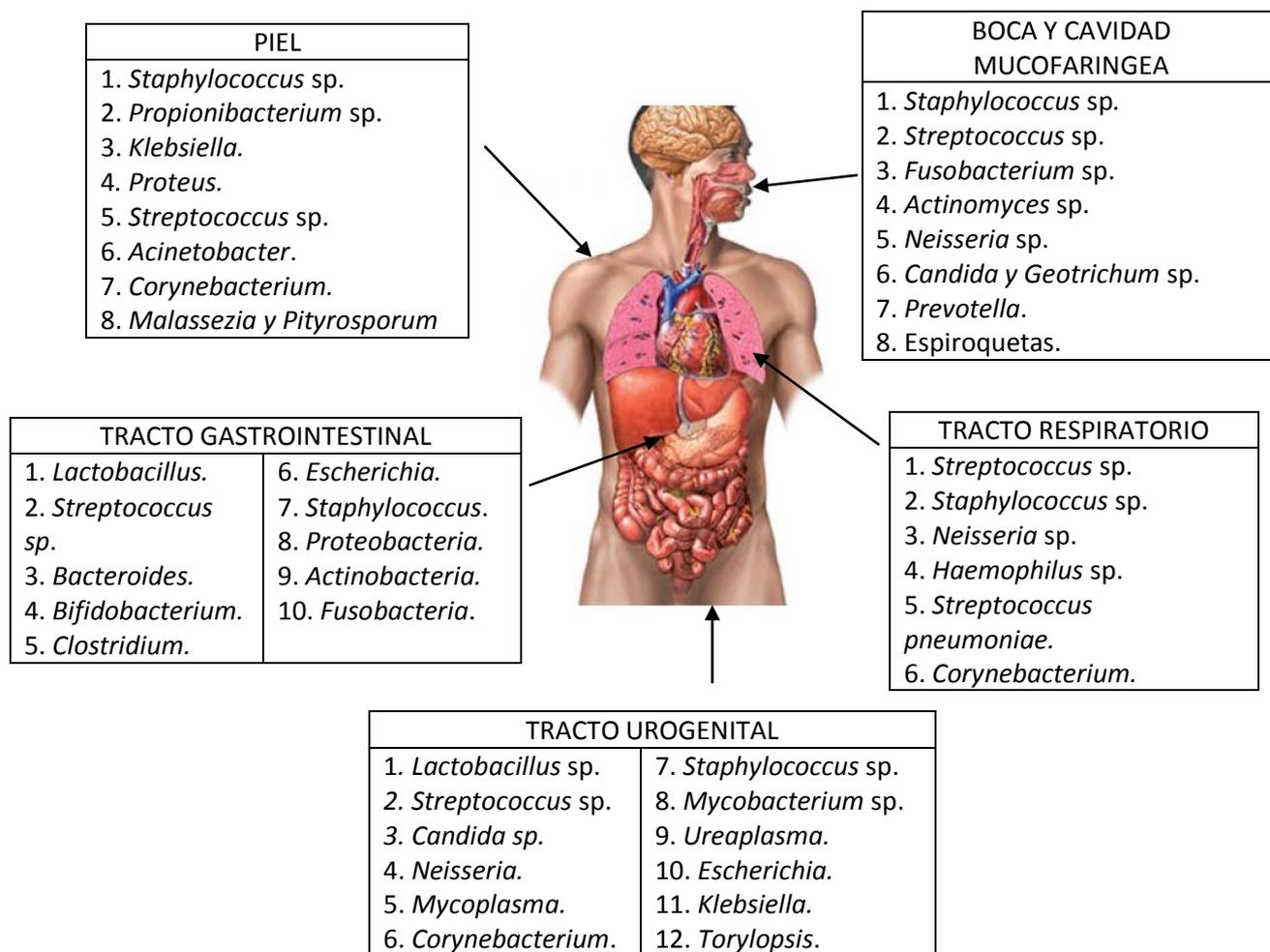


Figura 3. Microorganismos representativos de la microbiota normal de las diferentes partes del ser humano.

3.2.1. LA PIEL

La piel es un órgano vital debido a que actúa como órgano de barrera, fotoprotección, inmunológico, termorregulación, etc. En esta función protectora y de mantener activo el sistema inmune participa la microbiota. La microbiota normal de la piel está formada por una gran variedad de bacterias y hongos, principalmente levaduras, pudiendo encontrarse hasta 180 especies diferentes. La piel de los humanos está permanentemente colonizada por estos

microorganismos que tienen una gran influencia sobre el sistema inmune, manteniéndolo activo y ayudando a proteger el organismo frente distintos patógenos causantes de enfermedades (Brown y Clarke, 2016). Por tanto, la microbiota tiene variadas funciones importantes como participar en la homeostasis, favorecer la función de barrera de la piel actuando sobre la degradación de lípidos en la superficie cutánea y la defensa contra infecciones bacterianas, ejerciendo un efecto competencial sobre los patógenos invasores (Santamaría y Alvarado, 2002).

La mayoría de los microorganismos de la piel se asocian con las glándulas apocrinas o sudoríparas y son abundantes en ellas, encontrándose principalmente en las regiones axilar y genital, los pezones así como el ombligo. Las secreciones de las glándulas de la piel son ricas en nutrientes microbianos, como la urea, los aminoácidos, las sales, el ácido láctico y los lípidos. Sin embargo, la superficie cutánea (epidermis) no es un lugar favorable para el crecimiento microbiano, puesto que se halla sometida a una desecación periódica (Madigan y cols., 2009).

Podemos distinguir entre microbiota residente o habitual y microbiota transitoria. La microbiota residente es aquella que está compuesta por microorganismos que tienen la capacidad de multiplicarse y sobrevivir adheridos a la superficie cutánea sin representar peligro para el ser humano. Sin embargo, la microbiota transitoria está constituida por organismos que provienen del medio ambiente y no interaccionan con la piel, permaneciendo por periodos cortos y siendo incapaces de crecer y multiplicarse mientras estén en la piel (Santamaría y Alvarado, 2002; Sánchez y Sáenz, 2006).

Los microorganismos residentes más habituales en la piel y que suelen ser estables corresponden con géneros de bacterias gram-positivas, entre los que destacan ciertas especies de *Streptococcus* y *Staphylococcus*, y diversas especies de *Corynebacterium* y *Propionibacterium*, como *Propionibacterium acnes*. También es posible encontrar algunos bacilos gram-negativos, como *Acinetobacter*, aunque en general son constituyentes ocasionales de la microbiota normal de la piel (Figura 3) (Santamaría y Alvarado, 2002; Sánchez y Sáenz, 2006; Madigan y cols., 2009).

A pesar de que la microbiota residente permanece más o menos constante, su composición se puede ver afectada por diversos factores, tanto ambientales como del hospedador:

1. El clima: originando un aumento de la temperatura y humedad corporal y aumentando la densidad microbiota cutánea.

2. La edad: los individuos jóvenes poseen microbiota más variada y portan más bacterias gram-negativas potencialmente patógenas que los adultos.
3. La higiene personal: los individuos que no cuidan su higiene generalmente presentan en la piel densidades de microbiana más altas.

3.2.2 CAVIDAD BUCAL

La cavidad bucal es un hábitat microbiano heterogéneo. Aunque la saliva contiene nutrientes microbianos, no es un buen medio de cultivo, puesto que dichos nutrientes solo se hallan en concentraciones bajas y, por otra parte, la saliva contiene sustancias antibacterianas, como puede ser la lisozima. Los restos de alimentos acumulados en la superficie de los dientes y encías proporcionan altas concentraciones de nutrientes, creando condiciones favorables para el crecimiento microbiano, daño tisular y enfermedades (Madigan y cols., 2009).

- LOS DIENTES

Tras el nacimiento, la primera colonización de la cavidad bucal es llevada a cabo por bacterias del tracto urogenital materno y bacterias del medio ambiente. Esta primera microbiota consiste generalmente en bacterias aerobias y en menor proporción anaerobias, ya que no existen condiciones de anaerobiosis a tan temprana edad. Esto cambia cuando aparecen los dientes, debido a que se produce un cambio en el equilibrio de la microbiota hacia los anaerobios que, además, están específicamente adaptados al crecimiento sobre la superficie de los dientes y sobre el surco gingival (Madigan y cols., 2009).

La colonización bacteriana de la superficie de los dientes sucede gracias a la temperatura, humedad, pH y disponibilidad de alimento que existe en la cavidad bucal. Comienza con la fijación de células bacterianas individuales. Incluso en una superficie dentaria recién limpia, las glicoproteínas ácidas de la saliva forman una fina película orgánica de varios micrómetros de espesor que proporciona un sitio de anclaje a las microcolonias bacterianas. A partir de este momento, los estreptococos (fundamentalmente *Streptococcus sanguis*, *S. sobrinus*, *S. mutans* y *S. mitis*) pueden colonizar la película glicoproteica. Como consecuencia del crecimiento intensivo de estos microorganismos, se forma una gruesa capa bacteriana llamada placa dental. Si la placa continua formándose, comienzan a desarrollarse anaerobios obligados filamentosos como las especies de *Fusobacterium*. En asociación con las bacterias filamentosas se hallan espiroquetas como las especies de *Borrelia*, bacilos gram-positivos y cocos gram-negativos. También pueden predominar anaerobios filamentosos como *Actinomyces*. La naturaleza anaeróbica de la microbiota bucal puede parecer sorprendente

teniendo en cuenta la entrada de oxígeno en el cuerpo a través de la boca. Sin embargo, la anoxia se desarrolla como resultado de la acción metabólica de las bacterias facultativas que crecen en la materia orgánica de la superficie de los dientes. Esta formación de placa produce una barrera densa que disminuye la difusión del oxígeno en la superficie del diente, formando así un microambiente anóxico (Madigan y cols., 2009).

3.2.3 MICROBIOTA DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

Muchos microorganismos bucales son arrastrados hacia el interior del tracto gastrointestinal (TGI). El bajo pH del estómago elimina la mayoría de ellos; pero el intestino, con la temperatura y el aporte de nutrientes constante es un ambiente muy favorable para el desarrollo de altas poblaciones microbianas. Por encima de 10^9 bacterias por gramo pertenecientes a más de 500 especies diferentes viven en simbiosis con el cuerpo humano, afectando a su metabolismo e inmunidad. De la misma manera, esta microbiota puede verse afectada por diferentes factores, como los genes del hospedador, el uso de antibióticos, la dieta, etc. (Figura 1) (Mohan y cols., 2016).

A continuación vemos de forma detallada una descripción de la microbiota del tracto gastrointestinal.

- **Esófago:** no hay microbiota.
- **Estómago:** no hay microbiota debido a la extrema acidez de los fluidos estomacales (aproximadamente, el pH=2). Así, el estómago constituye una barrera química contra la entrada de microorganismos en el TGI. Por este motivo, la acidez impide una colonización significativa, pero los microorganismos pueden sobrevivir al paso por el estómago para colonizar posteriormente el intestino. Algunas bacterias que se hallan en el estómago son microorganismos que también se encuentran en la cavidad bucal y que han llegado al estómago con el paso de los alimentos ingeridos.
- *Helicobacter pylori* no se considera microbiota normal por ser un patógeno que causa úlceras en hospedadores susceptibles.
- **Duodeno:** la microbiota es escasa (10^1 - 10^3 bacterias/mL). Aparecen principalmente lactobacilos, estreptococos y levaduras.
- **Íleon distal:** la microbiota aumenta a 10^6 - 10^7 bacterias/mL. Se encuentran enterobacterias y microorganismos pertenecientes al género *Bacteroides*.
- **Intestino grueso:** predominan las especies anaerobias (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Bifidobacterium*, etc.) que superan 1000 a 1 a las especies aerobias y anaerobias facultativas (*E. coli*, otras enterobacterias, enterococos y

estreptococos, principalmente). El número aumenta progresivamente hacia el colon sigmoideo (Forbes y cols., 2004).

3.2.4. TRACTO RESPIRATORIO

A continuación, se hace una descripción detallada de la microbiota normal del tracto respiratorio que diferenciaremos en:

Tracto respiratorio superior (TRS):

Los microorganismos viven en zonas bañadas por las secreciones de las membranas mucosas. Las bacterias penetran continuamente con el aire por el TRS durante la respiración, pero la mayor parte de ellas queda atrapada en las vías nasales y es expulsada nuevamente con las secreciones nasales. No obstante, existe un grupo restringido de microorganismos que coloniza las superficies mucosas respiratorias de todos los individuos. Los microorganismos residentes más habituales son estafilococos, estreptococos, bacilos diftéricos y cocos gram-negativos (Tabla 1) (Forbes y cols., 2004).

A menudo, en la microbiota normal nasofaríngea de los individuos sanos se pueden hallar incluso microorganismos potencialmente patógenos. Sin embargo, por lo general, no adquieren la enfermedad, supuestamente debido a que los otros microorganismos residentes compiten con éxito por los recursos y limitan el crecimiento del patógeno (Madigan y cols., 2009).

Tabla 1. Microbiota representativa del Tracto Respiratorio Superior (Modificada de Forbes y cols., 2014).

LUGAR ANATÓMICO	MICROORGANISMOS
<u>NARIZ</u>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Corynebacterium</i> sp., <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
<u>AMIGDALAS</u>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> sp., <i>Lactobacillus</i> sp., <i>Propionibacterium</i> sp., <i>Corynebacterium</i> sp, <i>Moraxella</i> sp., <i>Haemophilus</i> sp., <i>Eikenella</i> sp., <i>Bacteroides</i> sp., <i>Fusobacterium</i> sp.
<u>FARINGE</u>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> , <i>Corynebacterium</i> sp., <i>Peptostreptococcus</i> sp., <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Haemophilus parainfluenzae</i> , <i>Neisseria</i> sp., <i>Moraxella</i> sp., <i>Fusobacterium</i> sp., <i>Bacteroides</i> sp., <i>Eikenella</i> sp., <i>Veillonella</i> sp., <i>Candida albicans</i> , <i>Mycoplasma</i> sp.

Tracto respiratorio inferior (TRI):

El TRI es estéril en las personas sanas a pesar del gran número de microorganismos potencialmente capaces de alcanzar esta región durante la respiración.

Sólo las partículas de un tamaño inferior a 10 μm alcanzan los pulmones. No obstante, algunos patógenos pueden alcanzar esta región y causar enfermedades, principalmente bronquitis, neumonías e infecciones pleurales (Madigan y cols., 2009).

3.2.5. TRACTO URINARIO

En el tracto urogenital femenino y masculino la vejiga es estéril, pero las células epiteliales que revisten la uretra son colonizadas por bacilos y cocos gram-negativos aerobios facultativos. La mayoría de ellos proceden de la piel y, en el caso de la mujer, también de la vagina, como por ejemplo *Lactobacillus* sp., *Bacillus* sp., *Corynebacterium* sp., *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp. o algunas enterobacterias (Forbes y cols., 2004; Madigan y cols., 2009).

3.2.6. TRACTO GENITAL

La microbiota normal de este tracto genital se puede dividir en microbiota uretral y vaginal. La microbiota uretral, es diferente en el hombre y en la mujer debido a las diferencias anatómicas entre ellos. En el hombre, la orina lava la uretra y esto favorece que la microbiota sea escasa y, con ello, que el riesgo de infecciones sea también bajo. Sin embargo, en la mujer no ocurre de esta manera debido a la cercanía entre la vulva y el ano, permitiendo el establecimiento de una microbiota estable y favoreciendo la aparición de infecciones. Además, la orina no lava la vagina y la uretra tiene una longitud muy pequeña que facilita la llegada de microorganismos no deseables (Suárez, 2013).

La microbiota vaginal suele variar en función del pH y la concentración de estrógenos. A pesar de ello, en la edad fértil destaca el género *Lactobacillus*, como *L. gasseri* o *L. jensenii*, que protegen la mucosa frente a patógenos (Martín y cols., 2008). Son bacterias anaerobias aerotolerantes, por lo que soportan durante un tiempo limitado tensiones de oxígeno no superiores al 8%, aunque no pueden multiplicarse en dichas condiciones. En el período de gestación, se combina una disminución de pH junto con un aumento en la concentración de lactobacilos, de manera que se protege la mucosa vaginal aún más. Finalmente, en las mujeres menopáusicas, disminuye la carga microbiana a gran escala, volviendo a predominar la microbiota intestinal y de la piel (Álvarez-Calatayud y cols., 2015).

4. METODOLOGÍA

Este Trabajo Fin de Grado es una Revisión Bibliográfica y, para su realización, se han realizado consultas en diferentes artículos de revistas científicas obtenidas a través de: Pubmed, ISI web of Knowledge, Public Library of Science (PLOS), Medline, Science direct, IntraMed. También se han consultado libros de texto de microbiología así como páginas web.

Las palabras clave para la búsqueda han sido: *microbiota, microbiota description, microbiome, human microbiome, oral microbiota, intestinal microbiome, microbiota upper respiratory tract, gut microbiome, autoimmune diabetes, microbiome and diabetes, microbiome and obesity, microbiome and asthma, asthma,*

Los criterios de selección o filtros utilizados fueron: *review, free full text, 5 years. Clinical trial.*

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Diferentes estudios han permitido el avance actual en el conocimiento y uso del microbioma humano para conocer más sobre ciertas patologías. Dichos estudios recientes empiezan a perfilar la asociación existente entre la disbiosis en la microbiota y la aparición de ciertas enfermedades. Las alteraciones en la microbiota podrían explicar en parte alguna de las enfermedades y sus síntomas como son la diabetes, el asma, la obesidad, la enfermedad pulmonar crónica o la enfermedad celíaca. Actualmente, el entendimiento de cómo la microbiota normal afecta a las funciones fisiológicas básicas es crucial para conseguir aumentar la calidad de vida de las personas.

5.1 DIABETES

La Diabetes Mellitus (DM) es un trastorno metabólico crónico, multicausal, que se caracteriza por la presencia de hiperglucemia y la falta de secreción o acción de la insulina (Nielsen y cols., 2014).

Existen dos tipos: DM tipo 1 y DM tipo 2. La DM tipo 1 es una enfermedad autoinmune que consiste en la destrucción de las células secretoras de insulina (células beta, localizadas en el páncreas) debido a la acción de linfocitos T. De esta manera, no hay producción de insulina y se ve alterado el metabolismo normal del cuerpo, produciéndose una situación de cetoacidosis. Sin embargo, en la DM tipo 2 las causas principales son la obesidad, que cursa con un estado de inflamación y expresión anormal de los mediadores de la inflamación, y a un

defecto en la capacidad secretora de la insulina o una resistencia a la acción de la misma, de manera que no se utiliza de forma adecuada (insulinorresistencia) y cursa sin cetoacidosis. (Larsen y cols., 2010; García y cols., 2017).

Aunque la etiología de esta enfermedad puede estar relacionada con la genética de la persona, la dieta y otros factores ambientales como los antibióticos, se ha observado una fuerte relación entre la presencia de la microbiota y la aparición de la enfermedad (Figura 4) (Ussar y cols., 2016; Paun y cols., 2016).

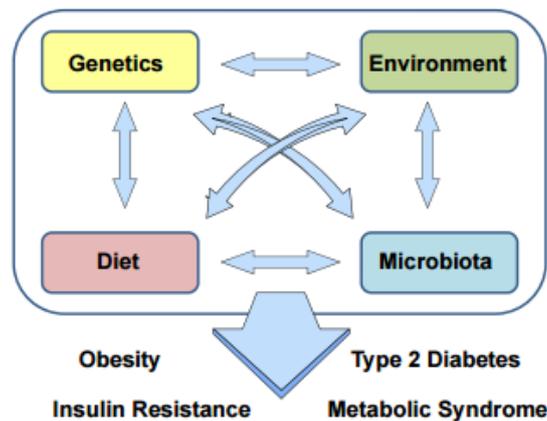


Figura 4. Principales factores implicados en la aparición de diferentes enfermedades (Ussar y cols., 2016).

El páncreas está interconectado con el intestino, de manera que el microbioma del intestino puede provocar ciertos efectos en el páncreas, influyendo en el metabolismo y la inmunidad del organismo. Las bacterias que conforman la microbiota tienen un papel importante y es que participan en la defensa contra patógenos y en la digestión de determinados polisacáridos, produciendo importantes metabolitos como acetatos o propionatos, los cuales intervienen en procesos de modulación de secreción de insulina, u otros como los ácidos biliares que influyen en el metabolismo o en funciones neuronales (Ussar y cols., 2016). Así, un cambio en la microbiota intestinal puede conllevar a una alteración de la secreción de insulina y a la aparición de enfermedades como la diabetes.

Estudios recientes basados en la técnica de la PCR y la *"tag-Encoded Pyrosequencing"* de la región V4 del ARNr 16S han demostrado la existencia de una microbiota diferente en personas sanas y en personas con DM tipo 2. Para llevar a cabo este estudio, se eligieron 18 personas con DM tipo 2 y otras 18 personas sanas en un amplio rango de edad. Al obtener las secuencias de la región V4 se observó que eran mayores en el caso de las personas con DM tipo 2, aunque no diferían en la composición principal de la microbiota. Sin embargo, la

variabilidad bacteriana entre los sujetos enfermos era mucho menor que en comparación con los controles. Las secuencias obtenidas se dividieron en cinco *phylum*: *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* y *Verrumicrobia*, siendo los dos primeros los más numerosos. Además, al comparar con los enfermos se observó que el *phylum Firmicutes* predominaba en los controles, mientras que sucedía al contrario con *Bacteroides* y *Proteobacteria*. Todo esto sustenta que, efectivamente, la microbiota está relacionada con la aparición de la enfermedad. Además, se ha correlacionado una mayor cantidad de especies del género *Bacteroides* en ratas que han desarrollado previamente una DM tipo 1 (Larsen y cols., 2010).

5.2 OBESIDAD

La obesidad es una enfermedad crónica, de origen multifactorial, que consiste en un acúmulo excesivo de tejido adiposo. Esta enfermedad supone un factor de riesgo de elevada importancia para las enfermedades cardiovasculares y para la diabetes. Actualmente, el aumento de los casos de obesidad es mayor en los países desarrollados en los que prevalece un estilo de vida sedentario y el consumo de comidas rápidas. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) 1,9 billones de personas tienen sobrepeso y de ellas 600 millones son obesos. Sin embargo, también es posible que la causa sea de origen microbiológico, en concreto que radique en nuestra microbiota (Harakeh y cols., 2016).

Aunque la obesidad está estrechamente relacionada con la genética, la dieta y el estilo de vida, se ha estudiado la microbiota como posible causa de la misma. Ésta juega un papel importante en la utilización de manera eficiente de la energía obtenida a través de la dieta; y es esta dieta la que puede, en ocasiones, cambiar la composición y la diversidad de la microbiota. Estudios recientes realizados por Karakeh y cols., (2016) han demostrado que una dieta rica en grasas puede cambiar la composición de la microbiota en ratones, que se traduce en una disminución en los niveles de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, que actúan como barrera frente a infecciones, dejando sin protección nuestro organismo. De la misma manera, se observó un aumento en los niveles de *Firmicutes* y *Proteobacteria*, incluyendo especies patógenas.

Otros estudios realizados por Moreno-Indias y cols., (2014) comprobaron que uno de los factores de riesgo para el desarrollo de obesidad en la infancia era *Staphylococcus aureus*, encontrado en las heces de los niños. Además, han desvelado que en la microbiota de pacientes obesos se encuentran especies del dominio *Archaea* que oxidan el hidrógeno producido por bacterias como *Prevotella*. Esta utilización del hidrógeno acelera la

fermentación de los polisacáridos de la dieta, provocando que la energía acumulada por el individuo sea mayor (Zhang y cols., 2009).

Actualmente, cabe destacar la importancia de los prebióticos y probióticos, que alteran la composición de la microbiota intestinal de manera positiva al mismo tiempo que pueden controlar el apetito o el peso. Los prebióticos son aquellas sustancias que van a favorecer el desarrollo de la microbiota normal, mientras que los probióticos son aquellos microorganismos que conforman la microbiota y que proceden del exterior. Se ha estudiado el efecto de los prebióticos, ayudando a disminuir los valores de *Firmicutes* (aumentados en las personas obesas) y aumentando los de *Bacteroides*. También se ha visto que tienen un efecto positivo sobre diferentes parámetros que afectan a la obesidad, como el desarrollo de tejido adiposo o el estrés oxidativo, y la estimulación del crecimiento de *Akkermansia muciniphila*, que a su vez estimula el sistema endocannabinoide, implicado en procesos como la permeabilidad intestinal o procesos inflamatorios (Dahiya y cols., 2017).

5.3. ASMA

El asma es una enfermedad de tipo crónica que afecta al aparato respiratorio y que consiste en una hiperreactividad especial de los bronquios hacia un determinado estímulo. Es una enfermedad que aparece de forma brusca y que se repite en el tiempo. Cursa con broncoespasmos, hipersecreción de mocos e incluso inflamación de los bronquios (<http://www.who.int/respiratory/asthma/es/>).

Hasta ahora se conocía que los factores desencadenantes del asma podían ser tales como los alérgenos, las infecciones (resfriado común, sinusitis), el estrés, los fármacos, etc (Figura 5), pero actualmente existen diferentes estudios que relacionan nuevamente el papel del microbioma respiratorio e intestinal como responsables de las crisis de asma, provocando un desorden en el aparato respiratorio (Huang y cols., 2015; Sullivan y cols., 2016).

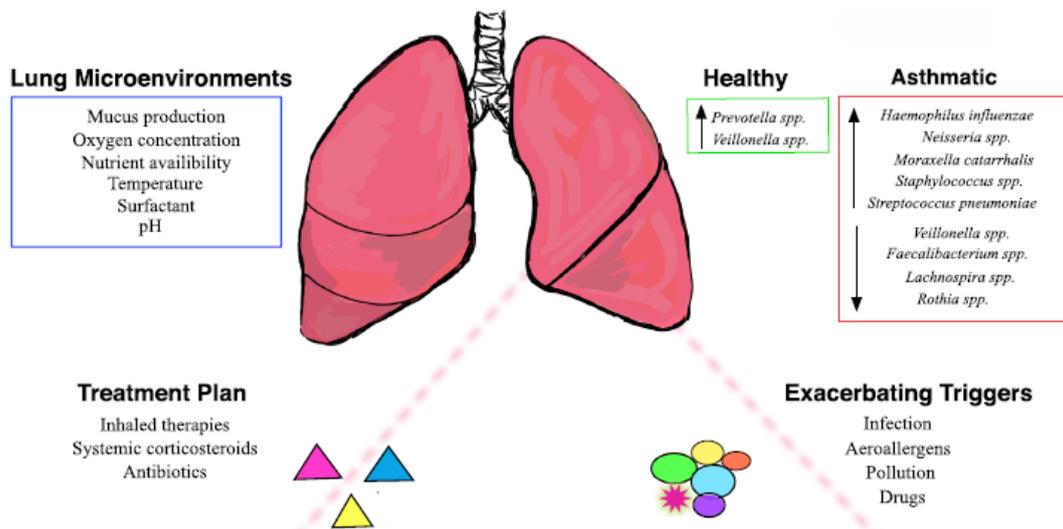


Figura 5. Esquema que ilustra los factores complejos que afectan el microbioma pulmonar en el asma. El microambiente pulmonar selecciona microbios específicos que cambian en el asma debido a factores ambientales, infecciones y tratamientos que modulan la cascada inflamatoria en la interfase epitelial y al correspondiente microbioma. Los asmáticos muestran un microbioma modificado con microbios pulmonares aumentados tales como *Haemophilus*, *Neisseria*, *Moraxella*, *Staphylococcus* y *Streptococcus* con *Veillonella* reducida, *Faecalibacterium*, *Lachnospira* y *Rothia* sp. (Sullivan y cols., 2016).

Antiguamente se creía que el ambiente que rodea los pulmones era estéril, pero con el tiempo se ha comprobado la presencia de una microbiota específica en el aparato respiratorio que varía según el estado de salud o enfermedad del individuo. Es por eso que es importante diferenciar que, aunque el pulmón contiene una pequeña cantidad de microorganismos en comparación con el tracto respiratorio superior, esta microbiota no es indicativa de enfermedad (Sullivan y cols., 2016).

El estudio de la microbiota y de sus variaciones ha conducido a pensar que un cambio en la misma puede estar relacionado con el desarrollo de una enfermedad crónica, como es el caso del asma (Figura 6).

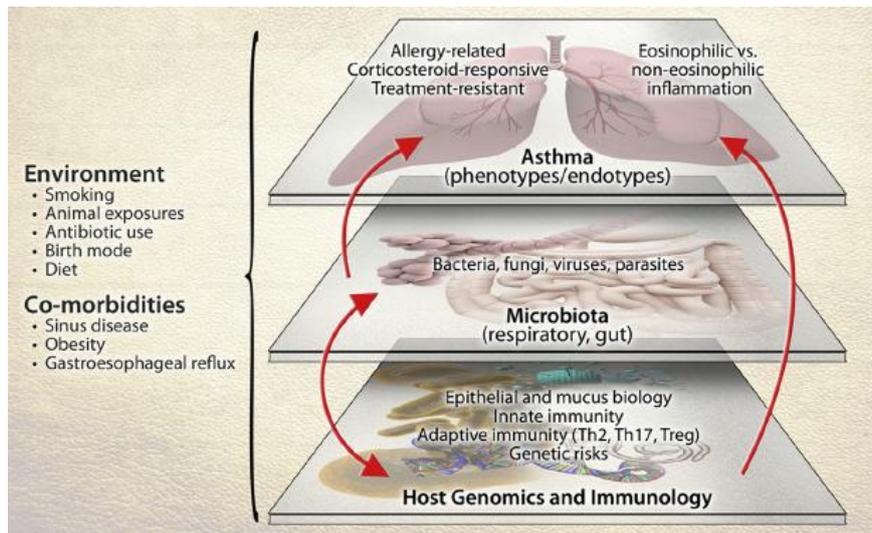


Figura 6. Interacción de la microbiota con otros factores que influyen en la susceptibilidad a sufrir asma y sus manifestaciones. Los componentes del sistema representado - la genética y la inmunología del hospedador, la microbiota, las exposiciones ambientales y la enfermedad del asma - son entidades heterogéneas, presentando desafíos para diseccionar con mayor precisión el papel del microbioma en el asma (Huang y cols., 2015).

El epitelio de las vías respiratorias es crucial en la respuesta inflamatoria al ser una fuente de mediadores proinflamatorios. Además, las células TH2 juegan un importante papel en la inmunidad y los procesos alérgicos, donde se generan anticuerpos IgE característicos de dichos procesos, e influyen en la reactividad de los bronquios (Fujimura y Lynch, 2015). Todo ello conlleva a la obstrucción de las vías respiratorias y es posible que la terapéutica utilizada para tratar los síntomas pueda afectar a la composición del microbioma. Estudios recientes han demostrado que una alteración en el gen *Bmal*, que se encuentra en células presentes en los bronquios, interrumpe el ciclo de reclutamiento de neutrófilos por la vía CXCL5, lo que conlleva a una respuesta exagerada por parte del hospedador a lipopolisacáridos y a una deficiente respuesta inmune frente *Streptococcus pneumoniae* (Sullivan y cols., 2016).

Asimismo, la idea de que una infección en los bronquios puede ser la base del asma fue sustentada por estudios epidemiológicos recientes que afirmaban la existencia de una relación entre el desarrollo de una bronquitis o neumonía con el desarrollo de un brote de *Chlamydomphila pneumoniae* y en adultos asmáticos. Es por eso que el tratamiento con antibióticos resultaba efectivo para este “asma infeccioso”, lo que confirmaba la idea de que existe un componente infeccioso en la enfermedad del asma (Huang y cols., 2015). Anteriores estudios demostraron la presencia de *Mycoplasma pneumoniae* y *C. pneumoniae* en pacientes asmáticos, obteniéndose valores más altos que en pacientes sanos (Kraft y cols., 2002). Es por

esto que se afirma que una infección en los bronquios por bacterias sensibles a antibióticos podría representar un fenotipo asmático.

En otros estudios basados en el estudio de la parte 16S del ARNr de muestras bronquiales de pacientes sanos y asmáticos se confirma que hay mayor prevalencia de *Proteobacteria* en las vías respiratorias bajas de pacientes enfermos en comparación con los sanos, lo que sugiere nuevamente que una alteración en la microbiota puede ser una característica del asma (Huang y cols., 2015).

Como se ha mencionado anteriormente, el microbioma de las vías respiratorias en pacientes asmáticos está altamente relacionado con el grado de hiperreactividad de los bronquios, de manera que puede ser responsable de la aparición de procesos alérgicos. Esto fue demostrado por Goleva y cols (2013), quienes estudiaron el efecto que tenían fármacos como los corticoides en personas sanas y asmáticas, conociéndose que la respuesta frente a estos fármacos era diferente en un grupo y otro debido a la existencia de microbiomas distintos. En pacientes asmáticos predominaban microorganismos pertenecientes al *phylum Proteobacteria*, así como a los géneros *Neisseria* y *Haemophilus*, que poseen cadenas cortas de grupos acilos, lo que los hace más susceptibles a tener actividad endotóxica y a desencadenar, por tanto, respuestas inflamatorias en el hospedador.

La causa principal del asma aquí estudiada es la microbiota, observándose especies bacterianas diferentes en personas sanas y asmáticas. Al ser una enfermedad con tanta prevalencia, es importante conocer la posible etiología microbiótica, en vistas a disminuir el número de casos anuales.

5.4. ENFERMEDAD CELÍACA

La enfermedad celíaca (EC) o intolerancia al gluten consiste en una enfermedad sistémica y autoinmune producida por una intolerancia a las proteínas del gluten (gliadinas, hordeínas, secalinas, aveninas, etc) presente en los cereales como el trigo, el centeno, la cebada o ciertas variedades de avena. En la EC se produce una atrofia en la mucosa del intestino delgado, de manera que los nutrientes no pueden absorberse correctamente. Esta enfermedad es de carácter crónico y la gravedad de las lesiones producidas depende de la edad y la situación fisiológica del individuo, que mejoran al suprimir el gluten de la dieta. Se manifiesta con síntomas intestinales y extra-intestinales, como son las diarreas, los vómitos ocasionales e incluso las aftas bucales (Polanco y Ribes, 2010; Nylund y cols., 2016).

La principal causa de esta enfermedad es genética, en la que participan generalmente los antígenos leucocitarios humanos (HLA en inglés) DQ2 y DQ8. A pesar de que la presencia de estos genes implica un mayor riesgo de padecer la enfermedad, solo un pequeño porcentaje de los portadores llega a desarrollarla. Es por eso que el reciente aumento de casos nuevos de personas con EC se relaciona con factores de riesgo ambientales, como pueden ser la ausencia de lactancia materna, la ingestión de cantidades elevadas de gluten, la ingesta temprana de cereales en personas susceptibles genéticamente e incluso la microbiota intestinal. Estudios recientes señalan que existen unas regiones, llamadas 39 non-HLA, que están asociadas a la susceptibilidad de padecer la enfermedad y precisamente tienen relación con la microbiota intestinal. Además, se ha comprobado que alteraciones en genes no específicos de la EC pueden dar lugar a la misma por una alteración en la microbiota intestinal del hospedador. Por ejemplo, la proteína intracelular TOLLIP, implicada en el funcionamiento del receptor toll-like, está disminuida en pacientes celíacos no tratados y es responsable del estado inflamatorio característico de estos pacientes (Nylund y cols., 2016).

La microbiota intestinal interviene en la respuesta inmune y en la homeostasis desde los primeros estadios de la enfermedad, de manera que influye tanto en su desarrollo como en el daño que se produce en la mucosa. Según estudios clínicos y estudios en animales, la temprana colonización del cuerpo humano por parte de los microorganismos puede aumentar la susceptibilidad a padecer enfermedades inflamatorias crónicas así como intolerancias o alergias alimentarias. Además, es frecuente encontrar alteraciones en la composición de la microbiota intestinal en pacientes que ya tienen EC (Galipeau y cols., 2015). En el año 2014, Wacklin y cols. realizaron un estudio clínico en el que analizaron la microbiota de 18 pacientes con sintomatología persistente y a otros 18 sin ella, todos ellos bajo una misma dieta libre de gluten. Observaron que la microbiota variaba tanto en la composición como en la estructura. Aquellos pacientes con una fuerte sintomatología presentaron un mayor porcentaje en *Proteobacteria*, mientras que los niveles de *Bacteroides* y *Firmicutes* eran minoritarios con respecto a los enfermos sin sintomatología.

De la misma manera, Galipeau y cols. (2015) observaron muestras fecales de pacientes que seguían presentando síntomas, de leves a moderados, a pesar de llevar una dieta estricta libre de gluten. En dicho estudio, participó un grupo de 45 personas celíacas que presentaban síntomas gastrointestinales y otro grupo control de personas sanas. En ambos grupos, se tomaron muestras fecales en el mismo período de tiempo y en el mismo laboratorio y se analizaron mediante técnicas de amplificación de ADN usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de cada organismo detectado. El resultado fue la detección de mayor

cantidad de levaduras, como *Candida* sp. y *Saccharomyces* sp., en el grupo problema como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Composición microbiana de muestras fecales obtenidas en un estudio usando un grupo de personas celíacas en comparación con un grupo control (Galipeau y cols., 2015).

Yeast species	CoeD group n = 45		Control group n = 27		Chi square p value Fisher's exact test
	Not detected n (%) <10,000 parts per gram of DNA per gram of faeces	Detected n (%) 2+ >100,000 parts per gram of DNA per gram of faeces	Not detected n (%) <10,000 parts per gram of DNA per gram of faeces	Detected n (%) 2+ >100,000 parts per gram of DNA of faeces	
Yeast taxonomy unavailable	27 (60)	18 (40)	16 (59.3)	11 (40.7)	0.572
<i>Candida</i> sp.	30 (66.6)	15 (33.3)	27 (100)	0 (0)	0.000
<i>Saccharomyces</i> sp.	30 (66.6)	15 (33.3)	24 (89.3)	3 (10.7)	0.026

De la misma manera, se observaron en las muestras fecales del grupo de enfermos celíacos mayores cantidades exoparásitos, como *Dientamoeba fragilis* o *Trichuris trichiura* (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de parásitos encontrados en muestras de heces de celíacos en un estudio comparativo utilizando un grupo control sano (Galipeau y cols., 2015).

Parasite Name	CoeD group n = 45		Control group n = 27		Fisher's exact test (Chi square p value)
	Not detected n (%)	Detected n (%)	Not detected n (%)	Detected n (%)	
General parasite incidence	4 (8.9)	41 (91)	5 (21)	22 (78.6)	0.168
Parasite taxonomy unavailable	5 (11.1)	40 (88.9)	7 (28.6)	20 (71.4)	0.058
<i>Blastocystis hominis</i>	37 (82.2)	8 (17.8)	22 (82.2)	5 (17.9)	0.614
<i>Dientamoeba fragilis</i>	43 (95.6)	2 (4.4)	23 (85.7)	4 (14.3)	0.147
<i>Nector americanus</i>	42 (93.3)	3 (6.7)	27 (100)	0 (0)	0.228
<i>Trichuris trichiura</i>	43 (95.6)	2 (4.4)	27 (100)	0 (0)	0.377
<i>Enterobius vermicularis</i>	41 (91.1)	4 (8.9)	23 (85.7)	4 (14.3)	0.363

Estudios realizados por Nieuwenhuizen y cols. (2003) que han sido corroborados recientemente por Galipeau y cols. (2015) han puesto de manifiesto que la colonización gastrointestinal por parte de *Candida* promueve la aparición de una sensibilización a ciertos alimentos. Esto es así porque el factor de virulencia de este hongo (HWP1), que le sirve para adherirse a la mucosa intestinal, contiene una secuencia de aminoácidos que es casi idéntica a la proteína gliadina, principal responsable de la estimulación del sistema inmune en la celiaquía y la aparición de la atrofia en la mucosa intestinal.

5.5 TRASPLANTE DE LA MICROBIOTA FECAL

En vista del aumento del número de casos de enfermedades metabólicas relacionadas con la microbiota, varios investigadores como Cammarota y cols. (2017) han propuesto medidas para evitarlo: el trasplante fecal. Esta técnica consiste en trasplantar materia fecal y la microbiota asociada a ésta de un donador sano al tracto gastrointestinal del individuo enfermo. Se cree que el mecanismo de acción de esta terapia consiste en la corrección de la disbiosis, haciendo desaparecer por tanto la enfermedad subyacente (Paramsothy y cols., 2015).

Aunque inicialmente surgió para tratar infecciones por *Clostridium difficile*, se ha visto que presenta efectos beneficiosos en algunas alteraciones relacionadas con la microbiota intestinal. Esta terapia presenta una tasa de curación de aproximadamente el 90%, muy superior en comparación al porcentaje de éxitos asociados a la terapia antimicrobiana clásica (20-30%) (Paramsothy y cols., 2015; Borody y cols., 2015).

Además, esta terapéutica es bien recibida entre los pacientes ya que lo consideran como un tratamiento “natural” y como una medicina alternativa a la tradicional terapia con numerosos medicamentos y sus efectos secundarios durante largos meses. Sin embargo, los datos sobre la seguridad de esta terapéutica son escasos y no hay evidencias científicas de posibles complicaciones a largo plazo (Van Nood y cols., 2013; Paramsothy y cols., 2015).

Dado los buenos resultados de este método, actualmente es recomendado por la Sociedad Europea de Microbiología y Enfermedades Infecciosas y por el Instituto Americano de Gastroenterología (Ussar y cols., 2016; Cammarota y cols., 2017). Asimismo, existe una creciente investigación en este campo para poder demostrar su eficacia y seguridad y comprobar el mecanismo de acción real (Paramsothy y cols., 2015).

6. CONCLUSIONES

Actualmente es indiscutible la importancia del papel del microbioma en nuestro estado de salud. Constituye casi el 90% de nuestro cuerpo y es imprescindible para el correcto funcionamiento de nuestras funciones básicas.

Aunque el concepto de microbioma puede parecer nuevo, una gran diversidad de investigadores llevan implicados en este campo numerosos años, persiguiendo el objetivo de entender cómo puede afectarnos y cómo podemos evitar cualquier tipo de alteración en el

mismo que pueda afectar a nuestra calidad de vida. Es por eso que podemos encontrar numerosos estudios en los que se intentan explicar los mecanismos por los que la microbiota favorece el desarrollo de enfermedades que, hoy en día, tienen mucha prevalencia, como es el caso de la diabetes o el asma.

Una vez se conoce que el microbioma está implicado en estos procesos, sería interesante el estudio de medidas preventivas que cada persona pudiera realizar y que ayuden a disminuir los cambios en el microbioma o a prevenir la aparición de enfermedades asociadas al mismo. Sin embargo, hay que tener en cuenta también que muchas de las enfermedades tienen etiología genética, de manera que siempre va a existir un cierto porcentaje de riesgo de que se manifieste.

Por otro lado, también es interesante el uso de métodos terapéuticos diferentes al uso de fármacos, como es el caso del trasplante fecal o de los prebióticos y probióticos. Actualmente, el uso de probióticos y prebióticos está en auge y sería de ayuda la realización de campañas de concienciación de la utilización de los mismos y que el personal sanitario, como los médicos y farmacéuticos, aumentaran su indicación y promovieran su uso, por ejemplo en el caso de la toma de antibióticos. De la misma manera, en dichas campañas de concienciación es importante hacer entender a la población que el abuso y la automedicación de antibióticos están llevando a la resistencia de los microorganismos a esta terapéutica tan exitosa, haciendo disminuir su efecto y provocando en un futuro la disminución de la variedad antibiótica actual para el tratamiento de infecciones bacterianas.

En resumen, cabe destacar que, a pesar de que nuestra microbiota es beneficiosa para la salud, en ciertas ocasiones y bajo determinadas causas se produce un desbalance en la misma, y esto puede ser determinante en la aparición de diferentes enfermedades, tales como diabetes, asma, EPOC, etc.

Todos los avances en el conocimiento del microbioma humano se deben a las nuevas técnicas basadas en secuenciar cadenas de ADN de manera rápida y económica, de manera que se consigue identificar y cuantificar de forma relativa los organismos presentes en una muestra. Cabe destacar también el papel fundamental de la bioinformática, que permite interpretar los resultados con el objetivo de conocer la abundancia y diversidad de la microbiota normal y cómo influyen en la salud y la enfermedad (Robles y cols., 2013; Khanna y cols., 2014).

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez-Calatayud G, Suárez E, Rodríguez JM, Pérez-Moreno J. La microbiota en la mujer: aplicaciones clínicas de los probióticos. *Nutr Hosp*. 2015; 32 (1): 56-61.
2. Borody TJ, Connelly N, Mitchell SW. Fecal microbiota transplantation in gastrointestinal diseases: What practicing physicians should know. *Pol Arch Med Wewn*. 2015; 125(11): 852-858.
3. Brown RL, Clarke TB. The regulation of host defences to infection by the microbiota. *BSI*. 2016; 150: 1-6.
4. Cammarota G, Laniro G, Tilg H, Kump P, Satokari R, Sokol H. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Br Med J*. 2017; 0: 1-12.
5. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view. *Cell*. 2012;16; 148 (6): 1258-1270.
6. Dahiya DK, Renuka, Puniya M, Kumar N, Kumar S, Puniya AK. Gut microbiota modulation and its relationship with obesity using prebiotic fibers and probiotics: a review. *Front Microbiol*. 2017; 8 (563): 1-17.
7. Dietert R. The microbiome in early life: Self-completion and microbiota protection as health priorities. *Birth Defects Res*. 2014; 101 (4): 333-340.
8. Finotello F, Mastrorilli E, Di Camillo B. Measuring the diversity of the human microbiota with targeted next-generation sequencing. *Brief Bioinform*. 2016: doi: 10.1093/bib/bbw119.
9. Fistera. Guías clínicas: Diabetes Mellitus tipo 2. Fecha última revisión 28/03/2017. [Consultado en Abril 2017]. Disponible en: <http://www.fistera.com/guias-clinicas/diabetes-mellitus-tipo-2/>
10. Forbes, Sahm y Weissfeld. Bailey & Scott. Diagnóstico microbiológico. 11ª ed. Médica-Panamericana; 2004.
11. Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015; 17 (5): 592-602.
12. Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom knows best: The universality of maternal microbial transmission. *Plos Biol*. 2013; 11 (8): 1-9.
13. Galipeau HJ, McCarville JL, Huebener S, Litwin O, Meisel M, Jabri B, y cols. Intestinal Microbiota Modulates Gluten-Induced Immunopathology in Humanized Mice. *Am J Panthol*. 2015; 185 (11): 2969-2982.

14. Goleva E, Jakson LP, Harris JK, Robertson CE, Sutherland ER, Hall CF, y cols. The effects of airway microbiome on corticosteroid responsiveness in asthma. *Am J Resp Crit Care*. 2013; 188: 1193-1201.
15. Hansen CHF, Andersen LSF, Metzdorff SB, Hasselby JP, Skov S, Nielsen DS, y cols. Mode of delivery shapes gut colonization pattern and modulates regulatory immunity in mice. *J Immunol*. 2014; 193 (3): 1213-1222.
16. Harakeh SM, Khan I, Kumosani T, Barbour E, Almasaudi AB, Bahijri SM, y cols. Gut microbiota: a contributing factor of obesity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016; 6 (95): 1-11.
17. Huang YJ, Boushey HA. The microbiome in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135 (1): 25-30.
18. Jiménez E, Fernández L, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Nuño-Palop C, y cols. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol*. 2005; 51 (4): 270-274.
19. Jiménez, E, Marín, ML, Martín, R, Odriozola, JM, Olivares, M, Xaus, J, y cols. Is meconium from healthy newborns actually sterile?. *Res Microbiol*. 2008; 159(3):187-193.
20. Khanna SK, Tosh PK. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clin Proc*. 2014; 89 (1): 107-114.
21. Koleva PT, Kim JS, Scott JA, Kozyrskyj AL. Microbial programming of health and disease starts during fetal life. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015; 105 (4): 265-277.
22. Kraft M, Cassel GH, Pak J, Martin RJ. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma: effect of clarithromycin. *Chest*. 2002; 121 (6): 1782-1788.
23. Kunc M, Gabrych A, Witkowski JM. Microbiome impact on metabolism and function of sex, thyroid, growth and parathyroid hormones. *Acta Biochim Pol*. 2016; 63 (2): 189-201.
24. Larsen N, Vogensen FK, Van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, y cols. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*. 2010; 5 (2): 1-10.
25. Madigan M, Martinko J, Dunlap P, Clark D. Interacciones de los microorganismos con la especie humana. Brock. *Biología de los microorganismos*. 11ª ed. Madrid. Pearson educación; 2009. 902-934.

26. Martín R, Soberón N, Vázquez F, Suárez JE. La microbiota vaginal: composición, papel protector, patología asociada y perspectivas terapéuticas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2008; 6: 160-167.
27. Mohan M, Chow CT, Tyan CN, Chan LS, Dufour J, Aye PP, y cols. Dietary gluten-induced gut dysbiosis is accompanied by selective upregulation of microRNAs with intestinal tight junction and bacteria-binding motifs in rhesus macaque model of celiac disease. *Nutrients*. 2016; 8 (684): 1-18.
28. Morgan XC, Huttenhower C. Human microbiome analysis. *PLoS Comput Biol*. 2012; 8 (12): 1-14.
29. Moreno-Indias I, Cardona F, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MA. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol*. 2014; 5 (190): 1-10.
30. Nielsen DS, Krych L, Buschard K, Hansen CHF, Hansen AK. Beyond genetics: Influence of dietary factors and gut microbiota on type 1 diabetes. *FEBS Lett*. 2014; 588 (22): 4234-4243.
31. Nieuwenhuizen WF, Pieters RH, Knippels LM, Jansen MC, Koppelman SJ. Is *Candida albicans* a trigger in the onset of coeliac disease?. *Lancet*. 2003; 361 (9375): 2152-2154.
32. Nylund L, Kaukinen K, Lindfors K. The microbiota as a component of the celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Clin Nutr*. 2016; 6: 17-24.
33. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades respiratorias crónicas: Asma. Ginebra: OMS; <http://www.who.int/respiratory/asthma/es/>
34. Pandey PK, Verma P, Kumar H, Bavdekar A, Patole MS, Shouche YS. Comparative analysis of fecal microflora of healthy full-term Indian infants born with different methods of delivery (vaginal vs cesarean): *Acinetobacter* sp. prevalence in vaginally born infants. *J. Biosci*. 2012; 37 (6): 989-998.
35. Paramsothy S, Walsh AJ, Borody T, Samuel D, Connor S, Leong RWL, y cols. Gastroenterologist perceptions of faecal microbiota transplantation. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (38): 10907-10914.
36. Paun A, Yau C, Danska JS. Immune recognition and response to the intestinal microbiome in type 1 diabetes. *J Autoimmun*. 2016; 71: 1-96.
37. Pérez AE, Gosalbes MJ, Friedrichs A, Knecht H, Artacho A, Eismann K, y cols. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. *Br Med J*. 2012; 0: 1-11.

38. Polanco I, Ribes C. Enfermedad celíaca. En: Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. 2ª ed. Ergón; 2010.
39. Portal Medicina molecular de FIBAO. Glosario. [Consultado en Marzo 2017]. Disponible en: <http://medmol.es/glosario/microbioma/>
40. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf K.S., Manichanh C, y cols. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010; 464 (7285): 59-65.
41. Robles-Alonso V, Guarner F. Progreso en el conocimiento de la microbiota intestinal humana. *Nutr Hosp*. 2013; 28 (3): 553-557.
42. Sampaio-Maia B, Monteiro-Silva F. Acquisition and maturation of oral microbiome throughout childhood: An update. *Dent Res J*. 2014; 11 (3): 291-301.
43. Sánchez-Saldaña L, Sáenz-Anduaga, E. Infecciones cutáneas bacterianas. *Dermatología peruana*. 2006; 16 (1): 1-31.
44. Santamaría V, Alvarado A. Flora cutánea como protección y barrera de la piel normal. *Revista Centro Dermatológico Pascua*. 2002; 11(1): 18-21.
45. Suárez JE. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. *Nutr Hosp*. 2013; 28 (1): 38-41.
46. Sullivan A, Hunt E, MacSharry J, Murphy DM. The microbiome and the pathophysiology of asthma. *Respir Res*. 2016; 17 (163): 1-11.
47. Ussar S, Fujisaka S, Khan CR. Interactions between host genetics and gut microbiome in diabetes and metabolic syndrome. *Mol Metab*. 2016; 5 (9): 795-803.
48. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, Visser CE, y cols. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013; 368(5): 407-415.
49. Wacklin P, Laurikka P, Collin P, Lindfors K, Kaukinen K, Salmi T, y cols. Altered duodenal microbiota composition in celiac disease patients suffering from persistent symptoms on a long-term gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109 (12): 1933-1941.
50. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Crowell MD, y cols. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *P Natl Acad Sci Usa*. 2009; 106 (7): 2365-2370.