



Universidad de Sevilla. Facultad de Farmacia
Departamento de Microbiología y Parasitología
Área de Microbiología

GRADO EN FARMACIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Papel de la microbiota intestinal en nuestro organismo: una relación de beneficio mutuo.

TUTORAS: Carolina Sousa Martín e Isabel María Comino Montilla

Tipología del proyecto: Revisión bibliográfica

Autor:

A. Heredia Barroso

Tutoras:

C. Sousa Martín

I. Comino Montilla

Abel Heredia Barroso

Sevilla, 18 de junio de 2018

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer mis tutoras, las profesoras C. Sousa Martín e Isabel Comino Montilla, por su gran dedicación para mi aprendizaje y apoyarme en realizar el presente Trabajo de Fin de Grado. Agradecer de nuevo a C. Sousa su ferviente pasión por la Microbiología y la enseñanza, incrementando mi entusiasmo en dicho campo desde primer curso y ayudándome a decidirme por el trabajo en este campo.

En segundo lugar, y no menos importante, a mi familia. Por apoyarme siempre que lo he necesitado, animarme a seguir estudiando y sacrificándose para darme todo lo necesario para ello.

“Desgraciados los hombres que
tienen todas las ideas claras”

Louis Pasteur (1822-1895)

RESUMEN

La microbiota intestinal la componen una amplia variedad de especies de bacterias, hongos virus, arqueas y protozoos y se define como la comunidad de microorganismos vivos residentes en el tracto gastrointestinal. La componen una alta densidad de microorganismos, alcanzando recuentos bacterianos de hasta 10^{12} unidades formadoras de colonias en determinadas zonas del tracto gastrointestinal. Con estos antecedentes, el objetivo general de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica para evaluar los diversos beneficios que aporta esta microbiota intestinal en el hospedador, y estudiar posteriormente su potencial aplicación en la clínica, a través del uso de probióticos y el trasplante fecal.

Entre las funciones que cumple la microbiota intestinal destacan: producir vitaminas, ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y favorecer la absorción de minerales. Otra es la función trófica, favoreciendo la diferenciación de las células epiteliales del intestino para prevenir el desarrollo de tumores, y la función protectora frente a agentes patógenos. Por último, la función inmunomoduladora al participar en el desarrollo y maduración del sistema inmune. Todas estas funciones descritas están principalmente realizadas por bacterias, destacando las pertenecientes a los filos Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria y Actinobacteria. Además, se ha descrito que los virus ejercen también un papel esencial en la protección del hospedador y en la maduración y estimulación de su sistema inmune, alejándose del carácter patógeno tradicionalmente ligado a ellos.

Gracias al conocimiento adquirido sobre el impacto de la microbiota intestinal en la salud, surgieron los probióticos, los cuales han mostrado ser efectivos no solo en el tratamiento y/o prevención de enfermedades gastrointestinales, sino en enfermedades metabólicas o autoinmunes. Finalmente, el trasplante fecal ha emergido como una potente herramienta para corregir y/o reemplazar la microbiota intestinal del hospedador con el fin de tratar enfermedades de distinta etiología.

Palabras clave

Microbiota intestinal, probióticos, trasplante fecal.

ABREVIATURAS

AGCC: Ácidos grasos de cadena corta

IgA: Inmunoglobulina A

ml: Mililitros

g: gramos

OMS: Organización Mundial de la Salud

UFC/ufc: Unidades formadoras de colonias

ÍNDICE

1 <u>INTRODUCCIÓN</u>	7
1.1 Antecedentes históricos de la Microbiología	7
1.2 Funciones y anatomía del tracto gastrointestinal humano	8
1.3 Definición y disposición de la microbiota gastrointestinal	9
1.4 Impacto de los factores fisiológicos y ambientales en la microbiota	12
1.5 La microbiota a lo largo de la vida	13
1.6 El gran desconocido: El viroma humano	15
2 <u>OBJETIVOS</u>	17
3 <u>METODOLOGÍA</u>	18
4 <u>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</u>	20
4.1 Beneficios de la microbiota intestinal en el hospedador	20
4.1.1 Papel metabólico-nutricional	21
4.1.2 Papel trófico	22
4.1.3 Papel protector frente al ataque de agentes patógenos	22
4.1.4 Papel inmunomodulador	23
4.2 Probióticos	24
4.2.1 Mecanismos de acción de los probióticos	24
4.2.2 Cualidades que debe cumplir un microorganismo probiótico	25
4.2.3 Microorganismos utilizados en la terapia con probióticos	26
4.2.3.1 Género <i>Lactobacillus</i>	26
4.2.3.1.1 <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	27
4.2.3.1.2 <i>Lactobacillus reuteri</i>	27
4.2.3.1.3 <i>Lactobacillus plantarum</i>	28
4.2.3.1.4 <i>Lactobacillus acidophilus</i>	28
4.2.3.2 Género <i>Bifidobacterium</i>	28
4.2.3.2.1 <i>Bifidobacterium bifidum</i>	29
4.2.3.2.2 <i>Bifidobacterium longum</i>	29
4.2.3.3 <i>Saccharomyces boulardii</i>	29
4.2.4 Enfermedades tratables con antibióticos	29
4.3 Beneficios del viroma en el hospedador	31
4.4 Trasplante fecal para el tratamiento de enfermedades infecciosas y obesidad	32
4.5 Perspectivas de futuro	33
5 <u>CONCLUSIONES</u>	34
6 <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	35

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes históricos de la Microbiología

Gracias a los estudios de Pasteur y Koch, dio comienzo la Edad de Oro de la Microbiología, que comprendió desde 1857 hasta 1974. Durante esta época, se produjeron grandes avances y descubrimientos en el campo de la Microbiología hasta asentarla como una ciencia (**Figura 1**) (Ingraham y Ingraham, 1998).



Figura 1. Hitos durante la Edad de Oro de la Microbiología (Tortora et al., 2007).

En el siglo XIX, las bacterias tenían atribuido un papel perjudicial y dañino, fue Pasteur quien tuvo un papel esencial en desmentirlo. Demostró que en todas las fermentaciones intervienen microorganismos y que, a su vez, cada tipo de fermentación es llevada a cabo por un microorganismo distinto. De esta manera, quedó demostrado que los microorganismos eran responsables de la producción de productos de gran interés para el ser humano, como el vino. Otro de los grandes hitos en la historia de la Microbiología, tuvo lugar cuando en la década de 1880 Martinus Beijerinck y Sergei Winogradsky demostraron que las bacterias participan en los ciclos geoquímicos entre el suelo y la atmósfera. De esta manera, nació la ecología microbiana y con ello el papel que jugaban los microorganismos, en especial las bacterias, en la devolución de del CO₂ a la atmósfera. Estos son algunos de los eventos que hicieron que hubiera un antes y un después en la Microbiología, otorgando a las

bacterias un carácter no estrictamente patógeno (Tortora et al., 2007). A principios del siglo XX, el microbiólogo ucraniano Élie Metchnikoff, famoso por su trabajo sobre los componentes del sistema inmune, postuló que los efectos dañinos de las toxinas producidas por bacterias intestinales podían ser eliminados por bacterias ácidolácticas, tras estudiar la gran longevidad de la población de Bulgaria que consumía asiduamente leches fermentadas. Expuso que estas convertían la lactosa en ácido láctico, el cual prevenía de “la putrefacción intestinal” (García et al., 2015; Cavaillon y Legout, 2016).

Tras todos estos descubrimientos, estos microorganismos captaron la atención de los científicos debido a los diferentes beneficios que se pueden obtener de ellos. Entre los conceptos que surgieron, están los prebióticos que fueron definidos por Gibson y Roberfroid como: *“Los ingredientes de los alimentos no digeribles que producen efectos beneficiosos sobre el huésped estimulando selectivamente el crecimiento y/o actividad de un tipo o de un número limitado de bacterias en el colon”*, entre los que destacan sustancias como la inulina, la lactulosa, los fructooligosacáridos y los galactooligosacáridos (Gibson y Roberfroid, 1995; Morales y Vélez, 2013).

Uno de los más importantes conceptos que surgió fue el de probióticos, que la Organización Mundial de la Salud (OMS) define como: *“Microorganismos vivos, que consumidos en cantidades adecuadas confieren efectos beneficiosos para la salud al hospedador”* (Reid, 2016). Cuando se combina el uso de los probióticos y prebióticos, surge el concepto de simbiótico, que se caracteriza por tener un efecto sinérgico, incrementando notablemente el efecto beneficioso para el organismo (Pena, 2007).

1.2 Funciones y anatomía del tracto gastrointestinal humano

El sistema digestivo está compuesto por el tracto gastrointestinal y distintos órganos accesorios. Este tracto gastrointestinal con unos 10 metros de longitud comienza en la cavidad oral y termina en el ano. Sus principales funciones son la de digestión, absorción de los nutrientes, secreción, ejercer un efecto barrera, a la vez que tienen funciones tanto endocrinas como inmunológicas. Las glándulas salivares, el páncreas, hígado y vesícula biliar componen los órganos accesorios con una importante función de secreción (Segarra, 2006; Silverthorn, 2008).

El intestino delgado se extiende unos 5 metros, consta de 4 capas (serosa, muscular, submucosa y mucosa), se divide en tres partes: duodeno, yeyuno e íleon. El duodeno tiene forma de C y mide unos 25-30 cm. El 40% de la porción proximal del intestino delgado es el yeyuno y el resto se denomina íleon. Debido a que su papel principal es la absorción, la superficie está aumentada enormemente. Para ello, la mucosa forma pliegues circulares con una altura de 1cm, que tienen su núcleo en la submucosa. La mucosa, tiene un gran número de prolongaciones digitiformes que miden 1 milímetro de altura y cubren la superficie de los pliegues circulares. En la superficie luminal de estas vellosidades, encontramos a los enterocitos que son células epiteliales altamente especializadas, que cubren la superficie de su membrana con microvellosidades que forman un borde en cepillo e incrementan la superficie de absorción. El conjunto de pliegues, vellosidades y microvellosidades aumentan la superficie de absorción unas 600 veces, siendo esta superficie de unos 200 metros cuadrados (Guarner, 2002; Segarra, 2006; Silverthorn, 2008).

El intestino grueso tiene una longitud, de 1-1,5 metros y se divide en siete segmentos: el ciego, que es un apéndice con forma de saco, el colon ascendente, el colon transversal, colon descendente, colon sigmoide, el recto y finalmente, el ano (Silverthorn, 2008). En el intestino grueso destacan las funciones de absorción del agua de las heces, vitaminas (K y B12) sintetizadas por la microbiota y minerales (Vay, 2004).

También destacamos el importante papel del ciego, cuya función es restaurar la microbiota del intestino delgado y del intestino grueso, en el caso de que como consecuencia de una diarrea parte de la microbiota se perdiera. Para ello, alberga una densidad y diversidad de microbiota parecida a la del colon (Girard-Madoux et al., 2018).

1.3 Definición y disposición de la microbiota gastrointestinal

La microbiota es el conjunto de microorganismos que habitan en un nicho determinado (Peláez y Requena, 2017). En el cuerpo humano, esta microbiota coloniza el tracto gastrointestinal, la cavidad oral, el tracto respiratorio, el aparato genitourinario y la piel, entre otros nichos. En el ecosistema microbiano del intestino encontramos tanto especies nativas que colonizan de forma permanente el tracto

digestivo, como un conjunto variable de microorganismos que lo transitan temporalmente (Guarner, 2007). La composición de ésta difiere según la zona como se observa en la **Figura 2**.

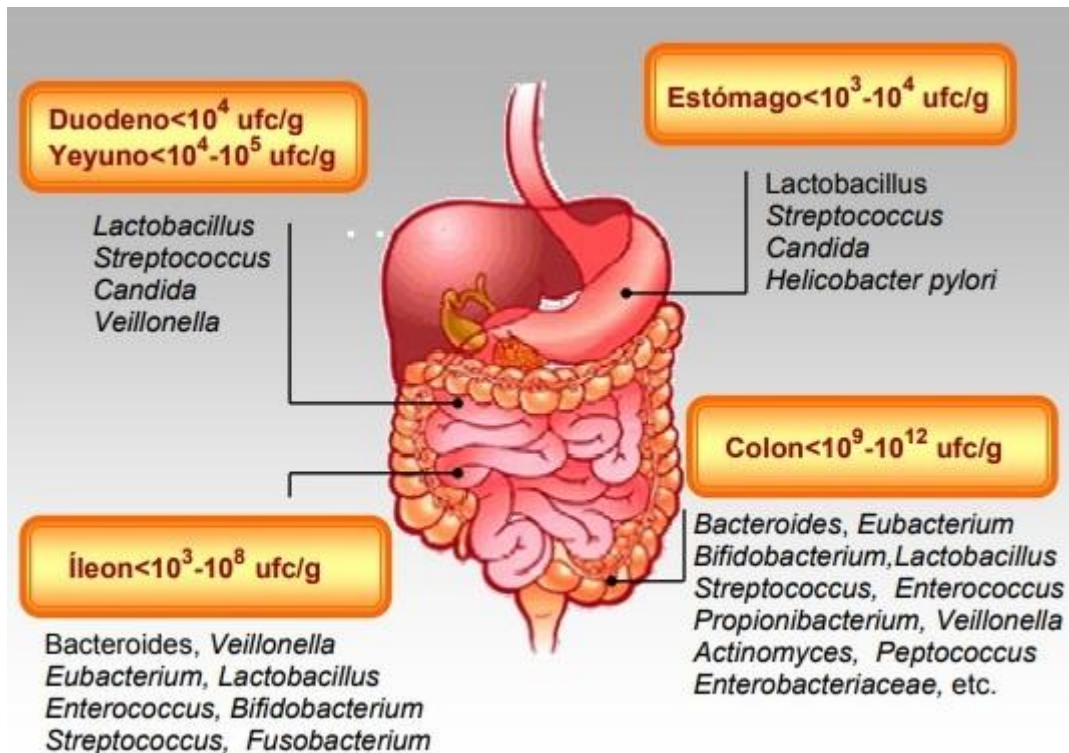


Figura 2. Localización y composición de la microbiota en el tracto gastrointestinal (Arribas, 2009).

Durante mucho tiempo, se ha creído que la relación de células humanas y de la microbiota era 1:10 (Lei et al., 2015), pero, recientemente, se ha demostrado que esta relación está más cercana al 1:1. No obstante, la importancia de la microbiota para la salud del hospedador sigue siendo indiscutible (Sender et al., 2016).

Debido a que muchos microorganismos de la microbiota no son cultivables, para conocer su diversidad se ha optado cada vez más por técnicas moleculares, como la secuenciación del ARNr 16S. Así, surge el concepto de microbioma, que es el conjunto de genes y metabolitos de los microorganismos presentes en nuestro organismo. Este microbioma está compuesto por unos 7 millones de genes, en comparación con los 22.000 genes del genoma humano. Por ello, muchos autores denominan a estos genes nuestro “segundo genoma”. El Proyecto del Microbioma Humano ha identificado aproximadamente al 30% de la microbiota intestinal, y junto con el proyecto Metagenómica del Tracto Intestinal Humano en Europa, y muchos

otros grupos, trabajan arduamente para identificar a los millones de genes de la microbiota (Devaraj et al., 2013).

La cantidad y composición de la microbiota difiere según la zona del cuerpo, hallando secciones del organismo totalmente estériles en condiciones de salud, y otras altamente pobladas, como es el caso del colon, donde habitan tantas bacterias que un tercio del peso de las heces secas corresponden a masa bacteriana (Cameán y Repetto, 2006; Guarner, 2007).

La cavidad oral es considerada la segunda microbiota más compleja en el cuerpo humano, e incluye unas 700 especies de bacterias, hongos, virus, arqueas y protozoos. La comunidad bacteriana es la dominante, y está representada principalmente por bacterias del filo: Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria y Fusobacteria. Entre los hongos, destaca *Candida*. En cuanto a los virus, estos están relacionados con enfermedades, como el virus Herpes simplex (Zhang et al., 2018).

En el esófago, sin embargo, no existe una colonización permanente debido a la potente propulsión, que arrastra junto a la comida a los microorganismos que pudieran colonizar el esófago (Suárez, 2013). A su vez, la colonización del estómago es baja, de unas 10^3 unidades formadoras de colonias (UFC), debido al bajo pH. En condiciones de salud, destacan las bacterias del género *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Lactobacillus*, *Fusobacterium*, *Actinomyces*, *Neisseria*, *Haemophilus* y *Porphyromonas*. Un gran abanico de factores, inciden en la composición de esta microbiota, destacando el uso de fármacos que regulan el pH gástrico, la toma de probióticos o antibióticos y la infección por *Helicobacter pylori* (Espinoza et al., 2018).

En el duodeno, la microbiota es escasa, similar a la del estómago (10^3 UFC) debido a que aún permanece parte de la acidez estomacal, y en él desembocan el conducto biliar y pancreático que conducen a la bilis y el fluido pancreático, respectivamente, que eliminan a la mayoría de las bacterias que pudieran establecerse. Además, el efecto propulsivo impide una colonización estable. En el duodeno, predominan microorganismos de los géneros: *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Veillonellas*, *Staphylococcus*. En el yeyuno, se va incrementando la concentración

bacteriana desde unos 10^4 UFC (formada principalmente por lactobacilos), hasta los 10^7 que encontramos en el íleon. En este, la concentración y diversidad de la microbiota aumenta enormemente, reflejando, paulatinamente la que tendremos en el intestino grueso. En este lugar, destacan los aerobios Gram negativos y anaerobios obligados, encontrando en gran número bacterias de los géneros *Clostridium*, *Bacteroides* y *Fusobacterium* y bifidobacterias (Gómez y Acero, 2011; Suárez, 2013; Aidy et al., 2015).

Debido al lento peristaltismo del colon, los microorganismos pueden proliferar metabolizando los nutrientes de la dieta y del moco endógeno. De esta manera, en el colon existe una gran densidad de población anaerobia, con una cantidad aproximada de 10^{11} a 10^{12} UFC. La colonización por parte de especies ajenas a la microbiota normal del tracto gastrointestinal está muy dificultado, debido a que el colon alberga a más de 500 especies. La microbiota en el colon está compuesta en su mayoría por bacterias del filo Firmicutes y Bacteroidetes. Otros filos menos abundantes incluyen Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria y Verrucomicrobia. La gran mayoría de estas bacterias son anaerobias estrictas (Guarner, 2011).

1.4 Impacto de los factores fisiológicos y ambientales en la microbiota

El estado y composición de la microbiota intestinal está muy correlacionada con la dieta. Se han observado notables diferencias en la funcionalidad y la composición de la microbiota intestinal entre distintas poblaciones. La abundancia de Bacteroidetes en relación con la de Firmicutes es mucho mayor en la población infantil de África comparada con la europea. El aumento en proporción de determinados géneros bacterianos (*Xylanibacter*, *Prevotella*), podría optimizar la extracción de energía de polisacáridos indigeribles ingeridos en la dieta (Yatsunencko et al., 2012).

Se ha demostrado que en poblaciones que ingieren dietas ricas en proteínas y grasas, existe una mayor proporción en *Bacteroides*. Por el contrario, una dieta rica en azúcares simples y carbohidratos disminuye la población de *Bacteroides* y promueve la de *Prevotella* (Li et al., 2016). Se ha descrito que la ingesta de dietas occidentales contemporáneas (a excepción de la mediterránea), que contienen menos fibra y verdura, desembocan en la pérdida de algunas importantes comunidades de

microorganismos como *Prevotella* y *Xylanibacter*, relacionadas con efectos beneficiosos (Ou et al., 2013).

La ingesta de prebióticos promueve el crecimiento de ciertas comunidades bacterianas beneficiosas para el hospedador, como las bifidobacterias y los lactobacilos. A su vez, aumenta la fracción de bacterias del filo Bacteroidetes y disminuye la de Firmicutes, lo que disminuye la prevalencia de obesidad (Tavares et al., 2013). El abuso de la terapia con antibióticos provoca la desaparición de numerosas especies bacterianas, y aumentan las poblaciones de otros microorganismos (Tinahones, 2017).

Otros factores pueden afectar a la microbiota intestinal, entre los que se incluyen por una parte factores fisiológicos como el modo de nacimiento, la capa del mucus, la acidez, la velocidad de recambio del epitelio, la actividad enzimática endógena, estrés, genética, edad, presencia de enfermedades, entre otros. Además, hay un abanico de factores intrínsecos a los propios microorganismos, entre los que se puede incluir la excreción de sustancias antagonistas frente a otros microorganismos y la capacidad de estos de adherirse a la mucosa (Sanz et al., 2004).

1.5 La microbiota a lo largo de la vida

El establecimiento y colonización de la microbiota intestinal es un proceso complejo, en el cual numerosas interacciones microorganismo-microorganismo y microorganismo-hospedador están implicadas. Se considera que hasta los tres años la microbiota intestinal es altamente variable. Distintos factores, pueden provocar cambios en su composición teniendo efectos a largo plazo en nuestra salud (Flandroy et al., 2018).

Hasta hace unos años, se creía que la colonización del tracto gastrointestinal comenzaba tras el nacimiento. Sin embargo, la presencia de algunas bacterias en el líquido amniótico, placenta, sangre del cordón umbilical y meconio apuntan a la existencia de una transmisión prenatal de microbiota madre-hijo (Li et al., 2016). Como observamos en la **Figura 3**, se encontraron rastros de ADN de componentes de la microbiota en la placenta tanto de nacimientos por cesárea como por vía vaginal, sin ninguna diferencia significativa entre ambas. Factores dependientes de la madre

(estrés prenatal, tratamiento con antibióticos y la duración del periodo gestacional) pueden conducir a una microbiota intestinal aberrante en el recién nacido (Satokari et al., 2009; Li et al., 2016).

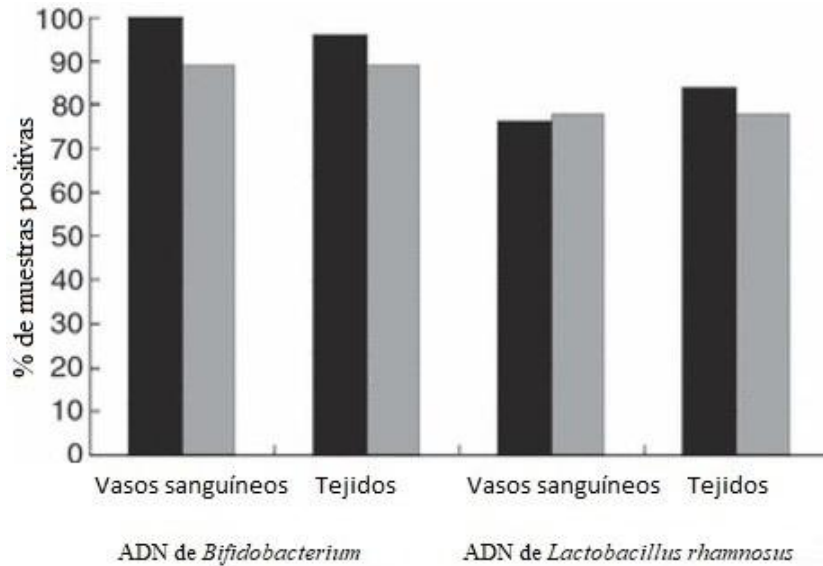


Figura 3. Detección (% de muestras positivas) de ADN de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus rhamnosus* en muestras de placenta de nacimientos por vía vaginal (columnas negras, n= 25) y por cesárea (columnas grises, n= 6) (modificado según Satokari et al 2009).

En el parto natural la microbiota intestinal del recién nacido es más parecida a la de la vagina de la madre (*Lactobacillus*, *Prevotella*, entre otros). Por otra parte, el nacimiento mediante cesárea hace a la microbiota intestinal menos diversa y más parecida a la microbiota de la piel de la madre (*Staphylococcus*, *Propionibacterium*), y la colonización por bacterias del filo Bacteroidetes está retrasada. Todos estos cambios en la microbiota intestinal causados por un parto por cesárea, aumentan los riesgos de sufrir enfermedades inmunológicas como el asma, o la dermatitis atópica durante la vida (Jakobsson et al., 2014; Flandroy et al., 2018).

Durante el primer año de vida, el modo de alimentación juega un papel crucial en la composición de la microbiota intestinal. En la leche humana, encontramos oligosacáridos complejos y lactosa, que son metabolizados con una gran eficiencia por microorganismos beneficiosos, bifidobacterias y lactobacilos, respectivamente. Esto promueve el crecimiento y la colonización por estos microorganismos del tracto gastrointestinal. En contraste, los bebés alimentados con leche de fórmula fueron

colonizados con más frecuencia por potenciales patógenos, como *Escherichia coli* y *Clostridium difficile* (Penders et al., 2006; Zivkovic et al., 2011).

Además, la leche humana, lejos de ser estéril, contiene una cantidad considerable de microorganismos que colonizan al recién nacido. Entre estos microorganismos destacan: *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium Lactobacillus*, *Leuconostoc*. Unos 800 ml de leche contienen entre 10^5 y 10^7 bacterias, siendo para el lactante la principal fuente de microorganismos. Por ello, los lactantes alimentados con leche materna tienen una microbiota intestinal más sana que los alimentados con fórmula (Rodríguez et al., 2008).

A los 6 meses de edad se inicia la ingesta de papillas de frutas, que aportan distintos azúcares y polisacáridos que favorecen la colonización por bacterias del filo Firmicutes. Se reemplazan los aerobios por anaerobios facultativos y posteriormente, por anaerobios estrictos. Con la adición de los alimentos sólidos (carne, pescado...) a la dieta, se favorece la colonización por *E. coli* y otras proteobacterias. Se encausa el establecimiento de una microbiota madura y diversa en el intestino, que tiene el perfil típico de los adultos (Suárez, 2013).

En las personas mayores de 60 años, aumenta la proporción en Firmicutes y disminuye la de Bacteroidetes y bifidobacterias. También se observa un gran aumento significativo en el número de bacterias patógenas, como las enterobacterias. Esto es debido a factores como: la alteración en el sistema inmunitario, la atrofia de la mucosa intestinal y las modificaciones en la dieta (Mariat et al., 2009).

1.6 El gran desconocido: El viroma humano

El viroma puede ser definido como el conjunto de virus que encontramos en un determinado ambiente. Como el viroma también forma parte del microbioma, tiene que ser tenido en cuenta a la hora de analizarlo (Virgin, 2014).

Podemos clasificar los virus del viroma intestinal en dos grandes grupos: bacteriófagos y virus de eucariotas. Además, estos pueden realizar un ciclo tanto lisogénico como lítico. Son tan numerosos, que en las heces encontramos unas 10^9 partículas virales/gramo (Kim et al., 2011).

Algunos de estos virus pueden estar integrados en el genoma humano y por lo tanto establecer una relación a largo plazo con el huésped. Así, por ejemplo, los bacteriófagos tienen una gran repercusión en la salud, ya que modulan las poblaciones bacterianas. Los principales bacteriófagos del viroma intestinal, son virus de doble cadena de ADN pertenecientes a las familias *Myoviridae*, *Podoviridae* y *Siphoviridae*. También destacan los virus de cadena simple de ADN, los cuales se componen en su mayoría de virus de la familia *Microviridae*. No hay que olvidar, que este viroma es altamente variable, por lo que encontramos un perfil prácticamente único en cada individuo (Zárate et al., 2017).

2 OBJETIVOS

Actualmente, existe una gran cantidad de estudios e investigaciones que prueban el importante papel que juega la microbiota intestinal en la salud del hospedador y como su alteración puede desembocar en la aparición de numerosas enfermedades. De hecho, hoy día la población se ha concienciado sobre su importancia, hecho que se refleja en un mayor consumo de probióticos.

Con estos antecedentes el **OBJETIVO GENERAL** de este Trabajo Fin de Grado es realizar una búsqueda bibliográfica actualizada, para tener una visión amplia del impacto de la microbiota intestinal en la salud humana evaluando las distintas funciones que esta lleva a cabo en el hospedador, y como este conocimiento puede aplicarse en el ámbito clínico.

Para conseguir dicho **OBJETIVO GENERAL** se han planteado los siguientes **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**:

1. Analizar el papel metabólico-nutricional, trófico, inmunomodulador y protector de la microbiota frente a la colonización por patógenos.
2. Estudiar los mecanismos de acción de los probióticos.
3. Describir las distintas enfermedades en las que se pueden utilizar los probióticos, así como las especies usadas y su criterio de selección.
4. Conocer las principales funciones del viroma intestinal en el hospedador.
5. Describir y analizar el trasplante fecal como tratamiento para distintas patologías, como enfermedades crónicas e infecciones, con un especial interés en la obesidad.

3 METODOLOGÍA

En este trabajo se han utilizado tanto fuentes primarias (libros de texto) como fuentes secundarias (revisiones bibliográficas y bases de datos).

Para la búsqueda de artículos se utilizaron las siguientes bases de datos:

1. Google académico.
2. PubMed.
3. ScienceDirect.

Para acortar el número de resultados, se emplearon las siguientes frases clave:

1) Introducción

- Microbiota intestinal (21.819 resultados, 4.244 artículos de revisión), composición (13.028 resultados, 2.856 artículos de revisión).
- Factores que influyen en desarrollo de la microbiota intestinal (11.738 resultados, 3.147 artículos de revisión).
- Cambios en la microbiota intestinal durante la vida (9.975 resultados, 2.725 artículos de revisión).
- Definición de probióticos y prebióticos (1.679 resultados, 408 artículos de revisión).
- Viroma humano (756 resultados, 205 artículos de revisión)

2) Resultados y discusión

- Efectos beneficiosos de la microbiota intestinal en el hospedador (7.061 resultados, 2.115 artículos de revisión).
- Beneficios de los probióticos (13.729 resultados, 2.805 artículos de revisión).
- Microorganismos utilizados como probióticos (11.446 resultados, 1990 artículos de revisión).

- Requisitos de un microorganismo para ser usado como probiótico (3.360 resultados, 690 artículos de revisión).
- Tratamiento de enfermedades con probióticos (13.533 resultados, 2.717 artículos de revisión).
- Funciones del viroma humano (486 resultados, 169 artículos de revisión).
- Trasplante fecal (3.643 resultados, 569 artículos de revisión).

Para seleccionar los artículos de interés se establecieron los siguientes criterios:

- Se tuvieron especialmente en cuenta los artículos de revisión sobre la composición de la microbiota intestinal y su implicación en la salud.
- Se puso especial atención a los artículos posteriores al año 2005.
- Se examinaron los trabajos escritos tanto en inglés como en español.
- Se excluyeron los artículos anteriores al año 2000, por su posible desactualización, con la excepción de artículos especialmente relevantes.

4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Beneficios de la microbiota intestinal en el hospedador

A lo largo de la historia han existido teorías contrapuestas referente al beneficio o perjuicio de la microbiota en el hospedador. Por una parte, Louis Pasteur, lejos de pensar que la microbiota normal es perjudicial, creía que esta resultaba indispensable para la vida. En contraste, Élie Metchnikoff, creía que la microbiota era perjudicial, ya que competía con el hospedador por “factores esenciales para la vida”, y por lo tanto lo perjudicaba (Ingraham y Ingraham, 1998).

Respecto a los beneficios de la microbiota intestinal en el hospedador en la **Figura 4** se muestran las funciones que cumple la microbiota intestinal en beneficio del hospedador, entre las que destacamos el papel trófico, protector, metabólico-nutricional e inmunomodulador que ejerce, y como todas ellas se encuentran interconectadas entre sí.

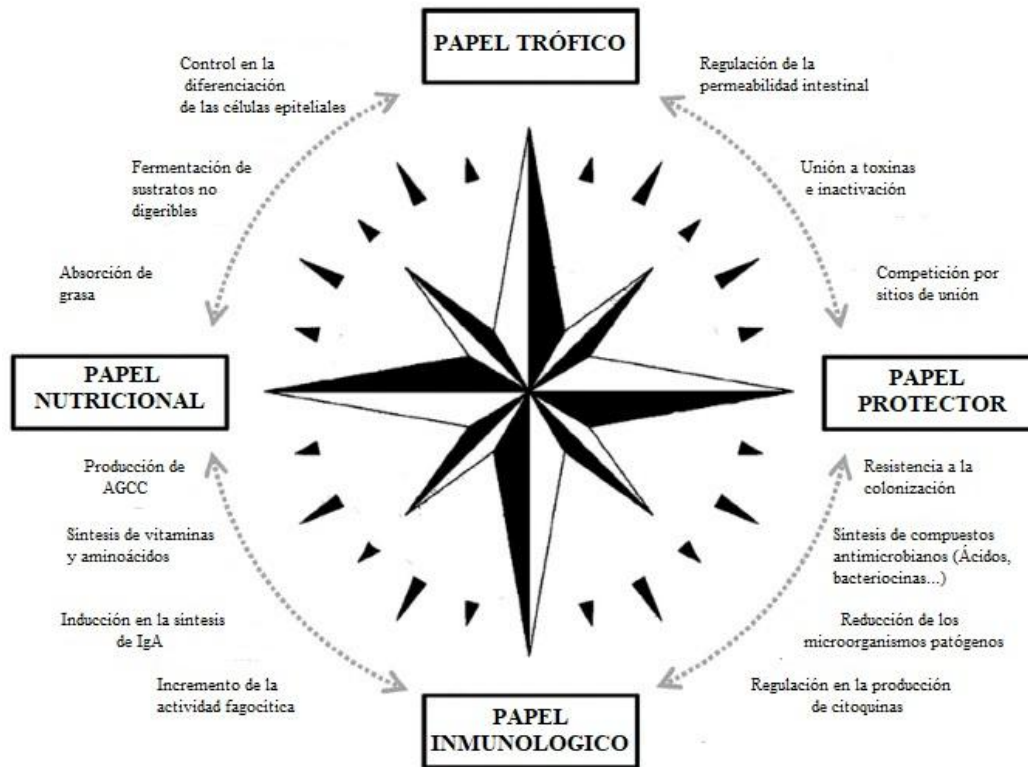


Figura 4. Funciones de la microbiota intestinal (modificado según Principi et al., 2017).

4.1.1 Papel metabólico-nutricional

La microbiota intestinal, al tener una gran diversidad de microorganismos con distintas enzimas y vías bioquímicas, puede fermentar sustratos de la dieta y del mucus endógeno no digeribles por el hospedador. La mayor parte de las fermentaciones son de poliolsacáridos, lo que conlleva a la producción de AGCC, principalmente el ácido propiónico, butírico y acético que se absorben por el huésped, recuperando así energía de la dieta y favoreciendo la absorción de iones (Ca^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+}) a nivel colónico (Castañeda, 2018).

Además, lleva a cabo otras funciones metabólicas, como la síntesis de vitaminas (K, B12, biotina, ácido fólico y pantoténico), y producen aminoácidos a partir de amoníaco y urea. Los microorganismos anaerobios metabolizan los péptidos (putrefacción) produciendo AGCC y metabolitos potencialmente tóxicos. En el ciego y el colon proximal, debido al pH ácido y la gran densidad bacteriana, predomina

el proceso de fermentación de polisacáridos, que se relaciona con la producción de AGCC. En contraste, debido al pH neutro en las secciones más distales del colon, el proceso de metabolización de péptidos y proteínas (putrefacción) se hace más importante que los procesos de fermentación como observamos en la **Tabla 1** (Guarner, 2007; Guarner et al., 2012).

Tabla 1. Microbiota intestinal: papel en la fermentación y putrefacción de los sustratos en el intestino (modificado según Vitoria, 2011).

Proceso	Fermentación	Putrefacción
Sustrato	Hidratos de carbono	Péptidos
Enzimas	Glucohidrolasas	Peptidasas
Productos	AGCC <ul style="list-style-type: none"> • Propiónico • Acético • Butírico 	Aminas Amonio Fenoles Tioles
Localización en el aparato digestivo	Ciego Colon ascendente	Colon descendente
pH fecal	Ácido	Neutro
Crecimiento de las bacterias	Mayor	Menor

La microbiota intestinal también modula vías metabólicas del hospedador, ya que los AGCC, tras ser absorbidos pueden inducir lipogénesis y aumentar el almacenamiento de triglicéridos, entre otros efectos, al activar o inhibir ciertas enzimas. (Blandino et al., 2016).

4.1.2 Papel trófico

La microbiota tiene también una importante función trófica, al controlar la proliferación y diferenciación de las células epiteliales que recubren el intestino, y tienen un papel fundamental en el desarrollo y homeostasis del sistema inmunológico. Las ratas alimentadas en condiciones de asepsia, tienen una menor cantidad de criptas intestinales, y estas contienen menos células en comparación con las colonizadas por la microbiota convencional. Esto indica, que la microbiota afecta a la proliferación celular en el colon (Guarner y Malagelada, 2003).

Los AGCC en la fisiología colónica tienen un efecto trófico en la mucosa, estimulan *in vivo* la proliferación de las células epiteliales y su diferenciación, tanto en el intestino delgado como en el grueso. Sin embargo, el ácido butírico *in vitro* inhibe la proliferación celular y estimula la diferenciación celular. De este modo, promueve la reversión de las células cancerosas a fenotipos no neoplásicos (Siavoshian et al., 2000; Guarner y Malagelada, 2003).

4.1.3 Papel protector frente al ataque de agentes patógenos

La microbiota intestinal impide la colonización de microorganismos patógenos, para ello se vale de varios mecanismos. En primer lugar, impiden una unión eficaz de los patógenos a la mucosa intestinal, que es crucial para su asentamiento. En segundo lugar, produce diversos compuestos antimicrobianos, como pueden ser ácidos de cadena corta, hidróxido de oxígeno y bacteriocinas, lo que causa una competencia directa al matar a los patógenos. También se ha reportado la coagregación de los patógenos por la microbiota intestinal. Al coagregarse, se impide la unión y además se facilita la acción de las sustancias antimicrobianas (Suárez, 2013).

Sin embargo, estos no son los únicos mecanismos de acción de los que dispone la microbiota intestinal. También impiden la invasión de las células epiteliales. Existen diversos estudios que demuestran que la microbiota intestinal interfiere específicamente en la invasión a las células del hospedador por *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri* y *Listeria monocytogenes* (Oelschlaeger, 2010).

Los AGCC también juegan un papel importante ya que regulan a la baja la expresión de genes de *Salmonella enteritidis* y *S. typhimurium* relacionados con su virulencia e inhiben el crecimiento de la cepa enterohemorrágica de *E. coli*, entre otros (Chassaing y Cascales, 2018).

4.1.4 Papel inmunomodulador

El 80% de las células del sistema inmune activas del huésped están en el tracto gastrointestinal. La microbiota intestinal juega un papel decisivo en la activación de este sistema inmunológico y su maduración (Ruiz, 2010). Las bacterias de la microbiota

intestinal, promueven la maduración del sistema inmune y la homeostasis inmunológica (Alarcón et al., 2010).

En el proceso de maduración del sistema inmune uno de los primeros estímulos inmunogénicos al que el neonato se enfrenta son las bacterias comensales. Estas bacterias modulan la actividad y balancean la cantidad de linfocitos Th1 y Th2, que tiene un gran impacto en la salud. De hecho, la respuesta alta de los linfocitos Th1, provoca enfermedades como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn. En cambio, la respuesta alta de los linfocitos Th2 tiene como consecuencia la aparición de alergias. Por ello, cualquier microbiota aberrante, predispone a sufrir diversas enfermedades, como alergia o asma (Saavedra, 2011).

El recién nacido, cuenta con un sistema inmunitario inmaduro. La microbiota intestinal es uno de los primeros estímulos inmunogénicos que participan en la maduración del sistema inmune del neonato. Para ello, algunas células del sistema inmunitario (células dendríticas y macrófagos), reconocen a la microbiota intestinal a través de “Patrones moleculares asociados a patógenos” (PAMPs). Los *toll like receptor* (TLR) constituyen los receptores encargados de este reconocimiento, lo que desemboca en el desarrollo de tolerancia inmunitaria. Esta tolerancia inmunitaria, sin embargo, depende del microambiente, ya que estos mismos PAMPs son expresados por las bacterias patógenas. Los microorganismos, normalmente patógenos, que hayan conseguido atravesar la barrera epitelial provocarían una respuesta proinflamatoria. Por último, la microbiota refuerza el nexo entre linfocitos T cooperadores y los linfocitos B, favoreciendo que estos últimos se diferencien a células plasmáticas secretoras de IgA. Con ello, la microbiota intestinal conecta la respuesta innata y adaptativa (La Rosa et al., 2014).

4.2 Probióticos

4.2.1 Mecanismos de acción de los probióticos

En la mayoría de los casos, no hay un único mecanismo de acción involucrado, sino una combinación de ellos. Además, cada probiótico tiene su propio abanico de mecanismos de acción, por lo que hay que estudiarlos según la especie y cepa (Ng et

al., 2009). Entre los distintos mecanismos de acción más importantes se encuentran (Oelschlaeger, 2010):

- Excreción de compuestos con actividad antimicrobiana. Los microorganismos pueden producir sustancias con efecto antimicrobiano, como el peróxido de hidrógeno o las bacteriocinas, que actúan afectando al metabolismo bacteriano y/o a la producción de toxinas. Muchos de estos microorganismos, producen ácidos que bajan el pH intestinal, lo que inhibe a algunos patógenos y promueve el desarrollo de los microorganismos beneficiosos.
- Efecto anti-adhesión. Los probióticos suelen tener un origen intestinal, y por lo tanto una eficiente adhesión a la mucosa intestinal. Al unirse a esta, impiden la unión de los patógenos al bloquear los sitios de unión y promover la síntesis de mucina.
- Competencia por los recursos que están limitados. El hierro es una sustancia que se encuentra muy limitada en el hospedador. La mayoría de las bacterias, necesitan encontrarlo en el ambiente. Sin embargo, los lactobacilos no necesitan este hierro en su entorno natural y lo atrapan en forma de hidróxido, inhibiendo a los patógenos.
- Disminución de sustancias tóxicas. Por ejemplo, al suprimir los microorganismos que transforman las sustancias procarcinogénicas en carcinógenos.
- Estimulan el sistema inmune. Señalan y favorecen el ataque de agente infecciosos al promover la síntesis de IgA y al activar macrófagos. Además, mejoran la captación de antígenos en las placas de Peyer y aumentan la producción de interferones (Castro y De Rovetto, 2006).
- Disminuir la colesterolemia. Los probióticos pueden impedir la reabsorción de las sales biliares y aumentar la unión del colesterol al lumen intestinal. Adicionalmente, producen AGCC que inducen cambios en el metabolismo del colesterol. Todo ello tiene como consecuencia una bajada en los niveles séricos de colesterol (Ferrer y Dalmau, 2001).

- Mejoran la intolerancia a la lactosa. Los probióticos pueden producir lactasa con lo que se mejora la digestión de la lactosa, pudiendo eliminar los síntomas de la intolerancia a esta (Marteau et al., 2001).
- Disminución de producción de citocinas asociadas con el proceso inflamatorio y producción de citocinas antiinflamatorias. Varios estudios clínicos demostraron que tras la administración de *L. rhamnosus* GG y *Bifidobacterium lactis*, aumentaba la producción de citoquinas reguladoras como la interleucina 10 y el factor de crecimiento transformador beta, que tiene como consecuencia la reducción de la secreción de citoquinas proinflamatorias (Castro y De Rovetto, 2006; Saavedra, 2011).

4.2.2 Cualidades que debe cumplir un microorganismo probiótico

Cualquier componente de la microbiota es considerado como potencial probiótico, ya que todos ellos podrían participar en los beneficiosos que la microbiota intestinal otorga al hospedador (Suárez, 2013). No obstante, los probióticos pertenecen principalmente a dos grupos de bacterias: los lactobacilos y las bifidobacterias. Esto, es debido a que son seguros en casi cualquier situación, y, en consecuencia, han sido reconocidos como organismos GRAS (*Generally Regarded As Safe*) por la *Food and Drug Administration* (FDA), institución americana y QPS (*Qualified Presumption of Safety*) por la *European Food Safety Authority* (EFSA), institución europea (Suárez, 2015). Sin embargo, el ser seguro no es la única condición necesaria.

Para asegurar que al administrarse los microorganismos no pierden eficacia, deben resistir el pH estomacal y las sales biliares y mantener la viabilidad durante el procesado y el almacenamiento en refrigeración. Por seguridad, no deben poseer resistencias transmisibles a antibióticos y ser tolerados por el sistema inmunitario del hospedador. Por último, para garantizar su efectividad, tienen que generar sustancias antimicrobianas, adherirse eficientemente a la mucosa del intestino, poseer la capacidad de estimular el sistema inmune del hospedador y tener un efecto sinérgico junto a la microbiota local. Pero por encima de todo, tienen que existir ensayos clínicos que garanticen que, tras su administración en voluntarios, exista una respuesta

positiva en la profilaxis o tratamiento del cuadro clínico que se quiera tratar (Cabrera y Fadragas, 2005; Suárez, 2015).

4.2.3 Microorganismos utilizados en la terapia con probióticos

Las especies más utilizadas pertenecen al género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, aunque también se usan otras como *Saccharomyces boulardii* y algunas especies de *E. coli* y *Bacillus*. Recientemente también se ha aprobado en la Unión Europea el uso de *Clostridium butyricum*. Cuando se usa un microorganismo como probiótico hay que identificarlo hasta el nivel de cepa y registrarlas de acuerdo con las pautas de la OMS y la FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura) en un depósito internacional que da una designación adicional a dichas cepas (Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología, 2017). A continuación, se detallan algunas de ellas:

4.2.3.1 Género *Lactobacillus*

Este género comprende bacterias Gram positivas con las siguientes características (Sobrino, 1993):

- 1) Son bacilos largos, rectos o ligeramente curvados, o cocobacilos. Como observamos en la **Figura 5**, estos a veces pueden adoptar formas atípicas.
- 2) No poseen ni catalasa ni citocromo, no realizan la cadena respiratoria, pero son anaerobias aerotolerantes gracias al manganeso, oxidasas y peroxidasas.
- 3) Presentan necesidades nutricionales complejas, necesitan un gran aporte de vitaminas, hidratos de carbono, nucleótidos y aminoácidos.
- 4) No forman esporas y son inmóviles, aunque algunas especies pueden poseer flagelos peritricos según el medio y la edad del cultivo en el aislamiento.
- 5) Generalmente usan un metabolismo homofermentativo, en el que sólo producen lactato al fermentar azúcares.

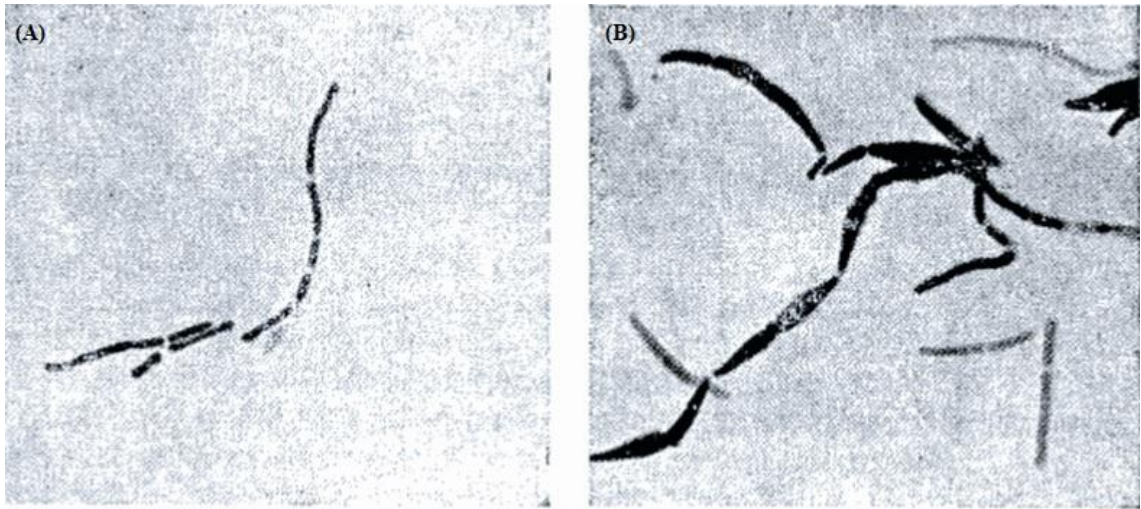


Figura 5. Aspecto microscópico de un lactobacilo homofermentativo. **(A)** Aspecto normal **(B)** formas atípicas (modificado según Alais, 2003).

4.2.3.1.1 *L. rhamnosus*

Es la bacteria ácidoláctica más estudiada y la cepa más utilizada es *L. rhamnosus* GG (LGG), que ha demostrado beneficios tanto en la prevención como en el tratamiento de enfermedades intestinales. Uno de sus mecanismos de acción es la unión mediante sus fimbrias a la mucosa intestinal, tras lo que produce un biofilm protector. En adición, estimula el sistema inmune y produce sustancias inhibitoras contra especies del género *Salmonella*. Es ampliamente usado, en infecciones por rotavirus, diarrea por la toma de antibióticos y asma, entre otros (Alonso et al., 2013; Mantegazza et al., 2018).

4.2.3.1.2 *Lactobacillus reuteri*

Es una bacteria heterofermentativa que reside en el tracto gastrointestinal de los mamíferos. Tiene la habilidad única de producir reuterina, que induce estrés oxidativo en los patógenos, incluyendo bacterias Gram positivas y Gram negativas, hongos y protozoos. Además, tiene la capacidad de coagregarse con patógenos y efectos inmunomoduladores. Se probó su efectividad en diarreas pediátricas y en la diarrea por antibióticos (Mantegazza et al., 2018).

4.2.3.1.3 *Lactobacillus plantarum*

Esta bacteria también aporta numerosos beneficios, al ejercer efectos antitumorales, antioxidantes, inmunomoduladores e inhibición de la formación de biofilms por parte de patógenos. Se ha estudiado su uso en diarreas por antibióticos, aunque tiene potencial para usarse en diversas enfermedades del tracto gastrointestinal (Jiang y Yang, 2018).

4.2.3.1.4 *Lactobacillus acidophilus*

Esta bacteria tiene numerosos efectos beneficiosos como la modulación de la respuesta inflamatoria y el promover la restauración de una microbiota intestinal normal. A su vez, también produce compuestos con actividad antimicrobiana, como el peróxido de hidrógeno o el ácido láctico. De esta manera, puede inhibir a distintos patógenos, como *C.difficile*, en cuyo tratamiento ha mostrado una buena respuesta al neutralizar también las toxinas producidas por este, ya que el pH ácido inhibe su acción. También es efectivo contra infecciones por *Staphylococcus aureus* (cepas metilicilina-resistentes), *Enterococcus faecalis*, entre otros. También es usado en diarreas causadas por antibióticos (McFarland et al., 2018)

4.2.3.2 Género *Bifidobacterium*

Las cepas del género *Bifidobacterium* son un componente importante de la microbiota intestinal en niños y uno de los principales probióticos. Determinadas bacterias de este género pueden antagonizar *in vitro* a importantes patógenos del tracto digestivo como *Listeria*, *Clostridium*, *Shigella*, *Salmonella*, *Proteus*, *Candida* y *Escherichia*(Sanz et al., 2006). Estas bacterias Grampositivas se caracterizan por (Collado, 2004):

- 1) Ser bacilos con morfología variada, cortos, regulares o ramificados. Usualmente cóncavos y sus extremidades pueden tener forma de espátula.
- 2) Inmóviles, no esporulados y no se tiñen uniformemente con azul de metileno.
- 3) Son anaerobios estrictos, aunque algunas especies pueden tener cierto grado de resistencia al oxígeno.
- 4) Gran exigencia nutritiva.
- 5) Son heterofermentativas, suelen producir ácido acético además del láctico. No producen CO₂ ni los ácidos propiónico ni butírico.

- 6) Catalasa negativos, no reducen los nitratos y utilizan el amonio como fuente de nitrógeno.

4.2.3.2.1 *Bifidobacterium bifidum*

Ciertas bacterias anaerobias pertenecientes al género *Bifidobacterium* componen el grueso de la microbiota de los niños alimentados con leche materna. Estas bifidobacterias ejercen efectos profilácticos contra la diarrea relacionada con la lactancia. A su vez, en ensayos con animales impiden la infección y la difusión de rotavirus (Alonso et al., 2013).

4.2.3.2.2 *Bifidobacterium longum*

Se ha demostrado que tienen un efecto antagónico contra ciertas especies patógenas como *L. monocytogenes*, *C. perfringens* y *E.coli* por la producción de bacteriocinas. Además de ello, producen ácidos orgánicos que bajan el pH que limita el crecimiento de otros microorganismos. Tiene efectos beneficiosos en la prevención de diarreas por toma oral de antibióticos (Castillo et al., 2013).

4.2.3.3 *S. boulardii*

S. boulardii es una cepa de levadura relacionada con la especie *Saccharomyces cerevisiae*. Esta levadura, puede inhibir a algunos patógenos al segregar proteínas que se unen a las bacterias impidiendo su posible adhesión a la mucosa intestinal y limitando su crecimiento. También inactiva toxinas por vía enzimática y modulan el sistema inmunitario del hospedador. Ha demostrado eficacia en la diarrea por antibióticos y mejora la digestión (Mantegazza et al., 2018).

4.2.4 Enfermedades tratables con probióticos

Existe una gran cantidad de enfermedades que pueden ser tratadas potencialmente con probióticos solos o en asociación. Los probióticos han demostrado ser especialmente útiles en el tratamiento de la diarrea aguda en adultos y en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos (Oliveira y González-Molero, 2016). También se muestran útiles en la prevención de diarrea por *C. difficile* (González et al., 2005) y como coadyuvantes en la terapia erradicadora de *H. pylori* (Pérez-Arellano et al., 2018). Además, son útiles en el alivio de los síntomas del síndrome del intestino

irritable (Carmona-Sánchez et al., 2016), en la prevención de recidivas en la colitis ulcerosa (Borrueal, 2007) y mejoran la digestión de la lactosa en intolerantes a esta (Olveira y González, 2016), entre otros efectos. Incluso, algunas cepas probióticas pueden ser mejoradas mediante ingeniería genética, como observamos en la **Figura 4**, para lograr una acción específica en el hospedador.

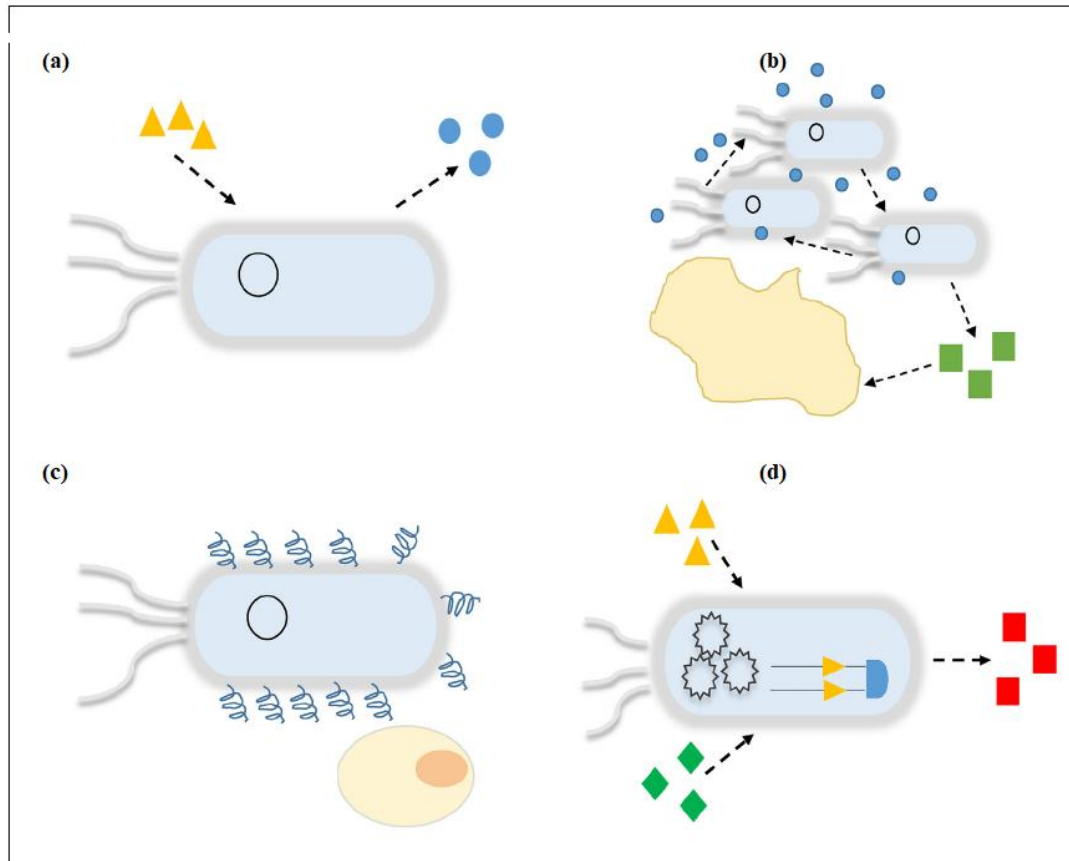


Figura 6. Esquema de las estrategias para combatir enfermedades con probióticos modificados genéticamente. **(a)** Los probióticos pueden ser modificados genéticamente para ser sensibles hacia ciertas moléculas liberadas por microorganismos patógenos (triángulos naranjas) y en respuesta, liberan los agentes terapéuticos para tratar la infección (círculos azules). **(b)** Los probióticos modificados genéticamente pueden producir factores antitumorales (cubos verdes) al detectar tejido tumoral. **(c)** Los probióticos pueden expresar antígenos para tratar y aliviar alergias en asmáticos. **(d)** Se puede diseñar una modificación genética en los probióticos para conseguir una respuesta terapéutica específica. Por ejemplo, estos probióticos pueden producir los compuestos terapéuticos de interés (cubos rojos), si detectan previamente 2 moléculas (triángulos naranjas y cubos verdes) (modificado según Chua, 2017).

4.3 Beneficios del viroma en el hospedador

El viroma, lejos del restrictivo papel patógeno que se le ha asignado a los virus desde su descubrimiento, tiene unas funciones vitales para el hospedador. Tiene una gran importancia en la modulación del sistema inmune, promoviendo la producción de interferones que protegen al hospedador de otras infecciones víricas. Además, interviene en el control de las distintas comunidades de bacterias gracias a la acción de los bacteriófagos (Cardwell, 2015).

Algunos miembros del viroma, tienen unos efectos beneficiosos en el hospedador muy específicos. Por ejemplo, algunos bacteriófagos transfieren un/os gen/es a las bacterias de la microbiota, el cual codifica una toxina contra ciertas larvas de algunos parásitos (Roossinck, 2011). Ciertos miembros de la familia *Herpesviridae*, en infecciones crónicas aumentan la resistencia a infección por *L. monocytogenes* y *Yersinia pestis* y activan a las células *Natural Killers* (debido a la mayor producción de interferones), protegiéndonos en la aparición de tumores e infecciones (Virgin, 2014; White et al., 2010).

Un estudio reciente, ha descrito que el viroma es altamente influenciado por el ambiente, demostrando que en las zonas urbanizadas donde el viroma es menos diverso, hay una mayor incidencia de diarreas. A su vez, el viroma nos permite conocer el estado del sistema inmunológico, ya que en pacientes con inmunodeficiencias la cantidad de virus de las familias *Adenoviridae* y *Anelloviridae* aumentan enormemente (Zárate et al., 2017).

4.4 Trasplante fecal para el tratamiento de enfermedades infecciosas y obesidad

En el siglo IV, el médico chino Ge Hong ya describía la mejora de los pacientes con intoxicación alimentaria o diarrea severa tras la administración oral de una suspensión a base de heces humanas de personas sanas. Sin embargo, la medicina moderna tardó más tiempo en implantar este método (García et al., 2015). El trasplante de la microbiota fecal ha emergido durante los últimos años como una alternativa altamente eficaz para el tratamiento de la disbiosis intestinal (la alteración de la microbiota normal tanto en términos cuantitativos como cualitativos), causante tanto de enfermedades intestinales como metabólicas (Espinoza et al., 2014). El trasplante fecal apunta a la reintroducción de una comunidad de microorganismos intestinales para reemplazar o reparar la microbiota alterada, que puede tener un efecto negativo en el huésped (Moscoso et al., 2014).

Un ejemplo de ello es la aplicación del trasplante fecal para el tratamiento de la colitis recurrente por *C. difficile* que representa un reto terapéutico para los especialistas de las enfermedades infecciosas. Se ha demostrado que aproximadamente un tercio de las recurrencias no responden al tratamiento antimicrobiano de manera adecuada. Para explicarlo, se propusieron varios mecanismos: la persistencia de las esporas, la producción deficiente de anticuerpos y la disbiosis. El trasplante fecal por endoscopia, sonda nasogástrica, duodenal o rectal ha demostrado ser una opción terapéutica efectiva para esta infección recurrente (Halabe y Hoyo, 2014).

El trasplante fecal también se ha utilizado para el tratamiento de la obesidad en un experimento en el que se les trasplantó a ratones axénicos muestras de heces de dos gemelas humanas, una de ellas obesa y la otra delgada. Aunque ambos grupos recibieron la misma dieta, se observó que los ratones que recibieron el trasplante de la hermana obesa ganaban y acumulaban grasa más fácilmente. Estas diferencias, podrían explicarse por la diferencia en la producción de AGCC (incrementada en los delgados), el incremento del metabolismo de aminoácidos ramificados (aumentado en los obesos), entre otros. Posteriormente, ambos grupos de ratones fueron trasladados a otra jaula y se les hizo convivir, esperando a que ingirieran las heces unas de las otras. Los resultados fueron muy reveladores, ya que no solo los ratones obesos se volvieron delgados al ser colonizados por la microbiota de los ratones delgados (al

inducir cambios metabólicos, probablemente a través de la producción de AGCC, sino que los ratones delgados no mostraron cambio alguno, al resistir la colonización por la microbiota de los ratones obesos. Se observó que los ratones delgados tenían un perfil de Bacteroidetes mayor, mientras que las obesas tenían un importante componente de Firmicutes (Ridaura et al., 2013).

Por lo tanto, la microbiota intestinal juega un papel fundamental en el metabolismo del hospedador, lo que abre la puerta al desarrollo de nuevas terapias personalizadas en el tratamiento y/o prevención de la obesidad y por supuesto de infecciones por bacterias patógenas (Rodríguez et al., 2013)

4.5 Perspectivas de futuro

Actualmente, uno de los retos más importantes que tienen los científicos es comprender más profundamente la compleja relación entre la microbiota intestinal y la salud. La microbiota intestinal es una prometedora diana para la prevención y profilaxis en el futuro de un gran abanico de enfermedades, por ello, será necesario analizar los perfiles individuales de microbioma en la clínica para evaluar el estado de salud del intestino. El uso de prebióticos, probióticos, simbióticos y el trasplante fecal brindarán herramientas únicas para tratar enfermedades crónicas, como la obesidad, enfermedades de curso agudo, como la pancreatitis aguda y enfermedades infecciosas, como las diarreas por rotavirus (Zatorski y Fichna, 2014). No se debe olvidar el estudio del viroma, que ha demostrado su papel no estrictamente patógeno y que nos puede ofrecer información vital para comprender el microbioma en su conjunto, abriendo la puerta a nuevos trabajos de investigación para el tratamiento, entre otras, de enfermedades producidas por bacterias patógenas.

5 CONCLUSIONES

1. La microbiota intestinal produce vitaminas y AGCC, además de favorecer la absorción de minerales en el hospedador, con lo que posee un importante papel metabólico-nutritivo.
2. El control de la proliferación y diferenciación de células epiteliales a nivel del colon dependen en gran medida de la microbiota intestinal, lo que puede ayudar a prevenir la aparición de tumores.
3. La microbiota intestinal compite con los microorganismos patógenos que intentan colonizar e invadir el tracto gastrointestinal, protegiendo al hospedador frente a infecciones.
4. El papel de la microbiota intestinal es esencial para el correcto desarrollo y maduración del sistema inmune en el hospedador.
5. Los mecanismos de acción de los probióticos son variables, y se pueden usar tanto en la prevención como en el tratamiento de una gran cantidad de enfermedades, crónicas, agudas e infecciosas.
6. El requisito principal para considerar a un microorganismo probiótico es el ser seguros y que existan ensayos clínicos avalando su uso, por ello las cepas más usadas pertenecen a los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*.
7. El viroma humano beneficia al hospedador al estimular su sistema inmune y protegerlo frente a otros microorganismos patógenos.
8. El trasplante fecal es una herramienta eficaz en enfermedades cuyo origen esté asociado a una disbiosis, ya sean enfermedades gastrointestinales, metabólicas o inmunológicas.

6 BIBLIOGRAFÍA

- **Aidy SE, Bogert B, Kleerebezem M.** The small intestine microbiota, nutritional modulation and relevance for health. *Curr Opin Biotechnol.* 2015; 32: 14-20.
- **Alais C.** Ciencia de la leche: principios de técnica lechera. 1ª ed. Barcelona: Reverté, S.A; 2003.
- **Alarcón P, González M, Castro E.** Rol de la microbiota gastrointestinal en la regulación de la respuesta inmune. *Rev Med Chile.* 2016; 144: 910-916.
- **Alonso IS, Álvarez R, Arribas C, Asenjo M, Bardón EJ, Cayrol J, et al.** Probioticoterapia en Gastroenterología. 1ª ed. Madrid: Pharma and Health Consulting; 2013.
- **Arribas MA.** Probióticos: una nueva estrategia en la modulación del sistema inmune. [Tesis Doctoral]. [Granada]: Universidad de Granada; 2009.
- **Blandino G, Inturri R, Lazzara F, Di M, Malaguarnera L.** Impact of microbiota on diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2016; 42: 303-315.
- **Borrueal N.** Probióticos y prebióticos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2007; 30: 419-425.
- **Cabrera Y, Fadrugas A.** Probióticos y salud: una reflexión necesaria. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2005; 21(3-4).
- **Cameán AM, Repetto M.** Toxicología alimentaria. 1ª ed. Madrid: Díaz de Santos; 2006.
- **Cardwell K.** The virome in host health and disease. *Immunity.* 2015; 42: 805-813.
- **Carmona-Sánchez R, Icaza-Chávez ME, Bielsa-Fernández MV, Gómez-Escudero O, Bosques-Padilla F, Coss E, et al.** Consenso mexicano sobre el síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Mex.* 2016; 81: 149-167.
- **Castañeda C.** Microbiota intestinal y salud infantil. *Rev Cubana Pediatr.* 2018; 90: 94-110.
- **Castillo FA, Marcos E, Converti A, Cotter PD, Pinheiro R.** Bacteriocin production by *Bifidobacterium spp.* A review. *Biotechnol Adv.* 2013; 31: 482-488.
- **Castro LA, De Rovetto C.** Probióticos: utilidad clínica. *Colomb Med.* 2006; 37: 308-314.
- **Cavaillon JM, Legout S.** Centenary of the death of Elie Metchnikoff: a visionary and an outstanding team leader. *Ann Inst Pasteur Microbiol.* 2016; 18: 577-594.
- **Chassaing B, Cascales E.** Antibacterial weapons: Targeted destruction in the microbiota. *Trends Microbiol.* 2018; 26: 329-338.
- **Chua KJ, Kwok WC, Aggarwal N, Sun T, Chang MW.** Designer probiotics for the prevention and treatment of human diseases. *Curr Opin Chem Biol.* 2017; 40: 8-16.

- **Collado MC.** Caracterización de cepas del género *Bifidobacterium* con carácter probiótico. [Tesis Doctoral]. [Valencia]: Universidad Politécnica de Valencia; 2004.
- **Devaraj S, Hemarajata P, Versalovic J.** La microbiota intestinal humana y el metabolismo corporal: Implicaciones con la obesidad y la diabetes. *Acta Bioquim Clin L.* 2013; 47: 421-423.
- **Espinoza JL, Matsumoto A, Tanaka H, Matsumura I.** Gastric microbiota: An emerging player in *Helicobacter pylori*-induced gastric malignancies. *Cancer Lett.* 2018; 414: 147-152.
- **Espinoza R, Quera R, Meyer L, Rivera D.** Trasplante de microbiota fecal: primer caso reportado en Chile y revisión de la literatura. *Rev Chil infectol.* 2014; 31: 477-482.
- **Ferrer B, Dalmau J.** Alimentos funcionales: probióticos. *Acta Pediatr Esp.* 2001; 59: 150-155.
- **Flandroy L, Pouthaidis T, Berg G, Clarke G, Dao M-C, Decaestecker E et al.** The impact of human activities and lifestyles on the interlinked microbiota and health of humans and of ecosystems. *Sci Total Environ.* 2018; 627: 1018-1038.
- **García A, Rodríguez E, Aguilera L, Ferre C, López A.** Trasplante de microbiota fecal. *Gastroenterol Hepatol.* 2015; 38: 123-134.
- **García JF, Garza E, Marroquín AG, Tamayo JL.** Caracterización, influencia y manipulación de la microbiota intestinal en salud y enfermedad. *Gastroenterol Hepatol.* 2015; 38: 445-466.
- **Gibson GR, Roberfroid MB.** Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* 1995; 125: 1401-1412.
- **Girard-Madoux MJH, Gómez M, Ganai-Vonarburg SC, Mooser C, Belz GT, Macpherson AJ, et al.** The immunological functions of the Appendix: An example of redundancy? *Semin Immunol.* 2018; 36: 31-44.
- **González N, Gómez J, Martínez JL.** Diagnóstico, tratamiento y control de la infección causada por *Clostridium difficile*. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2005; 40: 310-319.
- **Gómez Duque M, Acero F.** Composición y funciones de la flora bacteriana intestinal. *Repert Med Cir.* 2011; 20: 74-82.
- **Guarner F.** El colon como órgano: hábitat de la flora bacteriana. *Nutr Hosp.* 2002; 17: 7-10.
- **Guarner F.** Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutr Hosp.* 2007; 22: 14-19.

- **Guarner F.** Microbiota intestinal y enfermedades inflamatorias del intestino. *Gastroenterol Hepatol.* 2011; 34: 147-154.
- **Guarner F, Kha AG, Garisch J.** World Gastroenterology Organization Global Guidelines: Probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46: 468-481.
- **Guarner F, Malagelada JR.** Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003; 361: 512-519.
- **Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología.** Probióticos y prebióticos. WHO; 2017.
- **Halabe J, Hoyo I.** Trasplante fecal domiciliario en una mujer de la tercera edad. *Gac Med Mex.* 2014; 150: 106-107.
- **Ingraham JL, Ingraham CA.** Introducción a la microbiología, volumen 2. 1ª ed. Barcelona: Reverté, SA; 1998.
- **Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C et al.** Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonization and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut.* 2014; 63: 559-566.
- **Jiang Y, Yang Z.** A functional and genetic overview of exopolysaccharides produced by *Lactobacillus plantarum*. *J Funct Foods.* 2018; 47: 229-240.
- **Kim MS, Park EJ, Roh SW, Bae JW.** Diversity and abundance of single-stranded DNA viruses in human feces. *Appl Environ Microbiol.* 2011; 9: 496-507.
- **La Rosa D, Gómez E, Sánchez N.** Intestinal microbiota in the development of the neonate's immune system. *Rev Cubana Pediatr.* 2014; 86: 502-513.
- **Lei YMK, Nair L, Alegre ML.** The interplay between the intestinal microbiota and the immune system. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015; 39: 9-19.
- **Li D, Wang P, Wang P, Hu X, Chen F.** The gut microbiota: A treasure for human health. *Biotechnol Adv.* 2016; 34: 1210-1224.
- **Mantegazza C, Molinari P, D'Auria E, Sonnino M, Morelli L, Vincenzo Z.** Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children: A review and new evidence on *Lactobacillus rhamnosus* GG during and after antibiotic treatment. *Pharmacol Res.* 2018; 128: 63-72.
- **Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimarães V, Sokol H, Doré J, et al.** The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol.* 2009; 9: 123.
- **Marteau PR, De Vrese M, Cellier CJ, Schrezenmeir J.** Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73: 430S-436S.
- **McFarland LV, Ship N, Auclair J, Millete M.** Primary prevention of *Clostridium difficile* infections with a specific probiotic combining *Lactobacillus acidophilus* CL1285, L.

- casei*LBC80R and *L.rhamnosus* CLR2: A critical appraisal of the evidence. J Hosp Infect. 2018; doi: 10.1016/j.jhin.2018.04.017.
- **Morales D, Vélez JF.** Prebióticos: su importancia en la salud humana y propiedades funcionales en tecnología de alimentos. TSIA. 2013; 7: 12-24.
 - **Moscoso F, Hevia M, Quera R, Hernández E, Aravena E, Pérez T, et al.** Trasplante de microbiota fecal en paciente con colitis ulcerosa e infección refractaria por *Clostridium difficile*: revisión de la literatura a partir de un caso clínico. Gastroenterol Latinoam. 2014; 25: 275-281.
 - **Ng SC, Hart AL, Kamm MA, Stagg AJ, Knight SC.** Mechanisms of action of probiotics: recent advances. Inflamm Bowel Dis. 2009; 15: 300-310.
 - **Oelschlaeger TA.** Mechanisms of probiotic actions – A review. Int J Med Microbiol. 2010; 300: 57-62.
 - **Olveira G, González-Molero I.** Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. Endocrinol Nutr. 2016; 63: 482-494.
 - **Ou J, Carbonero F, Zoetendal EG, DeLany JP, Wang M, Newton K, et al.** Diet microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. Am J Clin Nutr. 2013; 98: 111–120.
 - **Peláez C, Requena T.** La microbiota intestinal. 1ª ed. Madrid: Los libros de la catarata; 2017.
 - **Pena AS.** Intestinal flora, probiotics, prebiotics, synbiotics and novel foods. Rev Esp Enferm. 2007; 99: 653-658.
 - **Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al.** Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics. 2006; 118: 511-521.
 - **Pérez-Arellano E, Rodríguez-García MI, Galera AB, De la Morena-Madriral E.** Erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* con una nueva terapia cuádruple basada en bismuto en la práctica clínica. Gastroenterol Hepatol. 2018; 41: 145-152.
 - **Principi N, Cozzali R, Farinelli E, Brusaferrò A, Esposito S.** Gut dysbiosis and irritable bowel syndrome: The potential role of probiotics. J Infect. 2017; 76: 110-120.
 - **Reid G.** Probiotics: definition, scope and mechanisms of action. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016; 30: 17-25.
 - **Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al.** Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. Science. 341: 1241214.

- **Rodríguez JM, Jiménez E, Merino V, Maldonado A, Marín ML, Fernández L, et al.** Microbiota de la leche humana en condiciones fisiológicas. 2008; 66: 27-31.
- **Rodríguez JM, Sobrino OJ, Marcos A, Collado MC, Pérez-Martínez G, Martínez-Cuesta MC, Peláez C, Requena T.** Is there a relationship between gut microbiota, probiotics and body weight modulation? *Nutr Hosp.* 2013; 28: 3-12.
- **Roossinck MJ.** The good viruses: viral mutualistic symbioses. *Nat Rev Microbiol.* 2011; 9: 99-108.
- **Ruiz V, Puig Y, Rodríguez A.** Microbiota intestinal, sistema inmune y obesidad. *Rev Cubana Invest Biomed.* 2010; 29: 364-397.
- **Saavedra JM.** Probióticos, inmunidad y salud en pediatría. *Gac Med Mex.* 2011; 147: 9-21.
- **Sanz Y, Collado MC, Dalmau J.** Contribución de la microbiota intestinal y del género *Bifidobacterium* a los mecanismos de defensa del huésped frente a patógenos gastrointestinales. *Acta Pediatr Esp.* 2006; 64: 74-78.
- **Sanz Y, Collado MC, Haros M, Dalmau J.** Funciones metabólico-nutritivas de la microbiota intestinal y su modulación a través de la dieta: probióticos y prebióticos. *Acta Pediatr Esp.* 2004; 62: 520-526.
- **Satokari R, Grönroos T, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E.** *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol.* 2009; 48: 8-12.
- **Segarra E.** Fisiología de los aparatos y sistemas. 1ª ed. Cuenca: Universidad de Cuenca; 2006.
- **Sender R, Fuchs S, Milo R.** Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell.* 2016; 164: 337-340.
- **Siavoshian S, Segain JP, Kornprobst M, Bonnet C, Cherbut C, Galmiche JP, et al.** Butyrate and trichostatin A effects on the proliferation/differentiation of human intestinal epithelial cells: induction of cyclin D3 and p21 expression. *Gut.* 2000; 46: 507-514.
- **Silverthorn DU, Ober WC, Garrison CW, Silverthorn AC, Johnson BR.** Fisiología humana: un enfoque integrado. 4ª ed. España: Médica Panamericana; 2008.
- **Sobrino OJ.** Caracterización parcial, bioquímica e inmunológica, de una sustancia antimicrobiana producida por *Lactobacillus sake* 148. [Tesis Doctoral]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 1993.
- **Suárez JE.** Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. *Nutr Hosp.* 2013; 18: 38-41.

- **Suárez JE.** Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. *Nutr Hosp.* 2015; 31: 3-9.
- **Tavares S, Araújo C, Bressan J.** Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics. *Nutr Hosp.* 2013; 28: 1039-1048.
- **Tinahones F.** La importancia de la microbiota en la obesidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2017; 8: 16-20.
- **Tortora GR, Funke BR, Case CL.** Introducción a la microbiología. 9ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2007.
- **Vay D.** Anatomía y fisiología humana. 2ª ed. España: Paidotribo; 2004.
- **Virgin HW.** The virome in mammalian physiology and disease. *Cell.* 2014; 157: 142-150.
- **Vitoria I.** Probióticos, prebióticos y simbióticos. *Pediatr Integral.* 2011; 15: 446-455
- **White DW, Keppel CR, Schneider SE, Reese TA, Coder J, Payton JE et al.** Latent herpesvirus infection arms NK cells. *Blood.* 2010; 115: 4377–4383.
- **Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al.** Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012; 486: 222-227.
- **Zatorski H, Fichna J.** What is the future of the gut microbiota-related treatment? Toward modulation of microbiota in preventive and therapeutic medicine. 2014; *Fron Med.* 2014; 1: 1-2.
- **Zárate S, Taboada B, Yocupici-Monroy M, Arias CF.** Human virome. *Arch Med Res.* 2017; 48: 701-717.
- **Zhang Y, Wang X, Li H, Ni C, Du Z, Yan F.** Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomed Pharmacother.* 2018; 99: 883-893.
- **Zivkovic AM, German JB, Lebrilla CB, Mills DA.** Human milk glycobioime and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108: 4653-4658.