



EL MICROBIOMA HUMANO, UNA BIOLOGÍA ÚNICA QUE CONTRIBUYE EN NUESTRO DESARROLLO FISIOLÓGICO, ORGÁNICO Y METABÓLICO.

Jhan Sebastián Saavedra Torres ¹
Luisa Fernanda Zúñiga Cerón¹
Paola Andrea Yasnó Navia¹
Wilmer Jair Díaz Córdoba¹
María Virginia Pinzón Fernández²

1 Estudiantes del Programa de Medicina, Semestre IX, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia, correspondencia: hipocratesjsst@hotmail.com.

2 Departamento de Medicina Interna, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia. Correspondencia: mvpinzonf@gmail.com

1. LA EVOLUCIÓN DE LAS COMUNIDADES MICROBIANAS

Se han encontrado microfósiles de bacterias que los expertos datan en más de 3.500 años de antigüedad. Poco después de que se enfriara la corteza terrestre y en zonas cubiertas por aguas poco profundas, proliferaron comunidades microbianas de cianobacterias capaces de sintetizar compuestos hidrocarbonados utilizando energía solar (1). Mediante un mecanismo de fotosíntesis dichas comunidades bacterianas generaron oxígeno libre que se fue acumulando en la atmósfera, y también desarrollaron vías metabólicas de consumo respiratorio de oxígeno en las fases de ausencia de luz solar. Hoy, las cianobacterias y otras comunidades microbianas siguen siendo los habitantes más importantes del planeta Tierra por su continua actividad en la conservación y equilibrio de las condiciones bioambientales: los ciclos del agua y los gases, incorporación de minerales inorgánicos a la materia orgánica, reciclado de compuestos orgánicos(1).

En el siglo XVII, Anton van Leeuwenhoek describió sus observaciones del mundo microbiano usando un microscopio de lente simple diseñado por él mismo. No fue hasta mediados del siglo XIX cuando la medicina entendió que las bacterias y otros micro-organismos podían ser causa de enfermedad en el hombre y los animales (1).

La tarea investigadora de Pasteur, Koch y otros, puso en evidencia que muchas de las enfermedades de carácter transmisible, las enfermedades infecciosas, tenían un vector microbiano específico que explicaba su difusión. A lo largo de los siglos XIX y XX, la medicina desarrolló métodos para evitar y combatir las enfermedades infecciosas. Las medidas de limpieza, higiene y saneamiento urbano (dotación de agua potable y sistemas de alcantarillado para recogida de aguas residuales), el desarrollo de vacunas, el descubrimiento de los antibióticos, etc., figuran entre los hitos y logros más trascendentes de la historia de la medicina (1).

El reconocimiento de los microbios como causa de enfermedad, junto con las medidas para prevenir y combatir infecciones, ha tenido un impacto extraordinario y sin precedentes en la sanidad pública (1).

Sin embargo, el *Homo sapiens* al igual que los demás mamíferos ha vivido permanentemente en íntima asociación con diversas comunidades microbianas desde que se iniciara la existencia de la especie humana hace unos 200.000 años (1). La estabilidad de la asociación durante milenios refleja que existe adaptación mutua entre las distintas especies y el anfitrión, y además indica que en la relación predomina la simbiosis o mutualismo, es decir, la asociación conlleva algún tipo de beneficio para las especies implicadas incluyendo al anfitrión. Aunque la medicina se ha beneficiado mucho de reconocer y combatir el potencial nocivo de los microbios patógenos, los avances científicos subrayan que la inmensa mayoría de los microorganismos que viven en asociación con el hombre contribuyen a su buen desarrollo fisiológico (1).

2. PROYECTO DEL MICROBIOMA HUMANO

Estudios sobre la microbiota intestinal humana deben incluir la ecología microbiana y el análisis del complejo metabolismo de la comunidad microbiana(2), así como diversas interacciones huésped microbiano que ocurren en la interfaz entre microbios y alojarlos en los epitelios intestinales.(3) Se espera que tales estudios lleven a la comprensión del impacto de la microbiota en la salud humana y la enfermedad (4). En este sentido, cabe señalar que un proyecto de colaboración internacional (5). El Proyecto del Microbioma Humano (HMP - financiado por el Instituto de salud nacional de Estados Unidos) y Metagenómica del Tracto Intestinal Humano (MetaHIT - financiado por la Comisión Europea),(6) establecieron las primeras

iniciativas de generar los primeros catálogos de genes del microbioma de la microbiota humana del adulto sano (2).

Este proyecto de cinco años fue lanzado en el 2008 por los Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos (NIH) con el objetivo de identificar y caracterizar las comunidades microbianas presentes en diferentes cavidades del cuerpo humano y buscar las correlaciones entre los cambios en el microbioma con relación a la salud y la enfermedad (5).

El cuerpo humano contiene miles de millones de microorganismos (4), superando en número a las células humanas por 10 a 1. Debido a su pequeño tamaño, sin embargo, los microorganismos representan sólo alrededor de 1 a 3 por ciento de la masa del cuerpo por ejemplo:(7) (en un adulto de 200 libras, se puede hablar que tiene entre 2 a 6 libras de bacterias), (3,5).

Para definir el microbioma humano normal, los investigadores tomaron muestras en el proyecto HMP a 242 voluntarios sanos (129 varones, 113 mujeres), la recolección de muestras en los tejidos se dieron en 15 sitios del cuerpo en hombres y 18 sitios del cuerpo en las mujeres (6). Los investigadores recolectaron hasta tres muestras de cada voluntario, en los siguientes sitios: la boca, la nariz, la piel (dos detrás de cada oreja y cada parte interna del codo), y el intestino inferior (heces), y tres sitios vaginales en las mujeres; cada parte del cuerpo puede ser habitado por organismos tan diferentes (5).

El HMP utiliza la metagenómica en conjunto con aproximaciones más tradicionales de secuenciación,(2,3) para conseguir desvelar la incógnita relacionada con los microorganismos que nos acompañan (5).

La metagenómica sirve para estudiar la respuesta de una determinada comunidad de microorganismos ante determinados factores y para comprobar cómo se modifica el conjunto de genomas de dicha comunidad en respuesta a diferentes estímulos (6). La metagenómica constituye el análisis basado en las tecnologías más recientes de secuenciación del ADN,(6) que permite el análisis de poblaciones completas de microorganismos sin necesidad de aislar cada uno por separado (3). En lugar de estudiar por separado el genoma de cada uno de los microorganismos de una población,(5) la metagenómica analiza el genoma de todos los organismos de una población a la vez (8).

El objetivo en este caso no es tanto la información relativa a la bioquímica y el metabolismo del organismo, sino más bien la obtención de marcas particulares que distinguen las especies presentes en la muestra, establecen su número aproximado y sirven para deducir la distancia genética que las separa.(5)

3. MICROBIOMA HUMANO

El termino microbioma humano se usa para definir (todos los genes de nuestros microbios). Con los estudios e investigaciones, ahora apreciamos a nuestro microbioma humano como un ecosistema complejo, con distintos nichos biológicos (8).

Se ha llegado a un entendimiento más claro acerca de la función de la comunidad microbiana en el huésped, que puede facilitar una mejor comprensión de las enfermedades infecciosas y la susceptibilidad a las infecciones (9)(4). No obstante, es importante reconocer que la flora bacteriana es un sistema de interacciones que contribuye en el desarrollo fisiológico, orgánico y metabólico de los seres humanos (8).

El organismo humano es una red compleja de células y microbios; (7) particularmente, el microbioma intestinal constituye una comunidad taxonómicamente compleja y ecológicamente dinámica e influye en el desarrollo, la maduración y la regulación,(10) la estimulación y la supresión del sistema inmune(3). Del conjunto de microorganismos, se destacan cuatro phyla bacterianos: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria; además de microorganismos eucarióticos como *Sacharomyces*, *Pentatrichomonas* y *Entamoeba* (10).

A esto debemos sumar los fagos y elementos genéticos móviles que responden a cada cambio del medio ambiente, al participar en la transferencia horizontal de genes como respuesta a factores ambientales. Todo esto constituye un sistema complejo cuya totalidad supera la suma de las partes que interactúan y se influyen recíprocamente en un metabolismo intrincado (10).

El sistema inmune asociado a mucosas incluye el 80 % de las células inmunes activas del cuerpo. La mayoría de ellas están presentes en el sistema gastrointestinal interactuando con antígenos de los alimentos y con este "órgano" que es el microbioma (10).

Las interacciones en este complejo sistema son escasamente conocidas y foco de actuales investigaciones. Se ha demostrado que astronautas que reciben durante cierto tiempo una dieta irradiada y, por lo tanto, libre de microorganismos, presentan alteraciones en su microbioma que resultan en una alteración en su sistema inmunológico (10).

El microbioma humano, se ha definido como un conjunto de interacciones con el sistema inmunológico, también como parte integral de procesos fundamentales como la producción de vitaminas, la digestión,(10) la

homeostasis energética,(3) la integridad de la barrera intestinal y la angiogénesis en el cuerpo humano (2).

4. EL GENOMA HUMANO EN EL MICROBIOMA

Según unos estudios de la Facultad de Ciencias de la UNAM, el biólogo y profesor Antonio Lazcano, explican que las bacterias son vitales; sin ellas moriríamos por no absorber las cantidades necesarias de vitaminas (11).

“Los humanos tenemos sólo unos cuantos genes relacionados con enzimas que nos permiten digerir carbohidratos complejos. Con la microbiota esta capacidad se extiende a más de 100 genes”. En otras palabras, los genes de nuestros comensales microscópicos complementan a los propiamente humanos (los de nuestras células) (11).

Es más: estos microbios benignos que nos colonizan aportan más genes vitales que nuestro propio genoma: el ADN de un humano consta de unos 22.000 genes funcionales, mientras que los organismos del microbioma humano contribuyen con unos 8.000.000 de genes; es decir, 360 veces más. El microbioma ha sido llamado “el órgano olvidado”, por las importantes funciones que desempeña en nuestro cuerpo (11).

El genoma humano carece de los genes que codifican para enzimas requeridas para degradar polisacáridos vegetales que habitualmente consumimos, ricos en carbohidratos conteniendo xilanos, pectinas y arabinosa. Por su parte, el microbioma provee esta capacidad porque realiza el metabolismo de sacarosa, glucosa, galactosa, fructosa y manosa. La fermentación de las fibras y los glicanos requiere la cooperación y asociación de diversos microorganismos. El microbioma realiza la conversión de butirato a butirilCoA, este ácido graso de cadena corta es la principal fuente de energía de los colonocitos, cuyo desarrollo establece una barrera intestinal saludable. Los análisis metagenómicos han demostrado, además, la participación del microbioma en la síntesis esencial de aminoácidos y vitaminas (10).

5. MICROBIOTA

El término “microflora” o “microbiota” intestinal hace referencia al ecosistema microbiano que coloniza el tracto gastrointestinal. En el cuerpo humano se constituye de una flora bacteriana que tiene como denominación en el mundo clínico como probióticos, que tiene como objetivo ser benéfica para el organismo, pero si se altera o se adquieren factores de riesgo para la flora, se pueden desarrollar patologías y respuestas inadecuadas al sistema que conllevan a desequilibrios biológicos del sistema y alteraciones inmunológicas (12).

No obstante, están bien documentados la relevancia y el impacto de las bacterias residentes en la fisiología y la patología del huésped. Las principales funciones de la microflora intestinal incluyen actividades metabólicas que se traducen en recuperación de energía y nutrientes, y protección del huésped frente a invasión por microorganismos extraños (3).

Los microorganismos que nos habitan aportan beneficios; solo las bacterias que son benignas, ayudan a disminuir la población de bacterias patógenas (2,9). Los investigadores llaman a los primeros comensales ("personas que se sientan a comer a una misma mesa"). Algunos de estos comensales se alimentan de las secreciones grasosas de las células de la piel y producen una capa humectante que mantiene la piel flexible y evita que se agriete. Así, muchos microbios patógenos que nos podrían invadir por las grietas de la piel no pueden penetrar en el organismo. Nuestros huéspedes microscópicos también generan vitaminas y sustancias antiinflamatorias que nuestro organismo no puede producir por sí solo. En el tracto digestivo, los componentes de la microbiota intestinal (antes llamada "flora") nos ayudan a asimilar nutrientes y a hacer digeribles ciertos compuestos de los alimentos (11).

6. LAS TRES FUNCIONES PRIMARIAS DE LA MICROFLORA INTESTINAL

Los estudios con colonización intestinal controlada han permitido identificar tres funciones primarias de la microflora intestinal: (a) funciones de nutrición y metabolismo, como resultado de la actividad bioquímica de la flora, que incluyen recuperación de energía en forma de ácidos grasos de cadena corta, producción de vitaminas y efectos favorables sobre la absorción de calcio y hierro en el colon; (b) funciones de protección, previniendo la invasión de agentes infecciosos o el sobre crecimiento de especies residentes con potencial patógeno, y (c) funciones tróficas sobre la proliferación y diferenciación del epitelio intestinal, y sobre el desarrollo y modulación del sistema inmune (13).

7. PROBIÓTICOS

Los probióticos son suplementos alimenticios, microbianos vivos (Bacterias) o componentes de bacterias (prebióticos), que han demostrado tener efectos beneficiosos en la salud humana; la microbiota, considerado por algunos como un órgano descuidado, la microbiota gastrointestinal, comprende alrededor de 400 especies y supera considerablemente el recuento celular de todos los demás órganos (14). Otro enfoque para enriquecer la microbiota es alimentar las bacterias en el intestino con sustancias llamadas prebióticos (12).

Las células inmunitarias en el intestino están en contacto constante con un diverso medio microbiano del intestino humano (9), "tiene más células inmunitarias que el resto del cuerpo juntos," dice David Artis, un microbiólogo de la Universidad de Pennsylvania en Filadelfia(12).

Los probióticos cumplen numerosas funciones en el organismo e impactan de manera positiva en diversos procesos metabólicos, digestivos e inmunológicos (14). Específicamente, se ha demostrado que los probióticos promueven el crecimiento bacteriano, ayudan a mejorar la absorción de minerales en el intestino, a reducir los niveles séricos del colesterol, restaurar la flora autóctona del sistema digestivo cuando ha sufrido daños a causa de estrés por antibióticos, radiaciones e infecciones y en personas con el sistema inmunológico deficiente o neonatos en cuidados intensivos (15).

Las bacterias comensales se consideran indispensable en la digestión saludable, con funciones tales como productoras de enzimas y metabolitos que ayudan al cuerpo a absorber nutrientes esenciales y vitaminas (14).

La presencia de bacterias es importante para el desarrollo normal y funcional del sistema inmunológico, que debe ser capaz de montar una respuesta a bacterias patógenas (14).

8. PREBIÓTICOS

Los prebióticos son ingredientes no digeribles de la dieta, que producen efectos beneficiosos estimulando selectivamente el crecimiento y/o actividad de uno o más tipos de bacterias en el colon, las que tienen a su vez la propiedad de elevar el potencial de salud del hospedero.⁸ Son fundamentalmente fructo y galacto oligosacáridos (16).

Incluida en este concepto está la fibra dietética. En 1976 Trowel la describió como diferentes compuestos de origen vegetal que presentan como común denominador el estar constituidos por macromoléculas no digeribles, debido a que las enzimas del intestino humano no pueden hidrolizarlas (16).

Más recientemente se define como el citoesqueleto de los vegetales, una sustancia aparentemente inerte que puede ser fermentada por algunas bacterias, pero no desdoblada por las enzimas digestivas, por lo que resulta inabsorbible (16).

Para que una sustancia (o grupo de sustancias) pueda ser definida como tal debe cumplir los requisitos siguientes (16):

- Ser de origen vegetal.
- Formar parte de un conjunto muy heterogéneo de moléculas complejas.

- No ser digerida por las enzimas digestivas.
- Ser parcialmente fermentada por las bacterias colónicas.
- Ser osmóticamente activa.

9. LOS ALIMENTOS PROBIÓTICOS

Los probióticos pueden incluirse en la preparación de una amplia gama de productos, incluyendo alimentos, medicamentos, y suplementos dietéticos. Para poder usar un probiótico como un producto farmacéutico, éste debe cumplir con condiciones de estabilidad durante el proceso de producción, comercialización y distribución. Estas características las poseen, principalmente bacterias de los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* (ambas productoras de ácido láctico) y *Enterococcus*; pero también se utilizan hongos como el *Saccharomyces cerevisiae* y algunas especies de *E. coli* y *Bacillus* (17).

Las bacterias de ácido láctico (LAB), entre las que se encuentra la especie *Lactobacillus*, han sido utilizadas durante miles de años para la conservación de alimentos mediante fermentación y pueden ejercer una función doble, actuando como agentes fermentadores de alimentos y generar además efectos benéficos para la salud (18).

Los alimentos probióticos que contengan β -galactosidasa apaciguan los problemas de digestión de la lactosa. Por otra parte, los derivados lácteos como el yogurt y las leches fermentadas ejercen efectos positivos a nivel del tracto gastrointestinal (19). El yogurt es un gel de apariencia viscosa, resultante de la acidificación microbiana de la leche; en este proceso de fermentación ácido láctica intervienen las bacterias *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* y *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*, las cuales deben encontrarse en relación 1:1 para una acción simbiótica efectiva. Además, el yogurt probiótico incrementa su valor terapéutico y ayuda a los consumidores a ingerir alimentos nutricionales que tengan beneficios adicionales a la salud (20).

10. MICROBIOTA INTESTINAL

La composición y actividad de la microbiota intestinal se codesarrolla en el huésped desde el nacimiento y está sujeta a una interrelación compleja que depende del genoma del huésped, de la nutrición y del estilo de vida. La microbiota intestinal está involucrada en la regulación de múltiples vías metabólicas del huésped, dando lugar a interacciones con el huésped en procesos metabólicos, de señalización y de inmunidad, lo que conecta al intestino fisiológicamente con el hígado, el músculo y el cerebro. Quizás el sitio donde más se ha estudiado el microbioma es el aparato digestivo. Por ejemplo, se ha publicado un hallazgo sorprendente relacionado con el *Helicobacter*.

pylori. Desde 1980 se supo que esta bacteria podría ser el agente causal de las úlceras pépticas, gastritis y cáncer, por lo que se le considero una bacteria esencialmente patógena (13). Sin embargo, el investigador Martin Blaser ha encontrado que el H. pylori en realidad es un comensal del estómago y en sus estudios demostró beneficios que confiere esta bacteria al contribuir a regular los niveles de ácido en el estómago, creando, por lo tanto, un ambiente adecuado para la bacteria y la persona (21). No solo eso, sino que desempeña un papel fundamental para regular los niveles de ghrelina antes y después de los alimentos. Por ello, cuando se erradica el H. pylori, los sujetos tratados tienden a subir de peso (13,21).

Resulta claro que esta bacteria es importante para regular la expresión de ghrelina y, por lo tanto el apetito. En los casos en que se produce demasiado ácido en el estómago se induce en H.pylori la selección de variantes específicas que su intento por regular el exceso de ácido activa los genes cagA que producen proteínas que son las responsables de inducir úlcera, gastritis y generar cáncer (13,21).

11. MICROBIOMA HUMANO EN RECIÉN NACIDOS

El período de establecimiento del microbioma humano en recién nacidos es muy debatido. Se han propuesto varias teorías, como la adquisición de la exposición a la microbioma vaginal materna, microbioma intestinal, microbioma de la leche materna y contacto piel a piel (5,7).

Antes del nacimiento, el tracto gastrointestinal es estéril; sin embargo, durante el parto, se produce la primera exposición microbiana del recién nacido a la flora vaginal de la madre dando lugar a la colonización inicial del tracto gastrointestinal del recién nacido. Esto se ha evidenciado por diferencias en la flora intestinal de los niños nacidos por cesárea o por vía vaginal, reflejando la importancia de la vía de nacimiento en la conformación inicial de la flora intestinal del recién nacido (22). Factores adicionales a esta exposición inicial también influyen en la composición de la flora intestinal normal incluyendo el pH, la motilidad intestinal, la temperatura, la concentración de oxígeno, el recambio epitelial y moco, entre otros (23).

Si bien hay diversidad en la composición bacteriana de recién nacidos y lactantes, se ha reportado que las bifidobacterias y otras bacterias productoras de ácido láctico constituyen la flora intestinal predominante en lactantes (24). Adicionalmente, se ha logrado demostrar que la leche materna posee un efecto prebiótico gracias a la presencia de lactosa como carbohidrato fundamental, oligosacáridos variados y complejos principalmente galacto-oligosacáridos y ácido siálico presente en la alfa lactoalbúmina, los cuales juegan un papel importante en el desarrollo de la flora bifidógena del lactante (25).

12. MICROBIOTA INTESTINAL Y SISTEMA INMUNE

Un gran número de microorganismos que habitan en los mamíferos, incluyendo el hombre, han tenido una relación coevolutiva con el sistema inmune (9). Aunque muchos de estos microbios llevan a cabo funciones que son críticas para la fisiología del huésped, también representan un peligro ante el surgimiento de ciertas patologías (9).

El sistema inmune de los mamíferos desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis con la comunidad microbiana residente, con lo que se garantiza que la relación mutualista entre el huésped y los microbios se mantenga. En la misma forma, las bacterias residentes modulan profundamente la inmunidad corporal (26).

El sistema inmune de las mucosas cuenta con tres compartimentos diferenciables anatómicamente: estructuras organizadas (placas de Peyer y folículos linfoides), lámina propia y epitelio superficial. Las estructuras organizadas son lugares de inducción, mientras que la lámina propia y el compartimento epitelial contienen células maduras y efectoras. Las estructuras organizadas están cubiertas por epitelio especializado (células M, de morfología característica), que transporta micro-organismos o estructuras antigénicas desde la luz hasta el tejido linfóide subyacente. La inducción de respuestas inmunes de tipo adquirido es un fenómeno que tiene lugar principalmente en las estructuras foliculares de la mucosa intestinal. Los antígenos procesados se presentan a linfocitos T en estado "naïve", y se activa la expansión de los clones más afines al antígeno. La expansión clonal de células T da lugar a linfocitos "helper" (células Th) de distinto fenotipo: Th1, Th2 o T reguladoras (Th3, Tr1 o células CD4- CD25). Las células T reguladoras juegan un papel central en inmunotolerancia porque segregan citoquinas reguladoras, de carácter antiinflamatorio (IL-10, TGF-beta), en respuesta a antígenos que se reconocen como "comensales" y no patógenos (13).

En condiciones normales, la mucosa intestinal contiene pocas células T activadas de fenotipo Th1, y predominan las células T reguladoras. Este contexto de inmunotolerancia permite la exposición continua a una carga antigénica abrumadora (bacterias de la flora, comida), sin que por ello se desencadenen reacciones inflamatorias que lesionarían al tejido intestinal propio (13).

La interacción con el mundo microbiano en la luz intestinal parece ser un mecanismo primario en la conformación del estado de inmunotolerancia activa mediado por células T reguladoras. Algunas anomalías en el desarrollo del sistema inmune podrían deberse a defectos en la interacción de la microbiota con los compartimientos inmuno-competentes de la mucosa. De acuerdo con la

hipótesis de la higiene, en las sociedades occidentalizadas la incidencia cada vez mayor de atopias (eczema, asma, rinitis, alergias), enfermedad inflamatoria intestinal y trastornos autoinmunes (esclerosis múltiple, diabetes tipo I) podría explicarse por una disminución de la carga microbiana en los primeros meses de vida. Hay evidencias que sugieren que la exposición a microorganismos no patógenos, incluyendo helmintos, transmitidos por los alimentos y por vía orofecal ejerce un impacto homeostático (13).

CONCLUSIONES

La flora intestinal merece un puesto importante dentro del estudio de la fisiología humana, que si bien no hace parte de la expresión fenotípica de nuestro organismo, desempeña un papel crucial para muchos procesos fundamentales: tales como la producción de vitaminas, la digestión, la homeostasis energética, la integridad de la barrera intestinal, la producción de aminoácidos, efectos favorables sobre la absorción de calcio y hierro en el colon, a reducir los niveles séricos del colesterol y la angiogénesis en el cuerpo humano. Además cumple funciones tróficas sobre la proliferación y diferenciación del epitelio intestinal, y sobre el desarrollo y modulación del sistema inmune.

La presencia de una flora bacteriana confiere protección al huésped frente a invasión por microorganismos extraños, por tanto se le asigna una función protectora, previniendo la invasión de agentes infecciosos o el crecimiento exponencial de especies residentes con potencial patógeno.

Los humanos sólo tenemos unos cuantos genes relacionados con enzimas que nos permiten digerir carbohidratos complejos; la microbiota y sus genes complementan a los de nuestro organismo en esas funciones.

La composición y actividad de la microbiota intestinal se desarrolla con la del huésped desde el nacimiento y está sujeta a una interrelación compleja que depende del genoma del huésped, del tipo de nutrición y del estilo de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Francisco Guarner. The intestinal microbiota and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol y Hepatol* . 2011;34.(3).
2. John E. Bennett, MD., Raphael Dolin, MD., and Martin J. Blaser M. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th Edition. Octava. Expert Consult E, editor. New York: ELSEVIER; 2015.
3. Masahira Hattori. TDT. The Human Intestinal Microbiome: A New Frontier of Human Biology. *Oxford Journals*,. 2008;16(1).
4. Ilseung Cho. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet*. 2012 Apr;13(4):260–70.
5. National Institutes of Health. NIH Proyecto microbioma humano define maquillaje bacteriana normal del cuerpo: La secuenciación del genoma crea datos de primera referencia para los microbios que viven con adultos sanos. Agencia de Investigación Médica de la Nación.,. 2012.
6. Junjie Qin., Ruiqiang Li., Jeroen Raes. MA. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(1):59–65.
7. Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutr Hosp*. 2007;9(3):318–31.
8. Martínez. VD. El microbioma humano y su potencial biotecnológico. *Biotechspain*,. 2010.
9. Luis Benítez Bribiesca. El microbioma. *Acta Médica Grup Ángeles / La Biol Mol en la Clínica*. 2012;10(4):220–3.
10. Emiliano Salvucci. El agotamiento del bioma y sus consecuencias. *Acta Biológica Colomb*. 2013;18(1).
11. Guillermo Cárdenas Guzmán. El microbioma humano. *Periodico El Universal*,. 2004;10–4.
12. Cassandra Willyard. Gut reaction: microbes are under the spotlight in efforts to unravel and combat allergies. *Nature*. 2007;479(5):7–9.
13. Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutr Hosp*. 2007;22(1):14–9.
14. Isolauri E, Kirjavainen P V, Salminen S. Probiotics: a role in the treatment of intestinal infection and inflammation? *Gut*. 2002 May 1;50(Supplement 3):iii54-iii59.
15. M, Otensilla S. Dieta mediterranea y alimentos funcionales (Seguridad Alimentaria). Primera. Valencia: UPV; 2004. 1-120 p.
16. da Lydia de las Cagigas Reig. JBA. Prebióticos y probióticos, una relación beneficiosa. *Rev Cuba Aliment Nutr*. 2002;16((1)):63–8.
17. C. I. Fotiadis., C. N. Stoidis., B. G. Spyropoulos. EDZ. Role of probiotics, prebiotics and synbiotics in chemoprevention for colorectal cancer. *World*

- J Gastroenterol. 2008;14(42):6453–7.
18. Francisco Guarner., Aamir G. Khan., James Garisch., Rami Eliakim., Alfred Gangl., Alan Thomson., Justus Krabshuis. TLM. Probióticos y Prebióticos. In: World Gastroenterology Organisation. 2008. p. 1–60.
 19. María Pía Taranto. M, Médici. GFV. Alimentos funcionales probióticos. Química viva. 2005;4(1):26–34.
 20. J.A. Ruiz Rivera. AORM. Elaboración de yogurt con probióticos (*Bifidobacterium* spp. y *Lactobacillus acidophilus*) e inulina. Rev Fac Agron. 2009;26:223–42.
 21. Nicholson JK., Holmes E. KJ. Host-Gut microbiota metabolic interactions. Science. 2012;336:1261–1267.
 22. Ma. Belén Arribas Arribas. Probióticos: una nueva estrategia en la modulación del sistema inmune. 2009.
 23. Angel Ballabriga. Probioticos en neonatología. Dep Pediatría Univ Autónoma Barcelona. 2002;1965(1).
 24. Ana estela Gamiño- Arroyo. MPB-C. Flora normal, probióticos y salud humana. Acta Univ /Universidad Guanajuato [Internet]. 2005 [cited 2013 Dec 27];15(3):34–40. Available from: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1972401>
 25. MJ-Pascual Marcos. Uso de prebióticos y probióticos en las fórmulas lácteas infantiles. Nutr Hosp. 2013;28(1):53–5.
 26. Lee YK. MS. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? Science (80-). 2010;330(1):1768–73.