



Vol. 71 • Núm. 5
Septiembre-Octubre • 2017
pp 443-448

Recibido: 01/08/2017
Aceptado: 15/08/2017

Artículo de revisión

La microbiota y el microbioma intestinal humano. (Entre las llaves del reino y una nueva caja de Pandora)

Reynaldo de Jesús Michel Aceves,* Ana Celia Izeta Gutiérrez,†
Gabriela Torres Alarcón,§ Ana Celia Margarita Michel Izeta||

* Pediatra Gastroenterólogo. Maestría en Ciencias de la Salud, Hospital Central Militar.

† Medicina Interna Cardiología Clínica y Cardiología Nuclear. Maestría y Doctorado en Alta Dirección. Doctorado en Ciencias de la Salud, Hospital Central Militar.

§ Patóloga clínica, Maestría en Ciencias de la Salud, Hospital Central Militar.

|| Médico cirujano, Universidad Panamericana.

RESUMEN

La microbiota intestinal, compuesta por unos 100 billones de microorganismos, comprende tres enterotipos: Bacteroides, Prevotella y Firmicutes. Se adquiere al nacer, cambia con la edad, dieta, lugar, uso de antibióticos, la secuenciación del gen 16S rARN y rADN define la composición y funciones del microbioma (genoma de todas las bacterias). Se han descrito funciones de barrera, metabólicas, de absorción, inmunológicas y de síntesis de vitaminas. Algunas enfermedades son resultado de un desequilibrio de la microbiota intestinal o disbiosis que se ha asociado a enfermedades gastrointestinales crónicas como el síndrome de intestino irritable y la enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades metabólicas tales como la diabetes tipo 1 y 2, la obesidad y el síndrome metabólico; padecimientos cardiovasculares y neurológicos y algunos tipos de cáncer con resultados variables. Se ha manipulado la microbiota intestinal para restaurar el equilibrio con modificaciones en la dieta, antibióticos, probióticos, prebióticos y trasplante de microbiota, la industria farmacéutica y con medicamentos «ecobióticos», pero debemos resistir la tentación de considerarlos una panacea, esperando no abrir una nueva «caja de Pandora» por la cantidad de material genético trasplantado. La investigación avanza día con día con cepas únicas, consorcios bacterianos y metabolitos, «moléculas» producto de la microbiota.

Palabras clave: Microbiota, microbioma, probióticos, prebióticos.

The human intestinal microbiota and microbiome. (Between the keys of the kingdom and a new Pandora's Box)

ABSTRACT

The intestinal microbiota, composed of about 100,000 billion microorganisms comprises three enterotypes: Bacteroids, Prevotella and Firmicutes. Acquired at birth and changes with age, diet, location, use of antibiotics, sequencing of the 16S rRNA gene and rDNA, define the composition and functions of the microbiome (genome of all bacteria). Barrier, metabolic, absorption, immunological and vitamin synthesis functions have been described; some diseases resulting from an imbalance of intestinal microbiota or disbiosis, which have been associated with chronic gastrointestinal diseases, such as Irritable Bowel Syndrome and inflammatory bowel disease. Metabolic diseases such as type 1 and 2 diabetes and obesity, metabolic syndrome, cardiovascular and neurological conditions and some types of cancer, with variable results; intestinal microbiota have been manipulated to restore balance with dietary modifications, antibiotics, prebiotics and microbiota transplantation. The pharmaceutical industry, with «ecobiotic» drugs, must resist the temptation to consider them a panacea, hoping not to open a new «Pandora's box» because of the amount of genetic material transplanted. Day by day research is progressing, with unique strains, bacterial consortiums and metabolites «molecules» product of the microbiota.

Key words: Microbiota, microbioma, probiotics, prebiotics.

Introducción

El origen de la vida como está reconocido científicamente, de un caldo primigenio surgió un organismo unicelular denominado «LUCA» - (*the Last Universal Common Ancestor of Cells*) que luego dio origen a una bacteria, que en sentido pragmático es nuestro ancestro común.¹

En términos generales, consideramos las bacterias, virus y parásitos como peligrosos enemigos que deben ser perseguidos y erradicados. Con frecuencia magnificamos los aspectos negativos e ignoramos la otra cara de la moneda. Es indiscutible que bacterias como *Yersinia pestis* o *Vibrio cholerae* han terminado con la vida de muchísimas personas. Del mismo modo, no es menos cierto que el *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* o *Streptomyces venezuelae* nos permiten detectar enfermedades metabólicas, elaborar hormonas, incluso antibióticos para salvar millones de vidas cada año.²⁻⁴ Además otras bacterias tienen aplicaciones industriales, incluso ecológicas. Se han empleado algunos parásitos para tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal,⁵ de tal modo que la humanidad ha convivido y evolucionado en íntima asociación con las comunidades microbianas.

Se denomina flora, biota o microbiota a un conjunto de microorganismos que viven en relación con el tipo de comensal o de mutualismo (simbiosis). El cuerpo humano aloja microbiota en la piel que es diferente y particular en cantidad y diversidad en pliegues y cavidades como los ojos, fosas nasales, boca, faringe, etc., así como en cada uno de los segmentos del tubo digestivo, particularmente en el colon, donde es más cuantiosa y diversa. Este tipo de microbiota es el propósito de la presente revisión.

Microbiota intestinal en la salud

En años recientes se ha afinado su conocimiento, comprende bacterias, hongos, levaduras, arqueas y virus.⁶ En la microbiota intestinal se encuentran microorganismos necesarios y hasta indispensables para la vida de los seres humanos. La mayoría tienen efectos benéficos para la salud, también contienen los que se consideran potencialmente patógenos. Hasta hace poco tiempo la composición, las funciones y la importancia de la microbiota intestinal eran apenas conocidas, puesto que los cultivos de muestras de heces son de poca utilidad. Se calcula que 80% de las especies no pueden cultivarse, pues son anaero-

bias estrictas. Con el surgimiento de la metodología molecular basada en la secuenciación del gen 16S rARN y rADN, aplicados en el análisis de ADN bacteriano, la revolución de las «ómicas»: metagenómica, metatranscriptómica, metabolómica y metaproteómica ha ampliado el conocimiento, ya que aportan datos sobre la composición de las comunidades de bacterias del intestino humano y revelan sus propiedades funcionales. Existen dos proyectos que han marcado la dirección en esta nueva vía de conocimiento: en Europa el *Metagenomics of the Human Intestinal Tract* (MetaHIT) y en Estados Unidos el *Human Microbiome Project* (HMP). Estos proyectos permitirán definir en detalle la composición del microbioma, así como la información genética y las formas en que interactúan con el hospedero y con las especies que la conforman.^{7,8}

Por largo tiempo se consideró que los seres humanos nacíamos con el intestino estéril y éste comenzaba a colonizarse, según la vía de nacimiento. En el parto, con bacterias de las microfloras intestinal y vaginal de la madre; en el caso de cesárea, por gérmenes de la piel. Esta colonización inicial se complementa por la forma de alimentación del recién nacido y por el contacto íntimo entre la madre y el niño. La leche materna es el principal factor en el desarrollo y composición de la microflora del neonato.⁹

Además la leche materna le provee de anticuerpos específicos y moléculas de inmunidad inmediata que neutralizan bacterias patógenas; contiene más de 200 oligosacáridos que son considerados como prebióticos y que favorecen el crecimiento de una biota rica en bifidobacterias (bacterias benéficas).⁹

En los niños alimentados con seno materno predominan las bifidobacterias que alcanzan hasta 90%, en menor concentración *Lactobacillus* con pocos bacteroides, coliformes y clostridios; mientras que en los lactantes alimentados con fórmulas maternizadas predominan los bacteroides, enterococos, coliformes y clostridios y en menor proporción las bifidobacterias con una flora más diversa y similar a la de los adultos.^{10,11}

Esta colonización inicial es fundamental tanto en la inducción de la inmunidad adaptativa como en la programación metabólica temprana. Con la introducción de la alimentación complementaria desaparecen las diferencias de la microbiota entre los niños amamantados y los alimentados con fórmula. Se supone que las bacterias dominantes en el microbioma intestinal de los niños de tres años son similares a las del adulto⁹⁻¹² y se mantienen relativamente estables.¹³

Actualmente la microbiota intestinal se considera un «órgano» cuyas funciones se han descrito hasta el momento de la siguiente manera: 1. como barrera protectora, 2. metabólicas, 3. de absorción, 4. inmunológicas y 5. de síntesis de vitaminas.¹⁴⁻²⁶

Los principales componentes de la microbiota intestinal son bacterias, hongos, levaduras y virus (viroma intestinal). El conocimiento de sus funciones está en estudio.²⁷ Se estima que el organismo humano alberga unos 100 billones (millones de millones) de microorganismos. Este número equivale a 10 veces el número total de células humanas que aportan sólo de 1 a 3% de nuestra masa corporal. El microbioma intestinal de un adulto puede contener más de 1,000 especies, unos 470 filotipos y se han contabilizado entre 5 y 10 millones de genes no redundantes. Con estos datos se clasifican en dos grupos, uno con alta cuenta de genes y otro con baja cuenta, el de alta cuenta está asociado a la salud digestiva.²⁸

Se sabe que todas las personas comparten sólo un pequeño número de especies, se ha clasificado a los individuos en tres enterotipos identificados por la variación en la cantidad de cada uno de los géneros predominantes en el colon: 1. *Bacteroides*, 2. *Prevotella* y 3. *Firmicutes*.²⁹

Los filos predominantes son *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, la proporción de ambos puede emplearse para determinar la predisposición a la obesidad y al síndrome metabólico; sin embargo, todavía habrá que ir más allá de los filos.

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

La microbiota de las poblaciones occidentales que ingieren más grasas y proteínas de origen animal y bajo contenido de fibra, contienen mayores niveles de *Bacteroides* y *Clostridium* (filo *Firmicutes*) y menor cantidad de bacterias lácticas que la microbiota de las poblaciones orientales. La alimentación propia de las poblaciones rurales africanas (niños de Boupan en Burkina Faso u otras de Malawi o amerindios), a base de dietas ricas en polisacáridos y proteínas vegetales no digeribles, favorece que predomine el género de bacterias *Prevotella* (filo *Bacteroidetes*), con una alta representación de genes que codifican la

a-amilasa. Esto hace pensar que las dietas continuas a largo plazo permiten modular la microbiota, por tanto influyen en la salud como en la enfermedad.^{28,30}

Además de las funciones ya mencionadas se ha establecido una relación entre la microbiota y el desarrollo del sistema nervioso central. La colonización microbiana en el neonato coincide con periodos clave del desarrollo neurológico, algunas evidencias sugieren asociación entre la interrupción de este proceso de colonización y la disfunción del sistema nervioso central con el potencial de ocasionar resultados psicológicos adversos. La interacción recíproca entre el sistema nervioso central y el sistema nervioso entérico a través de la señalización de diversas moléculas producidas por la microbiota²⁹ y el cerebro puede influir en el intestino mediante neurotransmisores que tienen un impacto en la función inmunitaria y por variaciones en los niveles de cortisol puede influir en la motilidad intestinal y en la permeabilidad, algunos componentes nutricionales pueden tener efectos en cada una de estas vías de comunicación.³⁰

Además, existen evidencias de que la microbiota interactúa directamente con el sistema nervioso central para influir en el comportamiento, el estado de ánimo, la respuesta al estrés y la salud psicológica, incluso en el desarrollo de trastornos de ansiedad y depresión a través del flujo aferente de moléculas sintetizadas por la microbiota intestinal denominado eje intestino-cerebro. Si bien hasta la fecha no se conoce con precisión la manera de comunicación, se sabe al menos que es por medio del nervio vago.^{29,30}

Microbiota intestinal en la enfermedad

La caracterización de la microbiota intestinal y su interacción con el hospedero nos han proporcionado hasta ahora una visión inicial de lo que sería un buen estado de salud. El estudio de las enfermedades, abordado desde el punto de vista «un microbio-una enfermedad» tal como la perspectiva «un gen-una enzima», no explica fenotipos complejos, por tanto surge la posibilidad de que en los seres humanos, colonizados con miríadas de virus, bacterias y eucariotas con las funciones ya descritas, algunas enfermedades se relacionen con un desequilibrio de la microbiota intestinal (disbiosis).³¹

El papel del microbioma intestinal humano en la salud y la enfermedad ha sido objeto de una amplia investigación en el metabolismo humano, la nutrición, la fisiología y en la función inmunológica.^{27,28} Hasta el momento sólo se han establecido asociaciones

entre la disbiosis y un número creciente de enfermedades, síndromes y alteraciones funcionales ligadas a desequilibrios de la microbiota intestinal humana: enfermedades gastrointestinales crónicas como el síndrome del intestino irritable (SII) y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Enfermedades metabólicas sistémicas, tales como la diabetes tipo 1 y 2, la obesidad, el síndrome metabólico, padecimientos cardiovasculares y neurológicos y algunos tipos de cáncer.³²⁻³⁷

Enfoques terapéuticos

Una vez establecidas las asociaciones entre las alteraciones de la composición de la microbiota intestinal con diversos padecimientos, como quien tiene las «llaves del reino», se da inicio a la búsqueda de formas para manipular la microbiota intestinal como un campo promisorio. Con la finalidad de restaurar el equilibrio asociado a un estado saludable se confeccionan planes terapéuticos que mejoren y con el tiempo curen enfermedades gastrointestinales y sistémicas, ya sea con antibióticos, probióticos, prebióticos, sus combinaciones (simbióticos), modificaciones específicas a la dieta y más recientemente con el trasplante de microbiota.

El término probiótico, propuesto originalmente como una alternativa al antibiótico, se ha modificado. La definición más reciente fue acordada en un comité de la FAO y la OMS en 2002: «son entidades que aportan beneficios a la salud del hospedero, incluyen principalmente el género 2» y destaca que «los probióticos son microorganismos vivos, consumidos en *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*». Pruebas *in vitro*³⁸ sugieren que los probióticos mejoran la integridad de la pared intestinal y la función de barrera como prevención de la muerte de células epiteliales (apoptosis) e incrementan la producción de mucina, la integridad epitelial es importante en la prevención de la invasión de patógenos a partir del tracto gastrointestinal hacia otras partes del cuerpo. Además, a través de la producción de proteínas específicas compiten por sitios de unión de las células epiteliales, con lo que impiden que los patógenos invasores se adhieran a la pared. Otros estudios *in vitro* también indican que los probióticos suprimen el crecimiento de patógenos microbianos por diferentes mecanismos, produciendo directamente factores antimicrobianos por medio de la estimulación de las células del hospedero para producir sus propios factores antimicrobianos, asimismo elaboran y liberan

ácidos grasos de cadena corta (AGCC) con lo que se reduce el pH intestinal.³⁹

Desde la perspectiva de la reducción de la inflamación, los probióticos han mostrado estimular la producción de citocinas antiinflamatorias por el hospedero y suprimir la de citocinas proinflamatorias.⁴⁰ Muchos estudios se han centrado en el uso de suplementos probióticos como tratamientos adyuvantes. Las terapias actuales para los trastornos del tracto gastrointestinal, prácticamente cepas y padecimientos específicos en el caso de diarrea asociada a antibióticos, han demostrado efectividad de *Lactobacillus acidophilus* y de *Bifidobacterium bifidum* para disminuir la diarrea asociada a *C. difficile*, administradas en forma concomitante con los antibióticos.^{40,41}

*En cuanto a los prebióticos: son sustancias de la dieta, polisacáridos sin almidón, oligosacáridos no digeribles por enzimas humanas, son alimento para la microbiota que estimula selectivamente el crecimiento de un número limitado de bacterias en el colon y beneficia la salud del huésped. Son sustratos fermentables nutricionales para la microflora intestinal que estimulan el crecimiento selectivo de bacterias acidófilas fermentativas (bifidobacterias, lactobacillus). Se trata de oligosacáridos que se comportan como fibra alimentaria soluble no digerible. Entre sus beneficios: aumentan el número de bifidobacterias en el colon, incrementan la absorción de Ca, Fe y Mg y acortan el tiempo de tránsito intestinal.*⁴²

Los simbióticos son una combinación de probióticos y prebióticos. La administración simultánea de probióticos y un sustrato (prebióticos) que puedan metabolizar, proporciona a las cepas administradas más oportunidad de colonización y supervivencia en el colon del hospedador al prolongar su sobrevivencia y sus efectos benéficos. Por tanto, son la mejor estrategia para la integración del probiótico, por otra parte aportan un sustrato específico para la flora bacteriana residente.

*Teóricamente, los simbióticos tienen un efecto benéfico mayor en la flora intestinal que los probióticos y los prebióticos en forma aislada.*⁴³

Estos enfoques funcionales basados en evidencia e intervenciones que complementan la dieta normal con probióticos, prebióticos y simbióticos son ahora considerados como alternativas viables o adyuvantes al empleo de esteroides, inmunosupresores y/o intervenciones quirúrgicas.^{43,44}

Actualmente están en desarrollo estudios que investigan el impacto en trastornos gastrointestinales, tales como diarrea, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, hígado graso, así como

enfermedades sistémicas y o metabólicas, síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y obesidad en respuesta a la utilización de probióticos y prebióticos. También se ha intentado manipular la microbiota intestinal por medio de diferentes tipos de alimentos ricos en polifenoles y otros compuestos a los que se les ha denominado alimentos funcionales.³⁹⁻⁴⁶

Además, el trasplante de microbiota intestinal (TMI) como avance en el tratamiento de la disbiosis intestinal exitoso en los casos graves de diarrea por *Clostridium difficile* se ha intentado con otros padecimientos asociados a disbiosis, pero es prudente resistir la tentación de considerarlo una panacea, esperando no abrir la «caja de Pandora», pues aún se desconocen sus efectos a largo plazo, tomando en cuenta que trasplantan genes y por ende funciones metabólicas.⁴⁷⁻⁴⁹

Durante los últimos 10-15 años las nuevas tecnologías «ómicas» han facilitado el análisis a gran escala del perfil genético y metabólico de esta gran comunidad microbiana, comparable con la influencia de un órgano que ofrece la posibilidad de una ruta alterna de intervención terapéutica. La industria farmacéutica ha hecho esfuerzos por innovar con productos tales como los medicamentos «ecobióticos» desarrollados por Seres Therapeutics, que actúan sobre el microbioma con esporas purificadas encapsuladas como alternativa al TMI para tratamiento específico de infección recurrente por *C. difficile* (en proceso 14 ensayos clínicos) con SER-109, inicialmente prometedora, pero en los estudios de fase 2 no alcanzó los objetivos terapéuticos⁵⁰ y tampoco el tratamiento con SER-101 para colitis ulcerativa.

Las enfermedades cronicodegenerativas que encabezan las listas de mortalidad en todo el mundo se han relacionado con disbiosis. Entrados ya en la era postmetagenómica seguirán proporcionando nuevos blancos terapéuticos basados en una mejor comprensión de la interacción de la microbiota con fisiología del hospedero y así llegar a la medicina personalizada para el tratamiento de las enfermedades de una manera más eficiente y específica. La investigación continúa con cepas únicas, conglomerados de bacterias y metabolitos de la microbiota denominados moléculas pequeñas.⁵¹ Debemos esperar resultados contundentes, mientras tanto buscaremos la forma de mantener una microbiota intestinal lo más equilibrada posible consumiendo una alimentación con las tres P. (probióticos, prebióticos y polifenoles)⁵² que nos permita una vida saludable y como a la mítica Pandora... sólo nos queda la esperanza.

«En la Tierra no vivimos en la era del hombre o de los humanos [...] Hoy y siempre será la era de las bacterias».

Stephen Jay Gould (1941-2002)

REFERENCIAS

1. Woese C. The universal ancestor. Proc Natl Acad Sci USA. 1998; 95 (12): 6854-6859.
2. Cavalier ST. The origin of eukaryote and archaeobacterial cells. Annals of the New York Academy of Sciences. 1987; 503: 17-54.
3. Summers RW, Elliott DE, Urban JF Jr, Thompson R, Weinstock JV. Trichuris suis therapy in Crohn's disease. Gut. 2005; 54 (1): 87-90. doi:10.1136/gut.2004.041749
4. Guthrie R. Blood screening for phenylketonuria. JAMA. 1961; 178 (8): 863.
5. Watve MG, Tickoo R, Jog MM, Bhole BD. How many antibiotics are produced by the genus Streptomyces. Arch Microbiol. 2001; 176 (5): 386-390.
6. Dave M, Higgins PD, Middha S, Rioux KP. The human gut microbiome: current knowledge, challenges, and future directions. Transl Res. 2012; 160 (4): 246-257.
7. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. EMBO Rep. 2006; 7 (7): 688-693.
8. Jiménez E, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? Res Microbiol. 2008; 159 (3): 187-193.
9. Martín R, Jiménez E, Heilig H, Fernández L, Marín ML, Zoetendal EG et al. Isolation of bifidobacteria from breast milk and assessment of the bifidobacterial population by pcr-denaturing gradient gel electrophoresis and quantitative real-time PCR. Applied and Environmental Microbiology. 2009; 75 (4): 965-969.
10. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature. 2012; 489 (7415): 220-230.
11. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. Science. 2011; 334 (6052): 105-108.
12. Eder W, Klimecki W, Yu L, von Mutius E, Riedler J, Braun-Fahrlander C et al. Opposite effects of CD 14/-260 on serum IgE levels in children raised in different environments. J Allergy Clin Immunol. 2005; 116 (3): 601-607.
13. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011; 473 (7346): 174-180.
14. Scarpellini E, Ianiro G, Attili F, Bassanelli C, De Santis A, Gasbarrini A. The human gut microbiota and virome: Potential therapeutic implications. Dig Liver Dis. 2015; 47 (12): 1007-1012.
15. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology human gut microbes associated with obesity. Nature. 2006; 444 (7122): 1022-1023.
16. Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. Annu Rev Nutr. 2002; 22: 283-307.
17. Hold GL, Schwiertz A, Aminov RI, Blaut M, Flint HJ. Oligonucleotide probes that detect quantitatively significant groups of butyrate-producing bacteria in human feces. Appl Environ Microbiol. 2003; 69: 4320-4324.

18. Abedi D, Feizizadeh S, Akbari V, Jafarian-Dehkordi A. *In vitro* anti-bacterial and antiadherence effects of *Lactobacillus delbrueckii* subsp bulgaricus on *Escherichia coli*. *Res Pharm Sci*. 2013; 8 (4): 260-268.
19. Robles-Alonso V, Guarner F. Linking the gut microbiota to human health. *Br J Nutr*. 2013; 109 (Suppl 2): S21-26.
20. Reimann F, Tolhurst G, Gribble FM. G-protein-coupled receptors in intestinal chemosensation. *Cell Metab*. 2012; 15 (4): 421-431.
21. Covington DK, Briscoe CA, Brown AJ, Jayawickreme CK. The G-protein-coupled receptor 40 family (GPR40-GPR43) and its role in nutrient sensing. *Biochem Soc Trans*. 2006; 34 (Pt 5): 770-773.
22. Pereira DI, McCartney AL, Gibson GR. An «in vitro» study of the probiotic potential of a bile-salt-hydrolyzing *Lactobacillus fermentum* strain, and determination of its cholesterol lowering properties. *Appl Environ Microbiol*. 2003; 69: 4.743-4.752.
23. Metges CC. Contribution of microbial amino acids to amino acid homeostasis of the host. *Am Soc Nutr Sci*. 2000; 130: 1.857S-1.864S.
24. Keffeck S, Cashman KD. Inhibitory effect of wheat fibre extract on calcium absorption in Caco-2 cells: evidence for associated phytate rather than fibre *per se*. *Eur J Nutr*. 2000; 39: 12-17.
25. Brandtzaeg P, Halstensen TS, Kett K, Krajci P, Kvale D, Rognum TO et al. Immunobiology and immuno-pathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology*. 1989; 97 (6): 1562-1584.
26. Butler JE, Sun J, Weber P, Navarro P, Francis D. Antibody repertoire development in fetal and newborn piglets, III. Colonization of the gastrointestinal tract selectively diversifies the preimmune repertoire in mucosal lymphoid tissues. *Immunology*. 2000; 100 (1): 119-130.
27. Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system. *Science*. 2010; 330 (6012): 1768-1773.
28. Guojun Wu, Chenhong Zhang, Huan Wu, Ruirui Wang, Jian Shen, Linghua Wang et al. Genomic microdiversity of *Bifidobacterium pseudocatenulatum* underlying differential strain-level responses to dietary carbohydrate intervention. *MBIO*. 2017; 8: 1-14.
29. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. The effects of gut microbiota on CNS function in humans. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009; 6: 306-314.
30. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest*. 2015; 125 (3): 926-938.
31. Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Benders MJ. Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth. *Pediatr Res*. 2015; 77 (1): 148-155.
32. Clemente JC, Ursell LK, Wegener Parfrey L, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*. 2012; 148: 1258-1270.
33. Lloyd PJ, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Medicine*. 2016; 8: 51-63.
34. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol*. 2014; 16 (7): 1024-1033.
35. Larsen PE, Dai Y. Metabolome of human gut microbiome is predictive of host dysbiosis. *GigaScience*. 2015; 4: 42.
36. Casén C, Vebø HC, Sekelja M, Hegge FT, Karlsson MK, Ciemniewska E et al. Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42 (1): 71-83.
37. Festi D, Schiumerini R, Eusebi LH, Marasco G, Taddia M, Colecchia A. Gut microbiota and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (43): 16079-16094.
38. Bull MJ, Plummer NT. Part 1. The human gut microbiome in health and disease. *Integr Med (Encinitas)*. 2014; 13 (6): 17-22.
39. Chistiakov D, Bobryshev Y, Kozarov E, Sobenin E, Orekhov A. Role of gut microbiota in the modulation of atherosclerosis-associated immune response. *Front Microbiol*. 2015; 6: 671.
40. Gagnière J, Raisch J, Veziat J, Barnich N, Bonnet R, Buc E et al. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2016; 22 (2): 501-518.
41. Hill C, Guarner F, Reid G et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11 (8): 506-514.
42. Bull MJ, Plummer NT. Part 2: Treatments for chronic gastrointestinal disease and gut dysbiosis. *Integr Med (Encinitas)*. 2015; 14 (1): 25-33.
43. Shanahan F, Eamonn M. Quigley M. Manipulation of the microbiota for treatment of IBS and IBD-Challenges and controversies. *Gastroenterology*. 2014; 146: 1554-1563.
44. Manzano C, Estupiñán GD, Poveda E. Clinical effects of probiotics: what does the evidence says. *Rev Chil Nutr*. 2012; 39 (1): 98-110.
45. Crowe KM, Francis C; Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Functional Foods. *J Acad Nutr Diet*. 2013; 113 (8): 1096-1103.
46. Hayek N. Chocolate, gut microbiota, and human health. *Front Pharmacol*. 2013; 4: 11.
47. Hvistendahl M. My microbiome and me. *Science*. 2012; 336 (6086): 1248-1250.
48. Michel-Aceves RJ, Izeta-Gutiérrez AC, Franco LM, Marín-Beltrán S, Vázquez-Galeana JA, Cerda-Reyes S y cols. El chocolate oscuro y los polifenoles nuestros de cada día. *Rev Sanid Milit Mex*. 2016; 70 (1): 17-22.
49. Borody TJ, Warren EF, Leis SM, Surace R, Ashman O, Siarakas S. Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. *J Clin Gastroenterol*. 2004; 38 (6): 475-483.
50. Rossen NG, MacDonald JK, de Vries EM, D'Haens GR, de Vos WM, Zoetendal EG et al. Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: a systematic review. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (17): 5359-5371.
51. Seres Therapeutics Announces Interim Results from SER-109 Phase 2 ECOSPOR Study in Multiply Recurrent *Clostridium difficile* Infection Primary efficacy endpoint was not achieved - Conference call -July 29, 2016. Available in: <http://www.businesswire.com>
52. Mohamed SD, Michael AF. Small molecules from the human microbiota. *Science*. 2015; 349 (6246): 1254766.

Dirección para correspondencia:
Reynaldo de Jesús Michel Aceves
 E-mail: rdejmicelac@gmail.com