



LA MICROBIOTA, SU TRASCENDENCIA Y SU MÉRITO EN EL ÁMBITO INTESTINAL. THE MICROBIOTA, ITS TRANSCENDENCE AND ITS MERIT IN THE INTESTINAL FIELD

FACULTAD DE ENFERMERÍA

AUTOR: JUAN CAMILO JAIMES OLIVEROS

DIRECTOR: CARLOS MANUEL MARTÍNEZ CAMPA

GRADO EN ENFERMERÍA.

AÑO: 2018

REVISIÓN
SISTEMATICA

AVISO RESPONSABILIDAD UC

Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido.

Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición.

Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido.

Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros,

La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.

Índice

Agradecimientos.....	3
1. Resumen	4
1.1. Palabras claves.....	4
2. Abstract:.....	4
2.1. Keywords	4
3. Introducción	5
4. Investigación actual	5
5. Glosario	7
6. Justificación.....	8
7. Objetivos	8
8. Metodología.....	9
9. Análisis del tema: Microbiota.....	9
9.1. Microbiota de piel faneras y mucosas.....	11
9.2. Microbiota del sistema respiratorio.....	11
9.3. Microbiota del aparato reproductor femenino y feto	12
9.4. Microbiota del tracto digestivo	12
9.5. Trasplante fecal.....	15
9.5.1. Uso de la FMT en infección por <i>Clostridium difficile</i>	15
9.5.2. Uso de la FMT en colitis ulcerosa y E. Crohn.....	16
9.6. Probióticos.....	16
9.6.1. Probióticos en diarrea causada por virus o bacterias.....	19
9.6.2. Probióticos en cáncer colorrectal	19
9.6.3. Probióticos en Enterocolitis Necrosante.....	19
9.6.4. Probióticos en enfermedad intestinal inflamatoria	20
9.6.5. Probióticos en intolerancia a la lactosa	20
9.6.6. Empleo en otras afecciones	20
9.7. Prebióticos.....	21
9.8. Simbiótico	23
9.9. Obtención de probióticos prebióticos o simbióticos	23
9.10. Visión enfermera.....	24
9.11. Análisis estadístico de la encuesta	26
10. Discusión y conclusiones.....	30
11. Bibliografía	33
12. Anexos	35

Agradecimientos

Agradezco principalmente al tutor Carlos Manuel Martínez Campa por su gran apoyo y su forma de involucrarse en este trabajo de fin de grado. Agradezco su tiempo y enseñanza, así como también la resolución de todas las dudas que se dieron en el proceso.

Es importante valorar el apoyo recibido por parte el Colegio De Enfermería de Cantabria mediante la facilitación del acceso a cursos impartidos siendo aún alumno de enfermería; también agradezco la beca obtenida para la asistencia a las III Jornadas de enfermería integrativa realizadas en el paraninfo de La Magdalena.

Por último, Agradezco a la enfermera Natalia Costanzo por su recibimiento en cursos impartidos y por hacerme miembro del grupo de enfermería integrativa, así mismo agradezco a cada uno de los integrantes del grupo por su participación en la encuesta realizada para el análisis de las terapias prebióticas y probióticas.

RESUMEN

En nuestro organismo conviven billones de seres microscópicos, los cuales se concentran mayoritariamente en el intestino. Este ecosistema denominado microbiota cohabita con los seres humanos como un sistema más, estando presente en varios órganos y modulando una amplia gama de funciones. En esta revisión, se reúne información por medio del análisis de revisiones y ensayos clínicos evidenciando como su alteración está presente en diversas enfermedades, pudiendo ser la causa y no la consecuencia. Cuantiosos estudios demuestran como la reconstitución de la microbiota intestinal demuestra ser un tratamiento coadyuvante positivo con capacidad de mejorar los síntomas. Las terapias de prebióticos/probióticos y el trasplante fecal muestran un alto beneficio en abundantes enfermedades intestinales y otros problemas de salud. Mediante la dieta los individuos se pueden beneficiar de cepas probióticas y sustancias prebióticas que contribuyen a un adecuado funcionamiento intestinal con lo que una vez más es un reto para la enfermería proporcionar conocimientos suficientes y promover un buen estado de salud intestinal. Pero ¿estamos preparados para ello? Una encuesta realizada en un entorno sanitario nos revela el alto conocimiento en profesionales sanitarios, pero alta ignorancia en el resto de la población.

DeCs (palabras clave)

- **Microbiota**
- **Microbiota intestinal**
- **Probióticos**
- **Prebióticos**

ABSTRACT

Billions of microscopic creatures inhabit the human body in coexistence with our organism, most living in our intestine. This ecosystem named microbiota behaves as one more system of our physiology, being present in several organs and modulating a wide range of functions in humans. In this final degree project, a state-of-the-art and literature review has been performed to compile the most relevant information about this topic, through the search of review articles and published clinical trials. The available data demonstrate how microbiome alterations are present in various diseases, in most cases being the cause and not the consequence of the pathology. Numerous studies suggest how the reconstitution of the intestinal microbiota might be a positive adjuvant treatment with the capacity to ameliorate the symptoms. Prebiotic/probiotic therapies and faecal transplantation display promising results pointing to high beneficial effects in many intestinal diseases and other health problems. Through diet, individuals can benefit from appropriated probiotic strains and prebiotic substances that contribute to adequate intestinal functioning. The challenge of nurses is to provide the patient with sufficient knowledge to promote good intestinal health. The question is: are we ready for it? A survey conducted among healthcare professionals and people not related to this field revealed a high level of knowledge among the healthcare-related group professionals, but a high level of ignorance among the rest of the population.

MeSH (Keywords)

- **Microbiota**
- **Intestinal microbiota**
- **Probiotics**
- **Prebiotics**

Introducción

Hablando en términos matemáticos, se estima que en el cuerpo humano se albergan unas 10 veces más de células de microorganismos que de células propias, lo que pone de manifiesto la existencia de una gran comunidad viviente tanto en nuestro interior como en nuestra superficie, conviviendo de forma simbiótica o comensalista y manteniendo, de manera habitual, una relación beneficiosa. Dicha comunidad microscópica está constituida mayoritariamente por bacterias, pero también por otros microorganismos tales como arqueas, virus y otros seres microscópicos. Tanto por su elevado número como por los diferentes procesos fisiológicos y/o patológicos en los que pueden intervenir es de suma importancia su estudio y su reconocimiento como un sistema de gran trascendencia en relación con el concepto salud/enfermedad. (1,2)

Desde hace aproximadamente dos décadas, multitud de grupos de investigación han demostrado la influencia de la microbiota en la fisiología y funcionamiento adecuados de los órganos, actuando como moduladores de miles de funciones; por consiguiente, un desequilibrio de estas colonias produciría cambios y alteraciones en dichas funciones comprometiendo la salud del individuo. (3)

Se ha establecido el efecto modulador de la microbiota en un amplio abanico de órganos y aunque el estudio de la relación beneficiosa de estas poblaciones microscópicas está en proceso actualmente, ya existen multitud de evidencias que contrastan su repercusión; cabe resaltar que la mayor parte de los trabajos en relación con este tema son bastante recientes. A modo de ejemplo ilustrativo, en la base de datos PUBMED se pueden encontrar (mayo de 2018) 6200 artículos cuando se utiliza “microbiota” como palabra clave. De ellos, 6000 han sido publicados durante los últimos 20 años, lo que pone de manifiesto que se trata de un tema de candente actualidad.

Actualmente, el abuso de antibióticos y la autoprescripción de los mismos son unos de los factores que más afectan al colectivo saprofito. Está bien determinado que los procesos metabólicos, las rutas de señalización del hospedador y de los microorganismos están íntimamente relacionados, de tal manera que cambios en la comunidad microbiana puede conducir a multitud de procesos infecciosos e inflamación. Los antibióticos pueden producir enfermedades asociadas a los mismos, y está cada vez más demostrado que los cambios en la microbiota en respuesta a los mismos pueden favorecer la proliferación e incrementar la virulencia de patógenos (4,5)

En la misma base de datos de literatura científica PUBMED, la primera revisión que incluye la palabra probiótico data de 1989 (6). A partir del conocimiento de la interacción de los microorganismos que conviven con nosotros, la industria farmacéutica ha iniciado el cultivo y posteriormente la venta de cepas que comúnmente habitan con los seres humanos. Como ya hemos tratado de dejar claro en esta introducción, dichos preparados farmacéuticos denominados probióticos están actualmente recibiendo gran atención por parte de la comunidad científica y por parte de los facultativos se están prescribiendo en algunos trastornos y terapias post-antibióticas, aunque también es cierto que existe cierta escasez de estudios significativos en algunos aspectos relacionados con este tema.

INVESTIGACIÓN ACTUAL

Actualmente, el tema que hemos elegido para la realización de este trabajo fin de grado puede considerarse de gran relevancia en todo el ámbito de la salud, aplicable en múltiples áreas (psicológica, médica, enfermera, microbiológica, salud pública, entre otras) pero cabe destacar

su interés en el ámbito de salud intestinal. Para tratar de ilustrar la relevancia del tema en el campo científico, se realizó un análisis estadístico de los estudios publicados en PudMed en los últimos 10 años, se cruzaron las búsquedas bajo el término “Microbiota” e “Intestinal microbiota” dos palabras claves (KEYWORDS) usadas en esta revisión. Los resultados, recogidos en el siguiente gráfico estadístico, revelan que en los últimos años se publican miles de artículos relacionados con la microbiota, cuando hace apenas 20 años prácticamente no había publicaciones al respecto:

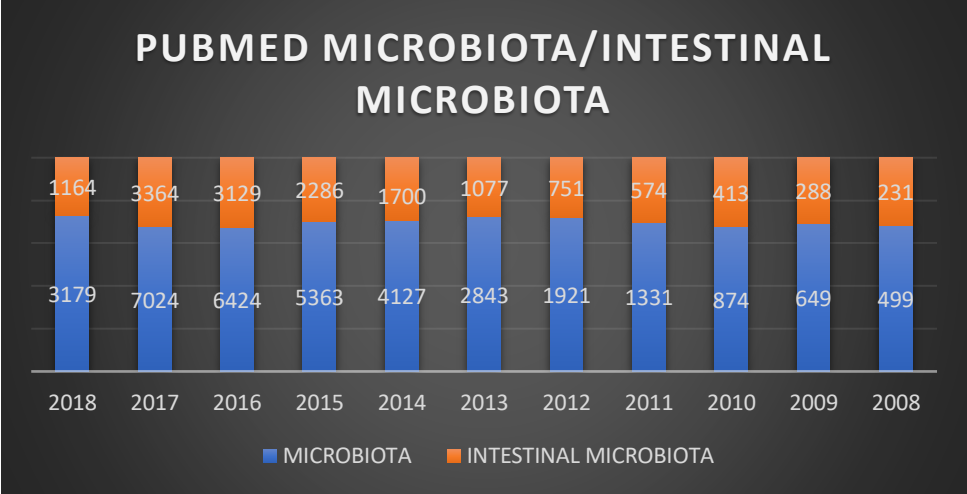


Gráfico 1. Gráfico de barras representando el análisis estadístico de las publicaciones en PubMed en relación al termino “Microbiota” e “Intestinal microbiota” **Elaboración propia**

El gráfico superior muestra que la proporción de estudios publicados en referencia a estos términos cada vez aumentan, si tomamos como referencia el 2008, año en el que se publicaron 231 estudios vemos que en el 2017 esta cifra se multiplica hasta casi 15 veces. Tomando como referencia la cantidad de artículos publicados en el 2018 hasta la fecha 24/05, ya existe un 34.6% en relación al año anterior.

Así mismo podemos observar en el gráfico de la parte inferior que los estudios en relación a probióticos no se quedan atrás. La línea de tendencia deja clara la transcendencia de estos y la dirección que se prevé en futuros años. En valores estadísticos tomando nuevamente como referencia la cantidad de artículos publicados en el 2018 hasta la fecha 24/05, ya existe un 49.3% en relación al año anterior.

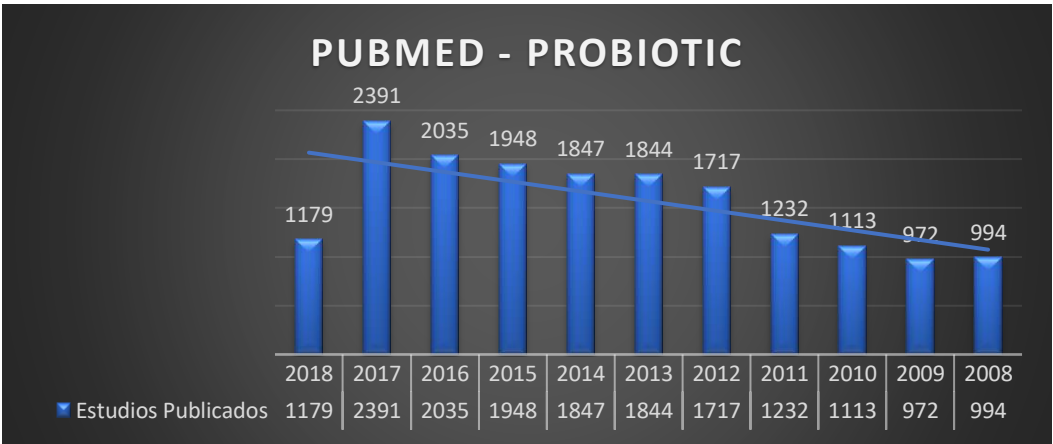


Gráfico 2. Gráfico de barras representando el análisis estadístico de las publicaciones en PubMed en relación al termino “Probiotic” **Elaboración propia**

GLOSARIO DE TÉRMINOS UTILIZADOS EN ESTA MEMORIA

Microbiota	“La microbiota es el conjunto de microorganismos (bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos) que reside en nuestro cuerpo, que a su vez pueden diferenciarse en comensales, mutualistas y patógenos.” (Mansilla EC et al).
Disbiosis	“Desequilibrio de la composición de la microbiota entérica normal” (Wei-Xu Chen et al)
Probiótico	“Microorganismos vivos que, al ser administrado en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud en el huésped” (WGO 2017)
Prebiótico	“Un ingrediente fermentado selectivamente que da lugar a cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota gastrointestinal, confiriendo así beneficios a la salud del huésped.” (WGO 2017)
Simbiótico	“Los productos que incorporan conjuntamente tanto probióticos como prebióticos, que confieren beneficios a la salud.” (WGO 2017)
Bacterias ácido lácticas (BALs)	“Clasificación funcional de bacterias fermentadoras Gram positivas, no patogénicas ni toxigénicas, que se asocian con la producción de ácido láctico a partir de carbohidratos, lo que las hace útiles para la fermentación de alimentos. En este grupo se incluyen las especies de <i>Lactobacillus</i> , <i>Lactococcus</i> , y <i>Streptococcus thermophilus</i> . Muchos probióticos también son BALs, pero algunos probióticos (como ciertas cepas de <i>E. coli</i> , formadoras de esporas, y levaduras usadas como probióticos) no lo son.” (WGO 2017)

JUSTIFICACIÓN

El ecosistema microbiológico intestinal cuenta con cerca de 100 billones de microorganismos, otro tanto es la microbiota existente en otros sistemas tales como la piel, la vagina, boca, nariz, etc. (7)

Numerosas enfermedades se han relacionado con el desequilibrio de la microbiota en los diferentes órganos antes nombrados: asma, periodontitis, cáncer de páncreas, alergias, fibrosis quística pulmonar, enfermedades inmunitarias, entre otras. Dentro de las enfermedades propias del intestino destacan, el cáncer de colón, enterocolitis necrosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, intolerancias alimentarias, entre otras muchas patologías relacionadas con una disbiosis.

En la actualidad las patologías intestinales se encuentran presentes en nuestro medio, con una alta tasa de morbilidad y mortalidad, un alto gasto sanitario y una gran repercusión a nivel social.

Las terapias probióticas han demostrado en varios campos tener cierto efecto beneficioso, en algunas enfermedades más acusadas que en otras de tal modo que organizaciones como la Organización Mundial de Gastroenterología han desarrollado pautas probióticas para diferentes situaciones con evidencia contrastable (8)

La FMT ha ganado terreno en un mundo en el que los tratamientos habituales necesitaban una ayuda más fisiológica, esta práctica ha proporcionado una nueva visión y un posible tratamiento a enfermedades tales como la infección por *Clostridium difficile* (CDI) y la disbiosis existente en las patologías inflamatorias intestinales.

Las terapias probióticas y la FMT pueden ser resolutivas en casos patológicos en donde se necesitan terapias alternativas debido a que el tratamiento habitual no responde de la manera adecuada, dando como resultado recaídas o empeoramiento de la situación.

La gran trascendencia de la microbiota en la actualidad ha conseguido filtrarse incluso en medios de comunicación no exclusivamente sanitarios, medios informativos como el Ecodiario, La Vanguardia, Ondacero (radio) y hasta los medios audiovisuales como el grupo Atresmedia han incluido este contenido en sus reportajes y comunicaciones.

OBJETIVOS

- Analizar las funciones de la microbiota en cada uno de los sistemas principales en los que se encuentran, sus orígenes, cambios y la trascendencia de estos, en relación a los problemas de salud.
- Analizar el gran papel de la microbiota en el ámbito intestinal.
- Analizar la seguridad, los mecanismos de acción y los efectos de prebióticos, probióticos y simbióticos.
- Reconocer el papel de los probióticos en la prevención y tratamiento de enfermedades intestinales.
- Analizar el uso de trasplante fecal en las distintas patologías intestinales.
- Analizar el tema desde una perspectiva enfermera y valorar la aplicación de educación para la salud intestinal.
- Conocer y evaluar los conocimientos de los profesionales sanitarios en relación a la microbiota y el uso de probióticos.

METODOLOGÍA

La metodología se basó en una revisión bibliografía de artículos científicos tomados mayoritariamente de la base de datos PubMed y Scopus; para ello se confrontaron las palabras microbiota, microbiota intestinal, probióticos y prebióticos. Se analizaron un total de 86 artículos tanto en inglés como en español y posteriormente de la evaluación e identificación de las referencias se tomaron en total 52 estudios que cumplieran las características necesarias. Los demás se descartaron por no satisfacer las características buscadas.

La diana del estudio es la microbiota intestinal, su trascendencia, las patologías relacionadas y el beneficio de probióticos/prebióticos en ella.

ANÁLISIS DEL TEMA

Microbiota

La microbiota humana se interpreta como ***“el conjunto de microorganismos (bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos) que reside en nuestro cuerpo, que a su vez pueden diferenciarse en comensales, mutualistas y patógenos.”*** (9). Dentro del conocimiento de la microbiota se reconocen dos términos que se refieren a su diversidad y composición, y que valoran su relación con la homeostasis (normalmente nos referimos a la intestinal) del hospedador: La eubiosis se define como el equilibrio normal de la composición de la microbiota entérica del ser humano y que reúne todas las condiciones para aportar efectos beneficiosos al mismo, por ejemplo, a nivel inmunitario. Sin embargo, la disbiosis es un ***“desequilibrio de la composición de la microbiota entérica normal”***. (10). En la disbiosis, la microbiota tiende a perder gran número de especies (diversidad), aunque no necesariamente en el número total de microorganismos.

Los microorganismos de cada individuo se obtienen desde el nacimiento por transmisión vertical ya que el feto es estéril. Los niños que nacen por parto natural tienen una composición similar a la del microbioma materno, como resultado de la contigüidad con la microbiota vaginal (11). ; posteriormente se adquiere una mayor diversidad microbiana con el contacto y la alimentación; A lo largo de nuestra vida, el microbioma es cambiante a causa de factores como la dieta (12), las drogas, el embarazo, el estrés, algunas enfermedades y como se ha apuntado ya anteriormente, al uso (en algunos casos excesivo) de antibióticos; es parcialmente modificable y repercute en desarrollo del sistema inmunológico y la susceptibilidad de enfermar (2,8).

En las primeras horas después del nacimiento, (se consideran las primeras 72 horas como las más importantes), dicha microbiota dependerá de la forma de alimentación mostrando mayor número de bifidobacterias aquellos bebés que son amamantados (13), se ha demostrado diferencias en la composición de la microbiota en amamantados y en niños alimentados con fórmula. (14) La leche materna es una fuente de prebióticos, compuestos antimicrobianos y un medio de transferencia de microbiota; estos compuestos dependerán del estado de salud y nutrición de la madre, así como también de la etapa de lactancia, ya que no tiene la misma composición el calostro que la leche producida varias semanas después del nacimiento (15).

La colonización intestinal se produce desde el nacimiento y durante el primer año de vida. Gracias a la presencia de oxígeno en la luz intestinal en los primeros días después del parto, este espacio se encuentra poblado por bacterias Gram negativas transmitidas desde la microbiota entérica de la madre. Estas bacterias son aerobias o anaerobias facultativas, y al consumir este oxígeno proporcionan un medio perfecto para bacterias anaeróbicas. Aproximadamente al final de la lactancia, la microbiota del niño es similar a la del adulto (15)

La disbiosis en etapas tempranas de la vida se asocia a mayor riesgo de enfermedades tales como el asma, obesidad, diabetes tanto tipo 1 y 2, rinitis alérgica y enfermedad celíaca. (16)

Los microorganismos que constituyen nuestro microbioma pueden contribuir a una multitud de procesos, generalmente contribuyendo de manera beneficiosa a la homeostasis del hospedador. Entre ellos, podemos destacar los siguientes:

- Metabolismo:
 - Modulan la digestión (por ejemplo: *Oxalobacter formigis* digiere hidratos de carbono complejos) (17)
 - Protección de la litiasis renal (17)
 - Suministro de vitamina K
- Desarrollo inmunológico, protección inmunológica e inmunotolerancia. (17)
- Balance energético: estudios recientes demuestran que variaciones en los microbiomas pueden tener relación con la obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus (17)
- Desarrollo neurológico (17)
- Homeostasis intestinal y detoxificación de xenobióticos (8,18)

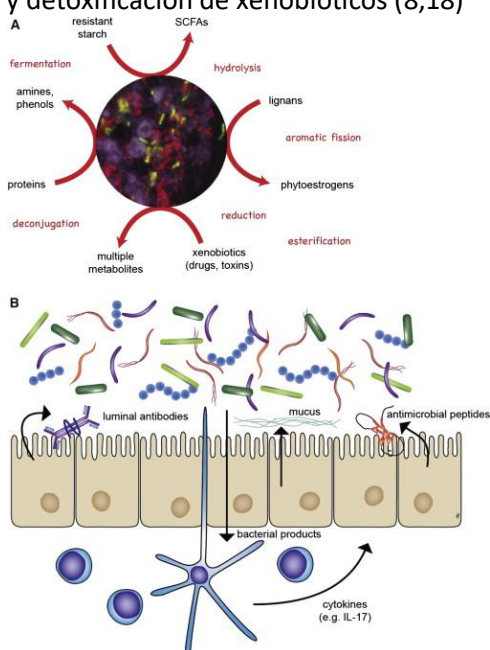


Figura 1.- Funciones metabólicas e inmunológicas de la microbiota intestinal autóctona. Tomado de: Bäckhed F, et al. Cell Host & Microbe 2012;12(5):611-622.

En la figura 1A, se ilustra como la microbiota intestinal puede llevar a cabo un conjunto de actividades bioquímicas que pueden convertir los compuestos luminales en metabolitos secundarios. Estas reacciones de conversión (con algunos ejemplos resaltados en rojo) pueden desintoxicar alternativamente las toxinas ingeridas, pero en otros casos pueden dar como resultado la producción de compuestos que pueden ser nocivos. La composición específica de la microbiota intestinal puede determinar el equilibrio entre las reacciones de conversión química beneficiosas y perjudiciales en la luz intestinal.”

En la figura 1B, se describe como la microbiota intestinal puede indicar al sistema inmunitario del huésped y al epitelio intestinal que establezcan el tono de la inmunidad de la mucosa. En respuesta a la microbiota intestinal, el huésped secretará una variedad de citoquinas y

moléculas efectoras de defensa del huésped que a su vez pueden dar forma a la comunidad de microbiotas autóctonas y dar respuestas primordiales al estímulo ambiental.

Además de en el intestino, los organismos que constituyen nuestro microbioma se encuentran presentes en abundantes órganos. Hace no muchos años se pensaba que algunos de ellos, como la vejiga, eran estériles y por lo tanto existían serias dudas de la existencia de microbiota. Hoy en día se ha determinado la existencia de un microbioma característico de la vejiga, al igual que hay uno intestinal, otro vaginal, y así sucesivamente (19). La diversidad de especies en cada tejido, cada órgano, juega un papel primordial en cada uno de ellos y puede dar lugar a alteraciones de la homeostasis, infecciones, y enfermedades cuando se produce la ausencia de algunas de ellas. Cada órgano, cada sistema, tiene sus cepas propias, por ejemplo, el *Staphylococcus epidermidis* se encuentra mayoritariamente en la piel, aunque también se encuentra en muchas ocasiones en implantes y prótesis.

En definitiva, los microorganismos saprofitos se alojan en los diferentes órganos, comparten alojamiento con nuestras propias células y aunque el objetivo de esta revisión es su análisis en el medio intestinal, en los siguientes apartados trataremos de resumir brevemente sus localizaciones más relevantes:

Microbiota de piel, mucosas y faneras

La piel es el órgano de más tamaño del cuerpo humano ocupando de 1,5 a 2 metros cuadrados y con un peso aproximado de 3 kilogramos. En cuanto a la composición de su microbioma, en la piel se albergan bacterias, hongos y algunos ácaros. Su composición microbiótica porcentual revela que aproximadamente el 95% son bacterias (20), y sus géneros y especies habituales son corynebacterias, brevibacterias, propionibacterias, micrococcos, especies de *Staphylococcus* y especies de *Bacillus* (21). A este grupo ubicado en la superficie corporal se le denomina microbiota autóctona, es fácilmente modificable dado a que se encuentra a la intemperie, lo que implica, por ende, que sea más susceptible y cambiante. Las condiciones de los microorganismos de la piel son precarias, se producen continuos rozamientos, sequedad y hay escasa disponibilidad de nutrientes en este hábitat, pero aun así estas bacterias están siempre presentes. Se encuentran habitualmente concentradas en zonas de pliegues y humedad, una de las más características son las axilas, en donde son las culpables del mal olor (20).

A modo de curiosidad, se ha demostrado que esta flora saprofita superficial es capaz de desempeñar un papel importante en la atracción de insectos hematófagos. Experimentos de laboratorio han demostrado que las características volátiles de las sustancias de desecho producidas por algunas cepas bacterianas como el *Staphylococcus epidermidis* atrae en gran medida a mosquitos del complejo *Anopheles gambiae* (21). La presencia de *Corynebacterium jeikeium* o *Staphylococcus haemolyticus* en la piel produce ácidos carboxílicos como el ácido (R)/(S)-3- hidroxí-3-metilhexanoico (22).

Microbiota del sistema respiratorio

El sistema respiratorio se puede dividir en vías respiratorias altas o superiores y bajas o inferiores. Las primeras las delimitan la nariz, la boca y la faringe; desde que comenzó a hablarse de microbiota, en estas tres zonas nunca se ha dudado la existencia de microorganismos.

Durante muchos años se pensó que las vías respiratorias bajas o inferiores compuestas por la laringe, la tráquea, los bronquios y los pulmones, eran estériles. En la última década se han publicado numerosos estudios en los que se ha demostrado la presencia de comunidades de

microorganismos en individuos sanos y como estos microorganismos son necesarios para un funcionamiento normal. El microbioma existente en las vías respiratorias está compuesto también por bacterias, hongos y virus y alberga complejos conjuntos microbianos. Cambios en su estructura y variedad pueden también contribuir mediante su alteración a desarrollar inflamación del tejido y otras enfermedades como fibrosis quística, asma, alergia, rinosinusitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (23-25).

Microbiota del aparato reproductor femenino y feto

El microbioma vaginal está determinado mayoritariamente por la especie bacteriana *Lactobacillus*, que proporciona protección por medio de la modificación del pH vaginal creando un medio ácido insalubre para bacterias patógenas y oportunistas (26).

Como habíamos apuntado con anterioridad, el nacimiento del bebé está directamente relacionado con el desarrollo de la microbiota ya que los nacidos por parto vaginal adquieren un microbioma intestinal similar al microbioma vaginal de sus madres, beneficiándose de microbiota de especies pertenecientes a los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Bacteroides*, que como veremos más adelante son beneficiosas para el desarrollo intestinal. A diferencia los neonatos nacidos a través de la apertura abdominal entran en contacto con y desarrollan flora cutánea o grupos microbianos potencialmente patógenos tales como *Klebsiella*, *Enterococcus* y *Clostridium* (11). Los nacidos mediante cesárea tienen menor variabilidad en la microbiota intestinal debido a que la cesárea va a interferir con la colonización normal del intestino (11). Asimismo, es probable que las madres que sufren diabetes mellitus gestacional sufran una alteración derivada de este problema metabólico dando como resultado un cambio de microbiota lo que se traducirá posteriormente en la transmisión de una composición microbiana diferente por parte del futuro neonato (27).

Microbiota del tracto digestivo

El tracto digestivo compuesto por boca, esófago, estómago, intestino delgado y grueso es el lugar donde más se alberga microbiota.

Si describimos detalladamente el microbioma de cada uno de sus componentes, el inicio del sistema digestivo, la cavidad bucal, cuenta con una amplia gama de bacterias (cerca de 700 especies), protozoos y levaduras. Van a llevar a cabo un papel fisiológico importante colaborando activamente en la digestión; no todos estos microorganismos proporcionan una relación simbiótica dado que algunas especies bacterianas como el *Streptococcus mutans* producen alto grado de productos de desecho acidificantes causando problemas tales como la caries en las piezas dentales. Un estudio reciente sugiere que especies bacterias periodontopatógenas como *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, presentes habitualmente en medios bucales no saludables tienen relación con la aparición de cáncer pancreático. Sin embargo, otras especies habituales en bocas sanas, pertenecientes al filo de *fusobacterias* y su género *leptotrichia*, se relacionan con un menor riesgo. (28) Otros seres micóticos como las levaduras pueden causar aftas bucales.

El esófago como tubo muscular de transición de alimentos, no tiene microbiota estable como tal, los microorganismos viajan con el bolo alimenticio y los que quedan en el conducto son posteriormente arrastrados en dirección al estómago.

Hace muchos años se tenía la convicción de que ningún microorganismo podía sobrevivir en el estómago. Para los expertos era imposible que grupos bacterianos pudieran soportar la alta

acidificación del medio estomacal, sin embargo, el *Helicobacter pylori* es capaz de proliferar sin ninguna dificultad estando presente en el 40% de la población; este bacilo helicoidal, cuando se encuentra anclado en la mucosa gástrica, es capaz de generar inflamación que puede finalmente producir úlcera péptica, gastritis y linfoma de MALT. En cuanto a la flora bacteriana se pueden encontrar bacterias del género *Lactobacillus* en concentraciones muy bajas, por lo que se desconoce si existe efecto mutualista.

En cuanto al intestino delgado con una longitud entre 3 y 5 metros, se encuentra dividido en 3 fragmentos que en orden descendente son duodeno, yeyuno e íleon. Cada una de estas porciones posee un pH característico diferente. De esta manera, el duodeno que se encuentra más próximo al estómago, cuenta con un medio más ácido que el resto de los tramos. En este primer fragmento la microbiota es reducida, asimismo al confluir con los conductos biliares y pancreáticos, se produce la presencia de bilis, sustancia tóxica para las bacterias, así como también la liberación de enzimas pancreáticas que pueden destruirlas (20).

A partir de aquí en el yeyuno e íleon se va a producir un incremento de población saprofita, siendo mayoritariamente colonizado por *Lactobacillus* en la porción del yeyuno y asemejándose la composición de microbiota en el íleon a la que se posee en el intestino grueso (20)

Por último, el intestino grueso como final del tracto digestivo con 1.5m de largo es la zona de mayor concentración y amplia diversidad de población microbítica. En él se alojan bacterias, arqueas, hongos y protozoos. (20)

Los grupos bacterianos más habituales del medio intestinal son los recogidos en la tabla 1:

<u>GÉNERO</u>	<u>FILO</u>	<u>PREDOMINANCIA</u>
<i>Corynebacterium</i>	Actinobacteria	Predominante en el duodeno
<i>Bifidobacterias</i>	Actinobacteria	Predominancia en el colon
<i>Bacteroides</i>	Bacteroidetes	Predominancia en el colon
<i>Prevotella</i>	Bacteroidetes	Predominante en colon
<i>Shigella</i>	Proteobacteria	Predominante en colon
<i>Campylobacter</i>	Proteobacteria	Predominante en colon
<i>Desulfovibrio</i>	Proteobacteria	Predominante en colon
<i>Enterobacter</i>	Proteobacteria	Predominante en colon
<i>Escherichia coli</i>	Proteobacteria	Predominante en el duodeno
<i>Helicobacter pylori</i>	Proteobacteria	Predominancia en el estómago
<i>Streptococcus</i>	Firmicutes	Predominante en el duodeno

<i>Staphylococcus aureus</i>	Firmicutes	Predominancia en el colon
<i>Clostridium</i>	Firmicutes	Predominancia en el colon
<i>Roseburia</i>	Firmicutes	Predominancia en el colon
<i>Enterococcus</i>	Firmicutes	Predominancia en el colon
<i>Erisipelotrix</i>	Firmicutes	Predominancia en el colon
<i>Lactobacillus</i>	Firmicutes	Predominancia en el colon, aunque aparece en otras fracciones, como en el estómago y duodeno

Tabla 1. Géneros de bacterias y lugares de predominancia a lo largo de sistema digestivo. **Elaboración propia. Conceptos tomados de:** García-García-de-Paredes A et al, Gastroenterol Hepatol 2015;38(3):123-134

El tracto intestinal con cerca de 250m² es el segundo órgano con más superficie del cuerpo humano (2). Dentro del colon convive un gran ecosistema de organismos microbiológicos, se estima que cerca de 40 trillones de bacterias se encuentran alojadas, la mayoría anaerobias estrictas que requieren de la ausencia de oxígeno en el interior del tubo digestivo (8); representan una comunidad que hace no tantos años, se trataba de eliminar a toda costa para prevenir infecciones, sin saber, que más allá de la actividad patógena de algunos de estos microorganismos, la mayor parte de ellos tienen una función protectora. (20)

El tracto digestivo está considerado por muchos científicos como el segundo cerebro humano, donde se encuentran ubicadas una amplia gama de neuronas que producen el 50% de dopamina y el 90% de la serotonina, moléculas neuroactivas (normalmente actúan como neurotransmisores) capaces de incidir en el estado anímico de las personas. Bajos niveles de estos neurotransmisores están asociados a depresiones, ansiedad y adicción. Múltiples estudios han demostrado que pacientes con disbiosis y enfermedades gastrointestinales sufren episodios de depresión y decaimiento. Debido a esto se ha establecido la existencia de un eje denominado microbiota intestinal-cerebro; de hecho, el intestino y el cerebro tienen una fuerte conexión por medio del nervio vago. (4,16)

Hablando propiamente de la flora intestinal, estudios previos realizados con animales en donde se comparaban las microbiotas de ratones criados en condiciones exentas de gérmenes con otro grupo de roedores criados de forma natural, puso de manifiesto que el primer grupo presentaba un volumen menor de tejido MALT y ausencia de algunas células moduladoras del sistema inmunitario como lo son algunos tipos de células T colaboradoras en comparación con el segundo, demostrando así que la presencia de microorganismos contribuye a un buen desarrollo inmunitario. (29)

TRASPLANTE FECAL

El trasplante fecal es más conocido por sus iniciales en inglés: FMT (Fecal microbiota transplantation); consiste en adulterar la microbiota del huésped con heces selectivas de un donante sano al que se le atribuyen características de flora intestinal sana. (17,30)

Sus orígenes radican del siglo IV. Aunque el primer FMT documentado se realizó en 1958 por Eiseman et al, no se le dio demasiada relevancia al tema dada la fuerte oleada de uso antibiótico en la década de los 60'. (30)

En la composición bacteriana de las heces predominan en un 90 % dos divisiones bacterianas: *Bacteroidetes* y *Firmicutes*. El 10% restante se le confiere a *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* y *Proteobacteria* (8). En las enfermedades inflamatorias y CDI (infección por *Clostridium difficile*) se observa que esta proporción está modificada aumentando el número de *Proteobacterias* y disminuyendo el de *Bacteroidetes* y *Firmicutes* (12,30,31.)

En la preparación de la muestra para una FMT hay que tener en cuenta que la composición bacteriana de la materia fecal consta de numerosas bacterias anaerobias estrictas por tanto estas bacterias no son capaces de sobrevivir en presencia de oxígeno (30).

La muestra se puede infundir por medio de esofagogastroduodenoscopia, sonda nasogástrica, tubo nasoyeyunal, colonoscopia o enema de retención (12). La esofagogastroduodenoscopia se trata de una endoscopia gastrointestinal alta con visualización de tres estructuras: esófago, estómago y duodeno, por consiguiente, llega a estructuras más bajas que la sonda nasogástrica pero igual que la nasoyeyunal. En la nasoyeyunal el inicio es en la nariz y no en la boca como en la esofagogastroduodenoscopia. Por estos tres medios se ha conseguido una resolución de CDI en un 76-79% en comparación de un 91% mediante colonoscopia. Esta última técnica permite la exploración de estructuras bajas por medio de la introducción de un endoscopio flexible por el ano y parece ser más eficaz que otras técnicas. (12)

Ensayos clínicos realizados en ratones demostraron cómo después de crear una disbiosis secundaria a la administración de antibióticos y fármacos quimioterapéuticos, ésta se revierte vertiginosamente con el uso de FMT. Es importante resaltar que este estudio demuestra la pérdida de gran número de especies en respuesta a los tratamientos con quimioterapia, y como el trasplante fecal puede contribuir a una mayor tolerancia y efectividad de los compuestos utilizados en quimio (32).

Uso de FMT en infección por *Clostridium difficile* (CDI)

El bacilo *Clostridium difficile* es la causa común de la colitis pseudomembranosa (12) asociada con el uso de antibióticos (33,34) y el consecuente exterminio de la microbiota intestinal. (33) Esta bacteria produce esporas y enterotoxinas causando inflamación del colon y diarrea. (30)

Diversos estudios han demostrado el éxito de la terapia FMT en infecciones por *Clostridium difficile*, con una alta tasa de éxito que sobrepasa el 90%, lo que hace que actualmente sea incluso más valorado por algunos autores que el tratamiento antibiótico dado a su gran eficacia en ensayos clínicos. (12,32,33). En esta terapia no solo entran en juego las bacterias del donante sano, sino también, compuestos microbianos, metabolitos y *Bacteriófagos* presentes en dicha muestra a trasplantar (33). Concretamente un estudio recientemente publicado por Nale et al (en el 2018) evidenció la inhibición de este bacilo por medio de un coctel de cuatro *myovirus* en ensayos tanto *in vitro* como *in vivo*. (35)

Uso de FMT en colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC)

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn son ambas enfermedades inflamatorias del intestino, pero con diferente afectación. En la CU la inflamación se restringe al revestimiento exclusivamente del colon, mientras que en la EC puede verse afectado cualquier fracción del tubo digestivo como consecuencia de la inflamación transmural que presenta. (10)

La colitis ulcerosa es una enfermedad intestinal inflamatoria crónica de origen desconocido (31). A raíz del éxito de la FMT en la terapia contra la CDI, se inició el interés para tratar otras patologías intestinales (12). En la colitis ulcerosa, si bien algunos estudios avalan el uso de la terapia FMT con ensayos tanto *in vitro* como *in vivo*, (31,36) es difícil concluir si realmente es efectiva dado que a su vez existen otros estudios con resultados donde no queda clara su eficacia (37, 10).

Aunque se ha demostrado que se produce una clara alteración de la microbiota intestinal no se ha podido correlacionar la patología con la pérdida/modificación de los niveles de unas cepas determinadas (30, 37, 10). Además, en el momento actual, aún no se conoce con precisión la etiología de la colitis ulcerosa (30, 37).

Cabe resaltar que el trasplante de microbiota fecal se ha ensayado como posible tratamiento para otras patologías (12, 17):

- Síndrome de fatiga crónica
- Síndrome del intestino irritable
- Trastornos metabólicos y cardiovasculares
- Enfermedades autoinmunes
- Estreñimiento crónico

PROBIÓTICOS

Históricamente, un siglo atrás Elie Metchnikoff, científico ruso galardonado con el premio Nobel por su labor en el Instituto Pasteur postuló que la microbiota tenía relación con la longevidad; sostuvo que “la dependencia de los microbios intestinales con respecto a los alimentos hace posible adoptar medidas para modificar la flora de nuestro organismo y sustituir los microbios nocivos por microbios útiles” (Metchnikoff, 1907) (8, 18).

La palabra probiótico significa “a favor de la vida” y según la OMS los probióticos son microorganismos vivos que, cuando son suministrados en cantidades adecuadas, promueven beneficios en la salud del organismo anfitrión (8).

Para poder ser clasificado como probiótico, un microorganismo debe cumplir una serie de características tales como (38):

- No ser patógeno.
- Resistencia al tracto gastrointestinal, esto se refiere a ser capaces de sobrevivir en presencia del jugo gástrico y la bilis (o ser administrados en cápsula gastroresistente), tener adherencia al epitelio y ser capaz de colonizar el medio intestinal (39).
- Tener estabilidad, por tanto, adecuada supervivencia en forma de polvo, líquido o alimentos.
- Producir sustancias antimicrobianas.

Entre los efectos beneficiosos generales de los probióticos encontramos (8, 18):

- ✓ Mejoran la función inmune del organismo hospedador.
- ✓ Producen bacteriocinas.
- ✓ Actúan en la homeostasis intestinal estimulando la creación de mucina.
- ✓ Modulador de la microbiota. Modifica el pH, (8) creando un medio no viable para algunos microorganismos patógenos y compitiendo con los restantes por los nutrientes, originando el “efecto barrera” o “resistencia a la colonización”.
- ✓ Síntesis de vitamina K, necesaria para una correcta coagulación.
- ✓ Promueven y colaboran activamente en la digestión de alimentos, fermentación de fibra dietética e intervienen en el peristaltismo intestinal.
- ✓ Detoxificación de xenobióticos y eliminación de radicales superóxido.

Las especies más usadas como probióticos son:

<i>Lactobacillus spp</i>	Bacteria perteneciente al grupo BAL (bacterias ácido lácticas), son los más antiguos por su uso en fermentaciones lácticas como yogures, kéfir, entre otros y los más usados como probióticos dadas las características de resistencia al jugo gástrico (18, 38).
<i>Bifidobacterium spp</i>	Abundante en la microbiota intestinal del recién nacido. No producen fermentación y sus especies son de las más usadas como probióticos junto al <i>Lactobacillus</i> (38).
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Más conocida como levadura de la cerveza. Único probiótico conocido hasta el momento proveniente de los hongos (38); es usada a la vez con tratamientos antibióticos por su resistencia natural a ellos.
<i>E. coli</i> *	Se trata de cepas de <i>E. Coli</i> no patógenas aisladas, que pueden competir con su homólogo patógeno desbancándolo del medio intestinal (38).
<i>Lactococcus, Streptococcus, Enterococcus y Bacillus</i> *	Cepas de <i>Enterococcus</i> están viéndose incluidas en resistencias a vancomicinas siendo una causa importante en infecciones hospitalarias (39).

Tabla 2. Especies habitualmente utilizadas en probióticos y algunas características propias en relación a la salud. **Elaboración propia**

***Cepas no patógenas**

Los estudios documentados hasta el momento son mayoritariamente realizados referente a una especie como tal, por ejemplo, para estudiar el género *Lactobacillus*, nos encontraremos con estudios referentes a especies distintas tales como *rhannosus*, *casei*, *acidophilus*, *lactis*, *plantarum*, entre otros; así mismo no sólo se encuentran en relación a la especie si no que

dentro de la misma especie existen diferentes subespecies y cepas, *Lactobacillus casei* CRL431, *Lactobacillus casei* F19, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus casei* DN-114 001; por ello es importante denominar correctamente las cepas en estudios y ensayos clínicos así como también en el comercio. Según la OMS/FAO el productor debe registrarlas en un depósito internacional. Se le da importancia a este registro dado que puede asociarse más fácilmente cepas específicas o conjunto de ellas para una determinada indicación médica (38).

Según el Informe del Grupo de Trabajo Conjunto FAO/OMS sobre las Directrices para la Evaluación de los Probióticos en los Alimentos, realizado en el 2002 se requiere seguir la siguiente instrucción para valorar la acción probiótica de un alimento (39):

- Género/especie/cepa: como antes se ha nombrado en el apartado de probióticos las evidencias terapéuticas o preventivas hacen referencia a una cepa específica, por lo que es de gran importancia el reconocimiento adecuado. Se aconseja usar ensayos fenotípicos y genéticos. La identificación se realizará con la información más actual disponible, evitando así confusiones por nomenclatura más anticuada.
- Ensayos *in vitro* como principio para estudiar los probióticos potenciales: sus resultados pueden revelar la existencia de capacidad virulenta de una cepa. Su inocuidad se puede valorar teóricamente pero su funcionamiento es difícilmente valorable si no se realizan ensayos en humanos. Dichos ensayos pueden valorar la capacidad de supervivencia en el viaje del tracto gastrointestinal, pero todos necesitan validación *in vivo*.
- Para establecer la inocuidad de un candidato a ser considerado como probiótico, el Grupo de Trabajo FAO/OMS aconseja como mínimo llevar a cabo los pasos enumerados en el siguiente diagrama:

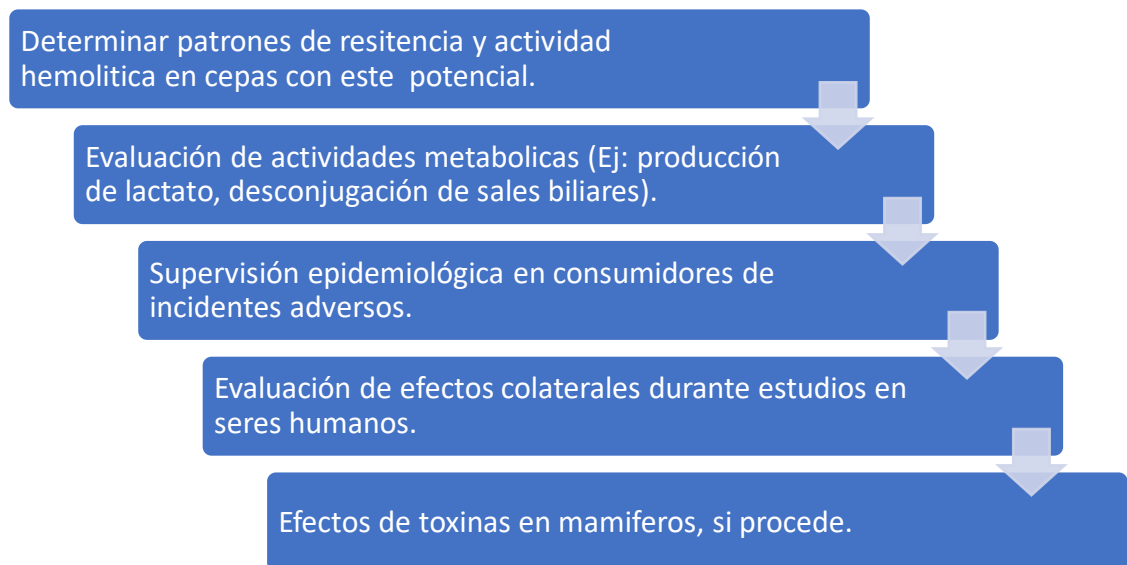


Gráfico 3. Pasos necesarios para demostrar la inocuidad de una cepa y considerarse probiótica según la FAO/OMS. **Elaboración propia. Conceptos tomados de (39)**

- Estudios *in vivo* en animales y humanos: la teoría *in vitro* junto a la práctica *in vivo* en animales a veces proporciona información suficiente del efecto del probiótico, en estos casos y tras comprobar su inocuidad se pueden realizar ensayos clínicos en seres humanos; estos ensayos proporcionan una información estadística y biológica de la acción y reacción del organismo.

Es importante hablar de las dosis de los probióticos, ya que una dosis terapéutica debe ser superior a 10^9 UFC (unidades formadoras de colonias) según algunos autores (38). Aunque la concentración habitualmente ronda entre los 1-10 mil millones de UFC, la realidad es que algunos probióticos han confirmado su eficacia a dosis más bajas, a diferencia de otros que precisan mayor cantidad (8). El transporte, almacenamiento y la forma de distribución debe ser adecuada para no perder calidad del producto, concentración de UFC y por tanto la consecuente disminución de la acción.

Los probióticos han demostrado ser eficaces en el tratamiento de las patologías enumeradas a continuación:

Diarrea causada por virus o bacterias

La diarrea como consecuencia de la infección por virus o bacterias causa millones de muertes al año sobre todo en países en vía de desarrollo y aunque en España algunas vacunas como la antirotavirus protege eficazmente a la población infantil, siguen existiendo múltiples casos de alta relevancia con diferente origen etiológico como la afectación por *Clostridium difficile*. Un estudio de metaanálisis realizado en febrero del 2016 argumentó, probando *Lactobacillus*, *Saccharomyces* con distintas mezclas de cepas, que los probióticos pueden ayudar a disminuir el riesgo de episodios diarreicos en pacientes con antibioticoterapia contra el *Clostridium difficile* (40). En estas y en otras especies bacterianas se va demostrando como los probióticos pueden prevenir la infección, mejorar los síntomas y coadyuvar inhibiendo el crecimiento y la adhesión de patógenos (18).

Se ha demostrado la eficacia en cuanto a la prevención de diarreas tanto en adultos como en niños mientras se está recibiendo tratamiento antibiótico y también hay evidencias de efectividad en otras diarreas de otro tipo etiológico. (8)

Generalmente, para el tratamiento de episodios diarreicos son usadas principalmente las bacterias del grupo BAL que han resultado útiles hasta en los casos asociados a la mala absorción de la lactosa (18).

Cáncer colorrectal

Según la Sociedad Española de Oncología Médica el cáncer colorrectal ha sido el tumor más diagnosticado en España en el 2015. Datos estadísticos de gran relevancia, donde el uso de probióticos y prebióticos muestran algún beneficio mejorando los biomarcadores asociados a esta patología (8).

Un estudio publicado en el 2018 en que se realizó un análisis *in vivo* en animales, a los cuales se les administró azoximetano y dextrano sulfato de sodio con el objetivo de provocar desarrollo tumoral, posteriormente a un grupo se le administró probióticos y al otro agua. Como resultado, el grupo al cual se le administro probióticos presento un 40% menos de tumores que el grupo al que se le administro solo agua. (41)

Enterocolitis necrosante (ECN)

La ECN es una patología gastrointestinal con alto riesgo para bebés prematuros, provoca inflamación y necrosis del tejido intestinal (15). Su tratamiento depende de muchos factores

como la nutrición parenteral, antibioterapia y la hidratación. El uso de probióticos mitiga el riesgo de sufrir ECN en recién nacidos pretérmino y de muerte secundaria a esta patología (8).

Enfermedades intestinales inflamatorias

- **Colitis ulcerosa, pouchitis o reservoritis**

La pouchitis o reservoritis es la complicación más frecuente de la anastomosis de la bolsa ileal anal o bolsa en J; esta anastomosis consiste en un tratamiento para la CU que necesita resecciones de tejido del colon o recto. (42)

Diversos estudios se han realizado para estudiar la eficacia de los probióticos en estas patologías. En este ámbito el probiótico denominado VSL#3 es muy popular en los ensayos clínicos. Dicho probiótico contiene una mezcla de 4 cepas de *Lactobacillus*, 3 cepas de *Bifidobacterium* y una de *Streptococcus thermophiles* (10). Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo demostró como el VSL#3 mostró una eficacia de un 85% para prevenir la recaída en pacientes con reservoritis crónica en comparación a los que recibieron tratamiento placebo (42). Cuatro años más adelante, los mismos autores de la anterior investigación publicaron otro estudio en el que se administraba una alta dosis del mismo probiótico VSL#3 a diario, durante 12 meses; su resultado fue un 85% de efectividad en la prevención de recaída a diferencia del 6% del grupo placebo (43). En conclusión, estos estudios ponen de manifiesto la alta efectividad del probiótico VSL#3 como tratamiento coadyuvante en la pouchitis.

- **Enfermedad de Crohn (EC)**

Su etiología está relacionada con la susceptibilidad genética, factores ambientales, la microbiota intestinal y la respuesta inmune. La disbiosis y la alteración de la barrera mucosa intestinal son características de la EC. El uso de probióticos en esta patología es de gran controversia (44). Actualmente el tratamiento más usado es el Infliximab un antagonista del TNF- α (factor necrótico tumoral alfa), se podría estudiar el uso de probióticos para como tratamiento coadyuvante. Algunas cepas tales como *Saccharomyces boulardii*, *Escherichia coli* y *Lactobacillus* GG (LGG) han dado resultados mínimos, pero no han sido relevantes. Preparados farmacéuticos tales como el VSL#3 y el Synbiotic 2000 no han podido dar resultados relevantes hasta el momento. (45)

Intolerancia a la lactosa

En la intolerancia a la lactosa bacterias como *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus* disminuyen los síntomas y mejoran la digestión de dicho disacárido (8).

Empleo de probióticos en otras afecciones (8, 18):

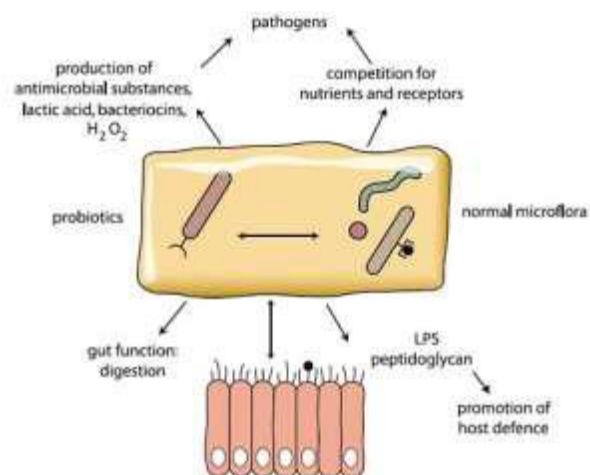
Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Bacterias del grupo BAL disminuyen la actividad de la enzima ureasa, la cual le permite tolerar el medio acidificante del estómago. También disminuyen las complicaciones derivadas por el tratamiento antibiótico.
Sistema inmunitario	Mejora la presentación de antígeno por medio de la estimulación de macrófagos,

	dando como resultado un aumento de IgA. Modulan las citocinas.
Encefalopatía hepática	La lactulosa (prebiótico) se ha usado para prevenir y tratar dicha enfermedad.
Enfermedad hepática grasa no alcohólica	El uso de probióticos disminuye la esteatohepatitis, mejorando la colesterolemia, el TNF- α (factor de necrosis tumoral) y las transaminasas ALT y AST mostrando mejoría en la función hepática.
Alergias	Incitan a la tolerancia de productos alimentarios.

Tabla 3. Otras patologías en las que emplea el uso de probióticos. Elaboración propia

Como se muestra en la figura 2, la intercomunicación de microbiota beneficiosa alojada en la luz intestinal con las células próximas propias del huésped, puede encaminar a un antagonismo de microorganismos patógenos, disminución de reacciones inflamatorias y proporcionar protección por medio de una respuesta inmune activa (8).

Figura 2. Esquema donde se muestra los mecanismos de interacción entre la microbiota, los probióticos y el huésped. La microbiota normal y los probióticos interactúan con el huésped en actividades metabólicas y en la función inmunitaria y evitan la colonización por microorganismos oportunistas y patógenos. **Tomada de:** Guarner et al. Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología: Probióticos y prebióticos. 2011:1-29.



PREBIÓTICOS

Los prebióticos por definición son “Un ingrediente fermentado selectivamente que da lugar a cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota gastrointestinal, confiriendo así beneficios a la salud del huésped” (8). Confieren alimento a la microbiota beneficiosa y promueve la salud junto a los probióticos o microbiota ya existente, siendo capaces de disminuir la cantidad de seres patógenos (8, 18).

Los prebióticos confieren al hospedador efectos beneficiosos tales como (8, 46):

- ✓ Producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (8). Dentro de los AGCC producidos se encuentra el butirato, estimulador de mucina, reducir el estrés oxidativo y es fuente

de energía en gran medida de los colonocitos e inductor de la proliferación celular en las criptas de Lieberkuhn (16,46).

- ✓ Prevención de episodios diarreicos y del cáncer (46).
- ✓ Disminución de los niveles de colesterol y triglicéridos (8).
- ✓ Absorción de iones tales como Ca^{+2} , (8,46,47) $\text{Fe}^{+2/+3}$, Mg^{+2} (8,46).
- ✓ Activación del sistema inmunológico (46).

Estos beneficios se efectúan con la mediación de la microbiota, mediante la modificación de la composición de la misma.

Los prebióticos también deben cumplir ciertos requisitos para ser considerados como tales (46,48):

- Tener resistencia a la hidrólisis y absorción del tracto gastrointestinal superior. Dentro de este ítem entra el resistir al paso gástrico y la bilis, por tanto, cierta estabilidad en estos medios de cambios bruscos de pH.
- Poder ser fermentados por la microbiota intestinal.
- Estimular la actividad y el crecimiento de bacterias beneficiosas del anfitrión.

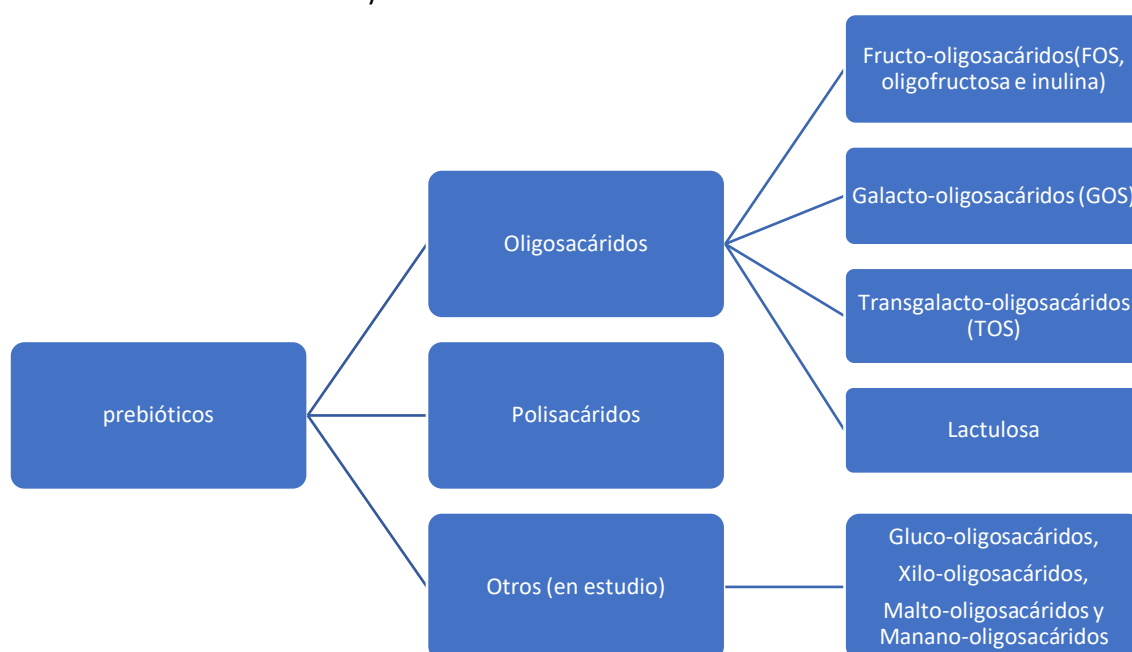


Gráfico 4. Esquema donde se recoge la división de prebióticos y las subdivisiones más conocidas. **Elaboración propia**

El primer prebiótico de la vida es la leche materna (46,15), su alto contenido en oligosacáridos, y entre ellos, los galacto-oligosacáridos (GOS), con un contenido de 10 a 100 veces mayor las leches de otros mamíferos, lo hacen el mejor prebiótico para el inicio de la vida (46). Los oligosacáridos son polímeros de 2 a 10 monosacáridos que aportan sabor dulce, pero también ejercen funciones fisiológicas que contribuyen a la salud. Además de en la leche materna, a lo largo de nuestra vida, los podemos encontrar en muchos alimentos de nuestra dieta. Muchos estudios clínicos indican que el consumo de GOS aporta propiedades prebióticas, favorece la microflora intestinal por la que son fermentados, previene de infecciones, alergias y resulta en actividades bioquímicas con propiedades antiinflamatorias. Protegen contra el cáncer, mejoran el sistema inmune y previenen contra la enfermedad cardiovascular. A los GOS se les denomina el “Factor Bífido”, ya que los niños amamantados con leche materna tienen niveles superiores de bifidobacterias (49).

Otro grupo de oligosacáridos considerado como prebiótico son los fructo-oligosacáridos (FOS), formados por entre 10 y 20 unidades de fructosa. Son un tipo de fibra soluble compuesta por unidades de fructosa que se hayan en la alcachofa, achicoria, cebolla, yacón, puerro y el ajo (46). Se emplean como edulcorantes con bajo índice glicémico y no cariogénicos (47). La inulina es un fructano procedente de plantas comestibles como la achicoria, que si se hidroliza produce oligofructosa (46,47). La lactulosa procede de la isomerización de la lactosa (sintético) y se usa para el tratamiento farmacológico del estreñimiento y la encefalopatía hepática, producida cuando el hígado no es capaz de eliminar las toxinas de la sangre (8).

¿Pero, como actúan los prebióticos? Los prebióticos llegan al tracto gastrointestinal inferior sin ser digeridos, esto quiere decir que mantienen sus propiedades nutritivas, una vez allí las bacterias como *bifidobacterias* y *lactobacilos* usan enzimas como la beta-fructosidasa, también conocido como sacarasa, capaz de catalizar la hidrólisis de los terminales no reductores β -d-fructofuranosílicos de los fructofuranósidos, rompiendo el enlace β -d-fructofuranosil, lo que proporciona azúcares disponibles para la fermentación por parte de los organismos probióticos (46,47).

SIMBIÓTICOS

Un simbiótico consiste en la combinación de un probiótico con un prebiótico, el más antiguo sería la leche materna. Los simbióticos poseen todas las propiedades beneficiosas tanto del uno como del otro proporcionando así una mejor función de las cepas beneficiosas. Tienen numerosos efectos sobre la microbiota intestinal, ya que sería la suma de los efectos probióticos y los prebióticos añadiendo el efecto sinérgico que producen en compañía. Ensayos clínicos demuestran como las cepas bacterianas aumentan la supervivencia en presencia de la suma de prebióticos. Como ejemplo, una dieta que contenía SOS o FOS estimula el crecimiento de *L. acidophilus* y mantener su más alto nivel. El mismo efecto se muestra en la relación FOS e inulina dietética sobre *Bifidobacterium lactis*(45).

Este tipo de productos se pueden encontrar como preparados farmacéuticos de una *cepa simple + fibra simple* o una unión de *multicepas + multifibra*. Un ejemplo del primer grupo es el denominado *ProViva*, se trata de la unión de *Lactobacillus plantarum* 299 más fibra de avena. En el segundo grupo se comercializa el Synbiotic 2000 con una mezcla de *Pediococcus pentosaceus*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Lactobacillus paracasei* y *Lactobacillus plantarum*; como producto prebiótico consta de 4 fibras bioactivas: betaglucano, inulina, pectina y almidón resistente. Como podemos observar el uso de bacterias LABs es el más usado. (45)

El uso de simbióticos ha demostrado ser útil, para disminuir la endotoxemia presente en la enfermedad crónica hepática, mejorar la microbiota eliminando bacterias potencialmente patógenas, entre otros efectos. (45)

OBTENCIÓN DE PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS O SIMBIÓTICOS

Actualmente la mayoría de estos productos se venden como alimentos funcionales en el caso de fermentados o como suplementos alimentarios en el caso de una producción farmacéutica, esto quiere decir que hasta el momento no es necesaria la receta de un facultativo para adquirirlos. No está autorizada la mención de patologías ni relacionarlas con cepas como tal, al menos de momento. Según la Organización Mundial de Gastroenterología, desde un plano científico el producto debe incluir los puntos siguientes para su correcta descripción en la etiqueta:

- ✓ Identificación de género y especie, utilizando una nomenclatura congruente con los nombres científicos reconocidos actualmente
- ✓ Identificación de cepa
- ✓ Recuento de organismos viables de cada cepa al final de la vida útil
- ✓ Condiciones de almacenamiento recomendadas
- ✓ Inocuidad bajo las condiciones de uso recomendadas
- ✓ La dosis recomendada, que debería basarse en la inducción del efecto fisiológico declarado
- ✓ Una descripción rigurosa del efecto fisiológico, en la medida de lo permitido por la ley
- ✓ Información de contacto para vigilancia luego del lanzamiento comercial

VISIÓN ENFERMERA

Con todo lo analizado en esta revisión podemos observar que la microbiota juega un papel importante en cada una de las etapas de la vida, desde el nacimiento, pasando por la colonización en las diferentes etapas de la vida, hasta en los momentos de enfermedad en los que la salud intestinal se encuentra afectada.

La nutrición actualmente es un ámbito de gran relevancia en cuanto a la salud intestinal y una microbiota beneficiosa, se cataloga como un factor protector frente a múltiples enfermedades. Dentro de la nutrición existe un grupo de alimentos denominado "alimentos funcionales (AF)". Según Silveira Rodríguez M.B et al un AF es *"aquel que contiene un componente, nutriente o no nutriente, con actividad selectiva relacionada con una o varias funciones del organismo, con un efecto fisiológico añadido por encima de su valor nutricional y cuyas acciones positivas justifican que pueda reivindicarse su carácter funcional (fisiológico) o incluso saludable."* los más relevantes y con mayor evidencia son los Probióticos. (50)

Gran variedad de cepas probióticas y derivados prebióticos se encuentran en alimentos como fuente natural; por tanto, una nutrición en la cual se incluyan estos alimentos funcionales puede influir positivamente en nuestra salud y reducir el riesgo de padecer algunas enfermedades.

La mayor fuente de cepas probióticas proviene de los fermentados lácticos, dichos fermentados también proporcionan sustancias prebióticas, con lo cual es factible encontrar simbióticos naturales. Las BALs como componente de este tipo de fermentados son resistentes al paso gástrico y pueden colonizar transitoriamente el intestino proporcionando todos sus efectos beneficiosos. (51)

Dentro de los prebióticos los fructanos como la inulina presente en diversas plantas, vegetales, frutas y cereales habituales en nuestra dieta (52) disminuyen los niveles lipídicos y glucémicos. Ciertos oligosacáridos contienen bajo índice glucémico y cierta capacidad de dulzor, siendo un posible candidato sustitutivo de azúcar. (50,52)

Es tal la trascendencia de estos alimentos que el instituto internacional de ciencias de la vida con la colaboración de la FUFOS (The European Commission Concerted Action on Functional Food Science in Europe) trabaja activamente para la obtención de evidencia en este campo.

La educación para la salud es probablemente una de las funciones más importantes de la enfermería, su objetivo es proporcionar información que permita el aprendizaje de hábitos saludables en personas y grupos poblacionales. Por consiguiente, un amplio conocimiento en alimentos funcionales, microbiota intestinal, y terapias tanto prebióticas como probióticas

pueden conllevar a un mejor control de la salud individual intestinal y una posible modificación de conductas no saludables como lo son el mal uso de antibióticos.

Somos profesionales con alto grado de conocimiento en nutrición, un personal capacitado para enseñar e instruir a posibles futuros agentes de salud, tenemos la capacidad de influir en las personas pudiendo modificar las conductas que impactan directamente en la salud. Nuestras actuaciones promueven la salud y previenen de enfermedades, por ello se quiso conocer el grado de conocimiento en el personal sanitario.

Para ello se realizó una encuesta transversal con una dimensión temporal retrospectiva y un tamaño muestral de 100 encuestados. La encuesta estaba dirigida a personal sanitario, aunque se obtuvieron respuestas de encuestados fuera del ámbito propiamente sanitario como estudiantes, administrativos, investigadores, docentes, hosteleros y profesionales del turismo. El 71% de los participantes pertenecía al ámbito sanitario, un 8% eran estudiantes, 5% otras profesiones y 16% desconocido.

El propósito fundamental de esta parte del trabajo era explorar los conocimientos de las personas encuestadas acerca de los probióticos y el conocimiento de sus ventajas entre los encuestados que los habían consumido. El contenido valoraba conocimientos, hechos y opiniones.

La encuesta se realizó de forma telemática contando con consentimiento informado (anexo 1) por medio de la plataforma SurveyMonkey basándose en 10 preguntas de diferentes tipos:

- 7 preguntas cerradas con una única respuesta en las que se valoraba:
 - Conocimiento de la microbiota, función y respuesta de los antibióticos frente a ella (3 preguntas)
 - Recomendación de probióticos por parte de un especialista. Esta pregunta tiene la opción de especificar el problema de salud por el cual se recomendó su toma. (1 pregunta)
 - Si el encuestado ha consumido algún producto probiótico. Es una pregunta filtro, ya que las siguientes preguntas sólo iban destinadas a las personas que si hubieran tomado probióticos. (1 pregunta)
 - Especificación del problema de salud por el que se tomó el probiótico. (1 pregunta)
 - Declarar si se consumió algún producto adicional. Esta pregunta también estaba dotada con una casilla para mencionar que producto se ingirió aparte de los probióticos.
- 2 preguntas tipo matriz
 - Una escala tipo Likert permitiendo la valoración del grado positivo, neutral y el negativo hacia los productos probióticos, en cuanto al planteamiento de consumir algún probiótico y la recomendación o no de los mismos por parte del encuestado. La escala realizada en 5 opciones valoró en nivel de acuerdo (2) y desacuerdo (2), así como también la imparcialidad de los encuestados.

- Una escala de valoración en cuanto a la percepción de salud de las personas que consumieron productos probióticos. La escala de valoración fue de 0 a 10, valorándose el cero como lo más negativo y el 10 lo más positivo.
- 1 pregunta de tipo abierto para ubicar el ámbito laboral de los encuestados y los comentarios a sugerir.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA ENCUESTA

A. <i>Microorganismos que producen trastornos y patologías, los cuales hay que eliminar con antibióticos.</i>	4%	Tabla 4. Respuestas a la pregunta “¿Qué es la microbiota?” Elaboración propia.
B. <i>Microorganismos que viven con nosotros de una forma simbiótica, con modulación beneficiosas.</i>	95%	
C. <i>Ninguna de las anteriores.</i>	1%	

En general los encuestados conocen que es la microbiota contando que solo un 5% no respondieron correctamente. Lo que podría ser preocupante es el 4% que tiene como visión de la microbiota un componente patógeno, el cual se necesita eliminar.

Tabla 5. respuestas a la pregunta “¿Qué función tiene la microbiota?”
Elaboración propia

Proporcionar prevención y protección, participar activamente en la digestión	97%
Crear un medio no saludable en los diferentes órganos, haciéndonos más propensos a enfermedades y problemas de salud.	3%
No tienen ninguna función de interés	0%

En la segunda pregunta realizada se plasma aproximadamente el mismo porcentaje que en la pregunta 1, un 3% tienen una visión de efecto nocivo para la salud por parte de la microbiota

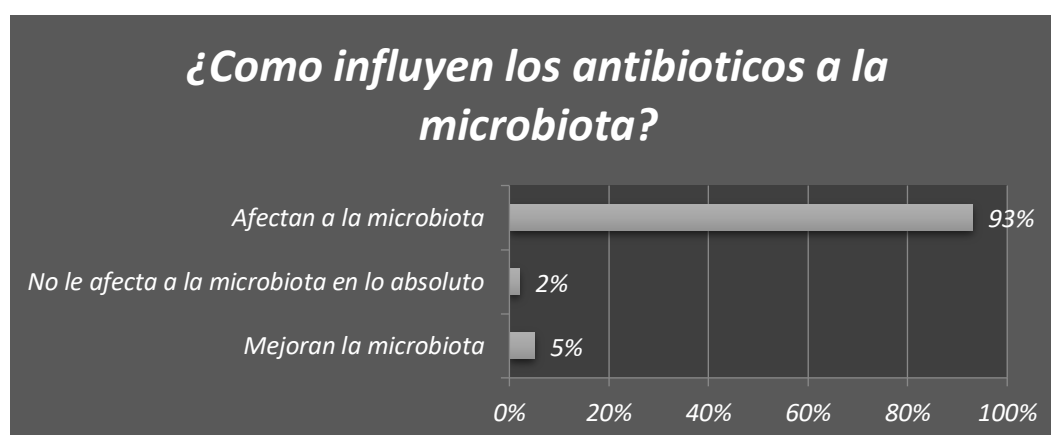


Gráfico 5.- *Respuestas a la pregunta “¿Como influyen los antibióticos a la microbiota?”*
Elaboración propia

Como se muestra en el gráfico 5 la tercera pregunta muestra relación con cómo afectan los antibióticos a la microbiota. En este ítem el desconocimiento aumentó entre un 2% y un 4% en relación a las preguntas anteriores. Al parecer sigue siendo difícil eliminar el pensamiento arraigado de que los antibióticos son necesarios para todo.

Para valorar la recomendación de probióticos por parte del personal sanitario, se obtuvieron los siguientes resultados mostrados en la gráfica 3:

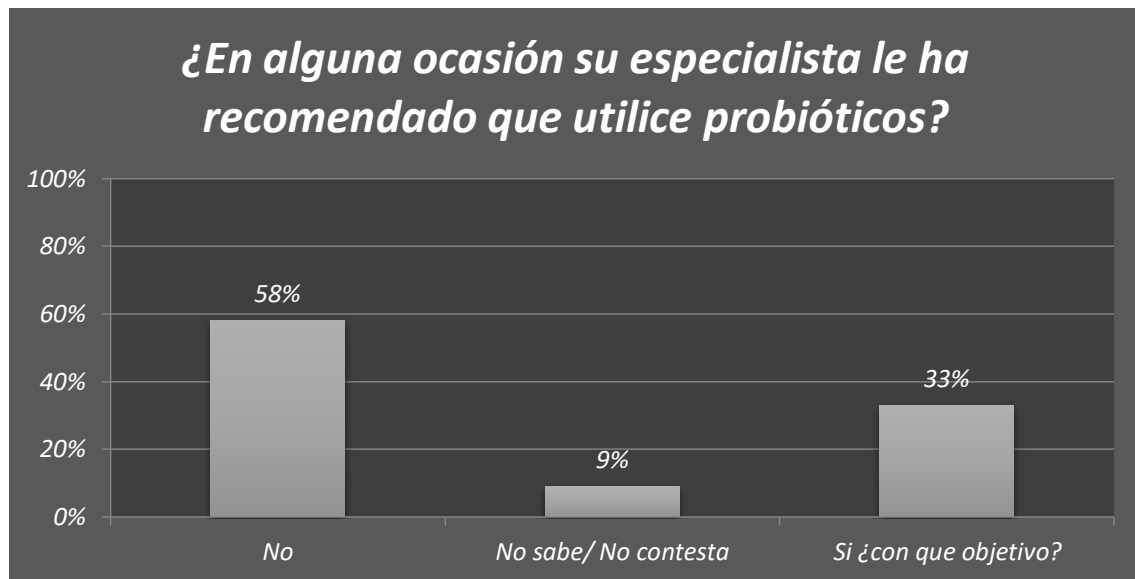


Gráfico 6.- *Respuestas a la pregunta “¿En alguna ocasión su especialista le ha recomendado que utilice probióticos?”*
Elaboración propia

Como podemos observar en el gráfico 6, un alto porcentaje, exactamente un 33% ha sido aconsejado por parte de un especialista para consumir probióticos, esto demuestra que los profesionales sanitarios apoyamos el tema. Dentro de esta pregunta existía la opción de especificar con qué objetivo se recomendaban los probióticos los resultados fueron los siguientes:

- ❖ Un 33%: Durante la toma de antibióticos, como forma de prevención de problemas intestinales y disbiosis derivados del tratamiento.
- ❖ Un 18%: Para tratamiento en diarreas y recuperar flora tras las mismas.
- ❖ 12%: Para evitar problemas de infecciones oportunistas vaginales tales como candidiasis y otras infecciones bacterianas.
- ❖ 12%: En enfermedades intestinales propias tales como gastroenteritis aguda, enfermedades inflamatorias intestinales e intestino irritable.
- ❖ 19%: Para mejorar la microbiota intestinal.
- ❖ 6%: Para mejorar el colesterol y proporcionar mejor aporte de calcio y proteínas.

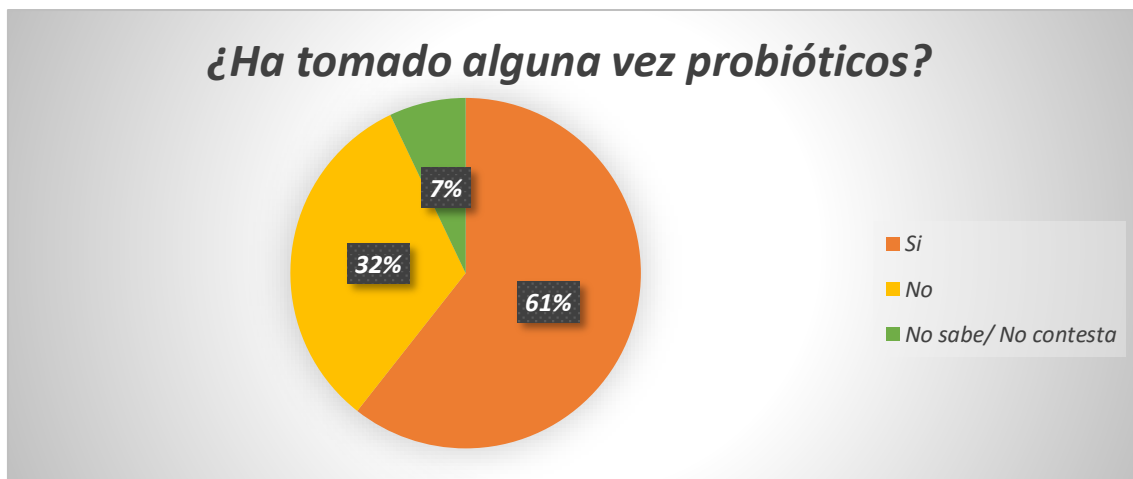


Gráfico 7.- Respuestas a la pregunta "¿Ha tomado alguna vez probióticos?". **Elaboración propia**

El gráfico superior (gráfico 7) muestra la pregunta filtro, para el resto de las preguntas. Como podemos observar un 61% de los encuestados ha tomado alguna vez probióticos, casi el doble de las personas a las que se les recomendó por parte de un facultativo. Al parecer el tema probiótico tiene amplia transcendencia fuera de nuestro profesional de confianza.

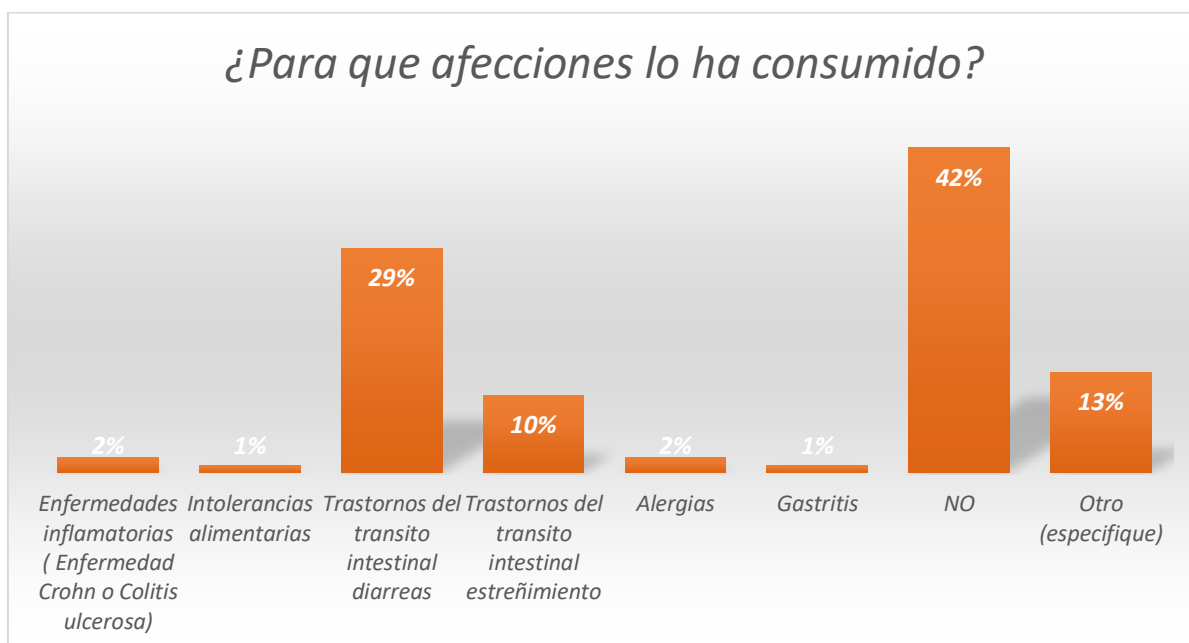


Gráfico 8.- Respuestas a la pregunta "¿Para qué afecciones lo ha consumido?". **Elaboración propia**

Relacionando los probióticos con la afección por la que se ha consumido los más relevantes son trastornos directamente intestinales como se puede observar en el gráfico 8 y dentro de ellos, se destacan las diarreas. En la casilla de otros se especificaron otras afecciones:

- ☒ Casi un 50% de las respuestas estaban relacionadas con la toma de antibióticos.
- ☒ Un 38.5% referido a patologías propias de la mujer, candidiasis vaginal, cistitis y mastitis.
- ☒ El restante se divide en afecciones de flatulencias y colesterol

En cuanto a la percepción del estado de salud antes, durante y después de consumir probióticos ya sean preparados farmacéuticos o alimentos funcionales, se denotó que un alto porcentaje de encuestados notaban mejoría con la toma de estos productos. Los resultados globales mostraron que la percepción de mejoría en salud aumenta fácilmente durante y al finalizar el tratamiento.

Se agregó una pregunta clave para valorar si se consumía algún producto prebiótico, pudiendo mejorar el efecto de los probióticos. En este caso sólo 7 personas consumieron algún producto agregado, estos fueron: fibra, kéfir, yogurt y DHA (Omega 3)



Gráfico 9.- Respuestas a la pregunta "¿Consumió algún producto adicional?" *Elaboración propia*

Como última pregunta medible se encontraba una matriz realizada en escala tipo Likert (anexo 2), dicha escala generalmente no aclaraba resultados dado al error de las respuestas de los participantes que no habían consumido probióticos, por lo que se tuvo que realizar un análisis individual de la pregunta. Dentro de los encuestados que sí habían consumido se mostró cierta actitud positiva a ellos y a volver a consumirlos.

Por último, se intentaba clarificar el empleo o profesión de las personas que realizaban la encuesta, aunque estaba dirigida a profesionales sanitarios se contó con el posible error de tener respuestas provenientes de otros grupos no sanitarios.

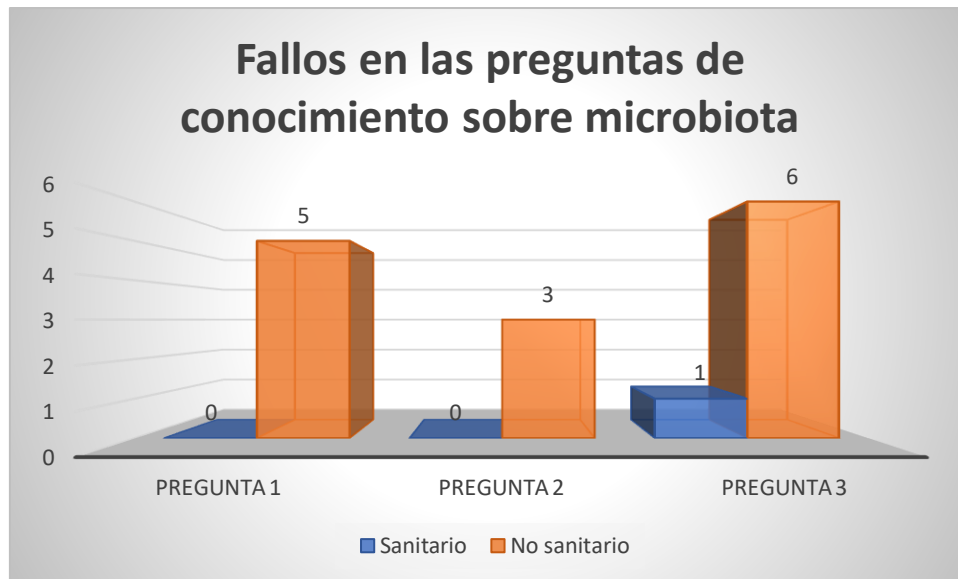


Gráfico 9.- Fallos en las preguntas sobre conocimiento microbiota dividido en dos grupos, sanitarios y no sanitarios. *Elaboración propia*

Finalmente se contraponen las respuestas, dentro de los encuestados se encontró un 29% de encuestados que no pertenecían al ámbito sanitario y donde se denotó el 86% de las respuestas equivocadas en cuanto a los conocimientos de microbioma. De las otras 71% de personas las cuales laboran en un entorno sanitario, cerca de un 50% del total de los encuestados especificaron ser enfermera/os y los resultados de estos porcentajes eran altamente positivos, se trataba de encuestados con altos conocimientos en probióticos y personas que los habían consumido. Así nos demuestra esta encuesta que los profesionales de la salud y más específicamente enfermeros y enfermeras están a favor de los beneficios de las terapias probióticas.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Actualmente no se puede negar que la microbiota juega un papel importante en la homeostasis del organismo, los diversos estudios muestran como el ecosistema bacteriano modula una amplia cantidad de funciones y proporciona protección contra muchos procesos infecciosos, estimula al sistema inmune y protege contra el cáncer, entre otras acciones.

Las terapias que surgieron a partir del conocimiento del microbioma han ido madurando y modificándose para actuar como coadyuvante de otros tratamientos, proporcionando un efecto sinérgico o en algunos casos como tratamiento aislado capaz de solucionar el problema.

La FMT es una técnica que se está implantando para tratar de mejorar los síntomas derivados de enfermedades inflamatorias y para desbancar a patógenos como *Clostridium difficile*. Hasta el momento, no ha mostrado efectos secundarios graves. Sin embargo, es importante tener en cuenta la posibilidad de la transición de patógenos en la FMT si se realizan con bacterias vivas. Se debe realizar un análisis exhaustivo de la detección de enfermedades en el donante tanto coprológicas como hemáticas teniendo en cuenta el periodo ventana de algunas enfermedades transmisibles.

Los probióticos, prebióticos y simbióticos aportan efectos beneficiosos en la salud, proporcionan un estado de eubiosis en nuestro ecosistema intestinal, mejoran los síntomas de las patologías

intestinales, promueven la salud intestinal y modulan diferentes funciones en todo el organismo. Los efectos colaterales derivados de los probióticos son mínimos, la mayoría de las cepas probióticas no tienen poder de patogenicidad significativa. Existe preocupación por algunos genes de resistencia que pueden contener algunas bacterias probióticas, aunque aún no se tienen datos suficientes sobre el tema, es de vital importancia regular la inocuidad de las cepas incluidas en probióticos y realizar estudios tanto *in vitro* como *in vivo* de las mismas antes de ser administradas a seres humanos

En los últimos años, se ha revelado como un problema de extrema gravedad el abuso de los antibióticos, que además de provocar resistencias, ocasionan un daño severo al ecosistema microbiano intestinal lo que conduce a la aparición/agravamiento de patologías intestinales. Además, los antibióticos no proporcionan un tratamiento 100% efectivo en muchas ocasiones. Todo ello ha dado pie a la búsqueda de alternativas a utilizar en los tratamientos médicos, desarrollando otros antimicrobianos probablemente con mayor especificidad y más respetuosos con la microbiota intestinal beneficiosa presente en nuestro organismo en condiciones de salud.

Finalmente, para proporcionar medios evidenciables y seguros de terapias adicionales se debe continuar realizando estudios sobre el uso de probióticos, prebióticos y sus efectos sobre el microbioma a poder ser aleatorizados, doblemente ciego y con uso de placebos, eliminado cualquier probabilidad de sesgos y factores externos que puedan alterar los resultados de los mismos.

Bibliografía total

1. Valdovinos-Díaz MÁ. Microbiota intestinal en los trastornos digestivos. Probióticos, prebióticos y simbióticos. *Rev Gastroenterol Mex* 2013;78(Supl 1):25-27.
2. Sanz Y, Collado M, 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(11):520-526.
3. Macfarlane GT, Macfarlane S. Human colonic microbiota: ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(sup222):3-9.
4. Beatriz Torrijo Bueno. Influencia de la microbiota en pacientes con trastornos del comportamiento. <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/12432>: Universidad de Cantabria; 2017.
5. Yoon MY, Yoon SS. Disruption of the Gut Ecosystem by Antibiotics. *Yonsei Med J* 2018;59(1):4-12
6. Afric RF. Probiotics in man and animals. *J Appl Microbiol* 1989;66(5):365-378.
7. Aceves M, de Jesús R, Izeta Gutiérrez AC, Torres Alarcón G, Izeta M, Margarita AC. La microbiota y el microbioma intestinal humano (Entre las llaves del reino y una nueva caja de Pandora). *Rev Sanid Milit Mex* 2018;71(5):443-448.
8. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología: Probióticos y prebióticos. 2011:1-29.
9. Mansilla EC, Moreno RC, Luisa, María Luisa Mateos Lindemann María, Lindemann M, Pérez-Castro S, Pérez-Gracia MT, et al. Procedimientos en Microbiología Clínica: Microbiota. 59. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) 2016.
10. Chen WX, Ren LH, Shi RH. Enteric microbiota leads to new therapeutic strategies for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2014 Nov 14;20(42):15657-15663.
11. Montoya-Williams D, Lemas DJ, Spiryda L, Patel K, Carney OO, Neu J, et al. The Neonatal Microbiome and Its Partial Role in Mediating the Association between Birth by Cesarean Section and Adverse Pediatric Outcomes. *Neonatology* 2018 May 22;114(2):103-111.
12. Smits LP, Bouter KE, de Vos WM, Borody TJ, Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology* 2013 Nov;145(5):946-953.
13. Sociedad Europea de Neurogastroenterología y Motilidad. Gut Microbiota for Health. Available at: <http://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/informacion-sobre-microbiota-intestinal/>. Accessed Mayo 3, 2018.
14. Martin R, Langa S, Reviriego C, Jiménez E, Marin ML, Xaus J, y col. La leche humana es una fuente de bacterias del ácido láctico para el intestino del lactante. *J Pediatr* 2003; 143 (6): 754-758.
15. Brunser O. El desarrollo de la microbiota intestinal humana, el concepto de probiótico y su relación con la salud humana. *Rev chil nutr* 2013;40(3):283-289.
16. Mohajeri MH, Brummer RJ, Rastall RA, Weersma RK, Harmsen HJ, Faas M, et al. El papel del microbioma para la salud humana: de la ciencia básica a las aplicaciones clínicas. *Eur J Nutr* 2018;57((Suppl 1):1-14.
17. García-García-de-Paredes A, Rodríguez-de-Santiago E, Aguilera-Castro L, Ferre-Aracil C, López-Sanromán A. Trasplante de microbiota fecal. *Gastroenterol Hepatol* 2015;38(3):123-134.
18. Informe del Grupo de Trabajo Conjunto FAO/OMS Directrices para la Evaluación de los Probióticos en los Alimentos 2002:1-29.
19. Malki K, Shapiro JW, Price TK, Hilt EE, Thomas-White K, Sircar T, et al. Genomes of Gardnerella strains reveal an abundance of prophages within the bladder microbiome. *PLoS one* 2016;11(11):1-16.
20. Suárez JE. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. *Nutr Hosp* 2015;31(1):3-9.

21. Ortiz MI, Tabares M, Vives M, Molina J. Insectos chupadores de sangre y bacterias que habitan en la piel: una relación peligrosa. *Hipótesis* ;14:36-45.
22. Frei J, Kröber T, Troccaz M, Starkenmann C, Guerin PM. Behavioral response of the malaria mosquito, *Anopheles gambiae*, to human sweat inoculated with axilla bacteria and to volatiles composing human axillary odor. *Chem Senses* 2017;42(2):121-131.
23. Aline F, Florence F, Elodie R, Catherine M, Jean-Louis C, Fabrice B, et al. The Lung Microbiome in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Promising Approach for Targeted Therapies. *Int J Mol Sci* 2017;18(12):2735.
24. Cui L, Morris A, Huang L, Beck JM, Twigg III HL, Von Mutius E, et al. The microbiome and the lung. *AnnalsATS* 2014;11(Suppl 4):S227-S232.
25. Zhang I, Pletcher SD, Goldberg AN, Barker BM, Cope EK. Fungal microbiota in chronic airway inflammatory disease and emerging relationships with the host immune response. *Front Microbiol* 2017;8(2477).
26. Miller EA, Beasley DE, Dunn RR, Archie EA. Lactobacilli dominance and vaginal pH: why is the human vaginal microbiome unique? *Front Microbiol* 2016;7(1936):1-13.
27. Wang J, Zheng J, Shi W, Du N, Xu X, Zhang Y, et al. Dysbiosis of maternal and neonatal microbiota associated with gestational diabetes mellitus. *Gut* 2018 May 14;0:1-12.
28. Fan X, Alekseyenko AV, Wu J, Peters BA, Jacobs EJ, Gapstur SM, et al. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut* 2018;67(1):120-127.
29. Weingarden AR, Vaughn BP. Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *Gut microbes* 2017;8(3):238-252.
30. Fairhurst NG, Travis SP. Why is it so difficult to evaluate faecal microbiota transplantation as a treatment for ulcerative colitis? *Intest Res* 2018;16(2):209-215.
31. Cui B, Li P, Xu L, Zhao Y, Wang H, Peng Z, et al. Step-up fecal microbiota transplantation strategy: a pilot study for steroid-dependent ulcerative colitis. *J Transl Med* 2015;13(1):298.
32. Le Bastard Q, Ward T, Sidiropoulos D, Hillmann BM, Chun CL, Sadowsky MJ, et al. Fecal microbiota transplantation reverses antibiotic and chemotherapy-induced gut dysbiosis in mice. *Scientific reports* 2018;8(6219):1-11.
33. Anonye BO. Commentary: Bacteriophage transfer during faecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection is associated with treatment outcome. *Front Cell Infect Microbiol* 2018;8(104).
34. Bäckhed F, Fraser CM, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM, et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host & Microbe* 2012 November 15;12(5):611-622.
35. Nale JY, Redgwell TA, Millard A, Clokie MR. Efficacy of an optimised bacteriophage cocktail to clear *Clostridium difficile* in a batch fermentation model. *Antibiotics* 2018;7(1):13.
36. Wang HG, Liu SP, Ma TH, Yan W, Zhou JF, Shi YT, et al. Fecal microbiota transplantation treatment for refractory ulcerative colitis with allergy to 5-aminosalicylic acid: A case report. *Medicine* 2018;97(19):675.
37. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2015 Jul;149(1):102-109.
38. Probióticos, puesta al día, Carlos Castañeda Guillot (Castañeda Guillot C. Probióticos, puesta al día. *Revista Cubana de Pediatría* [revista en Internet]. 2018 [citado 2018 May 2];90(2). Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/500>
39. Joint FAO/WHO Working Group. Guidelines for the evaluation of probiotics in food: report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada.2002

40. Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med* 2016 Feb 22;9:27-37.
41. Mendes MCS, Paulino DS, Brambilla SR, Camargo JA, Persinoti GF, Carvalheira JBC. La modificación de microbiota por suplementación probiótica reduce el cáncer de colon asociado a colitis en ratones. *World J Gastroenterol* 2018;24(18):1995-2008.
42. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119(2):305-309.
43. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004 Jan;53(1):108-114.
44. Shen Z, Zhu C, Quan Y, Yuan W, Wu S, Yang Z, et al. Update on intestinal microbiota in Crohn's disease 2017: Mechanisms, Clinical application, Adverse reactions and Outlook. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32(11):1804-1812.
45. Bengmark S, Gil A. Control bioecológico y nutricional de la enfermedad: prebióticos, probióticos y simbióticos. *Nutr Hosp* 2006; 21 (Supl 2): 73-86.
46. Guillot CC, Martínez ADM. Prebióticos y sus beneficios en la alimentación. *GastrohNup* 2016;17(3 S1):S18-S25
47. Fernández ÁÁ. Prebióticos: Alternativas mexicanas. *Horizonte Sanitario* 2018;12(1):4-6.
48. Guillot CDC. Microbiota intestinal, probióticos y prebióticos. *Enferm Inv* 2017;2(4):156-160.
49. Mano MCR, Neri-Numa IA, da Silva JB, Paulino BN, Pessoa MG, Pastore GM. Oligosaccharide biotechnology: an approach of prebiotic revolution on the industry. *Appl Microbiol Biotechnol* 2018;102(1):17-37.
50. Silveira Rodríguez MB, Monereo Megías S, Molina Baena B. Alimentos funcionales y nutrición óptima: ¿Cerca o lejos? *Rev Esp Salud Pública* 2003; 77 (3): 317-331.
51. De las Cagigas Reig, Ada Lydia, Anesto JB. Prebióticos y probióticos, una relación beneficiosa. *Revista Cubana Aliment Nutr* 2002; 16 (1): 63-68.
52. Madrigal L, Sangronis E. La inulina y derivados como ingredientes claves en alimentos funcionales. *ALAN* 2007; 57 (4): 387-396

Consentimiento informado

El propósito de este amplio apartado es entregarle toda la información necesaria para que Ud. pueda decidir libremente si desea participar en el siguiente trabajo que a continuación se describe de forma resumida:

Mi nombre es Juan Camilo Jaimes Oliveros, estudiante de Grado en Enfermería, cursando último año en la Universidad de Cantabria (UNICAN). Como trabajo de fin de grado escogí el tema microbiota/microbiota intestinal y terapias adicionales (trasplante fecal y probióticos/prebióticos) los objetivos de la revisión a realizar son:

- ✓ Analizar las funciones de la microbiota en cada uno de los sistemas principales en los que se encuentra y los problemas de salud asociados.
- ✓ Analizar sus orígenes, cambios y la trascendencia de estos cambios.
- ✓ Analizar el gran papel de la microbiota en el ámbito intestinal.
- ✓ Analizar los efectos de prebióticos, probióticos y simbióticos.
- ✓ Analizar el uso de trasplante fecal en las distintas patologías intestinales.

En la actualidad las patologías intestinales se encuentran presentes en nuestro medio, con una alta tasa de morbilidad, un alto gasto sanitario y una gran repercusión a nivel social. Las terapias que surgieron a partir del conocimiento del microbioma han ido madurando y modificándose para actuar como coadyuvante del tratamiento proporcionando un efecto sinérgico o en algunos casos como tratamiento aislado capaz de solucionar el problema.

Para proporcionar medios evidenciables y seguros de terapias adicionales se debe continuar realizando estudios, eliminando cualquier probabilidad de sesgos y factores externos que puedan alterar los resultados de los mismos

Realizar la encuesta implica haber entendido y estar conforme con los puntos que se describen a continuación:

- ✓ El procedimiento que se realiza es gratuito y no voy a recibir una retribución.
- ✓ Junto a la encuesta he recibido una explicación satisfactoria sobre el propósito de la actividad, así como de los beneficios sociales o comunitarios que se espera que éstos produzcan.
- ✓ Estoy en pleno conocimiento que la información obtenida con la actividad en la cual participaré será absolutamente confidencial y que no aparecerá mi nombre ni mis datos personales en libros, revistas y otros medios de publicidad derivadas de la investigación ya descrita.
- ✓ Sé que la decisión de participar en esta investigación es absolutamente voluntaria. Si no deseo participar en ella o una vez iniciada la encuesta no deseo proseguir colaborando, puedo hacerlo sin problemas.
- ✓ He leído el documento, entiendo las declaraciones contenidas en él, la necesidad de hacer constar mi consentimiento y doy mi conformidad al participar en la encuesta de forma libre y voluntariamente.
- ✓ De antemano agradezco la realización de la encuesta

Anexo 2

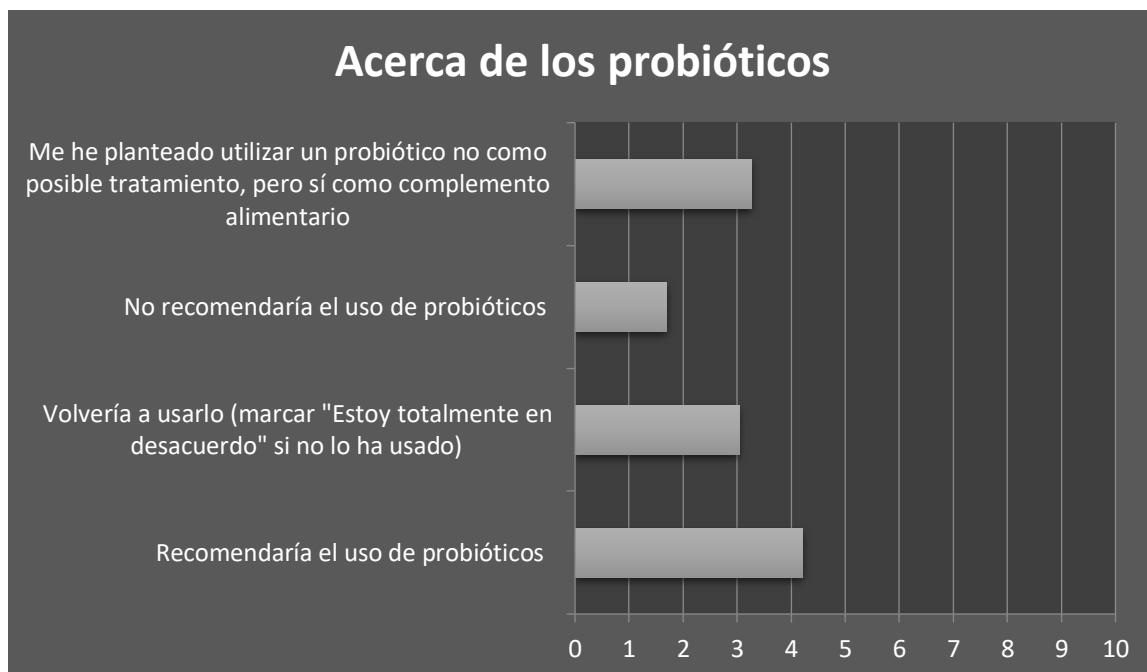


Gráfico 11.- *Respuestas en cuanto a la actitud hacia los probióticos. Elaboración propia*