

MICROBIOTA INCIDENCIAS EN SALUD Y ENFERMEDAD

ANDRES OCAMPO OSPINA (S0120131020)

PREGRADO EN BACTERIOLOGÍA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE MANIZALES

FACULTAD DE CIENCIAS PARA LA SALUD

MANIZALES

2021

MICROBIOTA INCIDENCIAS EN SALUD Y ENFERMEDAD

ANDRES OCAMPO OSPINA (S0120131020)

Presentación de Monografía para Optar al Título de Bacteriólogo

Asesor:

Mg. NIDIA MARCELA ZULUAGA

Directora del Programa de Bacteriología

FACULTAD DE CIENCIAS PARA LA SALUD

PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA

MANIZALES

2021

Nota de Aceptación

Presidente del Jurado

Jurado

Jurado

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
RESUMEN	8
ABSTRACT	9
INTRODUCCIÓN.....	10
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
1.1. Pregunta problema	14
2. JUSTIFICACIÓN	15
3. OBJETIVOS.....	17
3.1. Objetivo General	17
3.2. Objetivos Específicos.....	17
4. MARCO TEÓRICO.....	18
4.1.1. El origen de las células.....	18
4.1.2. Origen vírico de la vida en la tierra.....	20
4.1.3. Las procariotas en el planeta.....	20
5. Capítulo I.....	24
5.1. Microbiota humana	24
5.1.1. La microbiota presenta cambios constantes a lo largo de la vida	25
5.1.2. Incidencia del parto y la lactancia en el establecimiento de la microbiota	25
5.1.3. Tipo de parto y alimentación infantil	27
5.1.4. Nacer por cesárea aumenta las probabilidades de ser obeso	27
5.1.5. Aumento de la morbilidad respiratoria en nacidos por cesárea electiva	28
5.1.6. La lactancia materna puede mejorar la microbiota del bebé	28
5.1.7. La microbiota de la leche humana está determinado por el peso de la madre y el modo del parto.....	29
6. Capítulo II	31
6.1. Microbiota de la leche humana	31
7. Capítulo III.....	32

7.1. Microbiota de la placenta	32
8. Capítulo IV	34
8.1. Microbiota de la piel	34
8.1.1. Microbiota bacteriana de la piel.....	35
8.1.2. Microbiota residente de la piel	36
8.1.3. Microbiota transitoria de la piel	36
8.1.4. Microbiota parasitaria de la piel.....	37
8.1.5. Microbiota fúngica	38
8.1.6. Variabilidad topográfica de la microbiota cutánea.....	38
8.1.7. Patologías asociadas a la microbiota cutánea	39
9. Capítulo V	41
9.1. Microbiota de la glándula mamaria.....	41
9.1.1. Incidencia de la microbiota mamaria en la composición de la leche materna	41
10. Capítulo VI	43
10.1. Microbiota de la cavidad oral.....	43
11. Capítulo VII	45
11.1. Microbiota de las fosas nasales y la orofaringe	45
11.1.1. Microbiota de las vías respiratorias superiores como fuente de los microbiota pulmonar y gástrica	46
11.1.2. Desorden de la microbiota en individuos fumadores.....	47
12. Capítulo VIII	50
12.1. Microbiota del pulmón.....	50
12.1.1. Diversidad microbiana en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	51
12.1.2. Disbiosis en las comunidades microbianas de las vías respiratorias asmáticas	51
12.1.3. La microbiota de las vías respiratorias y la hipersensibilidad bronquial en pacientes con asma sub óptimamente controlada	52
12.1.4. Microbiota en muestras de esputo de pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior	53
12.1.5. Composición microbiana compleja del esputo en pacientes con tuberculosis pulmonar	53
13. Capítulo IX	55
13.1. Microbiota del sistema digestivo	55

13.1.1. La microbiota del intestino humano y su función en la salud.....	58
13.1.2. Función metabólica de la microbiota intestinal	59
13.1.3. Asociación de la microbiota intestinal y la obesidad	60
13.1.4. Microbiota intestinal y el riesgo de enfermedad cardiovascular.....	62
13.1.5. Microbiota intestinal y el sistema inmune.	62
13.1.6. El papel de la microbiota en la inmunidad y la inflamación	64
13.1.7. Microbiota intestinal en las patologías del colon	64
13.1.8. La rinitis alérgica, asociada a una disbiosis de la microbiota intestinal	65
13.1.9. Archaea y su asociación con las enfermedades alérgicas	66
14. Capítulo X.....	68
14.1. Microbiota vaginal	68
14.1.1. La microbiota y su relación con la vaginosis bacteriana	69
14.1.2. Relación de la microbiota con la presentación de Candidiasis vulvovaginal.....	71
14.1.3. Asociación entre <i>Trichomonas vaginalis</i> y la microbiota bacteriana	71
15. METODOLOGÍA	73
15.1. Tipos de estudios consultados como soporte bibliográfico	74
15.2. Criterios de inclusión	74
15.3. Criterios de exclusión.....	74
15.4. Bases de datos consultadas.....	74
16. Discusión de Hallazgos	76
17. CONCLUSIONES	79
18. RECOMENDACIONES	81
REFERENCIAS.....	82

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Gráfico 1 PROCEDENCIA DE PUBLICACIONES POR PAÍS	77

RESUMEN

La microbiota humana y el abordaje de las diferentes condiciones de salud y enfermedad están influenciadas por la interacción de diferentes grupos de microorganismos a lo largo de todas las etapas de la vida. La colonización por parte de estos microorganismos se produce en casi todos los sistemas del cuerpo humano, donde se distribuyen y se establecen en cada una de las localizaciones anatómicas. La microbiota humana establece una relación de simbiosis con el huésped que le ayuda a conservar la homeostasis fisiológica. En función de sus actividades metabólicas, puede diferenciarse en microbiota comensal, mutualista y patógena. Condiciones como la forma en que nacemos, el estilo de vida, la edad, la dieta y el consumo de medicamentos son los principales responsables de la composición y la funcionalidad de la microbiota humana. Estudios recientes apuntan a la cantidad y la diversidad microbiana como uno de los aspectos que más contribuyen al desarrollo de patologías y también en condiciones específicas con el mantenimiento de la salud y el correcto funcionamiento de los sistemas. Este documento detalla una revisión de trabajos como artículos, tesis y publicaciones extraídas de bases de datos reconocidas, de las cuales se seleccionan y clasifican 84 artículos, para la identificación de objetivos y evidencias que permitan profundizar en el conocimiento sobre el tema.

Palabras clave: microbiota, ecosistema, sistemas, salud, enfermedad.

ABSTRACT

The human microbiota and the approach to different health and disease conditions are influenced by the interaction of different groups of microorganisms throughout all stages of life. Colonization by these microorganisms occurs in almost every system of the human body, where they are distributed and established in every anatomical location. The human microbiota establishes a symbiotic relationship with the host that helps it to maintain physiological homeostasis. Depending on its metabolic activities, it can be differentiated into commensal, mutualistic and pathogenic microbiota. Conditions such as the way we are born, lifestyle, age, diet, and drug intake are mainly responsible for the composition and functionality of the human microbiota. Recent studies point to microbial quantity and diversity as one of the aspects that contribute most to the development of pathologies and in specific conditions with the maintenance of health and the correct functioning of systems. This document details a review of works such as articles, theses and publications extracted from recognized databases, from which 84 articles are selected and classified, for the identification of objectives and evidence that allow to deepen the knowledge on the subject.

Key words: microbiota, ecosystem, systems, health, disease.

INTRODUCCIÓN

El cuerpo humano está habitado por un gran número de microorganismos (bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos) estos son capaces de interactuar con las células de nuestro cuerpo y se les denomina microbiota. En los organismos sanos, estas poblaciones tienen la capacidad de establecer relaciones simbióticas, en las que tanto el cuerpo humano como estas comunidades microbianas se benefician. El buen desarrollo de la microbiota es de vital importancia puesto que favorece una gran variedad de procesos entre estos se puede detallar: la participación en actividades vitales para el ser humano como la digestión, el metabolismo y la producción de vitaminas, el establecimiento de comunidades propias al igual que el control de organismos invasores, el fortalecimiento de las células de defensa, la modulación de respuestas mediadas por el sistema inmune, el desarrollo de procesos homeostáticos entre otros (1).

Dentro de las aristas relevantes en el estudio de la microbiota, ha tomado protagonismo la relación que existe entre la conformación y sus incidencias en los estadios de salud y enfermedad de los individuos. Tal es la importancia de este colectivo de microorganismos que desde el campo farmacéutico se viene impulsando el desarrollo de probióticos, a través de la producción a nivel industrial con cepas determinadas que si se ingieren de manera habitual pueden contribuir con la mitigación de problemas de salud y patologías mediadas por la disbiosis presentes en la biota humana (2).

El ser humano posee enzimas gástricas que le facilitan llevar a cabo el proceso de digestión de alimentos. Sin embargo, la cantidad que produce no es necesaria para llevar a cabo la degradación total de los compuestos que ingresan al organismo a través de la dieta. Es en este momento donde el cuerpo se beneficia de las bacterias que residen en su interior, estas permiten una disponibilidad de enzimas adicionales, que brinda al ser humano la capacidad

de digerir una cantidad más abundante y diversa de compuestos. Los microorganismos son, sin duda, la forma de vida con mayor éxito evolutivo, gracias a su adaptabilidad y variedad de mecanismos de supervivencia. En función de sus interacciones biológicas, estos microorganismos pueden distinguirse en comensales y patógenos. En el cuerpo humano, han evolucionado para adaptarse y habitar en diversos órganos y sistemas, como la piel, las mucosas, el tracto respiratorio, el tracto urinario y el tracto gastrointestinal. Los intestinos son la localización anatómica del cuerpo donde se encuentran las poblaciones más diversas y numerosas de microorganismos y a su vez constituyen la microbiota intestinal humana (3).

La conformación de la microbiota se configura en un factor importante para el buen desarrollo del ser humano. En los primeros meses de vida, la diversidad de microorganismos presentes en el organismo es relativamente baja e inestable y desde el proceso de la gestación se puede ver afectada o beneficiada por condiciones tales como el tipo de parto, procesos como la lactancia materna y la alimentación suplementaria. A medida que el infante obtiene su desarrollo, la microbiota evoluciona y se posiciona de una manera más estable, sin embargo, esta continúa siendo susceptible a cambios mediados por condiciones como la alimentación, el consumo de medicamentos, cambios hormonales y hábitos en el estilo de vida (4).

Un estudio llevado a cabo por el departamento de Microbiología y Parasitología, Universidad de Navarra, publicado en la revista Española de Bioquímica y Biología Molecular. Muestra que, en el adulto la microbiota es más estable y difícil de modificar, es más diversa y diferente entre individuos y ya en la tercera edad de la vida esta diversidad disminuye y la microbiota se hace similar entre individuos. Además de la edad en la adquisición de la microbiota influyen la genética, el sexo, la localización geográfica, la ocupación, los estilos de vida y la interacción con otros individuos (5).

En el desarrollo de esta monografía se establecerán ciertas relaciones entre el funcionamiento y la interacción de las células de nuestro cuerpo con la microbiota. Exponer las conexiones en determinados estados de salud y enfermedad. Así como el desarrollo de subtemas basados en cada uno de los sistemas donde estos microorganismos tienen la facultad de establecerse en diversas comunidades de microorganismos.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La bacteriología es una ciencia médica que durante años ha contribuido al mantenimiento del bienestar de las personas no solo con el apoyo en el diagnóstico de enfermedades sino también con la vigilancia epidemiológica. Sin embargo, el enfoque principal de esta profesión se les ha dado a las comunidades que pueden representar un riesgo potencial para la salud y no en la generación de estrategias que ayuden a reconocer cuales son las comunidades que representan un potencial benéfico para el mantenimiento de la salud e idear estrategias para la aplicación de estos organismos a nivel sanitario e industrial.

La relación del hombre con los microorganismos es, antes que nada, una relación unitaria, que implica una interacción recíproca entre las células propias y estos organismos, en el ser humano estas interacciones inician en la etapa prenatal y continúan a lo largo de la vida, no obstante, en algunos casos este equilibrio puede desaparecer y desencadenar situaciones adversas para el mantenimiento de la salud y el sostenimiento de la vida.

Contemplar un ser humano libre de organismos es una tarea imposible, no sólo por los mecanismos adaptativos presentes en los microorganismos y la clara necesidad humana de beneficiarse de las funciones que estos desarrollan, los antibióticos son el arsenal terapéutico contra bacterias más ampliamente utilizados, sin embargo producen una variedad de reacciones adversas, en particular efectos nocivos en la microbiota humana y el reservorio de genes que codifican la resistencia a estos. La OMS reporta cada año un incremento sustancial en la resistencia a los antimicrobianos, lo cual supone uno de los retos más importantes para la salud pública para los próximos años.

Investigaciones como las llevadas por la revista de Gastroenterología de México soportan la relación directa que existe entre la composición de la microbiota y el papel que esta juega en

el establecimiento de innumerables patologías. Estudiar a fondo cuáles son las condiciones que están implícitas en la aparición de estas enfermedades podría detallar cómo se llevan a cabo estas relaciones e idear soluciones concretas que contribuyan al mantenimiento de las condiciones de salud en el ser humano.

1.1. Pregunta problema

Por lo anterior, surge la necesidad de dar respuesta al siguiente interrogante: ¿es posible que la conformación de microbiota pueda incidir de manera directa en los estadios de salud y enfermedad de un individuo?

2. JUSTIFICACIÓN

La amplia aplicabilidad de nuevas tecnologías de secuenciación (NGS) ha permitido la caracterización detallada de la microbiota no solo en el conocimiento genómico sino de interacciones que esta pudiese tener con su hospedador. La aplicación masiva de estas tecnologías ha posibilitado conocer y profundizar en el estudio de la microbiota y la incidencia de determinados microorganismos en condiciones de salud y enfermedad. A pesar del notable crecimiento en el número de investigaciones y publicaciones de carácter científico realizadas sobre el tema, los conocimientos con los que se cuenta no se han logrado aplicar ampliamente en el campo de la salud.

En el transcurso de esta monografía se identificarán aspectos que destaquen las condiciones que favorecen estadios de salud y enfermedad en el ser humano, pudiendo abordar algunas de las comunidades de microorganismos más representativas establecidas de manera natural en el cuerpo humano y que en conjunto conforman la microbiota humana.

Conocer las condiciones que favorecen el establecimiento de determinados grupos de microorganismos es de vital importancia. Puesto que, el entendimiento de las patologías de origen infeccioso que pueden estar asociadas a determinados microorganismos facilitaría la búsqueda de soluciones terapéuticas distintas a las convencionales, tales como la implementación clínica de probióticos para el tratamiento de enfermedades que reduzcan la utilización masiva de antibióticos y por consiguiente se generen beneficios tanto para el ser humano como para los microorganismos que habitan de manera natural el organismo.

Estos microorganismos pueden interactuar con las células y sistemas de nuestro cuerpo e impulsar condiciones de disbiosis que desencadenan en estadios desfavorables para el mantenimiento de la salud del huésped. Considerando todo lo expuesto en los párrafos

anteriores se han diseñado los objetivos de esta monografía que se detallan en el siguiente capítulo.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

Realizar una revisión bibliográfica sobre la microbiota, su importancia e incidencias en estadios de salud y enfermedad.

3.2. Objetivos Específicos

- Establecer relaciones entre microbiota y salud humana,
- Detallar interacciones entre la microbiota y patologías asociadas,
- Conceptualizar la importancia entre hábitos de vida saludable y calidad de la microbiota.

4. MARCO TEÓRICO

4.1.1. El origen de las células

Las procariotas son descritas como las primeras células en habitar el planeta tierra. Surgieron hace unos 3500 millones de años, y una de sus características más particulares es que la información de su material genético no se encuentra albergada en ninguna estructura que lo delimite. Como si lo está en las células eucariotas que contienen la información de su material genético dentro del núcleo que es la estructura celular que las delimita (6).

Las células procariotas contienen la totalidad de su ADN material genético, disperso en un compartimento membranoso que las recubre. La estructura morfológica de las procariotas es relativamente básica, constituida por una membrana celular que delimita el espacio interno en el cual se llevan a cabo todas las reacciones químicas necesarias para su mantenimiento (2).

Al exterior la célula procariota presenta una estructura mucho más rígida conocida como cápsula. En algunas células de este tipo podemos encontrar prolongaciones denominadas flagelos bacterianos que dan soporte a la célula y le posibilitan su movilidad, al igual que los flagelos los pilis desempeñan un papel de vital importancia para el mantenimiento de estos microorganismos, puesto que estas son una de las estructuras utilizadas por las bacterias para llevar a cabo procesos como el intercambio de material genético con otras células de su misma especie al igual que otras de géneros bacterianos distintos con los que pueden llegar a relacionarse e interactuar (2).

La utilización de todos estos mecanismos le confiere condiciones de resistencia y facilidades de supervivencia y adaptabilidad que contribuyen al mantenimiento de estos microorganismos. Las procariotas se distinguen como la única forma celular en los primeros

años de la vida en el planeta tierra. En la actualidad se distinguen dos grandes grupos: las bacterias y las arqueas (6).

Un evento evolutivo presentado hace unos 1500-2000 millones de años trajo como resultado el surgimiento de la primera célula eucariota, unos 1500 millones después a lo que lo hicieron las primeras células procariotas. La aparición de estas células supuso una transición evolutivamente novedosa, puesto que, presentaba características muy distintas a lo que existían en ese momento puesto que las células eucariotas trascendieron a una complejidad morfológica mayor entre estas nuevas cualidades se puede destacar un complejo sistema de compartimentos membranosos ubicados al interior de la célula, incluidos el núcleo y el citoesqueleto (6).

Las células eucariotas fueron capaces de incorporar genomas mucho más completos que favorecieron la formación de las mitocondrias y los cloroplastos, adicional a esto desarrollaron métodos como la reproducción sexual, que posibilitaron procesos mucho más independientes que al transcurrir del tiempo dieron origen a los primeros organismos pluricelulares. Sin embargo, no todos los organismos eucariotas lograron adoptar la pluricelularidad, permaneciendo entonces como sus formas unicelulares microscópicas iniciales (6).

Algunos ejemplos que se pueden denotar son los actuales protozoos y muchas especies de algas y hongos como las levaduras. El origen de los virus en el planeta tierra es mucho más discutido. Y una de las teorías reinantes hasta muy recientemente es que habían surgido posterior a la vida celular, dado que estos agentes biológicos son parásitos intracelulares obligados por tanto necesitan la maquinaria de un hospedador para lograr replicarse (7).

4.1.2. Origen vírico de la vida en la tierra

En el año 2003 el descubrimiento de los virus gigantes puso en duda la teoría clásica puesto que algunos de estos microorganismos contenían en su interior elementos para su propia replicación pese a seguir conservando sus condiciones como parásitos obligados. Existen sin embargo autores como Bernard Scola que buscan mantener en firme la teoría de un origen vírico en el planeta (7).

Los virus están clasificados dentro del grupo de los microorganismos sin embargo son considerados agentes biológicos y no seres vivos puesto que son dependientes de infectar las células de los seres vivos para poder llevar a cabo su replicación. Sin embargo, los virus son considerados como las entidades biológicas más exitosas por número ya que los podemos encontrar en la totalidad de los ambientes y ecosistemas alrededor del planeta tierra y sus concentraciones son extraordinariamente elevadas (8).

No se puede desconocer que los virus cumplen un papel ecológico fundamental en el control de las poblaciones microbianas que se encuentran en sus entornos. Sin embargo el papel que estos juegan en la naturaleza aún es limitado ya que las investigaciones en este campo se encuentran en las fases más iniciales de su estudio (2).

4.1.3. Las procariotas en el planeta

Se calcula que la biomasa total de las células bacterianas en el globo terráqueo es igual al de las plantas que lo habitan. En cuanto a la concentración en algunos tipos de ecosistemas se estima que existen cerca de unos 40 millones de bacterias presentes en cada gramo de tierra y aproximadamente un millón de estas células por cada mililitro de agua dulce (9).

Las arqueas presentan un número menor frente a las bacterias, con una presencia de entre 10 y 100 veces por debajo en la biomasa de los ecosistemas terrestres y marinos. No obstante, poseen una enorme importancia a nivel ecológico puesto que es capaz de colonizar ambientes extremos como altas temperaturas, condiciones adversas de presión y composición química del entorno donde habitan. De hecho, existen ambientes donde pueden encontrarse en concentraciones similares a la de las bacterias como lo son las grandes profundidades en el mar (9).

En conjunto estos dos dominios tienen una gran importancia a nivel ecológico. Un ejemplo de esto es que son los directamente responsables de toda la síntesis biológica de metano de la tierra. Existen otros microorganismos como hongos y protozoos, que aunque abundantes, se pueden aislar de ambientes naturales en concentraciones mucho más reducidas (2).

A pesar de sus innumerables beneficios no solo para el planeta sino también para el mantenimiento de las funciones biológicas humanas, estos microorganismos han sido históricamente vistos como patógenos, sin embargo la gran mayoría de estos en condiciones normales conviven en relación simbiótica con el cuerpo humano protegiéndolo de patógenos (10).

La microbiota humana se encuentra principalmente conformada por microorganismos de tipo bacteriano, eucariotas y virus. Y cuando estas comunidades que interactúan de manera directa con las células y sistemas de nuestro cuerpo se encuentran en desequilibrio se favorecen condiciones adversas conocidas disbiosis (10).

Actualmente se describe la importancia de la microbiota en el mantenimiento de las condiciones de salud y cada día se investiga más a fondo la composición y características de estos ecosistemas para entender mejor los efectos que pueden generar. El desequilibrio entre

estas comunidades conlleva a una disbiosis y está a su vez puede favorecer de manera directa o indirecta en el establecimiento de enfermedades de tipo metabólico como la obesidad, la diabetes y otras patologías como las asociadas al sistema inmune, enfermedades neuropsiquiátricas, enfermedades cardiovasculares entre otras (10).

Los microorganismos que logran instaurarse a lo largo del sistema digestivo tienen la capacidad de producir metabolitos que ingresan al torrente sanguíneo a través de la absorción y la circulación enterohepática; y favorecen condiciones positivas para el organismo. Estas condiciones incluyen la producción y síntesis de vitaminas, la modulación y entrenamiento en las respuestas del sistema inmune así como acciones mediadas en procesos antiinflamatorios y antioxidantes (10).

La publicación realizada por Germán Bou y sus colaboradores en la revista *Biochemical* muestran que la técnica más utilizada para la identificación y cuantificación de microorganismos que constituyen la microbiota humana es la realizada a través del aislamiento en cultivos por medio de la simulación de sus requerimientos nutricionales y del ambiente, sin embargo, esta técnica dadas las características propias de los microorganismos que conforman estos ecosistemas tan diversos no lograba presentar los mejores resultados ya que no funciona para la gran mayoría de los microorganismos que residen de forma permanente en estos hábitat (11).

Con la invención de nuevos métodos y aplicación de tecnologías novedosas se puede realizar la secuenciación masiva de estos microorganismos lo cual permite estudiar las cepas que no se habían podido analizar con la utilización de técnicas convencionales. La metagenómica es un campo emergente que permite obtener información más precisa de los microorganismos que se encuentran de manera transitoria o permanente en las diferentes posiciones anatómicas del cuerpo, a través del análisis de sus secuencias genéticas (11).

En el cuerpo el sitio donde se encuentra la mayor diversidad microbiana es el sistema digestivo y la cavidad bucal. Los filos bacterianos característicos de la microbiota humana son cuatro: Actinobacterias, Firmicutes, Bacteroidetes y Proteobacteria. Las actinobacterias son el principal filo bacteriano encontrado en el cabello humano, la piel, la cavidad nasal y el estómago; mientras que el filo que más abunda en lugares como el esófago, la cavidad bucal, el colon y el conducto vaginal son los firmicutes (12).

Los grupos bacterianos presentes en una persona pueden variar debido a condiciones como la localización geográfica, el estilo de vida, la exposición a medicamentos, las patologías propias de la persona entre otros. Un ejemplo de estas condiciones lo podemos encontrar en las personas que padecen de gastritis en estas se puede encontrar de manera recurrente proteobacterias como *Helicobacter pylori*, mientras que en un estómago con condiciones normales proliferan mayormente las actinobacterias (10).

5. Capítulo I

5.1. Microbiota humana

La microbiota humana está conformada por la asociación de diversos grupos de microorganismos que son capaces de colonizar y habitar de manera transitoria o permanente las zonas de nuestro cuerpo. En todo momento millones microorganismos como las bacterias, arqueas, virus, hongos y parásitos. Interactúan con nuestras células y favorecen en su mayoría relaciones de simbiosis benéficas tanto para sus ecosistemas como para el huésped que los alberga. De ellos, los más abundantes son las bacterias. Las cuales podemos encontrar en la superficie de la piel, mucosas, sistema respiratorio, digestivo y urogenital entre otros (13).

Estos microorganismos se adaptan a las condiciones particulares de cada medio. La humedad, temperatura y la presión parcial de oxígeno son algunas de ellas. Existen microorganismos que se adhieren extracelularmente a receptores específicos de las células de los tejidos por medio de adhesinas y logran acoplarse al ambiente del hospedador utilizando a su vez mecanismos de evasión que les permiten en muchas ocasiones pasar desapercibidos por las células del sistema inmune, y establecerse por largos periodos sin ser detectados o activar los mecanismos de defensa de su hospedador (13).

De acuerdo con la evidencia de últimos estudios, se puede estimar que aproximadamente la mitad de las células de nuestro cuerpo está constituida por microorganismos: $3,8 \times 10^{13}$ bacterias y 3×10^{13} células humanas, teniendo una relación aproximada de una bacteria por cada célula humana. Por esta razón, el ser humano no puede considerarse como una unidad independiente, más bien se configura en una relación dinámica e interactiva de células humanas y comunidades de microorganismos (14).

5.1.1. La microbiota presenta cambios constantes a lo largo de la vida

Las publicaciones referentes a la conformación de la microbiota y sus incidencias en condiciones de salud y enfermedad han crecido de manera exponencial en los últimos años, en sus comienzos las publicaciones y estudios realizados sobre la microbiota eran pocas. En la actualidad estos trabajos de carácter científico han pasado de tener unas cuantas investigaciones en periodos largos de tiempo, a contar con cientos de publicaciones cada año (14).

Se sabe que la variedad de microorganismos en nuestro organismo es enorme, y que la composición de la microbiota en cada persona es particularmente única. Esta diversidad encontrada en cada individuo está influenciada por múltiples factores que juegan un papel importante en el mantenimiento y evolución de estos ecosistemas a lo largo de la vida.

5.1.2. Incidencia del parto y la lactancia en el establecimiento de la microbiota

Durante años se ha aceptado como un dogma que los bebés nacen estériles y adquieren sus microorganismos momentos posterior al nacimiento, Sin embargo, la utilización de técnicas moleculares en el estudio de la microbiota sugiere que esta podría ser una idea errónea ya que se han podido aislar comunidades bacterianas en ecosistemas en los que se creía no existían microorganismos establecidos tales como la placenta, el líquido amniótico, cordón umbilical y el meconio (14).

Estos hallazgos en embarazos sanos sin signos de infección o inflamación., aunque controvertidos, dan un giro radical a nuestra idea de cómo adquirimos nuestros primeros microorganismos: ya que quizás no nacemos tan libres de microorganismos como se pensaba. Sino, que ya desde que nos encontramos en el útero materno contamos con microorganismos que serán heredados por nuestra madre (15).

La composición de la microbiota cambia con la edad y tiene la capacidad de influenciar nuestro genoma desde el mismo momento de la gestación. Un ejemplo de esto, lo encontramos en la diversidad de estos ecosistemas presentes en los bebés prematuros ya que la estructura de su microbiota suele ser diferente en comparación a la microbiota que se puede aislar de los bebés que nacen al término normal del embarazo (14).

Los mecanismos por los cuales diferentes tipos de microorganismos en su mayoría bacterias colonizan el intestino del neonato. Aún es debatida. Se piensa sin embargo que este es un proceso multifactorial, donde el ingreso y distribución microorganismos en cada uno de los ecosistemas está determinado por el tipo de parto y la lactancia, los cuales condicionan la presencia de una microbiota sana o alterada de la cual se derivan diferentes enfermedades (15).

Mientras que algunas especies son saprofitas y se integran a la superficie de la piel humana por medio del ambiente con el que interactuamos. La colonización de la piel inicia instantes después al parto. Cuando el recién nacido abandona el saco gestacional es expuesto a las condiciones del medio que lo rodea en este caso ya sea un nacimiento de manera natural a través del canal vaginal o por cesárea, el recién nacido recibe su primera carga de microorganismos procedentes de la madre (16).

Desde el mismo momento en que él bebe nace, los microorganismos que están presentes en el cuerpo de la madre y en el ambiente, empiezan una carrera incesante por la colonización del neonato. Los primeros minutos posteriores al parto van a definir la composición de la microbiota en los primeros meses de vida, esta va variando, dependiendo de las condiciones propias a las que se vea expuesto el bebé. Debido a que esta microbiota es muy variante e inestable en comparación a la de las personas adultas (16).

La forma de parto puede incidir en la colonización primaria por parte de determinados grupos de microorganismos. En los bebés que nacen por cesárea la composición de su microbiota es muy similar a la de los microorganismos residentes en la piel de la madre. Mientras que en los bebés dan a luz de forma natural. Es decir, su nacimiento es por vía vertical a través del paso por la zona vaginal. La microbiota de estos individuos es muy similar a la de los microorganismos que habitan habitualmente el sistema genitourinario de la madre, en esta situación dominan las bacterias del género *Lactobacillus* (15).

5.1.3. Tipo de parto y alimentación infantil

Los neonatos al nacer a través del canal del parto establecen relaciones con microorganismos benéficos que les aumenta la posibilidad de gozar de una buena salud en el futuro. Sin embargo, para los bebés que nacen por cesárea no todo es malo. Los lactantes nacidos por cesárea generan un estímulo mayor al sistema inmune en sus primeros meses de vida, esta acción favorece la activación temprana de células de vitales para la defensa de los bebés cuentan con una proporción mayor de linfocitos B que aquellos, lo que es significa una inmunidad más activa desde el período neonatal esto ayudará al neonato a responder más rápidamente al ataque de patógenos agresores (17).

5.1.4. Nacer por cesárea aumenta las probabilidades de ser obeso

Un estudio publicado por la revista “*JAMA Pediatrics*” donde se realizó seguimiento a más de 22.000 personas durante 16 años. Concluyó que el parto por cesárea puede convertir a los bebés en niños obesos. Estos estudios afirman que se ha encontrado una relación de causalidad entre obesidad y parto por cesárea. Los bebés nacidos con la ayuda de esta intervención quirúrgica tienen un 15% más de riesgo de desarrollar obesidad que los nacidos por vía vaginal. En el caso de los hermanos sucesivos este porcentaje se eleva al 64 por ciento (18).

Los factores que se tuvieron en cuenta para este estudio comprendieron la masa corporal de las personas que participaron en la investigación. En el caso de los nacimientos mediante cesárea, también se tuvo en cuenta si las madres tenían o no cesáreas previas. Este no es el primer estudio que indica una relación causal entre la forma de nacimiento y la obesidad posterior del individuo. Ya que existen investigaciones previas que apuntan hacia la misma dirección.

5.1.5. Aumento de la morbilidad respiratoria en nacidos por cesárea electiva

Un estudio realizado por el departamento de obstetricia y departamento neonatal del hospital universitario en Dinamarca. A bebés nacidos entre el 1° de enero de 1998 y el 31 de diciembre de 2006 (34.458 embarazos). Encontró un mayor riesgo de morbilidad respiratoria asociado a bebés nacidos por cesárea electiva. El aumento de los riesgos de morbilidad respiratoria grave en comparación con los recién nacidos por vía vaginal mostró un mayor riesgo de morbilidad respiratoria general y grave con la disminución de la edad gestacional (19).

5.1.6. La lactancia materna puede mejorar la microbiota del bebé

El proceso más importante para un neonato en sus primeros meses de vida es La lactancia materna. Esta permite la colonización temprana de microorganismos como las Bifidobacterias y Lactobacilos. Estas parecen promover la multiplicación de *enterococos* y *enterobacterias* necesarias para el correcto establecimiento de la microbiota en el neonato. Estudios asocian la presencia de determinados grupos de microorganismos con la disminución de alergias y enfermedades de tipo inmune. Los microorganismos que habitan el cuerpo estimulan el sistema inmune y favorecen procesos como la modulación de respuestas, reduciendo la aparición de determinadas enfermedades en la infancia y a lo largo de la vida adulta (15), (20).

La leche materna contribuye también en el desarrollo de las defensas naturales y la maduración intestinal: compuestos como la lisozima, el aporte de anticuerpos situados en la superficie de la mucosa intestinal tipo IgA, la caseína kappa (cuyos productos de degradación llegan a competir directamente con los patógenos en los receptores de células epiteliales intestinales de niños amamantados), la lactoferrina, cuyo producto de degradación lactoferricina es un potente péptido antimicrobiano natural de acción bacteriostática y bactericida. La leche materna además contiene una carga importante de bacterias, al igual que fructanos prebióticos que favorecen el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos (17).

Los neonatos que no tienen la posibilidad de obtener sus nutrientes a través de la lactancia materna y que realizan este proceso a través del biberón con leche suplementaria albergan comunidades bacterianas más diversas no obstante, esta diversidad de microorganismos no favorece del mismo modo la modulación y actividad inmune que si realizan las comunidades microbianas constituidas en los bebés que sí cuentan la oportunidad de lactar desde el seno de su madre (21).

Se ha demostrado que las bacterias que se aíslan de la leche de la madre y de las heces provenientes del bebé son semejantes. Cerca del 30% de las bacterias intestinales que habitan en el bebé provienen de la leche materna y otro 10% son aportados de la microbiota constituida en la piel de la madre (22).

5.1.7. La microbiota de la leche humana está determinado por el peso de la madre y el modo del parto

La microbiota de la leche humana es variante durante el periodo de la lactancia. Un análisis realizado a muestras de calostro a gestantes sanas arrojó que las bacterias Gram positivas del género *Weissella*, *Leuconostoc*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, y *Lactococcus* fueron el grupo predominantes, mientras que en análisis realizados a la leche humana obtenida entre

el primero y sexto mes posterior al parto los microorganismos encontrados fueron bacterias como la *Leptotrichia buccalis* y Gram negativas del género *Veillonella*, y *Prevotella* (22).

La leche de las madres con sobrepeso tiende a mantener una comunidad bacteriana menos diversa en comparación con la leche de madres de peso normal. Las madres que se sometieron a un parto por cesárea contienen una comunidad bacteriana diferente frente a las muestras obtenidas en mamás que dieron a luz por parto vaginal. La variabilidad en este tipo de microorganismos no depende del procedimiento quirúrgico en sí mismo, sino más bien está condicionado por la ausencia de estrés fisiológico y de señales hormonales lo que logran influir en el proceso de transmisión microbiana al seno de la madre (22).

6. Capítulo II

6.1. Microbiota de la leche humana

Hace algunas décadas se consideraba que la leche materna presente en todos los mamíferos era un fluido estéril, a excepción de la leche que procedía de una madre con una glándula infectada. Sin embargo, gracias al estudio de este fluido se ha revelado que tanto el calostro como la leche humana son una fuente rica de células y de microorganismos que colonizan y dominan el intestino del lactante (23).

La leche humana representa un suministro constante de bacterias comensales, mutualistas y/o potencialmente probióticas para el intestino del neonato. La secuenciación de genomas propios de la leche materna ha mostrado el predominio de estafilococos, estreptococos, bacterias del ácido láctico y las bifidobacterias en este fluido biológico, y su papel cuando logran establecerse en el intestino del lactante, es contribuir a la maduración del sistema inmunológico y protegerlo contra infecciones (21).

Estudios sugieren que algunas bacterias presentes en el sistema digestivo de la madre podrían migrar a la glándula mamaria durante las últimas semanas del embarazo y estar presentes en todo el periodo de lactancia a través de un mecanismo mediado por los monocitos intestinales. Así pues, la calidad en la microbiota del intestino de la madre podría representar un efecto directo sobre la salud del bebé. La pérdida del equilibrio en la microbiota mamaria puede configurar una disbiosis mamaria y conducir a la mastitis, una condición que representa la principal causa para el destete no deseado (21).

7. Capítulo III

7.1. Microbiota de la placenta

La placenta es un órgano ubicado de manera transitoria en el útero de las mujeres gestantes el cual permite el intercambio de fluidos, nutrientes y otras sustancias vitales entre la madre y el feto. Al igual que sucede con la microbiota de la leche materna, la composición de la microbiota placentaria es un tema actual que aún es tema de debate. Este órgano siempre se ha considerado estéril. Pero gracias a la aplicación de nuevas técnicas como la secuenciación masiva de genomas aislados del interior del cuerpo humano se ha permitido revelar. Que este órgano puede ser albergado por microorganismos que establecen una propia, sin necesidad de que existan infecciones intrauterinas preexistentes (24).

En los últimos años los muestreos realizados en pacientes saludables que no presentaban signos de infección o inflamación. Han permitido relacionar la existencia de microbiotas propiamente establecidas en el líquido amniótico, en el cordón umbilical y en la placenta. Estos ecosistemas se caracterizan por ser poco abundante pero metabólicamente activos. La conformación de sus comunidades microbianas es muy similar en composición a la presentada en el tracto gastrointestinal, y tiene similitudes marcadas con la microbiota de la cavidad oral, estando constituida por *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Tenericutes* y *Fusobacterium*, uno de los microorganismos particularmente frecuente en estas microbiotas son los pertenecientes a los estreptococos, *estafilococos* y *propionibacterias*. El ingreso de estas bacterias aún es tema de estudio pero se cree que las rutas por las cuales pueden migrar al órgano placentario y llegar a la cavidad amniótica son a través de la migración de la sangre, el peritoneo, la vagina o tras procedimientos invasivos, sin embargo la vía más probable es la hematogena, puesto que existe un aislamiento habitual de bacterias comensales de este tipo en la sangre de cordón umbilical en mujeres y niños sanos (13).

La similitud de la microbiota placentaria con la establecida en la cavidad oral favorece aún más la teoría de la migración por vía hematogena. También pone de manifiesto la importancia en realizar una investigación más precisa frente a la relación que existe entre estos dos ecosistemas puesto que esto explicaría en gran medida la asociación que existe entre las alteraciones de la cavidad oral (enfermedad periodontal o gingivitis), y la infección intraamniótica denominada también Corioamnionitis (infección del líquido amniótico y las membranas que lo contienen) con los partos prematuros (13).

Bacterias de la microbiota oral y/o gastrointestinal de la madre podrían migrar desde el intestino a lugares lejanos del cuerpo ayudados por las células dendríticas, estas tienen la capacidad de penetrar el epitelio del lumen intestinal y recoger bacterias directamente de este lugar.

Se ha descrito a las comunidades que conforman la microbiota del meconio como un claro reflejo de la colonización intestinal que se establece mucho antes del nacimiento. En los bebés sanos, las bacterias presentes en el meconio pertenecen principalmente al filo *Firmicutes* (13).

8. Capítulo IV

8.1. Microbiota de la piel

Los sistemas de nuestro cuerpo tienden a relacionarse directamente con el ambiente que lo rodea, todo esto gracias a la utilización de tejidos especializados, los cuales tienen la tarea de mantener las condiciones mínimas para el desarrollo de la vida. El sistema tegumentario se encuentra constituido por las estructuras de la piel y sus anexos los cuales tienen funciones básicas de carácter vital entre las cuales podemos denotar el recubrimiento y protección de las condiciones del ambiente externo, el mantenimiento y balance hidroelectrolítico, la termorregulación, la síntesis y el metabolismo de biocompuestos y la vigilancia seguimiento y modulación de respuestas inmunológicas frente a agentes externos (25).

El sistema tegumentario es uno de los sistemas de más fácil acceso y cuenta con la mayor extensión de los órganos que conforman el cuerpo humano, al tegumento se le atribuye una importancia que sobrepasa el ámbito científico, La piel como la gran parte de sistemas de nuestro cuerpo se encuentra poblada por un gran número de géneros y especies de cientos de microorganismos vivos (bacterias, hongos, virus, parásitos y arqueas), que conforman la firma olfativa de nuestra piel., estos se encuentran organizados y distribuidos de forma muy concreta y constituyen la microbiota cutánea (25).

En la superficie de la piel cohabita una amplia diversidad de microorganismos entre los cuales podemos encontrar bacterias, hongos, virus y parásitos, y estos a su vez en condiciones normales, conforman ecosistemas relativamente estables y que se encuentran en permanente interacción con el huésped. Cuando se presentan condiciones de desequilibrio este ambiente se trastorna y se generan consecuencias desfavorables que predisponen la aparición de enfermedades (26).

En condiciones normales la microbiota de la piel se caracteriza por tener relaciones simbióticas (interacción estable entre dos o más microorganismos de distintas especies), sin embargo los microorganismos presentes en la piel mantienen una lucha constante por obtener los recursos disponibles y necesarios para su supervivencia (26).

Cuando estas interacciones entran en desequilibrio mediados por cambios en cualquiera de las dos partes, uno de los microorganismos que normalmente habita de manera simbiótica puede transformarse en un agente patógeno. Por ejemplo, *Staphylococcus epidermidis* es un comensal común de la superficie de la piel, pero también es una de las causas más frecuente de infección adquirida en los servicios hospitalarios y de contaminación de dispositivos médicos, como catéteres y válvulas cardíacas (26).

La microbiota de la piel humana es toda una colección de distintos grupos de bacterias, hongos, virus, y ácaros que normalmente habitan allí de una forma desapercibida. La piel es un ambiente inhóspito que presenta como cualidad particular regiones extensas desecadas, con un pH ácido, y mantiene un recambio continuo de sus células superficiales al igual que producción enzimas como las proteasas, lisozimas y péptidos antimicrobianos (27).

A pesar de que la piel posee toda una serie de mecanismos para protegerse de agentes invasores, existen microorganismos que pueden sobrevivir y adaptarse a estas condiciones y extenderse por la totalidad del sistema tegumentario. El ser humano y estos seres microscópicos han desarrollado condiciones de eubiosis que les permiten generar relaciones estables que son benéficas tanto para el ser humano como para la microbiota que logra establecerse.

8.1.1. Microbiota bacteriana de la piel

Generalmente se puede dividir en dos grupos, microbiota residente y microbiota transitoria

8.1.2. Microbiota residente de la piel

La microbiota bacteriana que se denomina como residente es la podemos aislar casi que de manera permanente en determinados lugares de nuestro cuerpo está a su vez coloniza la piel y se constituye de manera natural en la totalidad de la superficie del sistema tegumentario. Y no presenta cambios sustanciales en su composición número o diversidad biológica. Entre estos tenemos dos grandes grupos el primero lo constituyen las bacterias corineiformes y los del género estafilococos, y un segundo grupo que suele ser menor conformado por micrococos y *Acinetobacter spp* (28).

Las bacterias denominadas como residente a menudo se consideran comensales y mutualistas, lo que supone que no representan un riesgo potencial para la salud y en la mayoría de casos representan un beneficio para el huésped. Sin embargo, algunas de estas bacterias pueden desencadenar un riesgo potencial para la salud puesto que cuentan con características intrínsecas que las convierten en agentes potencialmente patógenos, estas principalmente comprenden las del grupo Acinetobacter, como *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* Y *Pseudomonas spp.* (26).

8.1.3. Microbiota transitoria de la piel

Las bacterias transitorias no suelen permanecer en las superficies de la piel sin embargo, pueden instaurarse durante periodos prolongados ya sea por horas o por días. Cuando se mantienen hábitos saludables, una higiene adecuada, una función de la barrera cutánea preservada y una respuesta inmunitaria eficaz estas bacterias no tienen el potencial de ser causar daños.

La microbiota que se encuentra establecida de forma transitoria en la piel está conformada mayoritariamente por bacterias Gram positivas, como *Staphylococcus aureus*, *estreptococos* del grupo A y cocos del género *Neisseria*. Todas estas relaciones favorecen una perfecta

relación de mutualismo huésped-bacteria. Otras especies que han logrado ser aisladas con una menor frecuencia en la superficie de la piel son *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus simulans* y *Staphylococcus xylosum* (26).

8.1.4. Microbiota parasitaria de la piel

Aunque se considera con baja frecuencia a estos microorganismos como agentes relevantes en la colonización de las superficies de las zonas de la piel y sus anexos, algunos parásitos tienen la facilidad de adaptarse muy bien a las condiciones que les brinda el sistema tegumentario (29).

Los ácaros son ectoparásitos que habitan las capas más externas de la piel. El *Demodex folliculorum* es un ácaro constantemente asociado a las patologías oculares, también denominado como “ácaro del folículo”. Recibe su nombre por habitar en el interior de la zona folicular y ser aislado frecuentemente de las zonas adyacentes al folículo piloso de su huésped. Este parásito se alimenta de las células epiteliales muertas que recubren la unidad pilosebácea, e incluso puede ser depredador natural de otros microorganismos que habitan su mismo entorno, como lo son las bacterias del género *Propionibacterium acnes* (29).

El *Demodex brevis* perteneciente a la familia Demodicidae predomina en las glándulas sebáceas. Su localización más frecuente está delimitada en la zona del rostro, particularmente la nariz, la frente, las comisuras de los párpados, el folículo piloso, las mejillas y la barbilla., el *D. brevis* y el *D. folliculorum* y se les ha descrito en enfermedades como la demodicidosis y la rosácea, ya que cuentan con la capacidad para inducir la hiperqueratinización folicular que favorece la aparición de respuestas inflamatorias exacerbadas. Otro ejemplo de esto lo encontramos la aparición de la hipersensibilidad retardada (26).

8.1.5. Microbiota fúngica

Los hongos se constituyen como el segundo grupo con mayor importancia en la microbiota de la piel. En esta podemos encontrar un variado número de especies, algunos de los conocidos pertenecen a los géneros *Cándida*, *Malassezia*, *Trichosporon* y *Rhodotorula*. *Cándida albicans* y *Candida glabrata* estos géneros son considerados microbiota cutánea comensal no solo de la piel sino también de otros lugares del cuerpo como lo son el tubo digestivo y el aparato urogenital, se estima que más del 70 % de la población mundial es portadora de *C. albicans* en la cavidad oral. Y una de las particularidades de este hongo es que suele establecerse como microorganismo oportunista en la piel, esta levadura cuando tiene las condiciones apropiadas para desarrollarse como un agente patógeno pasa rápidamente a su forma de micelio que le da el potencial de invadir los tejidos de su hospedador y desencadenar condiciones serias para la salud (30).

Las especies fúngicas aisladas con mayor frecuencia en la piel de huéspedes inmunológicamente competentes son *Malassezia globosa*, *Malassezia sympodialis* y *Malassezia restricta*. Otras especies, como *Malassezia ovale*, *Malassezia furfur* y *Malassezia orbicularis*, suelen aislarse con una frecuencia mucho menor. El aislamiento de este tipo de microorganismos está limitado a algunas zonas anatómicas en específico (27).

8.1.6. Variabilidad topográfica de la microbiota cutánea

Los diversidad microbiológica de la piel tiende a ser muy variante entre segmentos corporales y estructuras anatómicas; no obstante, variables comunes tales como la edad, el sexo, las condiciones culturales que rodean a un determinado grupo. Mantienen la composición microbiológica de estos ecosistemas siendo muy similar entre estos individuos. Las condiciones químicas, físicas y fisiológicas permiten la colonización de grupos de microorganismos con las mismas características (27).

El *Cutibacterium acnes* antes denominado “*Propionibacterium acnes*”, al igual que el *Staphylococcus epidermidis* y Algunas bacterias del género *Corynebacterium* son los microorganismos aislados con mayor frecuencia del tejido cutáneo de individuos sanos e inmunológicamente competentes este conjunto de bacterias es relativamente estable en la superficie cutánea a través del tiempo (27).

8.1.7. Patologías asociadas a la microbiota cutánea

En la superficie de la piel habita una gran variedad de bacterias, hongos, virus y parásitos que, en condiciones normales, constituyen un complejo y diverso ecosistema llamado microbiota cutánea. Este ecosistema mantiene una interacción permanente con el huésped y participa activamente en la función protectora de la piel, como barrera física e inmunológica (26). Su desequilibrio genera consecuencias negativas que predisponen y causan la aparición de diferentes patologías dermatológicas. Enfermedades tales como las candidiasis, el acné, la psoriasis o la dermatitis atópica. Hacen necesario comprender la implicancia de los ecosistemas que conforman la microbiota cutánea en los mecanismos que originan algunas patologías de la piel (31).

La candidiasis cutánea es una micosis primaria relativamente común, ocasionada por levaduras del género *Cándida*. Uno de los factores que posibilitan a la *Cándida albicans* aumentar su proporción relativa y establecerse como microbiota cutánea, son los que comprenden la inmunidad del huésped. Estadios fisiológicos como la leucopenia y los tratamientos con esteroides, o que interfieren con la función de los linfocitos T como por ejemplo el ser un portador de VIH y no estar adherido al tratamiento, presentar una condición aún más desfavorable como presentar estadio avanzado de la enfermedad como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida SIDA. O condiciones metabólicas adversas como la diabetes mellitus, favorecen la colonización de estos microorganismos oportunistas, una de las hipótesis que se tienen en cuanto a su éxito de la colonización de tejidos como la piel y las

mucosas es el aumento en la producción de manoproteínas de superficie que son favorecidas por la presencia de altas concentraciones de glucosa (32).

La diversidad que se presenta en la microbiota de los orificios nasales de pacientes que se encuentran hospitalizados, difiere considerablemente de la que presentan los individuos sanos la composición de estos microorganismos está determinada por un aumento en la colonización de *Staphylococcus aureus*. Cuando un individuo es colonizado mayoritariamente por estafilococos, se genera una disbiosis representada por la dominancia del *Staphylococcus aureus*. La cual desplaza a casi la totalidad de microorganismos reduciendo la población normal de actinobacterias que colonizan de manera natural esa zona (32).

La colonización de las fosas nasales representa un factor de riesgo importante para desarrollar infecciones futuras por *Staphylococcus aureus*. Existe, además, una interacción poco conocida por una interferencia bacteriana entre *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*: mediado por una proteasa de serina la cual es secretada por el subconjunto de *Staphylococcus epidermidis* inhibiendo así, la formación de biopelículas que destruye de igual manera las biopelículas preexistentes (33).

9. Capítulo V

9.1. Microbiota de la glándula mamaria

La microbiota que se establece en la glándula mamaria es particularmente única, y existen múltiples factores que conducen a su conformación. Y estos a su vez generarán factores protectores para toda la vida. La administración de derivados de la leche prebiótica por vía oral, abre la puerta a la comprensión de una nueva forma en que la microbiota infantil nos coloniza más eficientemente (34).

A la microbiota de la leche materna se le atribuye un papel importante en la protección frente algunas enfermedades de tipo infeccioso, esto gracias a la presencia de múltiples componentes. Entre los cuales podemos encontrar las inmunoglobulinas, ácidos grasos, minerales, vitaminas, probióticos y prebióticos como los galactooligosacáridos, que inducen en el desarrollo y la actividad metabólica de las bacterias benéficas, favoreciendo efectos inmunológicos directos (15).

Estos oligosacáridos actúan sobre las mucosas asociadas al tejido linfoide para inducir en la maduración de los linfocitos. El proceso de lactancia no solo tiene beneficios para los bebés. Las madres que llevan a cabo el proceso de lactancia en un periodo mínimo de seis meses, tienden a generar un efecto protector contra la obesidad, la diabetes, la osteoporosis, el cáncer de seno entre otros (35).

9.1.1. Incidencia de la microbiota mamaria en la composición de la leche materna

Estudios acerca de la conformación le microbiota en la leche materna de mujeres sanas han identificado diferentes géneros, como *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Lactococcus*

spp., *Leuconostoc spp.*, *Enterococcus spp.*, *Weisella spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* Y *Bifidobacterium spp.* Los factores que influyen en la colonización por parte de determinados microorganismos a la leche materna, pueden ser extrínsecos, factores como el ambiente bacteriano que habita a nuestro alrededor, los hábitos alimentarios, condiciones de higiene y tratamientos farmacológicos. Los factores intrínsecos incluyen la genética del individuo. Receptores de mucosa bacteriana, pH intestinal y la capacidad en la respuesta inmunitaria (23).

10. Capítulo VI

10.1. Microbiota de la cavidad oral

La microbiota de la cavidad oral varía enormemente en los diferentes individuos, esta suele ser habitualmente comensal y mantiene un equilibrio armónico con el hombre. Las bacterias que predominan son las anaerobias, los principales phyla aislados a esta cavidad oral son: *Bacteroidetes*, *Actinobacterias*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, y *Fusobacterium* (36).

En los ecosistemas de la zona oral existen microorganismos que pueden comportarse como patógenos. La mucosa de la boca es a menudo estéril, pero desde el mismo momento del nacimiento las comunidades están presentes en el conducto vaginal. Pueden migrar en un tiempo de entre 4 y 12 horas después del nacimiento. Uno de los organismos más abundantes en la microbiota residente en la cavidad bucal es el *Streptococcus viridans* (37).

En los primeros meses de vida se incorporan estafilococos aerobios, diplococos gramnegativos, *difteroides* y ocasionalmente *lactobacillus*. En los adultos se puede encontrar en amígdalas y encías una enfermedad producida por la acción de una bacteria llamada *Actinomyces israelii*, causante de la actinomicosis (38). La microbiota tiene un papel fundamental en el estímulo, la preparación y la modulación del sistema inmune del huésped. Cuando este funciona de manera óptima, la relación que existe entre la microbiota y el sistema inmune, permite la activación y mantenimiento de respuestas protectoras frente a patógenos y las vías de regulación en la tolerancia de algunos antígenos (38).

Una de las características principales de las bacterias es su facilidad de adaptación evolutiva a distintos ambientes y condiciones fisicoquímicas. La mayor distribución al interior de la cavidad oral está conformada por los géneros; *Actinomyces*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Lactobacterium*, *Eikenella*, *Peptostreptococcus*, *Capnocytophaga*, *Leptotrichia*,

Fusobacterium, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Eubacterias*, *Staphylococcus*, *Propionibacterium* y *Treponema*, Los microorganismos más frecuentes son: *Prevotella*, *Selenomonas* y *Streptococcus*. Estas bacterias han sido relacionadas con la aparición de enfermedades tales como la caries y la periodontitis (39).

Existen bacterias anaerobias como las *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotellas*, *Bacteroides forsythus*, *Eikenella*, y *Capnocytophaga*; las cuales son microorganismos patógenos asociadas fuertemente a los diferentes tipos de periodontitis. Sin embargo, existen otros microorganismos que son asociados con menor frecuencia, pero también pueden estar implicados en la aparición de enfermedad periodontal (39).

11. Capítulo VII

11.1. Microbiota de las fosas nasales y la orofaringe

Las vías respiratorias superiores son las primeras estructuras que conforman las vías respiratorias superiores y pueden albergar diferentes grupos de microorganismos tanto en la zona de la nariz como de la orofaringe. Estos lugares son a su vez una vía de entrada para la colonización de patógenos, la microbiota de ambos lugares en especial la de las fosas nasales, está relativamente poco explorada (40).

La conformación de la microbiota bacteriana de la orofaringe es mucho más rica que la que presenta la fosa nasal, esto en parte a las características propias de distribución y del área que la comprende la microbiota orofaringe. Los *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacterias* son las familias más destacadas en la microbiota de la orofaringe. Mientras que en la fosa nasal. La mayoría de las bacterias detectadas están conformadas por las *Actinobacterias* y *Firmicutes* (41).

Estudios enfocados al análisis de la microbiota de otros sitios del cuerpo en comparación con las comunidades que habitan y conforman los ecosistemas de la fosa nasal y la orofaringe muestran patrones de distribución a nivel de filo distintos, estas características favorecen la colonización específica sitios anatómicos discretos. La presencia de las Actinobacterias y los Firmicutes en la superficie de la fosa nasal, es mucho se asemeja a la distribución de este tipo de microorganismos la de la piel de individuos sanos, aunque las Proteobacterias son mucho menos frecuentes que en las otras zonas de la piel (41).

Las familias aisladas de la orofaringe comparten una relación más estrecha de similitud con los organismos que componen la saliva, manejando una carga mayor en el número de Proteobacterias que en zonas como el esófago distal o la boca. La nariz y la garganta, aunque

se encuentran conectadas, contienen nichos distintos. La variedad entre estos ecosistemas que no cuentan con una microbiota ampliamente establecida favorecen la colonización de bacterias y otros microorganismos patógenos (42).

11.1.1. Microbiota de las vías respiratorias superiores como fuente de los microbiota pulmonar y gástrica

La inmigración de la composición microbiana presente en la cavidad oral parece ser la fuente significativa del microbioma pulmonar durante la salud, a diferencia del estómago, los pulmones realizan procesos de eliminación selectiva de la bacteria *Prevotella* introducida al sistema respiratorio inferior por medio de las vías respiratorias superiores (43).

Las comunidades bacterianas presentes en el pulmón de un individuo sano se superponen a los microorganismos que habitan las cavidades de la boca. Estos ecosistemas están conformados por un número más diverso de bacterias y en cuanto al número sus conformación está determinada por un grupo relativamente menor en la cantidad de bacterias, que el mismo presentado en las comunidades aisladas de la cavidad oral. Las filas bacterianas más comunes en el pulmón están conformadas por: *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Proteobacterias* (44).

La microbiota nasal, es básicamente distinta a los microorganismos que se encuentran presentes en la zona oral, y no parece contribuir de manera significativa al establecimiento de las comunidades microbianas alojadas en el pulmón de los individuos sanos (44).

La estructura microbiológica presente las vías respiratorias y el sistema digestivo, cuenta con una mayor riqueza de especies microbianas en adultos con organismos sanos. Los géneros más representativos obtenidos de muestras de fluido broncoalveolar en estos individuos incluyen *Prevotella*, *la Veillonella* y *el Streptococcus*. Géneros que también suelen detectarse

en muestras orales recogidas en el mismo lapso, pero su número de microorganismos de las tomados de las vías respiratorias difiere de las muestras orales puesto que esta es mucho mayor a la presentada en los pulmones y en los compartimientos de la cavidad nasal, la mayor similitud referente a la composición de la microbiota se da en los microorganismos que se encuentra en el conducto oral y gástrica. Y las bacterias residentes en los pulmones de pacientes sanos comparten una pertenencia significativa con la boca, pero no con la nariz (45).

La totalidad del sistema respiratorio debe considerarse como un único ecosistema el cual se extiende desde las fosas nasales y la cavidad oral hasta los alvéolos, todo este sistema incluye gradientes y nichos que favorecen la dispersión, el acople, el control, la supervivencia y proliferación de estos ecosistemas. Por ello, se puede decir que la composición de la microbiota pulmonar está determinada por tres factores: la inmigración de las comunidades microbianas, la eliminación de determinados grupos de microorganismos y las tasas de crecimiento relativas de sus miembros (44).

11.1.2. Desorden de la microbiota en individuos fumadores

El tabaquismo activo y la exposición pasiva de manera habitual a los componentes del humo de cigarrillo están asociados con el establecimiento de determinadas especies de bacterias potencialmente patógenas para el ser humano. La presencia de El humo del cigarrillo puede promover la colonización microbiana patógena al aumentar la unión bacteriana a las células epiteliales orales, aumentando considerablemente el riesgo de contraer infección aguda de las vías respiratorias tanto en adultos como en niños (46).

La práctica de fumar interfiere con la supervivencia de la microbiota benéfica específica de la cavidad oral y nasal. La mucosa que reviste la mucosa oral se ve comprometida al no poder realizar la correcta depuración mucociliar nasal efectiva. Esto limita las respuestas inmunológicas del huésped contra el establecimiento de patógenos. Favoreciendo el

crecimiento de bacterias Gram negativas como *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella spp* (47).

Ser un consumidor habitual de tabaco conlleva al desgaste de la microbiota comensal presente en la vía respiratoria y propicia las condiciones para el ingreso de posibles patógenos. Los microorganismos presentes en la nasofaringe de los pacientes que no son fumadores albergan un grupo mayor con capacidad de interferencia hacia comunidades invasoras y menos linajes causantes de enfermedades, frente a los que si son fumadores (42).

Los microorganismos aislados habitualmente en cultivos de hisopados nasofaríngeos de fumadores son: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. El fumar cigarrillos favorece también la presencia de bacterias implicadas en la patogénesis de la periodontitis. Entre estos microorganismos sobresalen las especies *Parvimonas*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Prophyromonas* y *Campylobacter* (46).

La composición de los cigarrillo ayuda a que estos albergan un amplia gama de patógenos, bacterias como las *Acinetobacter*, *Bacillus*, *Burkholderia*, *Clostridium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, y *Serratia* pueden ser una fuente directa de exposición a organismos causantes de enfermedades. La capacidad de la flora autóctona de las vías respiratorias superiores para interferir en la colonización de patógenos también juega un papel importante en la homeostasis de la comunidad microbiana y en la salud de las vías respiratorias (47).

Aunque aún no se han determinado las consecuencias directas representadas en la composición de los ecosistemas microbianos en las vías respiratorias. Si se ha logrado describir los efectos que tiene fumar sobre determinados grupos de bacterias que habitan en el tracto respiratorio (47).

Los fumadores poseen una microbiota de las vías respiratorias significativamente más diversa que la encontrada en las personas que no son fumadoras. La distribución de los géneros que normalmente habitan el sistema respiratorio y la boca se ven alterados sistemáticamente al fumar tanto en la orofaringe como en la nasofaringe, la disbiosis de estos ambientes favorece la presencia de los linajes anaeróbicos asociados con la enfermedad periodontal (42).

12. Capítulo VIII

12.1. Microbiota del pulmón

La investigación de la microbiota pulmonar es un campo relativamente nuevo. Anteriormente se pensaba que la superficie de los pulmones era un ambiente totalmente estéril, sin embargo, investigaciones recientemente han identificado comunidades microbianas habitando en los pulmones de individuos sanos. La conformación de la microbiota presente en las vías respiratorias superiores e inferiores y no solo la microbiota pulmonar, permite una caracterización más amplia de la microbiota característica del sistema respiratorio. Aporta a su vez importantes conocimientos frente a la incidencia de determinados microorganismos que favorecen el desarrollo de patologías a las cuales no se les había realizado una asociación directa con la composición de la microbiota (48).

La caracterización del microbioma pulmonar y del tracto gastrointestinal tiene una profunda influencia en el desarrollo y mantenimiento de la inmunidad y la inflamación pulmonares. Patologías como la fibrosis quística, la enfermedad respiratoria del recién nacido, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma y condiciones como la hipersensibilidad bronquial. Aumentan la necesidad de realizar estudios más a fondo de las interacciones tanto respiratorias como gastrointestinales permitan comprender mejor la patogénesis de las enfermedades de tipo pulmonar(40).

Conformación de la microbiota gastrointestinal puesto que esta tiene la capacidad de incidir de manera directa no solo en las patologías asociadas con el sistema digestivo, la relevancia que tienen las condiciones de eubiosis entre los microorganismos que nos colonizan de manera transitoria o permanente tienen una incidencia directa en la mayor parte de los sistemas de nuestro cuerpo (49).

12.1.1. Diversidad microbiana en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

La aplicación de herramientas como la metagenómica han demostrado que los pulmones no son estériles, sin embargo la investigación en este campo es aún limitada y hoy en día se conoce poco sobre el microbioma pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El papel de las bacterias que contribuyen en las exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es controvertido (50).

Un estudio realizado En un período de 56 meses, con 81 pacientes que hicieron un total de 1975 visitas a la clínica, de los cuales 374 veces, lo hicieron durante la presentación clínica de exacerbaciones, permitió el aislamiento de nuevas cepas pertenecientes a los géneros *Prevotella*, *Moraxella*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Acinetobacter*, *Fusobacterium* y *Neisseria* los cuales se asociaron con un riesgo significativamente mayor en la presentación de dichas exacerbaciones (51). La asociación entre una exacerbación y el aislamiento de nuevas cepas de patógenos bacterianos apoya el papel causal de las bacterias en las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (50).

12.1.2. Disbiosis en las comunidades microbianas de las vías respiratorias asmáticas

Una microbiota estable y con una diversidad rica en el número de microorganismos es un elemento protector de los infantes contra el asma. Del mismo modo la presencia de determinados microorganismos considerados como patógenos que causan infecciones recurrentes en los niños precipitan las exacerbaciones y el establecimiento de patologías como el asma y la bronquitis aguda (52).

El árbol bronquial contiene una media de 2.000 genomas bacterianos por cada centímetro cuadrado de superficie. El *Haemophilus spp.* Es uno de los microorganismos aislados que

más resalta por su potencial patogénico conocido. Y es usualmente un colono habitual en la zona bronquial de adultos asmáticos y pacientes con EPOC, en comparación con los pacientes que no presentan estas patologías. Un incremento similar se observa en la concentración de Proteobacterias en las vías respiratorias inferiores de los niños con antecedentes de asma (53).

En contraste con los pacientes adultos y niños que tenían antecedentes de asma y EPOC. La *Prevotella spp* y *Porphyromonas spp*. Se han identificado como microorganismos predominantes en el revestimiento inferior del sistema respiratorio de individuos sanos, sin embargo la presencia de estas bacterias en ambientes como la cavidad bucal están relacionados con la presentación de enfermedad periodontal en adultos jóvenes (54).

12.1.3. La microbiota de las vías respiratorias y la hipersensibilidad bronquial en pacientes con asma sub óptimamente controlada

La mejora de la función pulmonar posterior a la aplicación terapéutica de antibióticos del grupo de los macrólidos se ha atribuido a la reducción de la infección bronquial por bacterias específicas. Sin embargo, la diversidad en la microbiota que habita las superficies del sistema respiratorio. Permite la agrupación de poblaciones mucho más diversas, y la heterogeneidad misma de esta microbiota puede estar implicada en un aumento de las presentaciones clínicas del asma. Puesto que, la composición y diversidad de la microbiota de las vías respiratorias se correlaciona significativamente con la hipersensibilidad bronquial. Concretamente, la abundancia relativa de determinados filotipos, incluidos los miembros de las *Comamonadaceae*, *Sphingomonadaceae*, *Oxalobacteraceae* y otras familias de bacterias, se relaciona con un grado de hipersensibilidad bronquial mayor (55).

12.1.4. Microbiota en muestras de esputo de pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior

El esputo es la muestra más común que se recoge de los pacientes que sufren infecciones del tracto respiratorio inferior y es fundamental para la identificación bacteriana de estas infecciones. Los géneros que predominan en este tipo de muestras biológicas en pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior son el *Streptococcus* y el *Staphylococcus*, lo que indica que estos géneros desempeñan un papel importante en las infecciones de las vías respiratorias inferiores. Además, también existen posibles agentes causales de estas enfermedades, como el *Mycoplasma*, *Haemophilus* y *Moraxella* (56).

12.1.5. Composición microbiana compleja del esputo en pacientes con tuberculosis pulmonar

El estudio de la composición microbiana en muestras de esputo en pacientes con patologías de base en especial en enfermedades crónicas. Muestra que el establecimiento de comunidades mayoritariamente diversas en las zonas del sistema respiratorio es una condición que no favorece la salud de los pacientes, ya que esta diversidad favorece la colonización de bacterias mucho más patógenas que las que se establecen cuando se tienen microbiotas mucho menos heterogéneas. La microbiota conformada en pacientes sanos es menos diversa y sostiene un establecimiento de géneros y especies bacterianas mucho más sólidas que controlan el establecimiento de bacterias con potencial patogénico estas se relacionan con la aparición de enfermedades y patologías pulmonares (57).

La microbiota en el esputo de los pacientes con tuberculosis pulmonar es muy diversa y compleja muchas de estas bacterias, como *Stenotrophomonas*, *Cupriavidus*, *Comamonas*, *Pseudomonas*, *Thermus*, *Sphingomonas*, *Methylobacterium*, *Diaphorobacter* y *Mobilicoccus*, son relativamente extrañas y exclusivas en los pacientes con tuberculosis pulmonar. Por tanto la presencia de estas comunidades puede ser considerada por los clínicos

como un factor importante de riesgo en la aparición o desarrollo de la tuberculosis pulmonar (57).

13. Capítulo IX

13.1. Microbiota del sistema digestivo

Tradicionalmente se ha considerado que el establecimiento de la microbiota en el sistema digestivo inicia posterior al momento de nacer, sin embargo, el análisis metagenómico de los tejidos que permiten el desarrollo del feto dentro de la madre, ha demostrado que la verdadera colonización del futuro bebé se inicia en el útero (ver el capítulo III microbiota placentaria). Las primeras deposiciones del recién nacido, el meconio, a menudo pueden contener bacterias sin embargo su concentración es relativamente baja, a medida que el neonato se va desarrollando el número de microorganismos presentes en las deposiciones aumenta en número y variedad. Cuando se empieza con la introducción de la alimentación sólida en la dieta, la microbiota intestinal comienza a establecer ecosistemas más complejos y maduros (58).

La microbiota intestinal está formada por una gran variedad de bacterias en su mayoría anaerobias estrictas que son extremadamente sensibles al oxígeno, este panel se compone por una base común de entre 15 a 20 especies repartidas en 7 filos, estas bacterias son indispensables para el buen funcionamiento de procesos como la digestión, el metabolismo de sustancias y el desarrollo del sistema inmunitario. El ecosistema bacteriano es particularmente único en cada persona, tanto desde un punto de vista cuantitativo como cualitativo (58).

La literatura científica confirma que la exposición perinatal a antibióticos altera significativamente la conformación de la microbiota intestinal y puede desencadenar repercusiones en la salud del niño durante su crecimiento y desempeñar un factor importante en el establecimiento de enfermedades a lo largo de la vida (59). Existen además condiciones que pueden alterar significativamente el equilibrio y la de estos ecosistemas previamente

establecidos de manera cuantitativa y cualitativa. Entre los factores más estudiados, la lactancia materna desempeña un papel primordial en el desarrollo de una microbiota saludable para el cuerpo humano, esta favorece el establecimiento del género *Bifidobacterium* y limita la colonización por parte de *Clostridium* y *Bacteroides* en comparación con una alimentación con leche suplementaria de fórmula. Sin embargo, se ha demostrado que el tratamiento con antibióticos precoz, es un factor que perjudica su desarrollo (aparición posterior de alergias, asma, diabetes, sobrepeso, entre otros (60).

La microbiota se desarrolla de manera progresiva y se diversifica y se estabiliza en función del entorno al que está expuesto el niño y de su alimentación y se acaba estabilizando a los 3 años. Sin embargo, sigue mostrando sensibilidad durante toda la vida a numerosos factores inherentes al organismo (factores genéticos, ritmo circadiano) o al entorno (función de la dieta), incluso a periodos de estrés durante tratamientos farmacológicos como los antibióticos e inhibidores de la bomba de protones, hábitos como fumar, llevar una vida sedentaria entre otras pueden generar cambios en el equilibrio de estos ecosistemas y propiciar la colonización de microorganismos extraños y con potencial patogénico (13).

Es difícil establecer parámetros para definir una microbiota como sana, sin embargo, se considera que una microbiota intestinal es más saludable cuanto mayor sea su diversidad y se mantenga un equilibrio constante entre las especies. La colonización por parte de microorganismos inicia en el vientre materno, el neonato posterior al momento del nacimiento se expone a una gran cantidad de microorganismos en su mayoría bacterias que constituirán más adelante la composición de su microbiota intestinal (59).

En el caso de los partos llevados a cabo a través del conducto vaginal, la microbiota del recién nacido se forma a partir del contacto entre la biota vaginal y la biota fecal materna, mientras que la de los bebés nacidos por cesárea se constituye, más lentamente, bajo la influencia del entorno exterior. La edad gestacional al nacer, el ambiente exterior al igual que la lactancia

materna o la suplementación de leche de fórmula influyen en la composición de la microbiota (61).

Las primeras bacterias en colonizar el tracto gastrointestinal son bacterias anaerobias facultativas (*enterococos* y *estafilococos*) que requieren oxígeno para multiplicarse. Estas bacterias establecerán un nuevo entorno que posibilita posteriormente el establecimiento de bacterias anaerobias estrictas como *Bacteroides*, *Clostridium* o *Bifidobacterium* (62).

El tracto gastrointestinal de un adulto, puede albergar alrededor de 1000 especies de microorganismos, siendo las bacterias de los filos *Firmicutes* con una proporción global del total de la microbiota cercana al 60% las *Bacteroidetes* ocupan una proporción del 25 % del total de los microorganismos presentes en la microbiota gastrointestinal. El filo *Firmicutes* está constituido mayoritariamente por los *Clostridia* (*Ruminococcus* y *Faecalibacterium prausnitzii*), mientras que los *Bacteroidetes* están representados por *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus* o *Bacteroides caccae* (63).

El 15 % restante de microorganismos que conforman el 100% global de la microbiota gastrointestinal se distribuye en un grupos subdominantes de eucariotas (hongos, levaduras, arqueas, y protozoos) y procariotas entre estos se pueden encontrar (*Proteobacterias*, *Verrucomicrobias*, *Fusobacterias*, *Cianobacterias*, *Actinobacterias* y *Spirochaetes*). Los virus como microorganismos omnipresentes claramente hacen parte de estos ecosistemas gastrointestinales (13), (62).

Un parámetro que se puede utilizar para determinar la presencia de una microbiota sana es la presencia de *Firmicutes* y *Bacteroides* en proporciones equilibradas. En los pacientes con edad avanzada se ha descrito un aumento en la presencia de *Firmicutes*, esta disparidad en la composición de la microbiota de los ancianos no está mediada por la preexistencia de

condiciones como la obesidad sino más bien, a la condición fisiológica como consecuencia de la edad (63).

13.1.1. La microbiota del intestino humano y su función en la salud

La microbioma humana aporta genes y metabolitos funcionales que afectan a la fisiología humana y se considera un factor importante para el mantenimiento de la salud. Los microorganismos que habitan en los intestinos son la primera línea de defensa contra patógenos, a través de la utilización de distintos mecanismos. Los ecosistemas intestinales conforman una barrera inmunológica directa y estimulan la maduración de las células del sistema inmune desde los primeros años de vida, por ejemplo, el desarrollo de linfocitos Th17 (62).

Los intestinos son un área propicia para la invasión de microorganismos dañinos, mediante el mecanismo de exclusión competitiva en el cual las bacterias comensales entran en competencia directa con las potenciales invasoras los organismos que conforman estos ecosistemas intestinales protegen de una forma pasiva nuestro cuerpo contra la infección de otras cepas. Las bacterias y otros microorganismos comensales ubicados en la zona gastrointestinal compiten por las zonas de adhesión y por los nutrientes necesarios para sobrevivir. También actúa de forma más específica y produce metabolitos nefastos para sus competidores, como los péptidos antibacterianos (64).

Las bacterias comensales ubicadas en las paredes de la zona intestinal estimulan la producción de moco y moléculas de defensa, como los anticuerpos IgA reforzando la barrera intestinal. Activan también la renovación de las células del epitelio intestinal favoreciendo las conexiones estrechas entre ellas para mantener una barrera física mucho más hermética. La protección inmunológica brindada por la microbiota intestinal no solo se limita a las defensas ubicadas alrededor de los intestinos, la microbiota puede influir también en la

respuesta a cualquier tipo de agresión en el cuerpo, por ejemplo, en las infecciones respiratorias (64).

13.1.2. Función metabólica de la microbiota intestinal

La alimentación es una tarea vital de todo individuo a partir de esta la microbiota intestinal fabrica nutrientes esenciales para nuestro organismo.

El intestino tiene como función principal: recuperar los nutrientes para incorporarlos en el organismo y soportar su metabolismo. La microbiota de esta zona participa muy activamente en el desarrollo de dicho proceso. Para ello, emplea los compuestos alimenticios que llegan al colon (carbohidratos y proteínas que no fueron absorbidos en el intestino delgado); algunos de estos nutrientes los descompone en moléculas más simples, para que puedan ser asimiladas por el organismo (catabolismo) las sobrantes las utiliza como base para sintetizar nuevas moléculas, que pueden ser útiles para el organismo (anabolismo) (65).

Existen microorganismos en el intestino que posibilitan la síntesis de vitaminas, ácidos grasos, aminoácidos. Concretamente, los organismos como las bacterias aportan vitaminas, como la menaquinona (vitamina K2), la cobalamina (vitamina B12) y la biotina (vitamina B8), también ácidos grasos de cadena simple (acetato, propionato y butirato), que soportan diferentes funciones (el acetato, es un precursor del colesterol); y también aminoácidos esenciales (leucina, isoleucina y valina) (65).

Todos los metabolitos que se obtienen a través de procesos bioquímicos al interior del sistema digestivo se absorben parcialmente a través de la pared intestinal y se transportan por la sangre hasta los órganos que los necesitan. No todas las bacterias poseen las mismas capacidades anabólicas y catabólicas. La conformación de la microbiota puede ser distinta entre los individuos de una población, esto contribuye a la diversidad de los metabolismos y

a la variedad en los efectos presentes de acuerdo a los regímenes alimenticios en cada individuo (66).

13.1.3. Asociación de la microbiota intestinal y la obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica causada principalmente por una alteración en la ingesta de energía y puede ser influenciada por factores genéticos y ambientales, ser obeso es un factor de riesgo para el desarrollo de problemas a la salud a corto y largo plazo, y hoy en día es un problema de salud pública que ha alcanzado proporciones epidémicas en muchos países desarrollados y subdesarrollados. Los costos económicos y sanitarios de esta afección y sus comorbilidades, como el hígado graso, la resistencia a la insulina/diabetes y los trastornos cardiovasculares, son altamente preocupantes (67).

La calidad de la microbiota juega un papel importante en el mantenimiento y defensa de nuestro organismo. Datos recientes sugieren que trillones de bacterias y comunidades de hongos que normalmente residen en el tracto gastrointestinal humano interfieren en la adquisición y regulación de la energía, también se conoce que en las personas delgadas la composición de su microbiota es diferente a la de las personas obesas (49).

Análisis a la composición microbiana en individuos delgados y obesos, demuestran que la obesidad está influida por filas bacterianas específicas "*Bacteroidetes* y *Firmicutes*". También se encontró un mayor número de "*Staphylococcus Aureus*" en la microbiota intestinal de estos pacientes. Los cambios presentados no solo afectan el equilibrio de estos ecosistemas microbianos, sino, al potencial metabólico de la microbiota intestinal. Los ecosistemas microbianos de los individuos obesos cuentan con una mayor capacidad de absorción de la energía aportada en la alimentación. Cuando los pacientes obesos pierden peso, la proporción de *Firmicutes* se vuelve similar a la de los individuos magros (68). El

tratamiento de los desequilibrios de la microbiota intestinal puede ofrecer nuevas alternativas para tratar la obesidad (69).

La obesidad no es la única condición crónica que puede estar precedida por una microbiota irregular. El hígado graso no alcohólico (HGNA) es un trastorno hepático crónico que afecta el tejido hepático tras la acumulación de grasa sin existir una ingesta habitual de alcohol. El (HGNA) es una patología clínica que puede conducir al desarrollo de enfermedades simples como la esteatosis así como esteatosis inflamatoria, esteatosis hepática no alcohólica o incluso estadios mucho más avanzados y comprometedores para la salud del paciente como la cirrosis (70).

El síndrome metabólico y el hígado graso no alcohólico son precursores directos del carcinoma hepatocelular. Se ha descrito que factores como los genéticos y los ambientales contribuyen al desarrollo de la obesidad y el hígado graso, sin embargo, se desconocen los mecanismos exactos. La microbiota intestinal contiene billones de microorganismos, incluyendo bacterias, Archaeas, levaduras y virus. Varios estudios respaldan la relación que existe entre los cambios en estos ecosistemas intestinales con la obesidad y sus complicaciones, entre ellas como la resistencia a la insulina (69) .

Dado que el intestino y el hígado están conectados por el sistema venoso portal, esto hace que el hígado sea más vulnerable a la migración de microorganismos, productos bacterianos, endotoxinas y citoquinas secretadas. Una disbiosis intestinal puede estimular el depósito de grasa hepática a través de varios mecanismos: la regulación de la permeabilidad intestinal, el incremento de la inflamación de bajo grado, la modulación del metabolismo de la colina alimentaria, la regulación del metabolismo de los ácidos biliares y la producción de etanol endógeno. La regulación de la microbiota intestinal a través de variaciones en la dieta o mediante el uso de probióticos y prebióticos como tratamiento de la obesidad y sus complicaciones podría ser objeto de nuevas investigaciones (70).

13.1.4. Microbiota intestinal y el riesgo de enfermedad cardiovascular

En los países occidentales la enfermedad cardiovascular representa la primera causa de morbilidad y mortalidad. Factores de riesgo que conducen al desarrollo de esta afección, como la obesidad, la hipertensión y la diabetes, siguen aumentando. Sin embargo, la microbiota presente a nivel gastrointestinal adquiere un papel importante en la asociación con patologías cardíacas. Los microorganismos intestinales tienen entre sus funciones regular múltiples funciones biológicas que pueden modular los factores de riesgo cardiovascular y los mecanismos patógenos de este proceso (71).

La insuficiencia cardíaca (HF) es una patología crónica con una importante mortalidad. La hipoperfusión y la congestión intestinal presentan anomalías hemodinámicas sustanciales que pueden alterar la composición de la microbiota intestinal en pacientes con insuficiencia cardíaca. Estas Variaciones irregulares en la composición de los ecosistemas gastrointestinales pueden incrementar las concentraciones de óxido de trimetilamina N este se tiene como un mediador clave entre las alteraciones de la microbiota intestinal y la insuficiencia cardíaca y se correlaciona con un peor pronóstico en los pacientes con esta condición (72).

13.1.5. Microbiota intestinal y el sistema inmune.

En funcionamiento y desarrollo de las células del sistema inmune influyen factores esenciales tales como un equilibrio nutricional adecuado y la exposición, desde el momento del nacimiento, a diferentes microorganismos presentes en la microbiota intestinal, la eubiosis entre estas comunidades y las células de nuestro cuerpo debe mantenerse dentro de algunos márgenes para mantener condiciones de salud. Las variaciones en la microbiota gastrointestinal favorecen un estado crónico de endotoxemia el cual es un factor clave asociado al aumento de la cantidad de grasa presente en los tejidos del organismo (73).

El sistema inmunológico y el metabolismo han evolucionado en una estrecha interrelación con la formación de vínculos estrechos de carácter morfológico, la microbiota gastrointestinal se establece ligeramente siendo en sus principios una comunidad inestable, a medida que el ser humano se desarrolla se va haciendo más estable para perdurar durante toda la vida. El epitelio intestinal está compuesto por una capa densa de enterocitos que se distribuyen a lo largo de las vellosidades de la cripta y se caracteriza por uniones intercelulares estrechas que permiten el control y la toma de sustratos para ser absorbidos, manteniendo al mismo tiempo una barrera intacta y son las precursoras de la acumulación excesiva de energía en forma de grasa visceral la que se asocia principalmente a problemas como la diabetes mellitus, los accidentes cerebrovasculares, las enfermedades cardiovasculares, la aterosclerosis, e incluso algunos tipos de cáncer todos estos comorbilidades de la obesidad (73).

Un requisito previo para poder mantener un equilibrio entre la microbiota intestinal y el huésped es una barrera epitelial intestinal completamente funcional; de tal manera que no solo se considere al epitelio intestinal como una estructura estática y mecánica sino también como un sistema altamente dinámico. Los anticuerpos de clase IgA producidos por las células del intestino expresan la óxido nítrico sintasa una enzima inducible (iNOS, un factor anti-microbiano) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) que curiosamente, es dependiente de la colonización microbiana (48).

La desnutrición intrauterina podría ser, una de las causas de disfunción del sistema inmunológico, potenciado posteriormente por un proceso de lactancia defectuoso. Factores como la alimentación deficiente, la obesidad y el sedentarismo. Favorecen biotas intestinales más agresivas que provocan una inflamación crónica característica de la obesidad. Las interacciones entre la biota intestinal, el sistema inmunológico, la inflamación, la obesidad y las comorbilidades son precursores de una respuesta inmunológica desmedida nociva para el

organismo en condiciones de sobrecarga metabólica y de acumulación de energía en forma de tejido lipídico, principalmente la zona intraabdominal (74).

13.1.6. El papel de la microbiota en la inmunidad y la inflamación

La microbiota desempeña un papel fundamental en la inducción, modulación, entrenamiento y función del sistema inmunológico del ser humano. Este sistema ha evolucionado para soportar una relación simbiótica entre las células propias y los microorganismos altamente diversos y presentes en la microbiota gastrointestinal. Cuando funciona de manera óptima, esta relación entre el sistema inmunitario y las comunidades microbianas que conforman este ecosistema permiten la inducción de respuestas protectoras frente a agentes patógenos y el mantenimiento de las vías de regulación que intervienen en el mantenimiento de la tolerancia a los antígenos inocuos que se traduce en una homeostasis entre la carga antigénica ambiental (75).

No obstante, en los países desarrollados, el uso excesivo de fármacos como los antibióticos, los inhibidores de la bomba de protones, los cambios en la alimentación y la eliminación de los socios constitutivos, como los nematodos, pueden favorecer el establecimiento de una microbiota que carece de la resistencia y la diversidad necesarias para llevar a cabo respuestas inmunitarias equilibradas. Este fenómeno explica en parte el drástico aumento de los trastornos y patologías de tipo autoinmunes y procesos inflamatorios en las poblaciones donde esta relación simbiótica con la microbiota se encuentra afectada y también en individuos con susceptibilidad genética (76).

13.1.7. Microbiota intestinal en las patologías del colon

En los pacientes con colitis ulcerosa y otras patologías más serias como el cáncer colorrectal se han evidenciado variaciones en la composición de su microbiota fecal. Sin embargo, aún no está claramente establecido si los cambios en la composición de la biota son posteriores

a la presentación clínica de la patología o si por el contrario esta microbiota puede jugar un papel importante en la fisiopatología de la inflamación intestinal (77).

En la actualidad, la comprensión de los mecanismos que subyacen a condiciones mucho más serias como la carcinogénesis colorrectal se ha ampliado enormemente. Con esto se ha podido demostrar la asociación que existe entre la inflamación subyacente en el intestino y el desarrollo del cáncer colorrectal, con la dieta y la composición de la microbiota intestinal. No obstante, dado que el cáncer es, en última instancia de estas patologías, se cree que estos factores crean un estrés genotóxico en el entorno intestinal que favorece las alteraciones genéticas y epigenéticas que desencadenan un proceso cancerígeno (78).

El cáncer colorrectal es una de las principales causas de muerte en las américas, en los estados unidos es la segunda causa de muerte por cáncer en y la cuarta causa de muerte por tipos de cáncer en el mundo. Si bien se considera que el cáncer es en gran medida una enfermedad de factores genéticos y ambientales, cada vez hay más pruebas que demuestran el papel de la microbiota humana en la formación de ambientes inflamatorios y en la promoción del crecimiento y la propagación de los tumores. Análisis metamórficos como los datos de estudios realizados en cultivos celulares y modelos animales apoyan a agentes bacterianos específicos como precursores de la tumorigénesis, entre ellos *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis enterotoxigénicos* y *Escherichia coli*, productora de colibactina esta toxina podría servir como biomarcador en cáncer colorrectal (79).

13.1.8. La rinitis alérgica, asociada a una disbiosis de la microbiota intestinal

La rinitis alérgica es una patología bastante frecuente y el número de casos se incrementa constantemente. Afecta aproximadamente a 500 millones de personas alrededor del mundo. Esta condición se manifiesta tras la exposición a un alérgeno y puede ser transitoria o persistente en función de su naturaleza (polen, ácaros, faneras, histaminas liberadas por el

organismo entre otros). Los síntomas combinan prurito, anosmia, rinorrea y oclusión nasal o incluso estornudos. Aunque mayoritariamente esta condición es hereditaria de la alergia respiratoria: 7 de cada 10 personas cuyos dos padres son alérgicos presentará rinitis alérgica (80).

Aproximadamente el 20 % de los individuos que padecen de rinitis alérgica son asmáticas y el 80 % de los asmáticos sufren rinitis. Existen investigaciones clínicas y epidemiológicas que establecen una relación entre microbiota, rinitis alérgica y asma. Una de las características más comunes de estas dos patologías, es la poca diversidad en la microbiota intestinal durante las primeras semanas de vida. La concentración de *lactobacilos* está menos presente en las personas alérgicas, estas bacterias se distinguen por controlar la proliferación de patógenos en el intestino, por promover la inmunoregulación mediante la activación y desenvolvimiento de las respuestas de los linfocitos T reguladores. Y, en el caso contrario, se puede encontrar una mayor diversidad bacteriana a nivel de la microbiota. Trabajos de investigación se orientan hacia una modulación de la microbiota para reducir el riesgo de alergia mediante el consumo de probióticos como *Lactobacillus plantarum* y *Lactobacillus paracasei* (81).

13.1.9. Archaea y su asociación con las enfermedades alérgicas

Los Archaea, conforman uno de los cuatro dominios de la vida junto con los Eukarya, las bacterias y los virus gigantes, no han sido tomados en cuenta durante muchos años como componentes de la microbiota humana y como potenciales patógenos infecciosos oportunistas. Estos microorganismos dependen del hidrógeno para su metabolismo y crecimiento. Y al interior del sistema digestivo estos organismos realizan tareas funcionales como la digestión fermentativa de las fibras alimentarias, estimulando la producción de ácidos grasos de cadena corta los cuales son beneficiosos y se relacionan con la reacción de destete durante la ventana de oportunidad neonatal (82).

Las Archaea metanogénicas tienen la capacidad de iniciar la activación de respuestas innatas y adaptativas y la producción de células T y B específicas en animales y humanos. En modelos de ratón, las reacciones de hipersensibilidad pulmonar pueden ser inducidas por la inhalación de Archaea metanogénica imitando la exposición profesional humana al polvo orgánico (82).

Los cambios en las Archaea metanogénicas contenidas en ecosistemas microbianos se detectan en una serie de condiciones que favorecen la condición inflamatoria del intestino, entre estas se pueden denotar la obesidad, los desórdenes alimenticios y estadios desnutrición, la anorexia, el cáncer colorrectal y la diverticulosis.

A nivel subcelular, las Arqueas son activadores del inflamasoma NLRP3 dependiente de TLR8, las cuales modulan la liberación en el cuerpo de péptidos antimicrobianos e impulsan la producción de citoquinas proinflamatorias, Th-1, Th-2 y Th-17. La participación de Archaea en el equilibrio entre la salud y condiciones de enfermedad, son de especial atención en las condiciones atópicas y alérgicas presentadas en el cuerpo (82).

14. Capítulo X

14.1. Microbiota vaginal

La microbiota vaginal es un ecosistema complejo el cual se encuentra en un equilibrio dinámico y cuya composición es diferente de una persona a otra está conformado predominantemente por el género *Lactobacillus*, estos microorganismos a través del proceso de fermentación producen ácido láctico que confiere un pH a la zona vaginal entre 3,8 a 4,4 en condiciones normales. Este pH ácido es un mecanismo de protección natural contra diversos agentes patógenos puesto que crea un entorno desfavorable para la proliferación de patógenos oportunistas entre los cuales se encuentran bacterias, hongos y virus y parásitos.

El pH de esta zona también desempeña un papel fundamental en la colonización primaria de los recién nacidos con consecuencias no solo en el sistema inmunitario sino también en el desarrollo neurológico. Las especies predominantes aisladas con frecuencia de la microbiota vaginal son *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus jensenii* y *Lactobacillus crispatus gasseri*. Estos microorganismos presentan propiedades antibacterianas, producen biopelículas y estimulan los mecanismos inmunes que protegen la mucosa vaginal (83).

Se han descrito cerca de 250 especies bacterianas distintas a las del género *Lactobacillus*, donde se pueden encontrar bacterias anaerobias como *Prevotella*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, así como *Escherichia coli* y la levadura *Candida albicans*, estos microorganismos protegen la mucosa contra la invasión de microorganismos patógenos mediante tres mecanismos complementarios como la adhesión específica al epitelio, que bloquea la colonización de los patógenos, la producción de compuestos antimicrobianos y la coagulación con los agentes dañinos, que potencia su efecto microbicida. Su naturaleza y su composición están determinados por condiciones genéticas, de factores externos como la utilización de fármacos (antibióticos), del entorno y del

comportamiento social y la composición de estos ecosistemas también están influenciados por la microbiota oral e intestinal (83).

La biota vaginal varía y evoluciona en el transcurso de la vida (hormonas, procesos como la menstruación, el embarazo, la menopausia, entre otros), influyen en la composición de este ecosistema. La microbiota vaginal debe conservar un determinado equilibrio para preservar las condiciones de salud (16).

Algunas enfermedades ginecológicas pueden estar favorecidas por la disbiosis de la microbiota vaginal, en particular las vaginosis bacterianas y las vulvovaginitis por *Candida*, tricomoniasis e infecciones del tracto urinario inferior. En raras ocasiones, los *lactobacilos* tienen el potencial de causar enfermedades, sin embargo, en pacientes con un sistema inmune comprometido. Se pueden desencadenar afecciones como la bacteriemia (alrededor del 50% de los casos) y la endocarditis (30%). No obstante, aún no se ha informado de ninguna patología genital causada por lactobacilos. Puesto que el efecto mutualista de estos sugiere que la colonización dada por bacterias del género *Lactobacillus* podría regenerar el ecosistema vaginal, eliminando así las recidivas asociadas al tratamiento de la infección (84).

La microbiota vaginal de una mujer influye considerablemente en su salud sexual y reproductiva, incluida el riesgo de aborto espontáneo, parto prematuro, adquisición de enfermedades como el HIV y otras infecciones de transmisión sexual. A pesar de estos mecanismos de defensa, la biota vaginal es a veces reemplazada por microorganismos indeseables (85).

14.1.1. La microbiota y su relación con la vaginosis bacteriana

La vaginosis bacteriana, ocupa el primer lugar en las patologías ginecológicas más frecuentes a nivel del sistema genitourinario femenino, es una condición que afecta

aproximadamente un tercio de las mujeres sexualmente activas y aunque en algunos casos puede pasar desapercibida, cuando se manifiesta de manera clínica se desarrollan molestias como la irritación en la zona genital y en la mayoría de los casos estas molestias son acompañadas de secreciones malolientes que logran afectar de forma considerable la calidad de vida de las mujeres (86).

La vaginosis bacteriana refleja un desequilibrio representado por la disbiosis en la microbiota vaginal que se caracteriza por una modificación de la proporción entre *Lactobacillus* y otras bacterias y por el desarrollo masivo de una biota mixta de carácter anaerobio. Especialmente en la vaginosis bacteriana se observa un predominio de *Bacteroides spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus spp.*, y *Gardnerella vaginalis*. Esta última secreta moléculas de poliaminas que provocan una reacción inflamatoria y un incremento en el pH, esta condición a pesar de que no es catalogada como enfermedad de transmisión sexual (ETS), puede favorecer el desarrollo de enfermedades de este tipo como el herpes o el VIH (87).

Por lo general, la resolución de estas vaginosis se da por medio de tratamientos farmacológicos con la utilización de antibióticos. No obstante, estos fármacos pueden mantener un desequilibrio en las comunidades establecidas en la zona vaginal y aumentar el riesgo de recidivas. Para restablecer la eubiosis de la microbiota vaginal y restaurar el pH normal de la vagina, se pueden utilizar cepas probióticas pertenecientes al género *Lactobacillus* como las especies *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus crispatus* y *Lactobacillus reuteri*. Estos probióticos podrían estimular de manera adecuada el sistema inmunológico, restaurar la microbiota vaginal, competir con las bacterias invasoras y excluirlas, reestablecer el pH ácido y, por último, producir sustancias antimicrobianas como el peróxido de hidrógeno (88).

Los avances en el diagnóstico molecular de la vaginosis bacteriana a través del estudio de la microbiota que componen este ecosistema vaginal, han posibilitado un mejor conocimiento

de esta entidad, caracterizando aspectos de su patogénesis y el establecimiento de la bicapa vaginal, la formulación de nuevas teorías referente a su etiología, cómo se transmite, y considerando la posibilidad catalogar esta condición como una probable infección de transmisión sexual, y la separación de otras enfermedades como la vaginosis aeróbica (89).

14.1.2. Relación de la microbiota con la presentación de Candidiasis vulvovaginal

La candidiasis vulvovaginal o vaginitis candidiásica (CVV), es una infección fúngica muy frecuente que llega a presentarse en un 70% a 75% de las mujeres por lo menos una vez a lo largo de su vida y está condicionada por el desequilibrio presente en la microbiota vaginal (90). Las manifestaciones de esta patología se suelen caracterizar por un prurito intenso acompañado de ardor, eritema y leucorrea y puede afectar la zona de la vulva y de la vagina (91).

La candidiasis vulvovaginal se debe, en la gran mayoría de los casos, a la proliferación de hongos tipo *Candida albicans* presentes de forma natural en algunas zonas del cuerpo como la cavidad oral, la microbiota vaginal e intestinal. Tras una condición de disbiosis, el equilibrio habitual entre estos ecosistemas se rompe y la *C. albicans* pone en marcha todos sus mecanismos para colonizar de forma anormal la zona vulvovaginal provocando el desarrollo de esta patología. El desequilibrio de estas comunidades microbianas pueden estar condicionadas por diferentes situaciones entre estas tenemos: la ingesta habitual antibióticos y corticoides, condiciones fisiológicas como el embarazo, y estados de inmunosupresión entre otras enfermedades crónicas como la diabetes (92).

14.1.3. Asociación entre *Trichomonas vaginalis* y la microbiota bacteriana

Las infecciones genitales por *Trichomonas vaginalis*, son una de las enfermedades de transmisión sexual (ETS) más diseminadas en la población, incluso por encima de la

Neisseria gonorrhoeae y la *Chlamydia trachomatis*. A pesar de que la tricomoniasis es una condición que en la actualidad responde bien a los tratamientos, actualmente continúa siendo un problema de interés en salud pública. Esto debido a que más del 85% de los casos son asintomáticos (93).

Este parásito puede encontrarse tanto en hombres como en mujeres sin embargo la población femenina es la más afectada por este protozooario ya que sus características le confieren el potencial de generar condiciones diversas para la salud, su presencia se le asocia a un mayor riesgo de presentar partos prematuros en neonatos que presentan bajo peso al nacer y el aumento de la susceptibilidad a la infección por el HIV y su transmisión (84).

las bacterias productoras de ácido láctico en la vagina, compuestas en gran parte por el género *Lactobacillus*, desempeñan un papel fundamental en la protección y la prevención de la infección urogenital reduciendo el pH vaginal, y no sintetizar compuestos bacteriostáticos y bactericidas, que reducen el establecimiento de microorganismos patógenos y oportunistas mediante la exclusión competitiva de microorganismos (93).

15. METODOLOGÍA

Con el fin de obtener toda la información necesaria para el análisis y construcción de este documento, se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes fuentes, tanto en la base de datos de la Universidad Católica de Manizales como en otras plataformas de instituciones reconocidas. En la búsqueda se seleccionaron publicaciones en el área de salud humana, referidas a la composición y conformación de la microbiota, su interacción con el organismo, sus incidencias en salud y enfermedad, entre otras. Las plataformas consultadas para este trabajo fueron: Science Direct, Medline, Scielo, Scopus, Elsevier, Proquest, Google Scholar y otras fuentes con documentos de apoyo científico para trabajos de grado y postgrado. La búsqueda y selección de artículos y trabajos de investigación se iniciaron en el mes de octubre de 2020.

La revisión bibliográfica destacó un total de 103 artículos que cumplieron con las variables establecidas. Luego de un proceso de selección detallado, a través de la interpretación de la evidencia presentada en la bibliografía y su contraste con los objetivos del presente trabajo, tras el análisis de los documentos fueron seleccionados 84 artículos o registros tras la combinación de las diversas palabras clave del proyecto. Es así como la realización de la revisión bibliográfica se hizo de manera sistemática en plataformas con bases de datos y revistas científicas especializadas.

Se seleccionaron aquellos documentos que informasen sobre los aspectos específicos que debía contener una revisión, como la formulación de preguntas clínicas, búsqueda y análisis de información en fuentes primarias y secundarias, interpretación de resultados, lectura crítica y una síntesis de los artículos y publicaciones originales teniendo en cuenta el objetivo particular de cada estudio realizado, sus ideas principales, los resultados y sus conclusiones.

15.1. Tipos de estudios consultados como soporte bibliográfico

- Artículos científicos
- capítulos de libro
- Artículos en revisión.
- Monografías.
- Tesis.
- Trabajos de grado.
- Fuentes oficiales: OMS

15.2. Criterios de inclusión

- Estudios que contengan las palabras claves
- Estudios en inglés y español
- Estudios realizados entre el año 2011 y 2021.

15.3. Criterios de exclusión

- Estudios que no definan claramente aspectos relacionados con la microbiota y sus determinantes con la salud y enfermedad en el ser humano.

15.4. Bases de datos consultadas

Elsevier <https://www.elsevier.com>

Scielo. <http://www.scielo.org>

Evidence. <https://www.evidence.nhs.uk>

Scopus. <https://www-scopus-com>

Science Direct. <https://www-sciencedirect-com>.

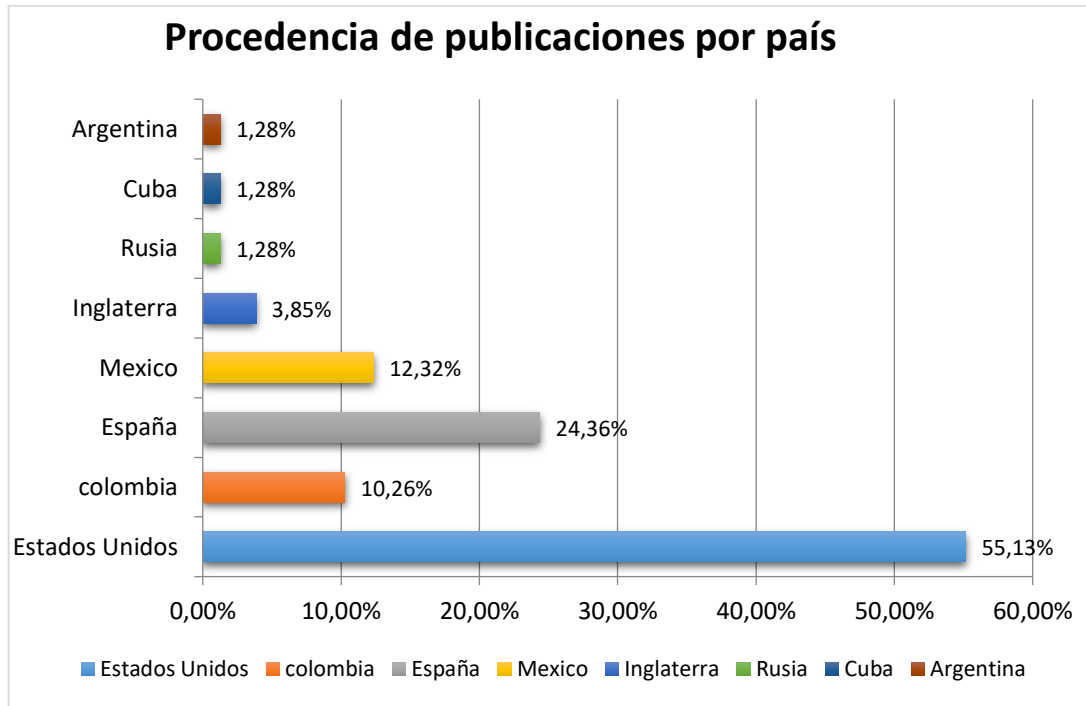
Proquest <https://search-proquest-com>.

16. Discusión de Hallazgos

Al inicio de la revisión sistémica lo primero que se logra evidenciar es la gran cantidad de publicaciones de tipo científico que se han realizado alrededor del mundo referente a la microbiota, en especial las que estudian la conformación de estos ecosistemas y sus características, las interacciones con el ser humano y las incidencias en salud y enfermedad que se pueden llevar cabo con la presencia de determinadas comunidades de microorganismos. No obstante, aunque en la actualidad se pueden encontrar trabajos que soportan en gran medida la asociación de estos microorganismos con condiciones desfavorables para el ser humano y su entorno las investigaciones se limitan a un entorno poblacional muy reducido y se centran en países como Estados Unidos y la Unión Europea.

Las sociedades americanas están a la vanguardia de la investigación en el campo de la microbiota humana y las incidencias que esta tiene sobre las patologías que presentan determinadas comunidades de microorganismos. En Latinoamérica la investigación en este campo es relativamente nueva y se enfoca a las comunidades presentes en la región del intestino, México es uno de los países que más aporta en la publicación de investigaciones de este tipo. Sin embargo, cada día se puede encontrar una oferta más amplia de investigaciones realizadas en este tema en las bases de datos alimentadas por investigadores de todo el mundo.

Gráfico 1 Procedencia de publicaciones por país



Fuente 1. Elaboración propia.

El aislamiento de microorganismos a través de métodos convencionales como la utilización de agares que simulan las características ambientales y que brindan las condiciones necesarias para el crecimiento y desarrollo de determinados microorganismos, en concordancia con las conclusiones dadas por uno investigadores de los estudios revisados para la redacción de esta monografía como la publicada por Germán Bou y colaboradores denominado Métodos de identificación bacteriana en el laboratorio de microbiología. Concluyen que estas técnicas son poco apropiadas para la aplicación de investigaciones en el campo de la microbiota ya que son limitadas y no permiten el aislamiento de la totalidad de los microorganismos que habitan de manera habitual este tipo de ecosistemas por tal razón el pretender llevar investigaciones utilizando este tipo de técnicas no es la mejor opción para elaborar artículos que aporten al conocimiento de la microbiota humana.

La identificación de genes a través de herramientas como la metagenómica ha sido de vital importancia para el entendimiento real, de la colonización en cada una de las zonas del cuerpo humano. Algunas del organismo eran consideradas anteriormente como ambientes estériles, sin embargo, gracias a la utilización de técnicas moleculares y a la recuperación de genes estas teorías se han logrado desmontar. Hoy en día se distingue una pequeña cantidad de microorganismos omnipresentes que pueden entrar en contacto con las células de nuestro cuerpo e interactuar con estas incluso antes de nacer.

En la práctica el ser humano es un ecosistema andante, los microorganismos son imprescindibles para nosotros y la relación que el ser humano tiene con los virus, bacterias, hongos, protozoarios, archaeas entre otros. Es básicamente imprescindible, la raza humana no existiera o por lo menos no como la conocemos hoy en día sin la interacción con estos organismos microscópicos. Los documentos utilizados para la elaboración de esta monografía demuestran que en ocasiones el tratar de eliminar o controlar por los métodos convencionales a los cientos de microorganismos que se establecen de manera natural en nuestro cuerpo puede ser incluso más contraproducente que idear maneras de convivir en relaciones mutuamente benéficas.

17. CONCLUSIONES

La conformación de la microbiota es un proceso gradual que está determinado en principio por las condiciones propias de la madre, el tipo de parto, la lactancia materna y las condiciones del medio en las que el ser humano se desarrolla e interactúa. Por consiguiente, es fundamental mantener hábitos de vida saludable que favorezcan la instauración de una microbiota sana que permitan gozar de una buena salud y una mejor calidad de vida.

Los microorganismos presentes en el organismo hacen parte sustancial de nuestra fisiología y a pesar de que existen microorganismos potencialmente patógenos. La mayor parte de estos desempeñan tareas vitales para el desarrollo de la vida y se encuentran en equilibrio permanente con las células del organismo, favoreciendo tanto al ser humano como a las comunidades que conforman la microbiota.

El establecimiento de una microbiota estable permite sostener condiciones de salud para el ser humano, a corto mediano y largo plazo. Y está determinado por variables intrínsecas y extrínsecas como la predisposición genética, el estilo de vida, la ingesta de fármacos y la relación con el entorno.

La aplicación de técnicas como la metagenómica ha logrado dilucidar la verdadera relación y conformación de muchos de los ecosistemas que conforman la microbiota humana y cuáles son las características propias de todas estas comunidades, al igual que los mecanismos que estas utilizan para relacionarse e interactuar con nuestras células.

Comprender de manera clara la incidencia de microorganismos en el origen de determinadas patologías puede aportar de manera significativa a la invención de estrategias terapéuticas

que permitan resolver alteraciones en la salud y sean una opción alterna a la utilización de fármacos tradicionales que hoy en día representan un problema de salud pública como es el caso de la resistencia a los antimicrobianos.

18. RECOMENDACIONES

Es de vital importancia que la madre mantenga una microbiota sana, que garantice un entorno propicio para el correcto desarrollo del feto ya que la primera sucesión de microorganismos que recibirá el bebé estará determinada por las comunidades microbianas presentes en la madre.

Se deben encaminar esfuerzos sustanciales en la promoción del uso responsable de fármacos como los antibióticos propendiendo por mantener las comunidades microbianas establecidas de forma natural en cada uno de los ecosistemas de la microbiota humana y también contribuir en la reducción la resistencia a antimicrobianos que se constituye en un reto para la salud pública.

Comprender como profesionales de manera clara las interacciones que estos organismos pueden tener con las células del organismo, los sistemas y el entorno es vital para poder idear alternativas y medidas terapéuticas distintas a los convencionales. De igual manera se debe promover cambios hacia un estilo de vida más saludable que mejore las condiciones de la microbiota.

En Colombia se debe impulsar la investigación en el campo de la microbiota humana tanto desde las instituciones públicas como privadas y poder así conocer en un futuro cuales son las comunidades propias que habitan y conforman la biota de la población colombiana y asociar de forma mucho más precisa las patologías mediadas por estos microorganismos, dependiendo de factores tales como la cantidad, la biodiversidad y los sitios del cuerpo en los cuales se encuentran distribuidos.

REFERENCIAS

1. González, Rina María; Bravo G. La microbiota del humano. Ciencia [Internet]. 2017 [citado 16 de enero de 2021];68(3):60-6. Disponible en: https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/68_2/PDF/Microbiotadelhumano.pdf
2. Gosalbez L. La microbiota humana como estrategia farmacológica en el entorno regulatorio europeo [Internet]. Universidad Católica San Antonio de Murcia; 2017 [citado 21 de diciembre de 2020]. Disponible en: <http://repositorio.ucam.edu/bitstream/handle/10952/2496/Tesis.pdf?sequence=1&isAllowed=y%0Afile:///C:/Users/youhe/Downl>
3. Moreno del Castillo MC, Valladares-García J, Halabe-Cheremb J. Microbioma humano - EcuRed. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM [Internet]. 2018 [citado 29 de noviembre de 2020];61(6):7-20. Disponible en: https://www.ecured.cu/Microbioma_humano
4. SEEBM R de la SE de B y BM|. Microbioma humano: un universo en nuestro interior. El legado de Julio R Villanueva [Internet]. 2017 [citado 23 de noviembre de 2020];2(1):1-3. Disponible en: <https://www.sebbm.es/revista/articulo.php?id=500&url=microbioma-humano-un-universo-en-nuestro-interior>
5. Margolles A. Factores implicados en el establecimiento y desarrollo de la microbiota. En: Inmunonutrición Estilo de vida [Internet]. 2020 [citado 15 de febrero de 2021]. p. 389-402. Disponible en: <https://www.elprobiotico.com/factores-establecimiento-desarrollo-microbiota/>
6. Megías M, Molist P PM. La célula. 1. Introducción. Origen de los eucariotas. Atlas de Histología Vegetal y Animal [Internet]. 2019 [citado 5 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/1-origen-eucariotas.php>

7. Sergio Ferrer. ¿Cuál es el origen de los virus? [Internet]. Vol. XIII. 2014 [citado 14 de octubre de 2020]. p. 26-30. Disponible en: https://www.elconfidencial.com/tecnologia/2014-10-19/virus_264212/
8. Schulz F, Yutin N, Ivanova NN, Ortega DR, Lee TK, Vierheilig J, et al. Giant viruses with an expanded complement of translation system components. Science [Internet]. 7 de abril de 2017 [citado 17 de enero de 2021];356(6333):82-5. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/356/6333/82>
9. Gosalbez L. La microbiota humana como estrategia farmacológica en el entorno regulatorio europeo [Internet]. 2017 [citado 5 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://repositorio.ucam.edu/bitstream/handle/10952/2496/Tesis.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
10. Pérez Hernández BPBT. Bacterias del cuerpo: la lucha entre el bien y el mal [Internet]. [citado 15 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.inecol.mx/.../780-bacterias-del-cuerpo-la-lucha-entre-el-bien-y-el-mal>
11. Bou G, Fernández Olmos A, García C, Sáez-Nieto JA. Métodos de identificación bacteriana en el laboratorio de microbiología [Internet]. Vol. 58, Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2014 [citado 15 de febrero de 2021]. p. 7250-7. Disponible en: <http://www.revistabioanalysis.com/images/flippingbook/Rev46n/nota3.pdf>
12. Meadow JF, Altrichter AE, Bateman AC, Stenson J, Brown GZ, Green JL, et al. Humans differ in their personal microbial cloud. PeerJ [Internet]. 22 de septiembre de 2015 [citado 17 de enero de 2021];2015(9):e1258. Disponible en: <https://peerj.com/articles/1258>
13. Fernández de Vega FA, Moreno JE, González M. J, Palacios G. JJ. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Procedimientos en Microbiología Clínica [Internet]. 2005 [citado 15 de enero de 2021];93. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia59.pdf>

14. Microbioma humano: un universo en nuestro interior [Internet]. [citado 18 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.sebbm.es/revista/articulo.php?id=500&url=microbioma-humano-un-universo-en-nuestro-interior>
15. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 1 de enero de 2012 [citado 19 de septiembre de 2020];96(3):544-51. Disponible en: [file:///C:/Users/Usuario Local/Downloads/44-Texto del artículo-72-1-10-20170412 \(3\).pdf](file:///C:/Users/Usuario Local/Downloads/44-Texto del artículo-72-1-10-20170412 (3).pdf)
16. Peláez C. ‘El primer contacto con microbios se da en el parto y es [Internet]. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. [citado 28 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.csic.es/en/node/122861>
17. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view [Internet]. Vol. 148, *Cell*. 2012 [citado 19 de septiembre de 2020]. p. 1258-70. Disponible en: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(12\)00104-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867412001043%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(12)00104-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867412001043%3Fshowall%3Dtrue)
18. Hatton V. Caesareans and obesity [Internet]. Vol. 28, *AIMS Journal*. Association for Improvements in Maternity Services, AIMS; 2016 [citado 27 de septiembre de 2020]. p. 22. Disponible en: <https://jamanetwork.com/>
19. Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: Cohort study. *BMJ* [Internet]. 12 de enero de 2008 [citado 27 de septiembre de 2020];336(7635):85-7. Disponible en: [https://www.bmj.com/content/336/7635/85#:~:text=Compared with newborns intended for,1.9%2C 1.2 to 3.0\).](https://www.bmj.com/content/336/7635/85#:~:text=Compared with newborns intended for,1.9%2C 1.2 to 3.0).)
20. Brunser T. O. El papel de las bifidobacterias en el funcionamiento del organismo

- humano [Internet]. Vol. 40, Revista Chilena de Nutricion. Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y Toxicología; 2013 [citado 30 de noviembre de 2020]. p. 303-8. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182013000300013&lng=es&nrm=iso&tlng=es
21. Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Martín R, et al. The human milk microbiota: Origin and potential roles in health and disease [Internet]. Vol. 69, Pharmacological Research. 2013 [citado 19 de septiembre de 2020]. p. 1-10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S104366181200165X?via%3Dihub>
 22. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. American Journal of Clinical Nutrition [Internet]. 1 de septiembre de 2012 [citado 19 de septiembre de 2020];96(3):544-51. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/96/3/544/4576808>
 23. Rodríguez JM, Jiménez E, Merino V, Maldonado A, Marín ML, Fernández L, et al. Microbiota de la leche humana en condiciones fisiológicas [Internet]. Vol. 66, Acta Pediatrica Espanola. Madrid; 2008 [citado 19 de septiembre de 2020]. p. 77-82. Disponible en: <http://www.actapediatrica.com/index.php/secciones/nutricion-infantil/546-microbiota-de-la-leche-humana-en-condiciones-fisiologicas#.YBhufehKj3Y>
 24. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosh DW, Nikita L, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. Microbiome [Internet]. 3 de febrero de 2014 [citado 15 de febrero de 2021];2(1):1-19. Disponible en: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2049-2618-2-4>
 25. Sistema Tegumentario - Universidad de los Andes [Internet]. [citado 6 de enero de

- 2021]. Disponible en: <https://www.uandes.cl/macroskopico/sistema-tegumentario/>
26. Patiño LA, Morales CA. Microbiota de la piel: el ecosistema cutáneo. Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica [Internet]. 2013 [citado 10 de enero de 2021];21(2):147-58. Disponible en: https://revistasocolderma.org/sites/default/files/microbiota_de_la_piel_el_ecosistema_cutaneo.pdf
 27. Patiño LA, Morales CA. Microbiota de la piel: el ecosistema cutáneo. Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica [Internet]. 2013 [citado 15 de enero de 2021];21(2):147-58. Disponible en: https://revistasocolderma.org/sites/default/files/microbiota_de_la_piel_el_ecosistema_cutaneo.pdf
 28. Fierer N, Hamady M, Lauber CL, Knight R. The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 18 de noviembre de 2008;105(46):17994-9.
 29. Instituto de Micro Cirujia Ocular. Demodex, un ácaro asociado a patologías oculares [Internet]. 14 de diciembre de 2020. 2020 [citado 15 de enero de 2021]. p. 3. Disponible en: <https://www.imo.es/es/demodex-habitante-desconocido-pestaas>
 30. Palacios CP, Marina Gómez L, Cardona N. Candidiasis mucocutánea: espectro clínico Clinical spectrum of mucocutaneous candidiasis. Rev Asoc Colomb Dermatol [Internet]. 2017 [citado 15 de enero de 2021];19:239-44. Disponible en: https://revistasocolderma.org/sites/default/files/candidiasis_mucocutanea_espectro_clinico.pdf
 31. Biocodex Microbiote Institute. La Microbiota Instestinal [Internet]. [citado 10 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/es/cutanea>
 32. Palacios CP, Gómez LM, Cardona N. Candidiasis mucocutánea: espectro clínico

Clinical spectrum of mucocutaneous candidiasis. *Rev Asoc Colomb Dermatol Rev Asoc Colomb Dermatol* [Internet]. 2015;19:388. Disponible en: https://revistasocolderma.org/sites/default/files/candidiasis_mucocutanea_espectro_clinico.pdf

33. Trejo-Tapia D, Henández-Ortega MM, Valadez-Carmona L, Ochoa-Juárez DB, Suárez-Souto MA, Gómez-Orozco LT. Reactivity to antigens of the microbiome of the respiratory tract in patients with respiratory allergic diseases | Reactividad a antígenos del microbioma de vías respiratorias en pacientes con enfermedad alérgica respiratoria. *Revista alergia Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico : 1993)*. 2020;67(2):119-27.
34. Osorio LM, Umbarila AS. Microbiota de la glándula mamaria. *Pediatría*. 1 de enero de 2015;48(1):1-8.
35. Smilowitz JT, Lebrilla CB, Mills DA, German JB, Freeman SL. Breast milk oligosaccharides: Structure-function relationships in the neonate. *Annual Review of Nutrition* [Internet]. 2014 [citado 18 de enero de 2021];34:143-69. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-nutr-071813-105721?journalCode=nutr>
36. Takahashi N. Oral microbiome metabolism: From «who are they?» to «what are they doing?» [Internet]. Vol. 94, *Journal of Dental Research*. SAGE Publications Inc.; 2015 [citado 18 de enero de 2021]. p. 1628-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0022034515606045>
37. Peña M. Patógenos periodontales y sus relaciones con enfermedades sistémicas Periodontal pathogens and their relationships with systemic diseases. *MEDISAN* [Internet]. 2012 [citado 18 de enero de 2021];16(7):1047-58. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012000700014
38. Serrano-Coll HA, Sánchez-Jiménez M, Cardona-Castro N. Conocimiento de la microbiota de la cavidad oral a través de la metagenómica. *CES odontol* [Internet]. 2015 [citado 18 de enero de 2021];28(2):112-8. Disponible en:

<http://www.scielo.org.co/pdf/ceso/v28n2/v28n2a09.pdf>

39. He J, Li Y, Cao Y, Xue J, Zhou X. The oral microbiome diversity and its relation to human diseases [Internet]. Vol. 60, *Folia Microbiologica*. Kluwer Academic Publishers; 2015 [citado 18 de enero de 2021]. p. 69-80. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/ceso/v28n2/v28n2a09.pdf>
40. Beck JM, Young VB, Huffnagle GB. The microbiome of the lung [Internet]. Vol. 160, *Translational Research*. Mosby Inc.; 2012 [citado 19 de septiembre de 2020]. p. 258-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.02.005>
41. Lemon KP, Klepac-Ceraj V, Schiffer HK, Brodie EL, Lynch S V., Kolter R. Comparative analyses of the Bacterial microbiota of the human nostril and oropharynx. *mBio* [Internet]. julio de 2010 [citado 19 de septiembre de 2020];1(3). Disponible en: <https://mbio.asm.org/content/1/3/e00129-10.abstract>
42. Brook I, Gober AE. Recovery of potential pathogens and interfering bacteria in the nasopharynx of smokers and nonsmokers. *Chest* [Internet]. 2005 [citado 19 de septiembre de 2020];127(6):2072-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1378/chest.127.6.2072>
43. Marri PR, Stern DA, Wright AL, Billheimer D, Martinez FD. Asthma-associated differences in microbial composition of induced sputum. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2013 [citado 19 de septiembre de 2020];131(2). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091674912018283>
44. Cui Z, Zhou Y, Li H, Zhang Y, Zhang S, Tang S, et al. Complex sputum microbial composition in patients with pulmonary tuberculosis. *BMC Microbiology* [Internet]. 2012 [citado 19 de septiembre de 2020];12. Disponible en: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-1-4614-6418-1_389-1
45. Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RP, Freeman CM, Schmidt TM, Young VB, et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and

- gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio* [Internet]. 2015 [citado 19 de septiembre de 2020];6(2). Disponible en: <https://mbio.asm.org/content/6/2/e00037-15>
46. Charlson ES, Chen J, Custers-Allen R, Bittinger K, Li H, Sinha R, et al. Disordered microbial communities in the upper respiratory tract of cigarette smokers. *PLoS ONE* [Internet]. 2010 [citado 19 de septiembre de 2020];5(12). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015216>
47. Charlson ES, Chen J, Custers-Allen R, Bittinger K, Li H, Sinha R, et al. Disordered microbial communities in the upper respiratory tract of cigarette smokers. *PLoS ONE* [Internet]. 2010 [citado 19 de septiembre de 2020];5(12). Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0015216>
48. Segal LN, Blaser MJ. A brave new world: The lung microbiota in an era of change. *En: Annals of the American Thoracic Society* [Internet]. 2014 [citado 19 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201306-189MG>
49. Villanueva-Millán MJ, Pérez-Matute P, Oteo JA. Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity. *Journal of Physiology and Biochemistry* [Internet]. 19 de septiembre de 2015 [citado 19 de septiembre de 2020];71(3):509-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13105-015-0390-3>
50. Sethi S, Evans N, Grant BJB, Murphy TF. New Strains of Bacteria and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 15 de agosto de 2002 [citado 19 de septiembre de 2020];347(7):465-71. Disponible en: *New Strains of Bacteria and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*
51. Cabrera-Rubio R, Garcia-Núñez M, Setó L, Antó JM, Moya A, Monsó E, et al. Microbiome diversity in the bronchial tracts of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Clinical Microbiology* [Internet]. noviembre de 2012 [citado 19 de septiembre de 2020];50(11):3562-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JCM.00767-12>

52. Marri PR, Stern DA, Wright AL, Billheimer D, Martinez FD. Asthma-associated differences in microbial composition of induced sputum. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2013 [citado 19 de septiembre de 2020];131(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.11.013>
53. Larry B. Infecciones por estafilococos - Enfermedades infecciosas - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. Schmidt College of Medicine, Florida Atlantic University; Schmidt College of Medicine, Florida Atlantic University. 2019 [citado 18 de enero de 2021]. p. 1. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/bacilos-gramnegativos/infecciones-por-haemophilus>
54. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS ONE* [Internet]. 5 de enero de 2010 [citado 19 de septiembre de 2020];5(1). Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0008578>
55. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, Desantis TZ, Baek MS, Liu J, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2011 [citado 19 de septiembre de 2020];127(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.048>
56. Zhou Y, Lin P, Li Q, Han L, Zheng H, Wei Y, et al. Analysis of the microbiota of sputum samples from patients with lower respiratory tract infections. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica* [Internet]. 2010;42(10):754-61. Disponible en: <https://academic.oup.com/abbs/article/42/10/754/802>
57. Cui Z, Zhou Y, Li H, Zhang Y, Zhang S, Tang S, et al. Complex sputum microbial composition in patients with pulmonary tuberculosis. *BMC Microbiology* [Internet]. 2012 [citado 19 de septiembre de 2020];12. Disponible en: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-1-4614-6418-1_389-1
58. Icaza-Chávez ME. Gut microbiota in health and disease [Internet]. Vol. 78, *Revista de*

- Gastroenterología de México. Asociación Mexicana de Gastroenterología; 2013 [citado 19 de enero de 2021]. p. 240-8. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org//es-microbiota-intestinal-salud-enfermedad-articulo-S0375090613001468>
59. Biocodex. MICROBIOTAS SALUD INFANTIL Y [Internet]. México; [citado 9 de enero de 2021]. Disponible en: https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/sites/default/files/2018-04/Biocodex_dossier_Thema_PRO_EXE_ES_3.pdf
 60. Biocodex. La microbiota intestinal | BIOCODEX BMI PRO [Internet]. [citado 26 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/es/pro/intestinal>
 61. Gregory KD, Jackson S, Korst L, Fridman M. Cesarean versus vaginal delivery: Whose risks? whose benefits? [Internet]. Vol. 29, American Journal of Perinatology. 2012 [citado 27 de septiembre de 2020]. p. 7-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1285829>
 62. Sánchez B, Salazar Garzo N, Margolles A. La microbiota intestinal humana. En: La microbiota intestinal [Internet]. 2018 [citado 19 de enero de 2021]. p. 1-5. Disponible en: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/es/pro/intestinal>
 63. Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. FEMS Microbiology Reviews [Internet]. 2014 [citado 19 de enero de 2021];38(5):996-1047. Disponible en: <http://propionix.ru/identifikaciya-kishechnyh-bakterij-bakteroidety-i-firmikuty>
 64. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system [Internet]. Vol. 352, Science. American Association for the Advancement of Science; 2016 [citado 20 de enero de 2021]. p. 539-44. Disponible en: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.aad9378>

65. Linares DM, Ross P, Stanton C. Beneficial Microbes: The pharmacy in the gut [Internet]. Vol. 7, Bioengineered. Taylor and Francis Inc.; 2016 [citado 20 de enero de 2021]. p. 11-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/21655979.2015.1126015>
66. Xiao T, Liang T, Geng D-H, Wang L, Liu L, Zhou X, et al. Las proteínas dietéticas alteran las características de fermentación de la microbiota intestinal in vitro humana. *Plant Foods for Human Nutrition*. 2020;
67. Icaza-Chávez ME. Gut microbiota in health and disease [Internet]. Vol. 78, *Revista de Gastroenterología de Mexico*. Asociación Mexicana de Gastroenterología; 2013 [citado 15 de enero de 2021]. p. 240-8. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org//es-microbiota-intestinal-salud-enfermedad-articulo-S0375090613001468>
68. Reiter M, Krebs C, Lopes B, Nichelatti B, Moeller F, Screpec I. Microbiota Intestinal e sua Relação com a Alimentação. En: XXI I Congresso Brasileiro de Nutrologia [Internet]. Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício. IBPEFEX; 2018 [citado 19 de septiembre de 2020]. p. 10. Disponible en: <https://go-gale-com.bdigital.sena.edu.co/ps/i.do?p=IFME&sw=w&issn=19819919&v=2.1&it=r&id=GALE%7CA391461957&sid=googleScholar&linkaccess=fulltext>
69. Icaza-Chávez ME. Gut microbiota in health and disease. Vol. 78, *Revista de Gastroenterología de Mexico*. Asociación Mexicana de Gastroenterología; 2013. p. 240-8.
70. Arslan N. Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota. *World Journal of Gastroenterology* [Internet]. 28 de noviembre de 2014 [citado 1 de enero de 2021];20(44):16452-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4248188/>
71. García-Ríos A, Camargo García A, Perez-Jimenez F, Perez-Martinez P. Gut microbiota: A new protagonist in the risk of cardiovascular disease? *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis (English Edition)* [Internet]. 1 de julio de 2019

- [citado 19 de septiembre de 2020];31(4):178-85. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.11.003>
72. Formiga F, Ferreira Teles CI, Chivite D. Impact of intestinal microbiota in patients with heart failure: A systematic review. *Medicina Clínica (English Edition)* [Internet]. 29 de noviembre de 2019 [citado 19 de septiembre de 2020];153(10):402-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775319304476>
73. Alarcón P, González M, Castro É. The role of gut microbiota in the regulation of the immune response [Internet]. Vol. 144, *Revista Medica de Chile*. Sociedad Medica de Santiago; 2016 [citado 16 de febrero de 2021]. p. 910-6. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000700013&lng=es&nrm=iso&tlng=es
74. Álvarez VR, Peña YP, Acosta MR. Microbiota intestinal, sistema inmune y obesidad [Internet]. Vol. 29, *Revista Cubana de Investigaciones Biomedicas*. 2010 [citado 4 de enero de 2021]. p. 364-97. Disponible en: <http://scielo.sld.cu>
75. Guarner F. Microbiota intestinal y enfermedades inflamatorias del intestino. *Gastroenterología y Hepatología* [Internet]. marzo de 2011 [citado 19 de septiembre de 2020];34(3):147-54. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-microbiota-intestinal-enfermedades-inflamatorias-del-S0210570511000379>
76. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation [Internet]. Vol. 157, *Cell*. Cell Press; 2014 [citado 19 de septiembre de 2020]. p. 121-41. Disponible en: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(14\)00345-6?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867414003456%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(14)00345-6?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867414003456%3Fshowall%3Dtrue)
77. Robles Alonso V. Microbiota intestinal y colitis ulcerosa, abordaje metagenómico [Internet]. TDX (Tesis Doctorals en Xarxa). 2017 [citado 22 de diciembre de 2020]. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2017/hdl_10803_458621/vra1de1.pdf

78. Irrazábal T, Belcheva A, Girardin SE, Martin A, Philpott DJ. The multifaceted role of the intestinal microbiota in colon cancer [Internet]. Vol. 54, *Molecular Cell*. Cell Press; 2014 [citado 19 de septiembre de 2020]. p. 309-20. Disponible en: [https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765\(14\)00272-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS109727651400272X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765(14)00272-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS109727651400272X%3Fshowall%3Dtrue)
79. Brennan CA, Garrett WS. Gut Microbiota, Inflammation, and Colorectal Cancer. *Annual Review of Microbiology* [Internet]. 8 de septiembre de 2016 [citado 19 de septiembre de 2020];70:395-411. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-102215-095513>
80. Dávila I, Mullol J, Ferrer M, Bartra J, Del Cuvillo A, Montoro J, et al. Genetic aspects of allergic rhinitis. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* [Internet]. 2009 [citado 26 de enero de 2021];19(SUPPL. 1):25-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19476051/>
81. Yang G, Liu ZQ, Yang PC. Treatment of allergic rhinitis with probiotics: An alternative approach [Internet]. Vol. 5, *North American Journal of Medical Sciences*. 2013 [citado 26 de enero de 2021]. p. 465-8. Disponible en: <https://www.najms.org/article.asp?issn=1947-2714;year=2013;volume=5;issue=8;spage=465;epage=468;aulast=Yang>
82. Sereme Y, Mezouar S, Grine G, Mege JL, Drancourt M, Corbeau P, et al. Methanogenic Archaea: Emerging Partners in the Field of Allergic Diseases [Internet]. Vol. 57, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Humana Press Inc.; 2019 [citado 19 de octubre de 2020]. p. 456-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08766-5>
83. Walker AW. Microbiota of the Human Body. 2016 [citado 26 de enero de 2021];902:5-32. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-31248-4>
84. Martín R, Soberón N, Vázquez F, Suárez JE. La microbiota vaginal: Composición, papel protector, patología asociada y perspectivas terapéuticas [Internet]. Vol. 26,

- Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Ediciones Doyma, S.L.; 2008 [citado 19 de septiembre de 2020]. p. 160-7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-la-microbiota-vaginal-composicion-papel-S0213005X08726806>
85. Moosa Y, Kwon D, de Oliveira T, Wong EB. Determinants of Vaginal Microbiota Composition [Internet]. Vol. 10, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2020 [citado 2 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.00467/full>
86. Martin DH. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease. En: *American Journal of the Medical Sciences* [Internet]. Lippincott Williams and Wilkins; 2012 [citado 26 de enero de 2021]. p. 2-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22143133>
87. Nunn KL, Wang YY, Harit D, Humphrys MS, Ma B, Cone R, et al. Enhanced trapping of hiv-1 by human cervicovaginal mucus is associated with lactobacillus crispatus-dominant microbiota. *mBio* [Internet]. 2015 [citado 26 de enero de 2021];6(5):1-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26443453/>
88. Vicariotto F, Mogna L, Del Piano M. Effectiveness of the two microorganisms *Lactobacillus fermentum* LF15 and *Lactobacillus plantarum* LP01, formulated in slow-release vaginal tablets, in women affected by bacterial vaginosis: A pilot study. En: *Journal of Clinical Gastroenterology* [Internet]. Lippincott Williams and Wilkins; 2014 [citado 26 de enero de 2021]. p. S106-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000226>
89. Vazquez F, Fernández-Blázquez A, García B. Vaginosis. Vaginal microbiota. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* [Internet]. 1 de noviembre de 2019 [citado 19 de septiembre de 2020];37(9):592-601. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-vaginosis-microbiota-vaginal-S0213005X1830380X>
90. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European

(IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. International Journal of STD and AIDS [Internet]. 1 de noviembre de 2018 [citado 26 de enero de 2021];29(13):1258-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1258/ijsa.2011.011012>

91. Sherrard J, Donders G, White D, Skov Jensen J. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2011. International Journal of STD and AIDS [Internet]. agosto de 2011 [citado 26 de enero de 2021];22(8):421-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1258/ijsa.2011.011012>
92. Mendling W, Brasch J, Cornely OA, Effendy I, Friese K, Ginter-Hanselmayer G, et al. Corrigendum to Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). [Mycoses 2015; 58(Suppl. 1): 1-15] DOI:10.1111/myc.12323 [Internet]. Vol. 58, Mycoses. Blackwell Publishing Ltd; 2015 [citado 26 de enero de 2021]. p. 324. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/myc.12292>
93. Brotman RM, Bradford LL, Conrad M, Gajer P, Ault K, Peralta L, et al. Association between trichomonas vaginalis and vaginal bacterial community composition among reproductive-age women. Sexually Transmitted Diseases [Internet]. octubre de 2012 [citado 19 de septiembre de 2020];39(10):807-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3182631c79>