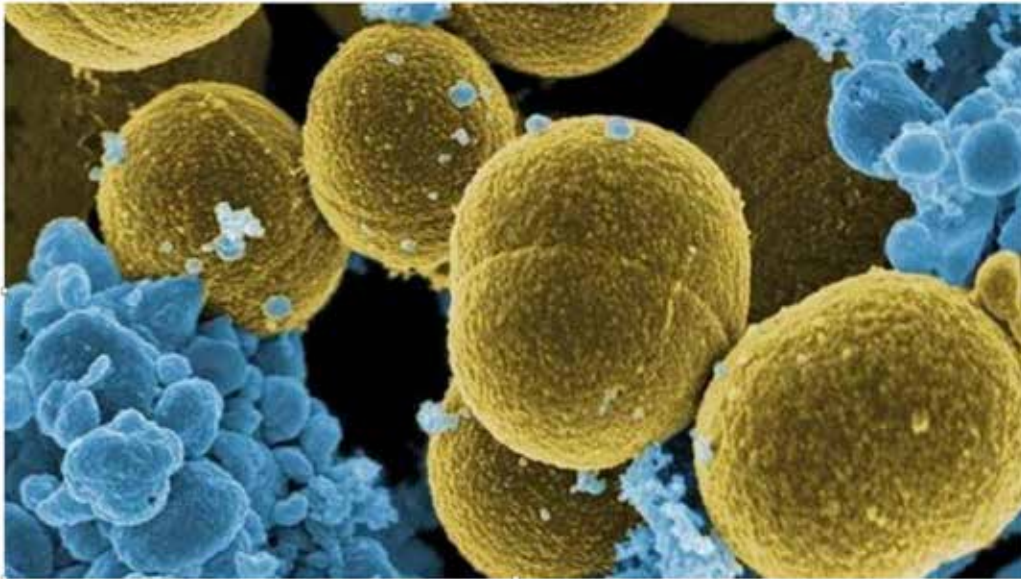


Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad.

Hinojosa Juárez Araceli Consuelo,^{1,2} Vargas Hernández Joel Alberto,² Mendieta Zerón Hugo,² Anaya López Luis.¹

*Centro Estatal de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades, Regulación Sanitaria.¹
Universidad Autónoma del Estado de México.²*



Fuente: <http://www.abc.es/media/salud/2017/01/21/floraintestinal-k76B--620x349@abc.jpg>

Nuestro cuerpo está colonizado por microorganismos que superan en número a nuestras propias células en proporción de uno a 10 (sin perder de vista que nuestras células son más grandes). Por cada gen humano de nuestro cuerpo hay aproximadamente 360 genes microbianos. La microbiota colónica tiene aproximadamente de 800 a 1000 especies por individuo, pero el 62% de ellas no se conocían y el 80% de las bacterias identificadas por la metagenómica se consideran no cultivables.^{1,2}

Lo que sabemos de la interesante relación entre el ser humano y los microorganismos que residen en él se ha multiplicado en los últimos años. Ya no denominamos a estos seres vivos “flora intestinal” ni los consideramos simplemente comensales. Ahora se piensa que los humanos somos, “superorganismos” gobernados, en parte, por los microorganismos que hospedamos.³

La microbiota es indispensable para el correcto crecimiento corporal, el desarrollo de la respuesta inmune y la nutrición. Las alteraciones en la microbiota podrían explicar, en parte,

algunas epidemias de la humanidad como el asma y la obesidad.⁴

El término microbiota refiere a la comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado. La microbiota residente en el intestino humano es una de las comunidades más densamente pobladas, incluso más que el suelo, el subsuelo y los océanos.^{5,6}

En nuestro intestino grueso la cifra de microorganismos es tan alta como 10¹² ó 10¹⁴ células. El ecosistema microbiano del intestino (microbiota intestinal) incluye muchas especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal y una serie variable de microorganismos que solo lo hacen de manera transitoria. Al conjunto formado por los microorganismos, sus genes y sus metabolitos se le denomina microbioma. El microbioma humano se refiere a la población total de microorganismos con sus genes y metabolitos que colonizan el cuerpo humano, incluyendo el tracto gastrointestinal, el genitourinario, la cavidad oral, la nasofaringe, el tracto respiratorio y la piel.^{7,8}



A las alteraciones de la microbiota intestinal y la respuesta adversa del hospedero a estos cambios se le ha denominado disbiosis. La disbiosis se ha asociado con afecciones tan disímiles como el asma, las enfermedades inflamatorias crónicas, la obesidad y la esteatohepatitis no alcohólica.⁹

Las preferencias gastronómicas de nuestra microbiota (estos cien billones de bacterias que pueblan el intestino humano que pesan algo más de dos kilos han despertado el interés de los científicos y durante los últimos años se han multiplicado las publicaciones al respecto.^{10,11}

La alimentación que damos a esa comunidad bacteriana afecta de forma directa a nuestra salud. Las grasas saturadas, por ejemplo, favorecen el aumento de poblaciones microbianas (firmicutes) asociadas a la obesidad. En cambio, los alimentos ricos en fibra insoluble (como las verduras, el pan integral y las semillas) facilitan el crecimiento de bacterias beneficiosas (bacteroidetes) que reducen el sobrepeso.^{12,13}

Es importante cuidar nuestra microbiota ya que se establece una conexión entre el intestino y el cerebro, estos microorganismos modulan los niveles de serotonina, un neurotransmisor relacionado con los estados de ánimo. Por eso se habla de la microbiota como el segundo cerebro. Todo este cúmulo de información lleva a investigadores de la Universidad de Zaragoza España a afirmar que “la flora intestinal es un componente más a tener en cuenta en el tratamiento de las enfermedades”.¹⁴

El equipo de investigadores/as han descubierto que la proteína “TLR2” (un receptor celular del sistema inmunológico de linfocitos T específicamente) modula el transporte de serotonina, uno de los mecanismos cruciales en las enfermedades neurológicas e inflamatorias intestinales. El trabajo infiere que TLR2 puede actuar en la fisiopatología intestinal, no sólo por su inherente función inmune innata, sino también por la regulación del sistema serotoninérgico intestinal.¹⁵

El intestino grueso, repetimos, contiene varios millones de microorganismos, de los cuales, muchos de ellos son beneficiosos para el ser humano, son reconocidos por nuestras defensas como algo que no constituye un peligro y por tanto no son eliminados, mientras que los microorganismos que causan enfermedad, nuestras defensas impiden su crecimiento. Este proceso de diferenciar organismos beneficiosos de dañinos es regulado

en el intestino por una gran cantidad de proteínas (sensores del peligro) entre los que juegan un papel fundamental los receptores de linfocitos T2 (TLR2), con interacción entre la microbiota intestinal el TLR2 y la regulación de los niveles de serotonina intestinales.¹⁶

El hallazgo surge mientras científicos/as de todo el mundo están trabajando para comprender las interacciones complicadas entre el “mundo invisible” de la microbiota en el cuerpo humano y el impacto que tienen en nuestra salud e incluso en nuestros estados de ánimo. Recientemente, se ha encontrado evidencia de que las bacterias en el intestino juegan un papel en el origen de la enfermedad de Parkinson. Además, este nuevo hallazgo explicaría por qué la administración de determinados medicamentos como corticosteroides o antibióticos favorece el desarrollo de algunos trastornos neurológicos.¹⁷

Al respecto, con el uso de los antibióticos se ha logrado el control de enfermedades inducidas por microorganismos patógenos clásicos, pero también hemos eliminado bacterias beneficiosas para nuestra salud. De hecho, algunas investigaciones señalan el trasplante fecal de microbiota intestinal para recuperar estas bacterias buenas perdidas por el uso de antibióticos.^{18,19}

Cuando activamos los receptores celulares TLR2 presentes en los enterocitos (células del intestino) disminuye el transporte de serotonina y la expresión de su transportador. Normalmente las células del epitelio transportan serotonina para degradarla y destruirla, actúan como verdaderos controladores de los niveles de serotonina. Debe haber una cantidad adecuada de serotonina en el organismo. Si hay exceso de serotonina, pueden presentarse procesos diarreicos o inflamatorios intestinales, pero si no hay suficiente se produce menor motilidad y estreñimiento.²⁰

Esto ayudará a comprender un área de investigación en auge, el papel de la proteína TLR2 en la disponibilidad de serotonina, un neurotransmisor importante en una amplia gama de enfermedades, desde la depresión a la enfermedad inflamatoria intestinal.^{21,22}

Es posible que la proteína TLR2 se pueda modular a través de la comidas y que contribuya en los tratamientos, pero lo más relevante es tener la capacidad para crear un entorno favorable, que promueva la colonización de una microbiota saludable, a través de una dietética saludable, definitivamente se podría mejorar la composición de la flora, evitando o limitando el consumo de alimentos procesados (es el caso



de edulcorantes, colorantes y conservadores, salsas ya preparadas, alimentos aptos para su consumo inmediato que han sido sometidos a un alto nivel de procesamiento, por ejemplo, galletas, dulces, papas fritas, cereales, embutidos, la lista es grande), así como las carne de animales que han recibido antibióticos ya que pueden disminuir la variedad de especies que contiene la flora saludable y aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con el intestino. Sin duda, el estudio de esa numerosa comunidad bacteriana será en el futuro una pieza fundamental de la medicina personalizada. Muchas veces, una muestra de heces, en lugar de una de sangre, será suficiente para que el médico prescriba cambios en nuestra dieta con el objetivo de evitar problemas metabólicos. Claro que la variedad de alimentos (sanos) es la piedra angular para mantener su segundo cerebro saludable.^{23,24}

Los factores dietéticos y el estilo de vida juntos juegan un papel importante en la fisiopatología de muchas enfermedades. Algunas dietas, especialmente un estilo de vida occidental con un alto consumo de carne y carbohidratos y un bajo consumo de verduras, se han relacionado con enfermedades comunes, como el síndrome metabólico, la aterosclerosis, las enfermedades inflamatorias intestinales y el cáncer de colon.²⁵

Los avances en las tecnologías de secuenciación de la compleja microflora han permitido la caracterización del microbioma humano y han abierto la posibilidad de estudiar el efecto de factores ambientales sobre este microbioma. El factor ambiental más importante es probablemente lo que comemos y los estudios iniciales han revelado fascinantes resultados sobre la interacción de los nutrientes que consumimos coidianamente con nuestra microbiota, mientras que los cambios a corto plazo en los patrones dietéticos pueden no tener influencias notables, de aquí la importancia de considerar dieta saludable para no afectar la microbiota de manera sustancial, lo que repercute en la salud o en la enfermedad porque nuestra microbiota tiene características para regular muchas funciones inmunes y metabólicas. El mejor conocimiento de la interacción entre los nutrientes y la microbiota podrá explicar como combatir las enfermedades, incluso más allá de las del tracto gastrointestinal y conducir a mejores estrategias preventivas y terapéuticas de algunas enfermedades.^{26,27,28}

Seguendo con lo que comemos, de los alimentos industrializados que contienen emulsionantes, aditivos que se emplean en la fabricación industrial, para dar una textura cremosa a un alimento que contiene grasa como ejemplo

los helados, se desconocía si podían afectar negativamente a la salud humana, hasta que se ha descubierto cómo alteran la microbiota, a estos emulsionantes se le ha atribuido la responsabilidad de cambios en la flora, que pueden favorecer la aparición de cáncer colorrectal.²⁸

Ahora hablaremos de edulcorantes artificiales, tomar dosis continuas de aspartamo (el edulcorante que más se utiliza en la industria alimentaria), aunque sea en poca cantidad, modifica la composición de la flora y podría alterar la resistencia a la insulina (favoreciendo la aparición de diabetes, la sucralosa, por su parte, reduce esa microflora (el descenso se mantiene durante semanas) y aumenta el pH fecal, lo que se sabe que limitan la biodisponibilidad de fármacos administrados oralmente.²⁹

El estudio del microbioma ha mostrado varios retos, uno de ellos se presenta cuando no todos los microorganismos son fáciles de cultivar. Sin embargo, gracias a las técnicas modernas de estudio del material genético han revolucionado el conocimiento del microbioma.³⁰

El ARN ribosomal (ARNr) es la macromolécula más ampliamente usada en estudios de filogenia y taxonomía bacteriana. La secuenciación de las regiones variables del gen que codifica para la subunidad 16S del ARNr identifica el parecido filogenético de las bacterias y las arqueas, permite clasificarlas sin la necesidad de cultivos. Cuando hay una semejanza en el ARNr 16S del 95% se habla de género, y cuando la semejanza es del 97%, se habla de especie.

Alrededor del 50% de la masa fecal está constituida por bacterias. Esta población se compone de trillones de microorganismos pertenecientes, fundamentalmente, a 4 filas: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria, con un predominio de las 2 primeras (90%).³¹

La microbiota intestinal ha pasado de considerarse un comensal acompañante, a considerarse un órgano metabólico, con importantes funciones en la nutrición, la regulación de la inmunidad y la inflamación sistémica. Al respecto los mamíferos que crecen libres de gérmenes presentan un desarrollo corporal anormal, con pared intestinal atrófica, corazón, pulmones e hígado de bajo peso y sistema inmune inmaduro, con niveles bajos de inmunoglobulinas. Los microbios y los vertebrados evolucionaron juntos a través de miles de años y el funcionamiento normal del sistema digestivo e inmunológico depende de la presencia de la microbiota simbiótica, evolutivamente, en los mamíferos, los organismos que componen la microbiota



son determinados por los tipos de fuentes nutricionales, siendo diferentes los perfiles de omnívoros, carnívoros y herbívoro.^{32,33,34}

In utero, el ser humano carece de microbiota, al nacer, el tracto gastrointestinal se coloniza inmediatamente. Hasta la vía de nacimiento (parto o cesárea) y el tipo de alimentación (seno materno o fórmula) ha demostrado producir diferencias en la microbiota intestinal. Los perfiles fecales microbianos de la y el lactante muestran un parecido marcado con los perfiles bacterianos del canal de parto y de la leche materna. Durante la infancia y a lo largo de la vida, la composición microbiana también cambia de acuerdo con la edad y la dieta. En los primeros 2 años de vida, la microbiota está dominada por las bifidobacterias. Posteriormente, la composición microbiana se diversifica y alcanza su máxima complejidad en el adulto, con cientos de filotipos dominados por Bacteroidetes y Firmicutes.^{35,36,37,38}

Aun cuando la microbiota intestinal cambia con el paso de los años, el medio ambiente y la microbiota materna presente durante el parto y la alimentación al seno materno parecen permanecer como factores muy importantes en el desarrollo de la microbiota en el futuro de la vida de cada ser humano. Una vez establecida la microbiota en un individuo, es estable en el tiempo. En los humanos, los miembros de la misma familia tuvieron comunidades bacterianas más parecidas entre ellos al compararlos con individuos no relacionados.³⁹

Durante un tiempo se pensó que la leche materna era estéril (libre de microorganismos). Pero estudios posteriores han demostrado que contiene una gran cantidad de bacterias. Un bebé que tome unos 800 mililitros de leche al día ingiere entre cien mil y diez millones de bacterias. Éstas ayudan a proteger al bebé de infecciones y favorecen el desarrollo de su sistema inmune. La exposición de las y los lactantes a estos microorganismos disminuye el riesgo de desarrollar enfermedades como diarrea, enfermedades respiratorias y metabólicas (diabetes, obesidad).⁴⁰

Los descubrimientos recientes señalan que el intestino materno es la fuente de algunas de estas bacterias que contiene la leche. Así, determinadas células del sistema de defensas de la madre (células dendríticas) recogen microorganismos presentes en el intestino de ésta y las trasladan a las glándulas mamarias para añadirlas a la leche. La leche materna contiene diversos tipos de bacterias que actúan como probióticos y ejercen un efecto antiinfeccioso, antiinflamatorio, inmunomodulador y metabólico sobre el

bebé. Los estudios se han centrado especialmente en el asma y en la dermatitis atópica; las bacterias de la leche materna mejoran e incluso previenen, estas enfermedades.⁴¹

La microbiota intestinal ejerce un importante efecto sobre la respuesta inmune del humano. En 1989, Strachan mostró que la disminución en la carga microbiana debida a la elevación de los estándares de higiene en los países desarrollados podría conducir a un incremento de las enfermedades autoinmunes. La dieta y los efectos de ésta en la microbiota intestinal y en la respuesta inmune se han postulado como posibles explicaciones para el incremento en la incidencia de enfermedades inflamatorias como el asma y la diabetes tipo 1 en los países desarrollados. Nuevos hallazgos sobre la microbiota intestinal y su capacidad inmunomoduladora coinciden con los datos epidemiológicos que conectan la obesidad y el asma o la obesidad y la diabetes tipo 1.^{42,43,44}

La “teoría de la higiene” supone que el exceso de limpieza y la disminución en la exposición a las bacterias a temprana edad impide el correcto desarrollo de los mecanismos inmunorreguladores que previenen las respuestas inapropiadas de las células T y las enfermedades inflamatorias posteriores.⁴²

La mucosa intestinal ejerce funciones de inmunidad adaptativa ya que su sistema inmune tiene la capacidad de responder a una infinidad de antígenos, pero también existe la inmunidad innata que es el reconocimiento de determinados antígenos y que es heredada filogenéticamente desde las plantas hasta los vertebrados.

Hay diferencias radicales entre la microbiota intestinal de niños/as en África y la de niños/as en zonas urbanas de Europa. Los niños/as de Burkina Faso (África) tienen una dieta muy alta en fibra y su microbiota tiene grandes cantidades de Bacteroidetes que hidrolizan los polisacáridos complejos de las plantas y tienen mucha menor abundancia de Firmicutes que la microbiota de una cohorte europea. Es interesante saber que las alergias y el asma son prácticamente inexistentes en las comunidades rurales de África. La evidencia conduce a una alteración de la microbiota intestinal en personas con alergia y asma y en las y los niños que viven en granjas tienen una incidencia menor de asma que las y los niños de la ciudad.⁴⁵

Hasta hace poco se consideraba al tejido adiposo como un mero compartimento de almacenaje, sin embargo, el adipocito es una célula endocrina activa productora de adipocinas y el incremento de la adiposidad genera



modificaciones en la microbiota intestinal encaminando a un estado crónico de endotoxemia, lo que a su vez podría ser un factor clave en el incremento en la adiposidad. En obesos/as se eleva la razón Firmicutes/Bacteroidetes, razón que puede ser modificada con determinados cambios en estilos de vida. Sistema inmune y metabolismo han evolucionado en estrecha interrelación, con amplios vínculos tanto morfológicos como funcionales. La mayor parte de las células del sistema inmune se encuentra en, o alrededor del intestino y que sea justamente la acumulación de energía en forma de grasa visceral la asociada con mayor frecuencia a diabetes mellitus, aterosclerosis, accidentes cerebrovasculares, enfermedad cardiovascular e incluso, algunos tipos de cáncer. La malnutrición intraútero podría, a priori, condicionar la disfunción del sistema inmune, posteriormente potenciada por insuficiente lactancia materna, dieta obesogénica e inactividad física. Todos estos factores favorecerían una más agresiva microbiota intestinal que llevaría al estado de inflamación crónica, característico de la obesidad. Las interacciones entre microbiota intestinal, sistema inmune, inflamación, obesidad y comorbilidades sugieren que la respuesta inmune podría ser nociva en condiciones de sobrecarga metabólica y que la acumulación de energía en forma de grasa, sobre todo intraabdominal, podría ser una respuesta del organismo frente a modificaciones desfavorables de la microbiota intestinal.^{46,47,48}

La obesidad resulta del incremento en el consumo de alimentos altos en energía, azúcares y grasas saturadas, sin embargo, parece ser que el simple incremento en la ingestión de calorías no explica completamente la actual epidemia de obesidad.^{49,50}

Estos hallazgos han llevado a la hipótesis de que la microbiota de las y los individuos obesos/as puede ser más eficiente en la extracción de energía que la microbiota de las y los individuos delgados/as. Se sabe que situaciones que ocurren alrededor del nacimiento incrementan el riesgo de desarrollar obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular en la etapa adulta y la colonización inicial podría ser muy importante para determinar la composición final de la microbiota permanente en las y los adultos/as. Algunos de los múltiples mecanismos metabólicos que asocian la microbiota con la obesidad y con sus trastornos relacionados, como la diabetes y el hígado graso, son la fermentación bacteriana de los polisacáridos de la dieta, que no pueden ser digeridos por el hospedero, con la consecuente producción de monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta éstos últimos son sustratos de los

colonocitos y precursores del colesterol y los ácidos grasos, todo lo cual optimiza el aprovechamiento de la energía de la dieta y la regulación microbiana de algunos genes del hospedero que promueven el depósito de lípidos en los adipocitos.⁵¹

La microbiota intestinal es capaz de promover un estado de inflamación sistémica de bajo grado, resistencia a la insulina e incrementar el riesgo cardiovascular a través de mecanismos que incluyen la exposición a productos bacterianos, en particular, los lipopolisacáridos derivados de las bacterias gramnegativas. A esto se le ha llamado endotoxemia metabólica. Clemente-Postigo et al. demostraron recientemente una asociación entre los niveles de triglicéridos posprandiales y la elevación de endotoxinas bacterianas después de una dieta alta en grasa. Los cambios en la microbiota intestinal, el aumento de la permeabilidad intestinal y la endotoxemia posiblemente juegan un papel en el desarrollo de un estado inflamatorio crónico de bajo grado en el hospedero que contribuye al desarrollo de la obesidad y de enfermedades metabólicas crónicas, como el hígado graso no alcohólico.^{52,53,54}

Se ha restado importancia al Índice de masa corporal (IMC) como predictor del síndrome metabólico y ha ganado fuerza el concepto de que la grasa visceral es la responsable de este problema. La grasa visceral secreta cerca de 250 proteínas, entre ellas el factor de crecimiento visceral, la IL-6, el inhibidor del activador de plasminógeno, el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α) y la proteína C reactiva, todos implicados en la inflamación. Esto hace pensar que la obesidad, con sus consecuencias metabólicas y enfermedades acompañantes, podría tener un importante componente microbiano, con probables implicaciones terapéuticas.^{55,56}

Aún hay más información sobre relación entre microbiota y enfermedades, se ha encontrado asociación entre la disbiosis y las enfermedades gastrointestinales, al descubrir diferencias importantes en la microbiota de las y los pacientes con Síndrome de intestino irritable en comparación con los controles sanos, en los primeros se demostró un incremento 2 veces mayor con $p < .0002$, en la relación Firmicutes/Bacteroidetes. Las y los pacientes con Síndrome de intestino irritable tienen menos *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* spp. que los controles sanos. Las bacterias *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* spp. se unen a las células epiteliales e inhiben la adherencia de bacterias patógenas, no producen gas al fermentar los hidratos de carbono e inhiben a los *Clostridia* spp. Los probióticos modifican la



fermentación colónica y estabilizan la microbiota colónica. Saulnier et al. encontraron un porcentaje significativamente mayor de proteobacterias en niños/as con Síndrome de intestino irritable.⁵⁷

En trastornos del espectro autista es fundamentalmente un trastorno del cerebro, pero las investigaciones señalan que no menos de 9 de cada 10 individuos que lo presentan sufren también problemas gastrointestinales, como el mal de colon irritable o del "intestino permeable". A partir del tratamiento con una bacteria saludable (*Bacteroides fragilis*), las y los investigadores/as han podido atenuar algunos síntomas de carácter conductual.⁵⁸

Cada vez es mayor el número de evidencias que demuestran el importante, papel que juega la flora intestinal, esto es, el conjunto de especies bacterianas, en su mayoría beneficiosas, que habitan en nuestros intestinos, sobre la salud de nuestro organismo. De hecho, la composición de este microbioma parece condicionar nuestro riesgo de desarrollo de enfermedades como la diabetes y de sus síntomas de intestino irritable. Pero aún hay más, algunas investigaciones han sugerido que la clave para el tratamiento de algunos trastornos del neurodesarrollo y específicamente de los trastornos del espectro del autismo se encuentra en el intestino, no en el cerebro, considerando que el trasplante de materia fecal para mejorar la composición y variabilidad de la microbiota intestinal resulta sumamente eficaz para el tratamiento de algunos de los trastornos gastrointestinales y del comportamiento asociados al autismo.^{59,60}

Algunos estudios ha establecido la relación entre la microbiota intestinal y determinados tipos de cáncer, proponen que la interacción entre las toxinas de las bacterias intestinales llegan al hígado por vía porta y se incorporan por los receptores de toxinas a las células hepáticas, toxinas que a su vez son uno de los principales factores de riesgo que favorecen el desarrollo del cáncer de hígado.^{61,62}

Es evidente que "no somos sólo células". Estamos acompañados/as de miles de millones de organismos diminutos imperceptibles al ojo humano, o visto de otro modo, nosotros/as somos los que les acompañamos a ellos; no olvidemos que ellos llegaron primero.

Entre ambos se establece una estrecha, persistente y necesaria relación en la que todos/as salimos beneficiados y beneficiadas. Este conjunto de microorganismos (la microbiota) juega un papel determinante sobre la salud, ya que modula funciones de vital importancia en el organismo.

La occidentalización nos aportó cosas buenas, pero también una cantidad de inconvenientes reseñables: el exceso de higiene, el abuso y mal uso de antibióticos, el estrés, la polución, el sedentarismo, la mala alimentación, los partos por cesárea, la lactancia artificial y la falta de contacto con la naturaleza, entre otros, son algunos de los factores que mayor impacto tienen sobre la composición de la microbiota y, con ello, la salud.

Referencia bibliográficas

1. NIH Human Microbiome Project defines normal bacterial makeup of the body. Fecha de consulta: 8 de agosto 2017, <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-human-microbiome-project-defines-normal-bacterial-makeup-body>.
2. Eckburg, P.B., Bik, E.M., Bernstein, C.N. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 308 (2005), pp. 1635-1638. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1110591>
3. A. Korecka, V. Arulampalam. The gut microbiome: Scourge, sentinel or spectator? *J Oral Microbiol*, 4 (2012), pp. 93-67. Fecha de consulta el 18 de mayo 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22368769>.
4. Icaza-Chávez M.E. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Gut microbiota in health and disease*. <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es/microbiota-intestinal-salud-enfermedad/articulo/S0375090613001468/>.
5. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. Sender, R., et al. *PLoS Biol*. 2016 Aug 19;14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
6. Ottman, N., H. Smidt, H., de Vos, W.M. The function of our microbiota: Who is out there and what do they do?. *Front Cell Infect Microbiol*, (2012), pp. 104. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22919693>
7. Bianconi E, Piovesan A, Facchin F, Beraudi A, Casadei R, et al. An estimation of the number of cells in the human body. *Bianconi, E., et al. Ann Hum Biol*. 2013 Nov-Dec; 40(6):463-71. doi: 10.3109/03014460.2013.807878.
8. Petrosino, J.F., Highlander, S., Luna, R.A. Metagenomic pyrosequencing and microbial identification. *Clin Chem*, 55 (2009), pp. 856 -866 <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2008.107565>.
9. Loh, G., Blaut, M. Role of comensal gut bacteria in inflammatory bowel diseases *Gut Microbes*, 3 (2012), pp. 544-555 <http://dx.doi.org/10.4161/gmic.22156>.
10. Sender, R., et al. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*. 2016 Aug 19;14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
11. Bianconi, E., et al. An estimation of the number of cells in the human body *Ann Hum Biol*. 2013 Nov-Dec; 40(6):463-71. doi: 10.3109/03014460.2013.807878.
12. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013;341(6150):12412-14. [PMC free article][PubMed]
13. Frazier, T.H. DiBaise, J.K. McClain, C.J. Gut microbiota, intestinal permeability, obesity-induced inflammation and liver injury *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 35 (2011), pp. 14S-20S <http://dx.doi.org/10.1177/0148607111413772>
14. Latorre E, Layunta, E, Grasa L, Castro M, Pardo J, Gomollón F, Alcalde A, Mesonero J.E. Intestinal. Serotonin Transporter Inhibition by Toll-Like Receptor 2 Activation. A Feedback Modulation. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0169303>. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169303>
15. Hormann N, Brandao I, Jackel S, Ens N, Lillich M, Walter U, et al.



- Gut microbial colonization orchestrates TLR2 expression, signaling and epithelial proliferation in the small intestinal mucosa. *PLoS One*. 2014;9(11):e113080. Epub 2014/11/15. PubMed Central PMCID: PMC4232598. pmid:25396415
16. Costedio, M.M., Coates, M.D., Danielson, A.B., et al. Serotonin signaling in diverticular disease. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(8):1439-45. doi: 10.1007/s11605-008-0536-5.
 17. Modi, S.R., James, J., Collins, J.J. and David A. Relman, D.A. Antibiotics and the gut microbiota. *J Clin Invest*. 2014 Oct 1; 124(10): 4212-4218. Published online 2014 Oct 1. DOI:10.1172/JCI72333. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4191029/>
 18. Prados-Bo, A., Gómez-Martínez, S., Nova, E., Ascensión Marcos, A. El papel de los probióticos en el manejo de la obesidad. *Nutr Hosp*. 2015;31(Supl. 1):10-18. DOI:10.3305/nh.2015.31.sup1.8702
 19. Latorre E, Mendoza C, Matheus N, Castro M, Grasa L, Mesonero JE, et al. IL-10 modulates serotonin transporter activity and molecular expression in intestinal epithelial cells. *Cytokine*. 2013;61(3):778-84. Epub 2013/02/16. pmid:23410504
 20. Gershon, M.D. Review article: serotonin receptors and transporters—roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20 Suppl 7:3-14. Epub 2004/11/04.
 21. Hansen MB, Witte AB. The role of serotonin in intestinal luminal sensing and secretion. *Acta Physiol (Oxf)*. 2008;193(4):311-23. Epub 2008/05/09.
 22. Latorre E, Layunta, E, Grasa L, Castro M, Pardo J, Gomollón F, Alcalde A, Mesonero J.E. Intestinal Serotonin Transporter Inhibition by Toll-Like Receptor 2 Activation. A Feedback Modulation. <http://journals>.