

El intestino en el proceso salud/enfermedad

The role of intestine in the health/disease process

Vivian Rosario Mena Miranda

Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica. Hospital Pediátrico Universitario Centro Habana. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: hace varias décadas se consideraba que la función del intestino solamente estaba relacionada con el proceso de la nutrición, sin embargo se ha demostrado que también interviene en la respuesta inmune y en la inflamación sistémica del individuo.

Objetivo: describir la relación de los diferentes factores que intervienen en la respuesta del intestino en el proceso salud/enfermedad.

Método: se realizó una revisión búsqueda en Medline/Pubmed, Elsevier y Scielo de los artículos publicados en el período comprendido entre 2011-2016 en idioma inglés y español sobre las particularidades de la respuesta del intestino en el proceso salud/enfermedad. Los términos de búsqueda fueron: ecosistema intestinal, permeabilidad intestinal, translocación bacteriana y estrés oxidativo.

Desarrollo: por la intervención del intestino en la respuesta inmune y en la inflamación sistémica del individuo, se considera un órgano metabólicamente activo en el proceso salud/enfermedad. La interrelación entre estos factores interviene en la fisiopatogenia de enfermedades crónicas como el asma, el cáncer, el hígado graso no alcohólico, así como en la respuesta y evolución del paciente críticamente enfermo.

Consideraciones finales: la modificación en la composición de la microbiota intestinal, asociado a la disbiosis, la permeabilidad intestinal aumentada a través de la zonulina, el estrés oxidativo, el fenómeno de traslocación bacteriana y el uso de antibióticos en el paciente grave, están íntimamente ligados a las disímiles funciones que se regulan a partir del intestino como parte del proceso salud/enfermedad.

Palabras clave: microbiota intestinal; ecosistema intestinal.

ABSTRACT

Introduction: Several decades ago, it was thought that the intestine's function was only related to the process of nutrition; however, it has been demonstrated that it also influences in the immune response and the systemic inflammation of the individual.

Objective: To describe the relationship of the different factors involved in the intestine's response in the health/disease process.

Method: A literature review was made in Medline/Pubmed, Elsevier and Scielo to find articles published in English and Spanish about the particularities of the intestine's response in the health/disease process in the period of 2011 through 2016. The search terms were intestinal ecosystem, intestinal permeability, bacterial translocation and oxidative stress.

Development: Due to the role of the intestine in the immune response and the systemic inflammation of the individual, this is considered a metabolically active organ in the health/disease process. The interrelation of these factors has an effect on the physiopathogeny of chronic diseases such as asthma, cancer, non-alcoholic fatty liver as well as in response and progress of the critically-ill patient.

Final thoughts: Changes in the composition of the intestinal microbiota, associated to dysbiosis, increased intestinal permeability through zonuline, the oxidative stress, the bacterial translocation and the use of antibiotics in the critical patient are closely linked to a number of functions that are regulated from the intestine as part of the health/disease process.

Keywords: intestinal microbiota; intestinal ecosystem.

INTRODUCCIÓN

El intestino es el mayor reservorio de gérmenes del organismo y constituye su mayor superficie mucosa. Factores que incluyen la edad, la genética y la alimentación pueden influir sobre la composición de la microbiota intestinal.¹

La microbiota intestinal se puede considerar como un órgano que se adquiere después del nacimiento. Está compuesta por una gran diversidad de bacterias que cumplen múltiples funciones, las cuales pueden ser modificadas por diferentes factores. Ha pasado de considerarse un comensal acompañante, a un órgano metabólico,² con funciones en la nutrición, en la regulación de la inmunidad y la inflamación sistémica.³

El objetivo de este trabajo es describir la relación de los diferentes factores que intervienen en la respuesta del intestino en el proceso salud/enfermedad.

MÉTODO

Se realizó una revisión de búsqueda en Medline/Pubmed, Elsevier y Scielo de los artículos publicados en el periodo comprendido entre 2011-2016 en idioma inglés y

español, sobre las particularidades de la respuesta del intestino en el proceso salud/enfermedad. Los términos de búsqueda fueron: ecosistema intestinal, permeabilidad intestinal, translocación bacteriana y estrés oxidativo.

DESARROLLO

La microbiota intestinal es diversa, única para cada persona y variable entre individuos. Tiene enzimas que transforman a los polisacáridos complejos de la dieta, que el intestino humano no puede digerir ni absorber en monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente el ácido acético, propiónico y butírico. Los dos primeros se absorben a la circulación portal, y el tercero es empleado por los colonocitos como fuente de energía. Los AGCC pueden ser transportados al hígado para ser usados en la síntesis lipídica, por lo que se considera que las calorías derivadas de esta digestión bacteriana constituyen alrededor del 10 % de toda la energía que se absorbe. La cantidad de AGCC en el colon y en la sangre son importantes para la inmunorregulación del hospedero. Desde el punto de vista nutricional, las bacterias del intestino desempeñan una función muy importante, ya que participan en la depuración de toxinas provenientes de la dieta; así como, en la síntesis de micronutrientes como la vitamina K, la vitamina B 12, el ácido fólico y en la absorción de electrolitos y minerales.^{4,5}

La superficie de la mucosa del tracto gastrointestinal humano tiene una extensión aproximadamente de 300 m² y está colonizada por cientos de diferentes especies bacterianas, con una concentración de 10¹³ a 10¹⁴ como promedio. La estructura y composición de la flora bacteriana intestinal refleja la selección natural, tanto a nivel microbiano como del huésped, la cual promueve la cooperación mutua para la estabilidad funcional de este ecosistema.⁶

El término microbiota (*micro-biota*) hace referencia 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. El ecosistema microbiano del intestino incluye muchas especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal, y una serie variable de microorganismos que solo lo hacen de manera transitoria. A las alteraciones de la microbiota intestinal en relación con la respuesta adversa del hospedero se le ha denominado disbiosis,⁷ la cual convierte al intestino vulnerable a los estados de enfermedad local y sistémica.⁸

Se plantea que la manipulación de la flora intestinal por medio de la administración de probióticos puede contribuir potencialmente a mejorar los resultados sobre la salud,⁹ aunque estudios recientes muestran que los probióticos investigados hasta la fecha no causan cambios globales en la estructura de la comunidad bacteriana en sujetos sanos, pero sí se han demostrado efectos clínicos, probablemente algunos de ellos producidos por los cambios en el microbioma intestinal.

Actualmente lo que se discute no es lo que los probióticos aportan a las personas sanas, sino cuál es su mecanismo de actuación.¹⁰ El ecosistema intestinal está constituido por la interrelación entre la microbiota, el epitelio de la mucosa y la inmunidad del intestino. Cualquier factor o evento que afecte uno de estos componentes, repercute sobre los demás, e impacta negativamente sobre el proceso salud enfermedad. El tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal

constituye la masa linfoide de mayores dimensiones del organismo, la cual está relacionada con su capacidad de respuesta inmunológica.

Entre el hospedero y la microbiota intestinal existe una permanente comunicación e intercambio de señales e información, que regulan, por una parte, el equilibrio entre las diferentes especies de microorganismos que conviven con él, y por otra, la respuesta del hospedero hacia estos agentes externos. Las interacciones entre microorganismos, epitelio y tejidos linfoideos intestinales son múltiples, diversas en sus características, y continuas, de modo que remodelan constantemente los mecanismos locales y sistémicos de la inmunidad, adaptándolos al ambiente microbiano. La distribución de la microbiota intestinal a lo largo del tubo digestivo no es homogénea sino que sigue una gradiente próximo-distal; las concentraciones de microrganismos son bajas en el duodeno, aumentan paulatinamente desde el yeyuno y el íleo, hasta alcanzar sus máximos en el colon.

En el tubo digestivo también existe un gradiente de inmunidad, ya que la densidad y tamaño de los folículos linfoideos y de las placas de Peyer, que agregan gran parte de las células inmunes presentes en la mucosa, aumentan desde el intestino proximal hasta el colon.

La microbiota intestinal debe mantenerse en márgenes de seguridad, en las cantidades de gérmenes presentes en un momento dado, y en su diversidad, ya que los que escapan de la vigilancia del sistema inmunológico, entran en contacto con los tejidos profundos y ocasionan daño al organismo.¹¹ El epitelio de la mucosa intestinal posee potentes mecanismos de defensa que le permiten mantener su integridad y la de todo el organismo, al mismo tiempo que confieren capacidad para discriminar entre patógenos y comensales.¹²

La pared intestinal fisiológica está formada por una barrera mecánica celular, por uniones intercelulares, por la barrera inmunológica, por la flora bacteriana, y el eje hígado-intestino. La alteración de cualquiera de estos componentes puede ser responsable de la traslocación bacteriana, o del paso de sus toxinas o metabolitos de la inflamación. El fracaso de la barrera se manifiesta por deterioro en la absorción de nutrientes, alteración de la respuesta inmune intestinal y aumento de la permeabilidad intestinal, la cual ha sido comprobada en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) por cirrosis,¹³ intestino corto,¹⁴ trauma grave, bypass cardiopulmonar, quemaduras y trasplantes.

La luz intestinal contiene una enorme cantidad de noxas capaces de producir daño a nivel local y sistémico, cuyo origen puede ser: alimentos (antígenos, lectinas), microorganismos y sus toxinas (virus, parásitos, bacterias, endo y exotoxinas) y secreciones (ácido clorhídrico, enzimas y sales biliares).

Composición de la barrera intestinal:

1. *Barrera preepitelial:* el ácido clorhídrico limita la proliferación de bacterias. Su inhibición facilita la colonización por gérmenes enteropatógenos o sobrecrecimiento de la flora indígena. Las secreciones pancreáticas, biliar e intestinal son ricas en IgA secretora. Las sales biliares ejercen acción bacteriostática, y su obstrucción se asocia a mayor incidencia de endotoxemia y disfunción renal en posoperados de cirugía biliar. Las células de Paneth intervienen en el control de la población bacteriana. La motilidad intestinal es el factor más importante para impedir el estancamiento y sobrecrecimiento bacteriano. La inhibición con antibióticos de la flora bacteriana indígena (en torno a

500 especies), sobre todo la anaerobia, favorece la instalación de gérmenes enteropatógenos.

2. *Barrera epitelial*: las células de la mucosa están dispuestas en empalizada y recubiertas por mucus e IgA. Tiene capacidad de expresar moléculas presentadoras de antígenos a los linfocitos de la mucosa, e intervienen activamente en la iniciación de la respuesta inflamatoria local secretando IL-8 (importante señal quimiotáctica para neutrófilos) ante la presencia de toxinas o penetración bacteriana en la membrana epitelial. Durante la digestión el flujo aumenta entre dos y tres veces, y durante el ejercicio intenso se reduce hasta en 80 %, lo cual se contrarresta con una mayor extracción de O₂. El flujo esplácnico de arterias y vénulas está regulado por la endotelina, interleuquinas, óxido nítrico, bradiquinina y prostaciclina. El sistema simpático, parasimpático, sensorial primario y nervioso entérico, regulan el flujo a través de sus terminaciones neuronales. A su vez, actúan factores circulantes, como gastrina, o péptido vasoactivo intestinal con acción vasodilatadora, y la angiotensina II.
3. *Barrera posepitelial*: cuando una noxa atraviesa la barrera intestinal puede ser destruida total o parcialmente por macrófagos, procesada o no por el sistema inmunológico, y/o alcanzar el torrente sanguíneo, linfa y peritoneo. Existe un mecanismo de tolerancia oral para evitar conflictos inmunológicos con antígenos habituales de la luz, inhibiendo una respuesta sistémica e induciendo secreción de IgA para excluir los antígenos a la luz (según la dosis o tipo de antígeno). Es decir, que en condiciones normales se trata de una inflamación controlada ante antígenos habituales, pero en situaciones de fallo de la barrera preepitelial o epitelial, permite una entrada masiva de antígenos, microorganismos, toxinas u otros inflamógenos, que pueden desencadenar intolerancia inmunológica local y sistémica, aun cuando la noxa en cuestión sea destruida o neutralizada en la mucosa intestinal.¹⁵

El flujo adecuado de nutrientes, elementos de deshecho, electrolitos y agua a través del intestino, depende de un correcto equilibrio entre la absorción y la secreción de agua y electrolitos a través del epitelio intestinal. En condiciones normales se produce una absorción neta de agua en el intestino en respuesta a gradientes osmóticos que resultan de la captación y la secreción de iones y de la absorción de nutrientes, especialmente azúcares y aminoácidos.¹⁶

El análisis de la disposición anatómica y funcional del tracto gastrointestinal, sugiere que otra función extremadamente importante de este órgano es su capacidad para regular el tráfico de macromoléculas entre el medio ambiente y el anfitrión. Esto se produce a través de un mecanismo de barrera del epitelio intestinal, junto con el tejido linfoide asociado al intestino, la red neuroendocrina, y las uniones estrechas intercelulares que controlan el equilibrio entre la tolerancia y la inmunidad a los antígenos no propios.¹⁷

La zonulina es el único modulador fisiológico de las uniones estrechas intercelulares bien conocido actualmente. Se trata de una molécula que modula reversiblemente la permeabilidad de la pared intestinal, a través de las uniones estrechas intercelulares para regular el movimiento bidireccional de líquidos, macromoléculas y leucocitos, entre el torrente sanguíneo y el intestino, lo que permite el paso de los nutrientes adecuados y bloquea el de nutrientes incompletamente digeridos, químicos, toxinas y microorganismos. Esto evita la colonización con microorganismos del intestino proximal.

La producción aumentada de zonulina, abre las uniones estrechas de la pared intestinal, por lo que el intestino pierde su capacidad de barrera protectora y pasan

a la sangre sustancias que no deberían pasar, lo que puede ocasionar reacciones que desembocan en el desarrollo de un creciente número de enfermedades, aunque menos del 10 % de las personas con mayor susceptibilidad genética las desarrollan, lo que sugiere la existencia de un fuerte desencadenante ambiental, que afecta también al progreso y pronóstico de estas. Una teoría es que pueden estar involucrados los antígenos absorbidos por el intestino previamente, cuando la mucosa intestinal está dañada, y ya existe un aumento de la permeabilidad intestinal.

El descubrimiento del papel de la permeabilidad intestinal en el desarrollo de enfermedades desbarata las teorías tradicionales, y sugiere que estos procesos pueden ser detenidos si se impide la interacción entre los genes y los factores ambientales desencadenantes, a través del restablecimiento de la función de la barrera intestinal dependiente de la zonulina, aunque este es un tema en estudio, ya que se ha demostrado que solamente el aumento de la permeabilidad intestinal no determina la presencia de estas afecciones en todos los pacientes.¹⁸

Otro aspecto importante relacionado con la importancia del tubo digestivo en la aparición de diferentes enfermedades, es la variación genética en los sistemas de defensas antioxidantes que pueden afectar el estrés oxidativo. Esta respuesta se desarrolla como consecuencia de un desequilibrio entre la producción y acumulación de especies reactivas, y la capacidad del organismo para manejarla mediante antioxidantes endógenos y exógenos. Los antioxidantes exógenos obtenidos de la dieta incluyen la vitamina C, E y carotenoides. La variación genética individual que afecta a las proteínas implicadas en la captación, utilización y metabolismo de los antioxidantes exógenos, pueden alterar las concentraciones séricas, la exposición a células diana y su contribución subsecuente al estrés oxidativo.

Los antioxidantes endógenos incluyen las enzimas antioxidantes superoxidodismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, paraoxanasa y glutatión S-transferasa (GST). La variación de los genes que codifican para estas enzimas puede tener un impacto negativo sobre su actividad enzimática antioxidante.

La acumulación de especies reactivas por estímulos externos e internos puede ocasionar daño molecular y provocar estrés oxidativo. Los antioxidantes endógenos y dietéticos funcionan juntos para disminuir el desarrollo de daño por estrés oxidativo, y su funcionamiento se modifica por la variación genética individual. Se plantea que dietas con gran contenido de frutas y vegetales, y por tanto, ricas en antioxidantes, se relacionan con riesgo reducido de enfermedades crónicas, por lo que es importante aplicar el concepto de dieta saludable para la prevención de enfermedades.¹⁹ Se ha demostrado recientemente la asociación entre los niveles de triglicéridos posprandiales y la elevación de endotoxinas bacterianas, después de una dieta alta en grasa.²⁰

¿Existe relación entre las alteraciones estructurales y funcionales del enterocito, el ecosistema intestinal, el estrés oxidativo y la respuesta inmune en el paciente con sepsis?

La sepsis es definida como un proceso que compromete la vida del enfermo, a partir de la aparición de una disfunción de órganos por una dishomeostasis como respuesta a la infección. La dishomeostasis obedece a la ruptura de la relación entre la respuesta fisiológica del sistema inflamatorio y del antiinflamatorio, la cual afecta el metabolismo celular, la cicatrización y la inmunidad, y es causada por una variedad de mecanismos, estímulos y mediadores. El shock séptico es un estado progresivo de la sepsis, caracterizado por graves alteraciones celulares, metabólicas y circulatorias, que se relacionan con alta mortalidad.²¹

Modificaciones de la flora bacteriana intestinal en enfermos críticos y por sepsis

La mucosa intestinal tiene más terminaciones nerviosas que cualquier otro tejido en el organismo. Cuando se está bajo estrés se produce liberación de noradrenalina en la luz intestinal, lo cual reduce el número de bacterias comensales, y hace que los microorganismos con potencial patógeno aumenten su virulencia. Estudios realizados en animales han demostrado una disminución importante en la flora bacteriana normal, después de 4 a 6 horas de iniciado el proceso patológico de una enfermedad; además, hay evidencia de sobrecrecimiento bacteriano e inicio de traslocación bacteriana tan temprano como las 6 primeras horas, aunque bastan 5-10 min de isquemia para alterar las vellosidades intestinales, producirse alteración de la permeabilidad y de la función de barrera que favorece, de esta forma, la traslocación.²²

Recientemente se ha comprobado que el flujo sanguíneo esplácnico, el aporte y el consumo de oxígeno están aumentados en la insuficiencia hepática aguda y en la sepsis, por lo que se plantea que la capacidad del hígado de extraer oxígeno, aun bajo condiciones extremas, hace que el órgano sea poco afectado por la hipoxia. Existen evidencias crecientes que la sepsis se acompaña de un estado hipermetabólico en el área hepatoesplánica, caracterizado por un aumento de la glicólisis e hiperlactacidemia. Esto produce una disfunción silenciosa, y en ocasiones, imperceptible, en forma secundaria al paso de bacterias, endotoxinas y mediadores inflamatorios, que superan el filtro hepático y alcanzan la circulación sistémica, en un momento en que la mayoría de las funciones hepáticas están intactas.

Las áreas hepáticas locales inflamadas, como consecuencia de la detoxificación de productos bacterianos por las células de Kupffer, inducen la activación de la coagulación, de las cascadas del complemento y de las quininas. Esta activación se produce como consecuencia de la respuesta inflamatoria local y en el proceso de reperfusión aumenta el daño tisular.²³

La alteración de la microbiota 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.²⁴

Estudios recientes han demostrado que la microflora intestinal humana contiene al menos 100 veces más genes que el genoma humano, y que los humanos son superorganismos que regulan el proceso salud/enfermedad. Recientemente se ha evaluado en pacientes con respuesta inflamatoria sistémica severa, en la cual aparece una disminución de los gérmenes anaerobios obligatorios, y un incremento de bacterias patógenas y resistentes, a lo que se asocian complicaciones sépticas y una alta mortalidad. Se necesita demostrar cuál es el mecanismo por el cual esto sucede, aunque puede tenerse en consideración para un pronóstico potencial de supervivencia.²⁵

En los enfermos críticos/sepsis se afecta la estabilidad entre el epitelio y el microbioma intestinal, aumenta la permeabilidad del intestino, disminuye la apoptosis, y se afecta la función de barrera.

La virulencia de los patógenos conocidos en UCI es promovida por:

- las condiciones de escasez de nutrientes, la competencia de los miembros de la comunidad por vecinos,
- la interrupción de la estabilización de las relaciones comensales y
- cambios en la fisiología, la estructura, y la expresión de genes de bacterias intestinales²⁶

El uso de antibióticos modifica el microbioma intestinal, y predispone a la resistencia bacteriana. Está bien documentado que los tratamientos con antibióticos causan alteraciones en la microbiota del huésped, aunque se cree que tales cambios se normalizan algunas semanas después de suspender los antibióticos, evidencias recientes ponen en duda este planteamiento. En el contexto de la disbiosis, los antibióticos, por tanto, pueden producir efectos antagónicos: son eficaces para erradicar los patógenos, pero también reducen -de manera inespecífica- la diversidad microbiana. Es importante desarrollar terapias antimicrobianas más específicas para restaurar o minimizar las alteraciones de la microbiota normal.

Existen hipótesis que justifican al intestino desempeñando una importante función en la progresión de la sepsis hacia el fallo múltiple de órganos, donde se altera la integridad del intestino por incremento de la apoptosis y de la composición del moco intestinal, a lo que se adiciona la toxicidad a distancia, derivada de la afectación de la actividad de los nódulos linfáticos locales. Estas condiciones favorecen que se perpetúe la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes críticamente enfermos.⁸

La respuesta sistémica a la agresión se caracteriza por producción endógena de opioides y catecolaminas, los cuales aumentan la dismotilidad intestinal, la inflamación de la mucosa y el daño celular asociado a la isquemia y acidemia celular.²⁷⁻²⁹ Esto se asocia a una grave disfunción endotelial y liberación de citocinas que, además de producir una respuesta hipermetabólica, exige mayor demanda de los recursos nutritivos y antioxidantes como el glutatión, muy importante en el control de la producción de radicales libres durante el desarrollo y progresión del choque séptico.³⁰

Las manifestaciones clínicas y hemodinámicas en el enfermo están mediadas por factores endógenos y exógenos, que interactúan para producir cambios y determinar la evolución del proceso.

CONSIDERACIONES FINALES

El intestino dejó de ser un órgano exclusivo para la nutrición. Desempeña funciones inmunológicas y energéticas que intervienen activamente en la proceso salud/enfermedad, no solo en el paciente crónico sino también en el crítico. El paciente críticamente enfermo presenta una combinación de factores que condicionan su evolución desfavorable. Las más importantes son las alteraciones morfológicas y funcionales del intestino, la dishomeostasis con liberación de mediadores de la inflamación, las alteraciones en la oxigenación tisular, la traslocación bacteriana, y el uso de antibióticos que modifican la microbiota intestinal, por lo que consideramos que aún quedan interrogantes que responder

sobre la interacción de diferentes aspectos que involucran al sistema digestivo en la evolución y pronóstico de diferentes afecciones.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bushman FD, Lewis JD, Wu GD. Alimentación, enterotipos intestinales y salud: ¿existe una relación? En La importancia de la inmunonutrición: Nestle Nutrición Workshop. Suiza: Ed Nestec S A Vevey; 2012. p. 17-8.
2. Icaza ME. Microbiota intestinal en salud y enfermedad. Rev Gastroenterol Mex. 2012;77(sup 1):23-5.
3. Stephan C, Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M. Intestinal permeability-a new target for disease prevention and therapy. BMC Gastroenterology. 2014;14:189.
4. Farías MM, Catalina Silva C, Rozowski J. Microbiota intestinal: rol en obesidad gut microbiota: role in obesity. Rev Chil Nutr. 2011;38:228-33.
5. Devaraj S, Hemarajata P, Versalovic J. La microbiota intestinal humana y el metabolismo corporal: Implicaciones con la obesidad y la diabetes. Acta Bioquim Clin Latinoam. 2013;47(2):421-34.
6. Gómez Duque M, Acero F. Composición y funciones de la flora bacteriana intestinal. Repert Med Cir. 2011;20(2):74-82.
7. Icaza C. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. Rev Gastroenterología de México. 2013;78(4):240-8.
8. Kwan Chan Y, Estaki MM, Gibson DL. Consecuencias clínicas de la disbiosis inducida por la dieta. Ann Nutr Metab. 2013;63(sup):28-40.
9. Rondon L, Añez Zavala RM, Salvatierra Hidalgo A, Meneses Barrios RT, Heredia Rodríguez MT. Guías de manejo clínico: consenso de probióticos: generalidades. Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría. 2015;78(4):123-8.
10. Kristensen NB, Bryrup T, Allin KH, Nielsen T, Hansen TH, Pedersen O. Alterations in fecal microbiota composition by probiotic supplementation in healthy adults: a systematic review of randomized controlled trials. Genome Medicine. 2016;8:52.
11. Gotteland M. El papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad y de la diabetes de tipo-2. Rev Chil Endocrinol Diabetes. 2013;6(4):155-62.
12. Odenwald MA, Turner JR. Intestinal permeability defects: Is it time to treat? Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(9):1075-83.

13. Holguín Cardona A, Hurtado Guerra JJ, Restrepo Gutiérrez JC. Una mirada actual a la peritonitis bacteriana espontánea. Rev Col Gastroenterol. 2015;30(3):315-23.
14. Valdovinos D, Cadena J, Montijo E, Zárate F, Cazares M, Toro E, et al. Síndrome de intestino corto en niños: actualidades en su diagnóstico y manejo. Revista de Gastroenterología de México. 2012;77(3):130-40.
15. Paños Melgoso MR, Álvarez Lerma F, Ramírez Galleymore P. Análisis de la alteración de la permeabilidad intestinal en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda o crónica reagudizada [homepage en Internet]; Universidad Autónoma de Barcelona [citado 5 de Agosto de 2016]. Disponible en:
https://ddd.uab.cat/pub/trerecpro/2012/hdl_2072_180158/TR-PanosMelgoso.pdf
16. Salvo-Romero E, Alonso-Cotoner C, Pardo-Camacho C, Casado-Bedmar M, Vicario M. Función barrera intestinal y su implicación en enfermedades digestivas. Rev Esp Enf Dig. 2015;107(11):686-96.
17. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. Physiological Reviews. 2011;91(1):151-75.
18. Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(10):1096-100.
19. Da Costa LA, Badawi A, El-Sohemy A. Nutrigenética y modulación del estrés oxidativo. Ann Nutr Meab. 2012;60(sup 3):27-36.
20. Clemente-Postigo M, Queipo-Ortuno MI, Murri M, Boto Ordoñez M, Pérez Martínez P, Lacueva CA, et al. Endotoxin increase after fat overload is related to postprandial hypertriglyceridemia in morbidly obese patients. J Lipid Res. 2012;53:973-8.
21. Singer M, Deutschman CS, Warren Seymour C, Shankar-Hari M, Djillali A, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;375(8):801-10.
22. Aller Reyero MA, Arias Pérez J, Aljabban Nieves A, Orbegozo Valdiviezo ST, Romero Valverde WM. Complicaciones de las quemaduras a nivel gastrointestinal. REDUCA Serie Congresos Alumnos. 2014;6(1):126-31.
23. Carrillo E, Leon Valdivieso JY. Conceptos actuales suficiencia hepática aguda. Rev Invest Med Sur. 2012;19(2):76-8.
24. Creely SJ, McTernan PG, Kuminski CM, Fisher FM, Da Silva NF, Khanolkar M. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007;292:E740-747.
25. Shimizu K, Ogura H, Hamasaki T, Got M, Tasaki O, Asahara T, et al. Altered Gut Flora Are Associated with Septic Complications and Death in Critically Ill Patients with Systemic Inflammatory Response Syndrome. Dig Dis Sci. 2011;56:1171-7.
26. Vargas de Velázquez M. Microbiota intestinal: importancia en el paciente crítico. IX Congreso Panameño de Medicina Crítica, 6 Simposio Internacional de

Neurointensivismo [homepage en Internet]; Panamá, 2016 [citado 20 de Agosto de 2016]. Disponible en:
<http://www.medcriticapanama.com/images/congreso2016/dias/martes/A20-MICROBIOTA%20INTESTINAL%20-Dra%20Vargas.pdf>

27. Latorre M, Krishnareddy S, Freedberg DE. Microbiome as mediator: do systemic infections start in the gut. *World J Gastroenterol.* 2015;21(37):10487-92.
28. Mitral R, Coopersmith CM. Redefining the gut as the motor of critical illness. *Tredz Mol Med.* 2014;20(4):214-23.
29. Dickson RP. The microbiome and critical illness. *Lancet Resp Med.* 2016;4:59-72.
30. Espera RC, Díaz Ponce JA, Peña Pérez CA, Flores Riverae OI, Maldonadoe RN, Zepeda Mendoza AD, et al. Especies reactivas de oxígeno, sepsis y teoría metabólica del choque séptico. *Rev de la Fac de Med Ia UNAM.* 2016;5(1):6-18.

Recibido: 9 de octubre de 2016.

Aprobado: 16 de noviembre de 2016.

Vivian Rosario Mena Miranda. Hospital Pediátrico Centro Habana. Calle Benjumeda y Morales, municipio Cerro. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: vmena@infomed.sld.cu