

PERSPECTIVAS EN NUTRICIÓN HUMANA  
ISSN 0124-4108

Escuela de Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia  
Vol. 18, N° 2, julio-diciembre de 2016, p. 205-222

Artículo recibido: 19 de abril de 2016

Aprobado: 18 de junio de 2016

Gloria M. Agudelo-Ochoa<sup>1</sup>; Nubia A. Giraldo-Giraldo<sup>2</sup>;  
Carlos J. Barrera-Causil<sup>3</sup>; Beatriz E. Valdés-Duque<sup>4</sup>

### Resumen

**Antecedentes:** diversos estudios han mostrado cambios en la microbiota intestinal (MI) y los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) en pacientes críticos con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). **Objetivo:** revisar la evidencia sobre el papel de la MI y los AGCC en pacientes críticos y su modulación con prebióticos, probióticos y simbióticos. **Materiales y métodos:** búsqueda de artículos en bases de datos bibliográficas Pubmed, Science Direct, Ovid, Medline y Scopus, utilizando como descriptores microbiota, paciente crítico, unidad de cuidados intensivos, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, ácidos grasos de cadena corta, probióticos, prebióticos y simbióticos. **Resultados:** la MI en pacientes críticos está disminuida tanto en número de bacterias como en diversidad, lo cual puede resultar en una desregulación de la respuesta inmune sistémica ante la invasión de microorganismos patógenos. Los cambios en los AGCC en pacientes críticos se atribuyen a una disminución de bacterias anaerobias obligadas y sustratos de fermentación necesarios para su producción. La modulación de la MI con probióticos, prebióticos y simbióticos sugiere mejoría en la función intestinal. **Conclusiones:** la MI y los AGCC en pacientes críticos

1 Grupo de Investigación en Alimentación y Nutrición Humana, Universidad de Antioquia, UdeA. Cra. 75 N.º 65.87, Medellín-Colombia. gloria.agudelo@udea.edu.co

2 Grupo de Investigación en Alimentación y Nutrición Humana, Universidad de Antioquia, UdeA. Cra. 75 N.º 65.87, Medellín-Colombia.

3 Grupo de Investigación Da Vinci. Instituto Tecnológico Metropolitano ITM; Cra 65 N.º 98 A-75, Medellín-Colombia.

4 Grupo de Investigación Biociencias, Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia. Cra. 78 N.º 65-46, Medellín-Colombia.

Cómo citar este artículo: Agudelo-Ochoa GM, Giraldo-Giraldo NA, Barrera-Causil CJ, Valdés-Duque BE. Microbiota intestinal y ácidos grasos de cadena corta en pacientes críticos. *Perspect Nutr Humana*. 2016;18:205-22. DOI: 10.17533/udea.penh.v18n2a06

DOI: 10.17533/udea.penh.v18n2a06

## Microbiota en pacientes críticos

se encuentran alterados, de ahí que mantener el equilibrio en el entorno intestinal probablemente desempeñe una función clave para disminuir complicaciones y mejorar su pronóstico.

**Palabras clave:** paciente crítico, microbiota, ácidos grasos de cadena corta, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, probióticos, prebióticos, simbióticos.

## Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Critically Ill Patients

### Abstract

**Background:** Different studies have shown changes in gut microbiota and short-chain fatty acids in critically ill patients with Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). Aim: To review the evidence about the role of gut microbiota and SCFAs in critically patients and its modulation with prebiotics, probiotics and symbiotic. **Materials and Methods:** A search of the literature in Pubmed, Science Direct, Ovid, Medline and Scopus databases was conducted. The terms used were microbiota, critically ill, intensive care unit, systemic inflammatory response syndrome, short-chain fatty acids, prebiotics, probiotics and symbiotic. **Results:** The intestinal microbiota in critically ill patients is reduced in number and diversity, which can lead to dysregulation of the systemic immune response to the pathogenic invasion. Changes in SCFAs in critically ill patients are attributed to a decrease of obligate anaerobic bacteria and the fermentation substrates required for its production. The gut microbiota modulation with prebiotics, probiotics and symbiotic suggest improvement in bowel function. **Conclusions:** Gut microbiota and SCFAs are altered in critically ill patients; therefore, maintaining the intestinal environment is key for reducing complications and improving prognosis.

**Keywords:** Critically ill, microbiota, short-chain fatty acids, systemic inflammatory response syndrome, probiotics, prebiotics, synbiotics.

### INTRODUCCIÓN

En condiciones clínicas graves como trauma, sepsis, quemaduras, infección, shock y hemorragia, el intestino es considerado el motor de las complicaciones infecciosas y del síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO), ambas asociadas con alteraciones del epitelio intestinal, la función inmune y la microbiota endógena (1), las cuáles pueden conducir al desarrollo de manifestaciones patológicas que se extienden más allá del intestino (2,3).

El intestino hospeda una comunidad microbiana compleja y de gran diversidad denominada microbiota intestinal (MI), la cual desarrolla una interacción estrecha con la mucosa intestinal y juega un papel determinante en los mecanismos de defensa del sistema inmune del ser humano, tanto en condición de salud

como de enfermedad (4). El intestino humano puede contener cerca de  $10^{14}$  células microbianas, aunque también están presentes virus (5,8 %), arqueas (0,8 %) y eucariotas (0,5 %) (5).

Proporcionalmente el cuerpo humano está conformado por células humanas solo en un 10 % y el restante 90 % corresponde a células de origen microbiano, lo que indica la presencia de dos genomas dentro del organismo: el genoma humano, genéticamente heredado de los padres, y el genoma bacteriano, también llamado microbioma, adquirido del ambiente después del nacimiento (6). Así, el metabolismo global del hospedero es el resultado de estos dos genomas integrados y su interacción con el ambiente (7). El 80 % de la MI se clasifica en 3 grandes filos: Firmicutes (bacterias Gram positivas con bajo contenido de guanina+citosina), Bacteroidetes (bacterias Gram

negativas) y Actinobacteria (bacterias Gram positivas con alto contenido de guanina+citosina) (8). El equilibrio entre las bacterias nativas proporciona estabilidad a la población microbiana y contribuye a mantener la salud del individuo en circunstancias normales; situaciones que modifiquen la composición microbiana o alteren su homeostasis se asocian con condiciones patológicas (1).

Por otro lado, la fermentación de carbohidratos y proteínas por microorganismos anaerobios genera ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente acético, propiónico y butírico, producción que es regulada por factores relacionados tanto con el huésped, el ambiente, la dieta y las condiciones microbiológicas como con la disponibilidad de sustratos, bacterias y composición de la microbiota. En individuos sanos, la relación molar de ácidos acético, propiónico y butírico es 60:25:15 y permanece relativamente estable (2,3). Entre otras funciones, los AGCC controlan la producción de células T *helper*, anticuerpos, citocinas y contribuyen al mantenimiento de la homeostasis de la mucosa intestinal (3,9).

Durante una enfermedad crítica, la composición de la MI, la concentración de los AGCC, las condiciones del epitelio y la barrera mucosal cambian (1); la MI está disminuida tanto en el número de bacterias como en su diversidad, lo que puede resultar en una desregulación de la respuesta inmune sistémica ante la invasión de microorganismos patógenos (2); de igual forma, en pacientes críticos disminuye la concentración de AGCC y aumenta el pH intestinal. Comparado con sujetos sanos, en pacientes con SRIS la concentración de ácido butírico puede estar hasta 20 veces por debajo de los niveles normales (1). En el transcurso de la enfermedad, se liberan citocinas y quimiocinas proinflamatorias, las cuales afectan la regulación de las uniones estrechas entre los enterocitos y aumentan la permeabilidad epitelial; de esta forma, antígenos lumenales y toxinas bacterianas pueden atravesar la barrera e inducir una respuesta infla-

matoria intestinal (4). Así, ante cualquier alteración en la barrera de la mucosa intestinal, como una hipoxia o estrés, se producen cambios en la permeabilidad intestinal que a su vez pueden generar un aumento en la translocación bacteriana y modificaciones en la microcirculación, condiciones claves en el SDMO y la sepsis (10,11).

La evidencia disponible sugiere que en los pacientes con SRIS, tanto la MI como el ambiente intestinal están alterados de manera significativa (2) y se reconoce la disfunción intestinal como un factor determinante en la progresión de la enfermedad (1). No obstante, ni las guías nutricionales ni las iniciativas para enfrentar la sepsis, como “Surviving Sepsis Campaign”, incluyen en sus protocolos un tratamiento estándar para el tracto intestinal, factor determinante tanto en el SRIS como en el pronóstico de los pacientes en las unidades de cuidados intensivos (UCI) (12).

La comprensión de los mecanismos por los cuales el intestino inicia y propaga la enfermedad crítica constituye hoy un interesante campo de investigación que busca establecer cómo este órgano puede ser un blanco terapéutico en las UCI, lo cual es relevante si se tiene en cuenta que solo en los EE. UU. las enfermedades críticas dan cuenta hasta del 39 % de los costos hospitalarios y mueren por sepsis entre 229 000 y 360 000 pacientes cada año (13). Es interesante resaltar que los estudios que han descrito las alteraciones en la MI en pacientes con SRIS se han realizado en población americana, europea y asiática, y la evidencia sugiere que el origen geográfico influye de manera importante en la composición de la MI de las poblaciones (14); en Colombia no hay datos publicados que describan la diversidad microbiana en pacientes críticos con SRIS. Este artículo tiene como objetivo revisar y consolidar la evidencia sobre los cambios que se presentan en la MI y los AGCC en los pacientes críticos, especialmente los que presentan SRIS, y las estrategias propuestas para su modulación.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Para esta revisión se utilizó información disponible en las bases de datos y plataformas como Medline, Scopus, Pubmed, Science Direct y Ovid, entre otras, utilizando como descriptores: *microbiota, critically ill, intensive care unit, systemic inflammatory response syndrome, short-chain fatty acids, prebiotics, probiotics and synbiotics*. Se revisaron conceptos generales sobre MI y AGCC para luego, a partir de la definición de paciente crítico y SRIS, describir los cambios en estos dos componentes y sus consecuencias en el pronóstico clínico, abordando la relación antibiótico-MI. Finalmente se recopiló la evidencia disponible sobre los efectos de la modulación de la MI a partir de probióticos, prebióticos y simbióticos. Con todo lo anterior, se plantea una perspectiva de trabajo en este tema tan importante y poco explorado en nuestro medio.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Microbiota intestinal

El tracto gastrointestinal (TGI) incluye diversidad de tejidos, células del hospedero, microorganismos y alimentos, así como variedad de interacciones entre ellos, razón por la que se considera un ecosistema complejo (15) que puede hospedar entre 10 y 100 billones de células microbianas (16), que en su conjunto se denominan MI, determinante para mantener el funcionamiento adecuado del sistema inmune (17) y los mecanismos de defensa en estados de salud y de enfermedad (18). En condiciones normales, el equilibrio entre las especies que habitan comúnmente el TGI proporciona estabilidad y favorece la salud de un individuo (1), por lo tanto, cualquier alteración en este puede influir en el desarrollo de enfermedades (19). Según la ubicación de la microbiota en el TGI, existen diferencias tanto en la composición como en el número de microorganismos por especie (20); el

intestino delgado contiene un número bajo de bacterias cultivables y la gran mayoría se encuentran asociadas con los alimentos ingeridos; en la parte final del intestino delgado y en el intestino grueso aumentan significativamente tanto el número de microorganismos como su diversidad, alcanzando la mayor concentración de células cultivables ( $10^{11}$  células por gramo) con predominio de anaerobios obligados (21).

El microbioma se define como el conjunto de todos los elementos genómicos de una microbiota específica. En los humanos se han descrito dos genomas, uno heredado de los padres y el otro adquirido que es el microbioma. La mayor diferencia entre estos dos genomas es que mientras el heredado permanece casi estable durante la vida, el segundo es dinámico y se puede modificar entre otros factores por la edad, la dieta y la enfermedad. El TGI distal contiene la mayor y más variada comunidad de microbiomas que están en continua interacción con el huésped, dando como resultado efectos locales (a nivel de la mucosa y de la luz intestinal) y efectos sistémicos (metabólicos y nutricionales) (19). Se sabe que la MI muestra una distribución espacial específica, pero como la gran mayoría de microbiomas se encuentran en el colon, prácticamente todos los estudios se centran en el que se recupera a partir de muestras fecales (8). En la medida en que se comprenda mejor la composición y las funciones del microbioma en personas sanas, así como las modificaciones asociadas con enfermedades específicas, será posible su uso como un nuevo objetivo para aplicaciones diagnósticas y terapéuticas (19).

El árbol primario de la vida está compuesto por tres dominios: bacterias, arqueas y eucariotas. En la microbiota del TGI se encuentran microorganismos pertenecientes a estos tres dominios (20), los más predominantes son las bacterias seguidas por las arqueas y las eucariotas; adicionalmente se

encuentran los virus (5). Aunque se ha señalado que más de 1.000 especies bacterianas diferentes colonizan el intestino humano (19), esta diversidad puede agruparse en 13 de las 55 divisiones principales o filos conocidos, con predominio de Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia y Fusobacteria (20). Estos seis filos reúnen la gran mayoría de bacterias (>99 %) en la microbiota humana (22). Asimismo, se ha señalado que Firmicutes y Bacteroidetes constituyen los filos dominantes (5), alcanzando juntos a representar más del 90 % del total de la microbiota (22). Sin embargo, se debe considerar que las especies o géneros más abundantes no revelan toda la complejidad funcional de la MI (5). Por su parte, las arqueas incluyen especies que se agrupan bajo un único filo, mientras que el papel de los hongos no ha sido estudiado en profundidad (20).

Cuando inicia la vida en el útero, el TGI es estéril, pero después del nacimiento es rápidamente colonizado, al parecer, principalmente por bacterias procedentes de la madre. Varios factores influyen en la colonización inicial, como el tipo de parto (natural o cesárea) y si el bebé es o no alimentado con leche materna. No obstante, muy pocos estudios han evaluado la progresión de la colonización en el primer año de vida y no hay estudios detallados sobre lo que sucede en los primeros años siguientes (20). Se ha señalado que los lactantes tienen una microbiota heterogénea, inestable y singular (5).

De forma general se ha aceptado que una vez la MI se establece, permanece relativamente constante en el tiempo en periodos que superan el mes (20). Sin embargo, se han descrito variaciones en función de la edad, el estado de salud, la dieta y la localización geográfica (23). También se han detectado cambios en respuesta a intervenciones como las causadas por estrés, largos periodos de hambre, la ingesta de dietas definidas químicamente o el consumo de antibióticos orales.

Aunque se acepta que la dieta puede alterar las comunidades intestinales, está por determinarse si los cambios en la abundancia de las especies en respuesta al tipo de dieta influyen en términos de beneficios específicos para la salud del hospedero. Puede decirse que la microbiota en individuos saludables cumple funciones similares, a pesar de la gran variabilidad que se observa de una persona a otra (20).

### Ácidos grasos de cadena corta

La MI está asociada con la producción de AGCC, siendo los principales el acético (C2), el propiónico (C3) y el butírico (C4); son ácidos que contienen en su estructura de dos a seis átomos de carbono y aunque se pueden producir de forma natural a través de las vías metabólicas del huésped, especialmente en el hígado, el principal sitio para su producción es el colon a partir de polisacáridos sometidos a procesos de fermentación por bacterias anaerobias. La fibra insoluble es altamente fermentable y genera por lo tanto mayor cantidad de AGCC en el colon, contrario a la fibra soluble que tiene una baja capacidad de fermentación. Por su parte, los almidones resistentes son considerados como el mayor sustrato butirogénico (24). Los oligosacáridos son también sustratos para la producción de AGCC (25), y aunque en menor proporción, se producen AGCC como el isobutirato e isovalerato a partir de aminoácidos ramificados como valina, leucina e isoleucina (26). En la luz intestinal, los AGCC se encuentran en diferentes concentraciones dependiendo del sitio, aproximadamente 13 mm en íleon terminal, 130 mm en ciego y 80 mm en colon descendente (9,27).

La producción de AGCC varía dependiendo de factores como la dieta, la composición de la MI, el sitio de fermentación y el genotipo del huésped (26); en forma menos directa también influyen la edad, la actividad del sistema neuroendocrino, el estrés, la

producción de moco, las enfermedades, el consumo de medicamentos, los antibióticos, el recambio celular, las secreciones pancreáticas y otras descargadas al tracto gastrointestinal. Desde el punto de vista microbiológico, la composición química, la forma física y la cantidad de sustratos disponibles afectan las reacciones de fermentación bacteriana, que dependen a su vez del tipo y cantidad de bacterias en el intestino, los mecanismos de regulación catabólicos, la disponibilidad de donadores de electrones inorgánicos como nitrato y sulfato y, finalmente, de las interacciones de cooperación y competencia entre diferentes especies de la microbiota (26).

La producción de AGCC es un proceso dinámico y complejo que incluye vías enzimáticas activadas por un gran número de especies de bacterias. La vía más frecuente es la glucolítica, aunque algunos grupos bacterianos como las bifidobacterias pueden usar la vía de las pentosas fosfato para generar los mismos metabolitos (28); se sugiere que diferentes especies bacterianas tienen enzimas específicas involucradas en la producción de varios AGCC (29). La relación molar en la producción colónica de acetato, propionato y butirato se estima en 60:25:15 (30). Un porcentaje pequeño de AGCC en el intestino está en forma no ionizada, razón por la cual pueden atravesar directamente la barrera epitelial; no obstante, la mayoría de ellos se encuentran ionizados y precisan de transportadores especializados para su absorción. Así, el paso de la mayoría de los AGCC a través de la mucosa se realiza por transporte activo mediado por dos receptores: el transportador monocarboxilato 1 (MCT-1, por la sigla en inglés de *monocarboxylate transporter 1*) y el transportador monocarboxilato acoplado a sodio 1 (SMCT-1, por la sigla en inglés de *sodium-coupled monocarboxylate transporter 1*); ambos receptores se expresan en el coloncito, aunque también lo hacen a lo largo del TGI incluyendo el intestino delgado y el ciego (31).

El MCT-1 es ampliamente expresado en los linfocitos, lo cual sugiere la importancia de la captación intracelular de AGCC por estas células. El SMCT-1 se une en orden de afinidad al butirato>propionato>acetato. Los AGCC no absorbidos son excretados (32).

Los AGCC constituyen la fuente principal de energía para las células epiteliales del coloncito, del 5 al 10 % de los requerimientos energéticos basales son provistos por estos ácidos, como también para otros tejidos como el hígado y el músculo. El butirato es el sustrato más importante además de preferido por el coloncito y provee entre el 60 y el 70 % de los requerimientos energéticos necesarios para su proliferación y diferenciación (33); el acetato y el propionato llegan al hígado vía porta, donde el propionato es metabolizado por el hepatocito y el acetato permanece en hígado o es liberado al sistema venoso periférico, siendo este el único AGCC detectable en sangre periférica (32). Además de aportar energía, los AGCC cumplen otras funciones fisiológicas relacionadas con la motilidad del colon, el flujo sanguíneo y el pH intestinal, lo cual puede influir en la captación y absorción de electrolitos y nutrientes (30). Así, el efecto de los AGCC va más allá de un efecto local en el intestino, el enterocito o en la función digestiva, pues tiene una función significativa en la inmunidad intestinal tanto sistémica como local.

Respecto a su efecto antiinflamatorio, los AGCC modulan la quimiotaxis de las células inmunes, liberan especies reactivas del oxígeno (ROS, de su sigla en inglés *reactive oxygen species*) y citocinas. Los AGCC podrían tener un efecto regulador clave en las enfermedades inflamatorias por ejercer un control en la migración de las células inmunes hacia el sitio de la inflamación y modulación de su actividad, posibilitando la eliminación rápida de patógenos por activación de ROS. Los procesos anteriores pueden contribuir en la disminución de los

daños al huésped, lo cual podría permitir no solo su supervivencia, sino también la producción de AGCC por las bacterias intestinales (32). Adicionalmente, los AGCC tienen actividad antimicrobiana de amplio espectro, el ácido propiónico es utilizado como un aditivo antimicrobiano en la industria de alimentos y el butírico se usa para controlar la infección por *Salmonella* (32).

### **Microbiota intestinal y ácidos grasos de cadena corta asociados a procesos patológicos**

En condiciones normales la MI tiene efecto sobre las defensas del huésped, las funciones de la barrera epitelial y la homeostasis inmune. La disbiosis de la MI (alteraciones de la microbiota y respuestas adversas del hospedero) puede influir en el inicio o el avance de varias enfermedades; en los últimos años se han propuesto asociaciones entre la MI humana y más de 25 enfermedades, síndromes y alteraciones funcionales (8) como síndrome de intestino irritable, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y cambios asociados al estado de ánimo (34). Se ha postulado también que los cambios en la MI pueden ser más una consecuencia que la causa de los desórdenes. La interacción huésped-microbiota es excepcionalmente compleja y puesto que son varios los factores que pueden impactarla, no puede ser vista de forma independiente a la respuesta inmune (20).

En los estudios que se han realizado para intentar describir los desbalances en la microbiota asociados con enfermedades, se han observado diferencias en cuanto a las especies en relación con la variabilidad de los individuos, mientras que los cambios relacionados con el filo se han vinculado con enfermedades específicas (22). La activación de la defensa inmune en el huésped puede cambiar el balance entre la microbiota protectora y la patógena, en favor de la patógena (35). La inflamación intestinal generalmente se ha relacionado con

un marcado incremento de bacterias de la familia Enterobacteriaceae y una reducción de las bacterias colonizadoras del colon (22).

La integridad intestinal es un factor esencial para mantener la homeostasis de la mucosa; la barrera epitelial asegura la separación eficiente entre el contenido de la luz intestinal y el huésped. Esta separación es crítica para el mantenimiento de la salud y su disrupción se ha asociado con diferentes enfermedades, especialmente las relacionadas con procesos inflamatorios (9). Se sugiere que los AGCC son productos bacterianos claves para promover la integridad intestinal, aunque no es claro si este efecto se da por la inhibición de la histona deacetilasas (HDACs, por la sigla en inglés de *histone deacetylases*) o por la estimulación de receptores acoplados de la proteína-G (GPCRs, de su sigla en inglés *G-protein-coupled receptors*) GPR41, GPR43 o GPR109 (32). Los AGCC disminuyen el pH en la luz intestinal y suprimen el crecimiento de bacterias putrefactivas como el *Clostridium* spp (2). Se ha reportado que el acetato producido por *Bifidobacterium* inhibe la translocación de la toxina *Escherichia coli* 0157:H7 Shiga de la luz intestinal a la sangre (36).

### **Cambios en la microbiota intestinal y ácidos grasos de cadena corta en paciente crítico**

El paciente críticamente enfermo se define como aquel fisiológicamente inestable y a riesgo de descompensación, razón por la cual requiere estar en una UCI para supervisión permanente y valoración continua de la terapia según la evolución de la enfermedad. La respuesta al estrés característica de estos pacientes está mediada por mecanismos neuronales, endocrinos e inmunológicos que el organismo logra compensar mediante adaptaciones celulares y fisiológicas; sin embargo, cuando esta respuesta se presenta en exceso, puede llevar a la disfunción de órganos. La resiliencia resume

la interacción entre los factores predisponentes que causan daño y lesiones y la respuesta alostática del cuerpo; dicha resiliencia cambia en el transcurso de la enfermedad crítica, pero es potencialmente medible y puede ser utilizada para adaptar la terapia (37).

El SRIS es una respuesta inespecífica que denota gravedad y, dependiendo de la intensidad de su presentación y del tiempo de evolución, puede progresar a falla multiorgánica y empeorar el pronóstico. Por esta razón es fundamental identificar la causa y lograr su resolución de manera rápida. El SRIS se presenta de la misma forma en pacientes con un proceso infeccioso subyacente o sin él, y aunque los criterios para su diagnóstico son claros, han recibido críticas dada su alta sensibilidad y poca especificidad. Dichos criterios incluyen signos clínicos y de laboratorio como temperatura corporal, taquicardia, leucocitosis o alteración en el ritmo respiratorio (38). El SRIS puede ser diagnosticado por la presencia de dos o más de los siguientes criterios: temperatura corporal  $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$  o  $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; frecuencia cardíaca  $>90$  pulsaciones/minuto; frecuencia respiratoria  $>20$  respiraciones/minuto (o  $\text{PaCO}_2 <32$  mm Hg); o un conteo de células blancas  $>12\ 000$  células/ $\mu\text{L}$  o  $<4\ 000$  células/ $\mu\text{L}$  (o  $>10\%$  formas inmaduras), más una infección presumible o documentada (38).

La enfermedad crítica se asocia con un estrés catabólico, originado por la respuesta inflamatoria que produce complicaciones como incremento de las infecciones, falla multiorgánica, hospitalización prolongada y mortalidad aumentada. En el paciente críticamente enfermo, la MI está disminuida tanto en el número de bacterias como en su diversidad, lo que puede resultar, como se mencionó anteriormente, en una desregulación de la respuesta inmune sistémica ante la invasión de microorganismos patógenos (2). En la interacción huésped-bacteria durante la inflamación, se han propuesto tres conceptos emergentes: (a) los

patógenos toman ventaja de la inflamación para atravesar la barrera epitelial, (b) los patógenos reducen la MI “normal” para invadir su espacio, y (c) los patógenos se dedican a expresar efectores que modulan la inflamación (39).

Diversos estudios han mostrado cambios importantes en la diversidad microbiana en pacientes con SRIS, específicamente reducciones en el número de bacterias anaerobias obligadas, y de forma particular algunas consideradas benéficas, y mayor presencia de bacterias patógenas como *Staphylococcus* y *Pseudomonas*, en comparación con lo observado en personas sanas. Los cambios en la composición de la MI han mostrado correlación con la morbilidad y mortalidad en los pacientes con SRIS, en quienes se ha sugerido una clasificación de la MI en tres patrones asociados a resultados clínicos: diverso, simple o depletado. Shimizu et al. (17) reportaron una mortalidad por SDMO significativamente menor en pacientes con patrón de MI diverso (6 %) comparado con los de patrón simple (52 %) y patrón depletado (64 %).

Yamada et al. (2) evaluaron en 140 pacientes, con diagnóstico de SRIS grave, los cambios en los AGCC, y los compararon con voluntarios sanos; encontraron una disminución significativa en la concentración de los ácidos butírico, propiónico y acético y un aumento significativo del pH; tanto la concentración total de ácidos orgánicos como de AGCC fue significativamente más baja en los pacientes que presentaron dismotilidad gastrointestinal. En este estudio, respecto a la MI de voluntarios sanos, los autores reportaron en los pacientes con SRIS un conteo significativamente menor de bacterias anaerobias obligadas (*Bacteroidaceae*, *Bifidobacterium* y *Enterobacteriaceae*) y significativamente mayor de bacterias facultativas anaerobias (*Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas* y *Candida*).

No son claros los mecanismos por los cuales disminuyen los AGCC en los pacientes críticos, y aunque son necesarios más estudios, se sugiere que la disminución de bacterias anaerobias obligadas puede afectar en el largo plazo su concentración (40). Los sustratos de fermentación necesarios para la producción de AGCC en estos pacientes puede encontrarse disminuida (41). Se ha reportado en pacientes críticos un aumento en la permeabilidad intestinal y una disminución en el pH (42).

Adicionalmente, en pacientes con SRIS, la dismotilidad sería un factor de riesgo de mortalidad (43). Como se mencionó anteriormente, los AGCC tienen efectos en la motilidad intestinal, específicamente en las contracciones peristálticas ileales y en la actividad tónica. En un estudio realizado en 18 voluntarios sanos, se reportó un mayor estímulo en la motilidad ileal por AGCC que por iguales volúmenes de aire o solución salina (44). Se cree que una disminución a largo plazo en la concentración de AGCC puede contribuir a la dismotilidad en los pacientes con SRIS grave y, que a futuro, el manejo de estos pacientes puede estar dirigido a aumentar las concentraciones de estos compuestos (2).

Shimizu et al. (17) evaluaron cambios en la MI y su entorno (concentración de AGCC y pH) en 25 pacientes con SRIS y los compararon con un grupo de voluntarios sanos, mediante recuentos en placas de agar de diez grupos de bacterias consideradas clave dentro de la MI, entre las que se encontraban anaerobios obligados totales como *Bacteroidaceae*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* y *Veillonella*, y anaerobios facultativos totales como *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas* y *Candida*. Los resultados mostraron menores recuentos de anaerobios obligados totales (entre 100 y 10.000 veces menos) en pacientes con SRIS respecto al grupo de voluntarios sanos, con disminuciones impor-

tantes de bacterias consideradas benéficas como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* y otras como *Bacteroidaceae* y *Enterobacteriaceae*. Por el contrario, los pacientes con SRIS presentaron mayores recuentos de bacterias patógenas (100 veces más) como *Staphylococcus* y *Pseudomonas*. Estos resultados muestran un desbalance significativo entre bacterias benéficas y patógenas en el intestino de pacientes con SRIS. Las bacterias anaerobias obligadas desempeñan una función determinante en la protección de la MI normal, y su reducción en pacientes críticamente enfermos puede ocasionar disminución de la resistencia intestinal a patógenos. Los cambios anormales en la MI, así como las modificaciones del entorno ambiental respecto al contenido de AGCC y pH, pueden afectar la respuesta inflamatoria sistémica después del daño severo (17).

En el 2011, Shimizu et al. (17) publicaron el resultado de tres estudios de cambios en la MI utilizando técnicas de microbiología clásica (recuentos en placa) en pacientes con SRIS. El primero fue realizado en 81 pacientes, evaluando los cambios en nueve grupos de bacterias: *Bacteroidaceae* y *Bifidobacterium* (anaerobios obligados totales), *Clostridium* lecitinasa positivo y anaerobios facultativos (*Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas* y *Candida*). Los resultados mostraron una disminución de anaerobios obligados y un incremento en el total de anaerobios facultativos en los pacientes con SRIS respecto a voluntarios sanos. De igual manera, los autores indicaron que el equilibrio entre anaerobios obligados totales y anaerobios facultativos totales es determinante en el origen de complicaciones sépticas en pacientes críticamente enfermos, y que los cambios pueden debilitar la resistencia intestinal a patógenos. En este sentido, el incremento de *Staphylococcus aureus* y la disminución en el total de anaerobios obligados fue un importante factor predictivo para la progresión de bacteremia.

Por último, concluyeron que la alteración de la MI normal puede ser más importante para el desarrollo de complicaciones sépticas que el incremento de bacterias patógenas (17). El segundo estudio fue llevado a cabo en 63 pacientes con SRIS grave y soporte nutricional enteral, para evaluar los cambios en la microbiota y el impacto de la dismotilidad gastrointestinal en la aparición de complicaciones sépticas y mortalidad. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, con y sin intolerancia a la alimentación (la intolerancia fue definida por medición del volumen de reflujo en las sondas de alimentación nasogástrica en 24 horas). En los pacientes con intolerancia a la alimentación, el número de anaerobios obligados totales incluyendo *Bacteroidaceae* y *Bifidobacterium* (considerado benéfico) fue significativamente menor que en los pacientes sin intolerancia y el número de especies de *Staphylococcus* fue mayor. Los resultados mostraron que la dismotilidad gastrointestinal en pacientes críticos estaba asociada con alteraciones de la MI, puesto que se observó un cambio significativo en aquellos pacientes con SRIS y complicaciones de dismotilidad frente a aquellos sin dismotilidad (43).

El tercer estudio lo realizaron en 52 pacientes con SRIS grave que recibían nutrición enteral, para identificar patrones en la MI a través de la coloración de Gram, compararlos con recuentos de bacterias en cultivos y determinar así la asociación entre los patrones y las complicaciones sépticas. Para la evaluación en la coloración de Gram establecieron tres patrones, uno diverso que mostraba un gran número de microorganismos y distintas morfologías cubriendo completamente el campo microscópico, uno simple en el que se observaba un tipo específico de bacterias o levaduras predominando el campo microscópico, y uno depletado o reducido, en el que se observaba una gran disminución en el número de bacterias. Los resultados mostraron una relación entre las alteraciones en la MI y los cambios en los patrones, los cuales

avanzaron desde el diverso al simple y finalizaron en el depletado. En los recuentos a partir de los cultivos, se encontró que el número de anaerobios obligados totales en el patrón diverso estaba casi dentro del rango normal, mientras que en el patrón simple fue mucho menor y aunque el tipo de bacterias fue diferente en cada paciente, se observó en general un mayor recuento de *Pseudomonas* que en el depletado. En el patrón depletado tanto el número de anaerobios obligados totales (incluyendo *Bacteroidaceae* y *Bifidobacterium*) como el de anaerobios facultativos totales (incluyendo *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae* y *Enterococcus*) fue significativamente menor respecto a los otros dos. Con estos resultados los autores señalaron que el patrón obtenido en la coloración de Gram podía asociarse con una reducción en los recuentos bacterianos fecales y, por lo tanto, podría ser un marcador para el diagnóstico de una alteración en la MI (45).

Zaborin et al. (46) evaluaron los cambios ocurridos en la MI a través del tiempo durante enfermedades críticas prolongadas. El estudio se realizó en 14 pacientes que representaban un grupo diverso en una UCI con diferente tiempo de permanencia. Los datos iniciales fueron comparados frente a un grupo de 5 voluntarios sanos. Los resultados mostraron que durante la enfermedad crítica, la MI normal se comienza a alterar en respuesta al estrés fisiológico del huésped y al tratamiento antibiótico; esta microbiota es reemplazada por comunidades con muy baja diversidad de patógenos que se caracterizan por ser altamente resistentes. Muchos de los microorganismos que permanecen muestran una baja virulencia cuando están juntos (estilo de vida en comensalismo), sin embargo, a nivel individual pueden presentar comportamientos altamente perjudiciales (estilo de vida patógeno), es decir, que el comensalismo puede cambiar a patógeno en respuesta a diversos factores del huésped. En ocasiones, los cambios pueden ser tan drásticos que solo

permanecen dos grupos patógenos. En el 30 % de los pacientes se observó una muy baja diversidad bacteriana (mediante la técnica de secuenciación Illumina), con presencia de 1 a 4 taxones, entre los que predominaron los géneros *Enterococcus* y *Staphylococcus* y la familia *Enterobacteriaceae*. Los resultados en cuanto a filo o división mostraron en cuatro de los voluntarios sanos un dominio de Firmicutes y Bacteroidetes y en el otro voluntario, se observó predominio de Firmicutes y muy bajo nivel de Bacteroides. La abundancia del filo Proteobacteria fue menor al 1 % en todos los voluntarios, mientras que en el 50 % de los pacientes en UCI se encontró que microorganismos de los filos Proteobacteria o Firmicutes fueron dominantes totales en al menos una de las muestras tomadas en el tiempo. En tres de los pacientes, se evidenció un cambio drástico en la composición de la MI, en la cual Firmicutes fue completamente reemplazado por Proteobacteria.

En lo relacionado con el género se encontró en el grupo de voluntarios sanos que la diversidad bacteriana comprendía aproximadamente 40 géneros con predominio de siete, entre los que se encontraban cinco de Firmicutes y dos de Bacteroidetes; por el contrario, la composición microbiana en los pacientes en UCI fue profundamente diferente con una disminución de la diversidad mayor al 80 %. Una inusual abundancia de Pseudomonadaceae fue observada en las muestras de dos pacientes (10 y 30 %) y una diversidad reducida con dominio de *Escherichia* y *Enterococcus* se encontró en siete pacientes. En las muestras de cinco de los pacientes de UCI, se evidenció una diversidad bacteriana extremadamente baja, mayor al 90 % de abundancia de un único taxón bacteriano con predominio de *Enterococcus*, *Staphylococcus* y bacterias de la familia *Enterobacteriaceae*, y ausencia de Bacteroidetes.

La composición taxonómica en los microbiomas de este grupo fue similar a la composición encontrada en el cultivo de bacterias, una situación única que pudo desarrollarse solo cuando la diversidad del microbioma estaba profundamente reducida. También se notó la presencia del patógeno eucariota *Candida* en cuatro de los cinco pacientes. El análisis de la MI en pacientes que se encontraban en UCI con diferentes diagnósticos, complicaciones y tiempos de permanencia mostró una fuerte relación entre los resultados de la composición bacteriana obtenidos con la técnica molecular y las técnicas de cultivo tradicionales. De igual manera, con ambas técnicas se pudo evidenciar la ineficacia de los tratamientos antibióticos agresivos utilizados para eliminar los patógenos, independientemente de su sensibilidad a los compuestos administrados. Asimismo, los resultados permitieron demostrar que los factores del cuidado crítico usados para el tratamiento de pacientes en UCI (esteroides, hormonas y opioides) pueden inducir virulencia bacteriana (46).

### **Infección, antibióticos y microbiota intestinal**

A pesar de los avances en el cuidado hospitalario y el uso de la terapia antimicrobiana, la infección y la sepsis continúan siendo las causas principales de morbilidad y mortalidad en los pacientes críticos en UCI. Según el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de los EE. UU., el 55 % de los pacientes hospitalizados recibieron mínimo un antibiótico durante su estancia hospitalaria, y en la UCI, esta cifra aumentó al 70 % (47). El uso de los antibióticos representa cerca del 30 % de los presupuestos hospitalarios y la evidencia sugiere que el 37 % de los esquemas utilizados son innecesarios o no siguen los protocolos establecidos (48). Así, el uso inapropiado ha llevado a la aparición de infecciones resistentes a medicamentos, aumentando su incidencia en los EE. UU. y en el mundo en general (49). Según el CDC, en los últimos años, las

muerres por sepsis, seguidas a una infección por *Clostridium difficile*, han aumentado a una velocidad mucho mayor que la ocasionada por cualquier otra causa de mortalidad (50). Pese a los avances en la terapia con antibióticos, la supervivencia de los pacientes frente a las infecciones no parece mejorar, y, por el contrario, aumenta la resistencia a agentes patógenos letales como el *C. difficile* (34).

Los antibióticos usados actualmente para tratar las infecciones no solo eliminan la microbiota patógena, sino también aquella considerada “promotora de la salud”, disminuyendo así la MI comensal, permitiendo el crecimiento de la patógena y facilitando la disbiosis, fenómeno que produce alteraciones más allá del tracto gastrointestinal, afectando órganos como el bazo y los pulmones, los cuales albergan grandes poblaciones de células inmunes, conduciendo en los pacientes en UCI a falla orgánica inducida por la inflamación (51), falla orgánica atribuida también a una alteración mitocondrial en las células. Recientemente se publicó que muchos de los antibióticos utilizados en la UCI dañan las mitocondrias. Se sugiere que los antibióticos pueden contribuir a la falla orgánica no solo por la disbiosis, sino también por dañar el centro productor de energía de las células (52).

Por años, se han invertido tiempo y recursos considerables en estudiar los antibióticos para erradicar la vida microbiota (bacterias, hongos, virus). No obstante, los recientes avances tecnológicos han ampliado el entendimiento del microbioma humano, considerado hoy un órgano vital y de gran dinamismo, por lo que es tal vez el momento de definir estrategias para preservarla y restaurarla durante y después de la enfermedad crítica (34). Para modular la MI, como motor de la inflamación sistémica, se ha propuesto, entre otras estrategias, la repleción de “bacterias benéficas” mediante la administración de probióticos, prebióticos, trasplante fecal, o la combinación de ellas para mantener la integri-

dad intestinal, prevenir las alteraciones patológicas y la disbiosis en los pacientes críticos en UCI (53).

### **Modulación de la microbiota intestinal en pacientes críticos con SRIS a partir de probióticos, prebióticos y simbióticos**

En los últimos 30 años, la comprensión de la función biológica y molecular de los nutrientes en la homeostasis de los pacientes críticamente enfermos ha tenido avances importantes. Inicialmente el soporte nutricional en estos pacientes tuvo tres objetivos: preservar la masa magra, mantener la función inmune y evitar las complicaciones metabólicas. Hoy día, estas metas se han focalizado más en atenuar la respuesta metabólica al estrés, prevenir la lesión celular oxidativa y modular la respuesta inmune. La modulación de la respuesta al estrés se logra con nutrición enteral temprana, aporte adecuado de macro y micronutrientes y un estricto control glucémico; dichas estrategias pueden reducir la intensidad de la enfermedad, las complicaciones y la estancia en UCI, impactando favorablemente la respuesta del paciente (54). La imposibilidad de utilizar el intestino en los pacientes críticos puede afectar la inmunidad adquirida y el balance del perfil de linfocitos Th1:Th2. La respuesta exagerada al estrés en pacientes que no utilizan el intestino, tengan o no nutrición parenteral total, ha mostrado exacerbación de la enfermedad, incremento en la tasa de infecciones, morbilidad y complicaciones (55).

Como se mencionó anteriormente, ante una injuria grave como trauma, sepsis, quemaduras y hemorragia, el intestino es un órgano blanco del estrés generado, razón por la cual se considera el motor de las complicaciones infecciosas y del SDMO, relacionadas a su vez con el deterioro en el epitelio intestinal, el sistema inmune y las bacterias comensales; el número de bacterias anaerobias obligadas está asociado al pronóstico de los pa-

cientes críticos (4). El tratamiento con simbióticos, prebióticos y probióticos ha mostrado resultados promisorios para mantener y reparar la microbiota y el ambiente intestinal; específicamente en pacientes críticos con cirugía abdominal, trauma o en UCI, han disminuido significativamente las complicaciones sépticas (1).

Los probióticos han mostrado efecto benéfico en la inducción de péptidos antimicrobianos en las células del huésped, liberación de factores antimicrobianos, supresión de la proliferación de células inmunes, estimulación en la producción de moco e IgA, actividad antioxidante, inhibición del factor nuclear de activación k-B en las células epiteliales, prevención de la apoptosis celular, además de otros efectos protectores en la barrera epitelial (1,51).

Pacientes con SRIS que recibieron como probióticos *Bifidobacterium breve* cepa Yakult y *Lactobacillus casei* cepa Shirota, y como prebiótico galactooligosacáridos, tuvieron significativamente mayores niveles de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y AGCC y menor incidencia de complicaciones infecciosas como enteritis, neumonía y bacteremia comparado con los pacientes que no recibieron simbióticos (56). Se ha propuesto que la administración de simbióticos aumenta los niveles de bacterias benéficas y el total de anaerobios, lo cual incrementa la producción de AGCC en el intestino; estos cambios contribuyen al mantenimiento de la MI (1).

Alberta et al. (57), en un ensayo clínico aleatorio doble ciego, evaluaron en 28 pacientes de UCI el efecto de probióticos en la permeabilidad intestinal, función inmune y prevención del SDMO. Durante siete días administraron placebo, probióticos viables o probióticos sonicados equivalentes. Los pacientes que recibieron probióticos viables mostraron mejoría en la función inmune y disminución en la permeabilidad intestinal comparados con los

otros dos grupos. Un estudio de O'Keefe et al. (41), realizado en 13 pacientes de UCI que recibían por sonda nasoyeyunal una dieta semielemental con fibra, evaluó el efecto de la fibra en la MI y la fermentación. Los resultados mostraron un aumento significativo en la concentración de AGCC en pacientes críticos luego de la suplementación, mostrando mejoría en la microbiota tanto en número como en función, disminuyendo el riesgo de disbiosis y diarrea. Schneider et al. (58) reportaron un aumento en la concentración de AGCC, especialmente butírico, en pacientes a los cuales se les suministró probióticos (*Saccharomyces boulardii*) en la nutrición enteral, además de mostrar una disminución en la incidencia de diarrea, complicación frecuente de este tipo de soporte nutricional. Otro estudio del grupo de Schneider et al. (59) reportó un aumento en la concentración de AGCC y en el conteo de bacterias de pacientes que recibieron una fórmula de nutrición enteral enriquecida con múltiples tipos de fibra dietética, sugiriendo una mejoría en la función intestinal. Majid et al. (60) compararon la concentración de AGCC y la MI en 41 pacientes adultos hospitalizados que recibieron por 12 días en forma exclusiva una fórmula enteral estándar o una enriquecida con fructooligosacáridos (FOS) y fibra; los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la MI entre los dos grupos de estudio, pero sí en la concentración de butirato, la cual fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron la fórmula enteral enriquecida con FOS y fibra.

Un metaanálisis realizado para evaluar el efecto de la suplementación de la nutrición enteral con fibra y prebióticos sobre la MI, los AGCC y la ocurrencia de diarrea concluyó que la fibra ayuda a disminuir la diarrea en pacientes enfermos no críticos, pero no hay datos concluyentes del efecto de los prebióticos (61).

En el 2015, el Comité de las Guías de Práctica Clínica de Canadá (Canadian Clinical Practice Guidelines Committee) (62) actualizó con nuevos estudios un metaanálisis sobre el efecto de los probióticos en pacientes críticos; analizó 28 nuevos estudios cuyos resultados mostraron que los probióticos continúan mostrando una disminución significativa en las infecciones; concluyó el Comité que “el uso de probióticos debería ser considerado en pacientes críticamente enfermos”; dado que los estudios utilizaron un amplio rango de dosis y especies, no recomiendan una dosis o tipo en particular de probióticos, a excepción de *Saccharomyces boulardii*, el cual se considera no seguro en pacientes en UCI. Finalmente conceptúan que son necesarios más ensayos clínicos bien diseñados, para fortalecer la recomendación del uso de los probióticos y confirmar su beneficio en pacientes críticos (62).

Aunque el tracto digestivo ha sido reconocido como un blanco terapéutico en el paciente crítico y hay evidencia de los resultados clínicos positivos del uso de terapias con prebióticos, probióticos y simbióticos, los mecanismos de su acción en el TGI no son claros y se recomiendan más investigaciones que aporten evidencia sólida sobre su efectividad, dosis, seguridad y beneficios. Al respecto, Chung et al. (63) mostraron que aunque los carbohidratos no digeribles tienen un gran potencial para modificar la MI, dichas modificaciones se dan en relación con géneros y especies individuales, las cuales no se pueden predecir a priori con facilidad. Así, el ambiente intestinal, en particular el pH, tiene un papel clave en la determinación de los resultados de la competencia entre especies. Lo anterior plantea un gran reto al momento de

identificar el rango de bacterias que pueden ser estimuladas por determinados prebióticos. Por razones de eficacia y seguridad, los autores proponen que para probar prebióticos con beneficios para la salud del ser humano, se debe tener presente la alta individualidad que puede resultar de los perfiles de las especies.

## CONCLUSIONES

En pacientes que permanecen en una UCI por un período de tiempo prolongado, la MI, debido a las nuevas circunstancias ambientales, inicia una competencia por los sustratos que se encuentran limitados, intentando sobrevivir, lo que puede ocasionar pérdida de la diversidad y una selección de características de virulencia y resistencia. Se propone que el microbioma intestinal en pacientes críticos puede ser considerado un “órgano dañado”, debido a que su masa celular principal, la microbiota normal, está alterada y dominada por microorganismos patógenos que pueden ser una fuente de constante amenaza para su diseminación (46). Con los estudios que buscan establecer la relación entre el microbioma humano y la salud o la predisposición a enfermedades, se espera que 1) proporcionen los conceptos fundamentales para comprender como la MI influye en la enfermedad, 2) contribuyan al desarrollo de técnicas para monitorear la evolución de las enfermedades, 3) proporcionen una base para los tratamientos personalizados, y 4) señalen futuras vías terapéuticas (8). La modulación de la MI con prebióticos, probióticos y simbióticos en los pacientes críticos ha mostrado resultados alentadores, pero aún son necesarios más estudios para consolidar evidencia de su eficacia y seguridad.

## Referencias

1. Shimizu K, Ogura H, Asahara T, Nomoto K, Morotomi M, Tasaki O, et al. Probiotic/synbiotic therapy for treating critically ill patients from a gut microbiota perspective. *Dig Dis Sci*. 2013;58:23-32. DOI: 10.1007/s10620-012-2334-x
2. Yamada T, Shimizu K, Ogura H, Asahara T, Nomoto K, Yamakawa K, et al. Rapid and sustained long-term decrease of fecal short-chain fatty acids in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39:569-77. DOI: 10.1177/0148607114529596
3. Mittal R, Coopersmith CM. Redefining the gut as the motor of critical illness. *Trends Mol Med*. 2014;20:214-23. DOI: 10.1016/j.molmed.2013.08.004
4. Clark JA, Coopersmith CM. Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the “motor” of critical illness. *Shock*. 2007;28:384-93. DOI 10.1097/shk.0b013e31805569df
5. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Paslier D Le, Batto J, Yamada T, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2013;473:174-80. DOI: 10.1038/nature09944
6. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, Abubucker S, Badger JH, Chinwalla AT, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207-14. DOI: 10.1038/nature11234
7. Kussmann M, Van Bladeren PJ. The extended nutrigenomics - understanding the interplay between the genomes of food, gut microbes, and human host. *Front Genet*. 2011;2:1-13. DOI: 10.3389/fgene.2011.00021
8. de Vos WM, de Vos E a J. Role of the intestinal microbiome in health and disease: From correlation to causation. *Nutr Rev*. 2012;70:45-56. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2012.00505.x
9. Vinolo MR, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients*. 2011;3:858-76. DOI: 10.3390/nu3100858
10. Stechmiller JK, Treloar D, Allen N. Gut dysfunction in critically ill patients: a review of the literature. *Am J Crit Care*. 1997;6:204-9.
11. Alverdy JC, Chang EB. The re-emerging role of the intestinal microflora in critical illness and inflammation: why the gut hypothesis of sepsis syndrome will not go away. *J Leukoc Biol*. 2008;83:461-66. DOI: 10.1189/jlb.0607372
12. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39:165-228. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8
13. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med*. 2013;41:1167-74. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827c09f8
14. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486:222-7. DOI: 10.1038/nature11053
15. Zoetendal EG, Vaughan EE, De Vos WM. A microbial world within us. *Mol Microbiol*. 2006;59:1639-50. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2006.05056.x
16. Ley RE, Peterson DA., Gordon JL. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006;124:837-48. DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.017
17. Shimizu K, Ogura H, Goto M, Asahara T, Nomoto K, Morotomi M, et al. Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS. *J Trauma*. 2006;60:126-33. DOI: 10.1097/01.ta.0000197374.99755.fe
18. Schuijt TJ, van der Poll T, de Vos WM, Wiersinga WJ. The intestinal microbiota and host immune interactions in the critically ill. *Trends Microbiol*. 2013;21:221-9. DOI: 10.1016/j.tim.2013.02.001

## Microbiota en pacientes críticos

19. D'Argenio V, Salvatore F. The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clin Chim Acta*. 2015;451:97-102. DOI: 10.1016/j.cca.2015.01.003
20. Brooks SPJ, Green-Johnson J, Inglis GD, Uwiera RRE, Kalmokoff M. Gut microbiology – a relatively unexplored domain. In: Butler M and Webb C. *Comprehensive Biotechnology*. 2a ed. Amsterdam: Elsevier; 2011. p. 575-90.
21. Peris-bondia F. *Fraccionando la microbiota gastrointestinal humana [tesis doctoral en Biodiversidad]*. Valencia: Universidad de Valencia; 2012.
22. Candela M, Consolandi C, Severgnini M, Biagi E, Castiglioni B, Vitali B, et al. High taxonomic level fingerprint of the human intestinal microbiota by ligase detection reaction – universal array approach. *BMC Microbiol*. 2010;10:116. DOI: 10.1186/1471-2180-10-116.
23. O'Toole PW, Claesson MJ. Gut microbiota: Changes throughout the lifespan from infancy to elderly. *Int Dairy J*. 2010;20:281-91. DOI: 10.1016/j.idairyj.2009.11.010
24. Patindol JA, Guraya HS, Champagne ET, McClung AM. Nutritionally important starch fractions of rice cultivars grown in Southern United States. *J Food Sci*. 2010;75:H137-44. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2010.01627.x
25. Pan X, Chen F, Wu T, Tang H, Zhao Z. Prebiotic oligosaccharides change the concentrations of short-chain fatty acids and the microbial population of mouse bowel. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2009;10:258-63. DOI: 10.1631/jzus.B0820261
26. Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc*. 2003;62:67-72. DOI: 10.1079/PNS2002207
27. Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:235-43.
28. Cronin M, Ventura M, Fitzgerald GF, van Sinderen D. Progress in genomics, metabolism and biotechnology of bifidobacteria. *Int J Food Microbiol*. 2011;149:4-18. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2011.01.019
29. Ragsdale SW, Pierce E. Acetogenesis and the Wood-Ljungdahl pathway of CO<sub>2</sub> fixation. *BBA Proteins and Proteomics*. 2008;1784:1873-98. DOI: 10.1016/j.bbapap.2008.08.012
30. Tazoe H, Otomo Y, Kaji I, Tanaka R, Karaki SI, Kuwahara A. Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59:251-62.
31. Iwanaga T, Takebe K, Kato I, Karaki S-I, Kuwahara A. Cellular expression of monocarboxylate transporters (MCT) in the digestive tract of the mouse, rat, and humans, with special reference to slc5a8. *Biomed Res*. 2006;27:243-54. DOI: 10.2220/biomedres.27.243
32. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol*. 2014;121:91-119. DOI: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9
33. Suzuki T, Yoshida S, Hara H. Physiological concentrations of short-chain fatty acids immediately suppress colonic epithelial permeability. *Br J Nutr*. 2008;100:297-305. DOI: 10.1017/S0007114508888733
34. Wischmeyer PE, McDonald D, Knight R. Role of the microbiome, probiotics, and “dysbiosis therapy” in critical illness. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22:347-53. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000321
35. Stecher B, Robbiani R, Walker AW, Westendorf AM, Barthel M, Kremer M, et al. *Salmonella enterica* serovar typhimurium exploits inflammation to compete with the intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007;5:2177-89. DOI: 10.1371/journal.pbio.0050244
36. Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*. 2011;469:543-7. DOI: 10.1038/nature09646

37. Cuesta JM, Singer M. The stress response and critical illness: A review. *Crit Care Med* 2012;40:3283-9. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31826567eb
38. Duarte Mote J, Espinosa López RF, Sánchez Rojas G, Leañón JDS, Díaz Meza S, Lee Eng Castro VE. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Aspectos fisiopatológicos. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.* 2009;24:225-33.
39. Pédrón T, Sansonetti P. Commensals, Bacterial Pathogens and Intestinal Inflammation: An Intriguing Ménage a Trois. *Cell Host Microbe.* 2008;3:344-7. DOI: 10.1016/j.chom.2008.05.010
40. Pryde SE, Duncan SH, Hold GL, Stewart CS, Flint HJ. The microbiology of butyrate formation in the human colon. *FEMS Microbiol Lett.* 2002;17;133-9.
41. O'Keefe SJ, Ou J, Delany JP, Curry S, Zoetendal E, Gaskins HR, et al. Effect of fiber supplementation on the microbiota in critically ill patients. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2011;15:138-45. DOI: 10.4291/wjgp.v2.i6.138
42. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschak GM, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med.* 1999;27:1230-51.
43. Shimizu K, Ogura H, Asahara T, Nomoto K, Morotomi M, Nakahori Y, et al. Gastrointestinal dysmotility is associated with altered gut flora and septic mortality in patients with severe systemic inflammatory response syndrome: a preliminary study. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23:330-5. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01653.x
44. Kamath PS, Phillips SF, Zinsmeister AR. Short-chain fatty acids stimulate ileal motility in humans. *Gastroenterol.* 1988;95:1496-502.
45. Shimizu K, Ogura H, Tomono K, Tasaki O, Asahara T, Nomoto K, et al. Patterns of gram-stained fecal flora as a quick diagnostic marker in patients with severe SIRS. *Dig Dis Sci.* 2011;56:1782-8. DOI: 10.1007/s10620-010-1486-9
46. Zaborin A, Smith D, Garfield K, Quensen J, Shakhsher B, Kade M, et al. Membership and Behavior of Ultra-Low-Diversity Pathogen Communities Present in the Gut of Humans during Prolonged Critical Illness. *mBio.* 2014;5:1-14. DOI: 10.1128/mBio.01361-14
47. Vincent J, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA.* 2009;302:2323-39. DOI: 10.1001/jama.2009.1754
48. Fridkin S, Baggs J, Fagan R, Magill S, Pollack L, Malpiedi P, et al. Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63:194-200.
49. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al. Burden of *Clostridium difficile* Infection in the United States. *N Engl J Med.* 2015;372:825-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1408913
50. Milbrandt EB, Kersten A, Rahim MT, Dremsizov TT, Clermont G, Cooper LM, et al. Growth of intensive care unit resource use and its estimated cost in Medicare. *Crit Care Med.* 2008;36:2504-10. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318183ef84
51. Klingensmith NJ, Coopersmith CM. The Gut as the Motor of Multiple Organ Dysfunction in Critical Illness. *Critical Care Clinics.* 2016;32:203-12. DOI: 10.1016/j.ccc.2015.11.004
52. Singer M, Glynn P. Treating critical illness: The importance of first doing no harm. *PLoS Med.* 2005;2:497-502. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020167
53. Krezalek MA, DeFazio J, Zaborina O, Zaborin A, Alverdy JC. The Shift of an Intestinal "Microbiome" to a "Pathobiome" Governs the Course and Outcome of Sepsis Following Surgical Injury. *Shock.* 2015;45:475-82. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000534
54. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and

## Microbiota en pacientes críticos

- American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016;40:159-211. DOI: 10.1177/0148607109335234
55. Windsor AC, Kanwar S, Li AG, Barnes E, Guthrie JA, Spark JL, et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut*. 1998;42:431-5.
  56. Shimizu K, Ogura H, Goto M, Asahara T, Nomoto K, Morotomi M, et al. Synbiotics decrease the incidence of septic complications in patients with severe SIRS: A preliminary report. *Dig Dis Sci*. 2009;54:1071-8. DOI: 10.1007/s10620-008-0460-2
  57. Alberda C, Gramlich L, Meddings J, Field C, McCargar L, Kutsogiannis D, et al. Effects of probiotic therapy in critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:816-23.
  58. Schneider SM, Girard-Pipau F, Filippi J, Hébuterne X, Moysé D, Hinojosa GC, et al. Effects of *Saccharomyces boulardii* on fecal short-chain fatty acids and microflora in patients on long-term total enteral nutrition. *World J Gastroenterol*. 2005;11:6165-9.
  59. Schneider SM, Girard-Pipau F, Anty R, van der Linde EGM, Philipsen-Geerling BJ, Knol J, et al. Effects of total enteral nutrition supplemented with a multi-fibre mix on faecal short-chain fatty acids and microbiota. *Clin Nutr*. 2006;25:82-90. DOI: 10.1016/j.clnu.2005.09.006
  60. Majid HA, Emery PW, Whelan K. Faecal microbiota and short-chain fatty acids in patients receiving enteral nutrition with standard or fructo-oligosaccharides and fibre-enriched formulas. *J Hum Nutr Diet*. 2011;24:260-8. DOI: 10.1111/j.1365-277X.2011.01154.x
  61. Zaman MK, Chin KF, Rai V, Majid HA. Fiber and prebiotic supplementation in enteral nutrition: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21:5372-81. DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5372
  62. Canadian Clinical Practice Guidelines. Enteral Nutrition (Other): Probiotics. 2015.
  63. Chung WSF, Walker AW, Louis P, Parkhill J, Vermeiren J, Bosscher D, et al. Modulation of the human gut microbiota by dietary fibres occurs at the species level. *BMC Biol*. 2016;14:3. DOI: 10.1186/s12915-015-0224-3