

REVISIÓN: ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS A LOS FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS POR LA PROBLEMÁTICA DE MULTIDROGORESISTENCIA ACTUAL

THERAPEUTIC ALTERNATIVES TO ANTIMICROBIAL DRUGS DUE TO THE CURRENT MULTIDRUG RESISTANCE PROBLEM

Alan Jahir Sarmiento Zurita¹.

RESUMEN

Introducción: En la actualidad una de las situaciones que representa uno de los problemas más grandes en el ámbito de la salud es la multidrogorresistencia de los microorganismos patógenos. **Objetivo:** Realizar una revisión que pueda generar una recopilación de terapias alternas a los fármacos antimicrobianos. **Métodos:** Se realizó la búsqueda de literatura de google académico, pubmed y scielo. Haciendo uso de los siguientes términos: Resistencia, antibiótico, alternativas, multidrogoresistencia, fagoterapia, microbiota, prebióticos, probióticos y fago. **Resultados:** Se hizo un análisis de la información colectada y se logró identificar terapias alternas a los antibióticos como es el caso de la fagoterapia, la microbiota y su relación con prebióticos y probióticos. **Conclusiones:** Existen terapias alternas a los antibióticos y se lograron identificar múltiples propuestas, sin embargo, todas requieren incrementar la evidencia de su uso y aplicación.

ABSTRACT

Introduction: At present, one of the situations that represents one of the biggest problems in the health field is the multidrug resistance of pathogenic microorganisms. **Objective:** To carry out a review that can generate a compilation of alternative therapies to antimicrobial drugs. **Methods:** A literature search was performed in Google Academic, PubMed, and Scielo. Making use the following terms: Resistance, antibiotic, alternatives, multidrug resistance, phage therapy, microbiota, prebiotics, probiotics, and phage. **Results:** An analysis of the information collected was made and it was possible to identify alternative therapies to antibiotics such as phage therapy, microbiota, and their relationship with prebiotics and probiotics. **Conclusions:** There are alternative therapies to antibiotics and multiple proposals were identified; however, all of them require further evidence of their use and application.

INTRODUCCIÓN

Es un hecho que la utilización de antibióticos de manera excesiva e inconsciente, es un condicionante principal de la resistencia a los distintos tratamientos con fármacos antimicrobianos por parte de los microorganismos patógeno^{4,7}.

Antes de que la penicilina fuera descubierta por Alexander Fleming en 1928⁶, las enfermedades transmisibles o también conocidas como enfermedades de origen infeccioso representaban la causa principal de muerte en todo el mundo², con la llegada de

estos fármacos y su aplicación para la década de 1950 el panorama de las enfermedades infecciosas cambió de forma radical y considerando los espectaculares efectos de los antibióticos a finales de la década de los 70, el médico cirujano de los Estados Unidos H. Stewar Declaró: "Es tiempo de cerrar el libro de las enfermedades infecciosas y declarar la guerra ganada"¹, actualmente comprendemos que dicha frase se encuentra muy lejos de ser verídica, sin embargo refleja el pensamiento general de la comunidad médica de aquel

¹Estudiante de Medicina. Facultad de medicina UMSS

Correspondencia a:

Nombre: Alan Jahir Sarmiento Zurita

Correo electrónico: alansarm1080@gmail.com

Telf y celular: (+) 591 79747859

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7983-3838>

Palabras clave: Resistencia, antibiótico, alternativas.

Keywords: Resistance, antibiotic, alternatives.

Procedencia y arbitraje: no comisionado, sometido a arbitraje externo.

Recibido para publicación: 12 de enero de 2023

Aceptado para publicación: 13 de octubre de 2023

Citar como:

Sarmiento Zurita AJ. Revisión: Alternativas terapéuticas a los fármacos antimicrobianos por la problemática de multidrogoresistencia actual. Rev Cient Cienc Med 2023; 26 (2): 78-83

entonces, en realidad, dicha declaración resulta poco realista incluso para aquella época ya que en aquel entonces se tenía conocimiento de la resistencia bacteriana, hecho demostrable ya que tres años después de la introducción de la penicilina es decir en 1944, fueron notificadas las primeras cepas aisladas de *Staphylococcus aureus* resistentes a antibiótico, así mismo se hizo el descubrimiento de enzimas hidrolíticas llamadas "penicilinasas" las cuales estaban presentes en estas cepas bacterianas³.

La actual resistencia genera la necesidad de nuevos fármacos antibióticos, lo que a su vez nos advierte sobre la amenaza de regresar a la situación en la que estaban nuestros antecesores durante la era preantibiótica y tener que dedicarnos a la búsqueda y el desarrollo de terapias y tratamientos alternos¹¹. Por el momento poseemos los medios para asegurar que los antibióticos sigan siendo eficaces, sin embargo, el tiempo es cada vez más escaso¹.

Es importante priorizar la disponibilidad continua de opciones de tratamiento mediante el desarrollo y la implementación de nuevos recursos terapéuticos que nos permitan seguir luchando contra las infecciones⁵. En este sentido existen dos terapias que representan un importante recurso terapéutico, en primer lugar, tenemos a la fagoterapia, ya que se demostró que los bacteriófagos son eficaces al desempeñar su papel como tratamiento alternativo de las enfermedades transmisibles de origen bacteriano⁸, Y como segundo lugar tenemos al uso del efecto antibacteriano de determinados microorganismos, como bacterias, levaduras y hongos. Así llegamos a nombrar a la bacterioterapia, como el uso de microorganismos beneficiosos para desplazar bacterias patógenas.

METODOLOGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

La información del presente artículo fue obtenida mediante la utilización de las bases de datos de google académico, pubmed y scielo. Haciendo uso de los siguientes términos: Resistencia, antibiótico, alternativas, multidrogoresistencia, fagoterapia, microbiota, prebióticos, probióticos y fago. Fueron incluidos artículos publicados dentro del periodo de tiempo de 10 años de antigüedad. Se realizó un análisis crítico de 45 artículos de los cuales únicamente se seleccionaron 20 para realizar la

presente revisión.

Se descartaron artículos cuya temática no coincidiera con la temática representada por los términos de búsqueda indicados anteriormente, de igual forma se descartaron artículos que cuya publicación data de hace más de 10 años.

DESARROLLO

Fagoterapia

La sola idea de una terapia antibacteriana haciendo uso de bacteriófagos data de 1915 siendo este el año en el que se hizo el descubrimiento de los mismos por Frederick Twort y dos años después en 1917 por Félix d'Hérelle, desde que se obtuvieron los resultados iniciales de la fagoterapia como estrategia terapéutica fueron prometedores, sin embargo debido al poco conocimiento que en aquel entonces se tenía tanto de los fagos como de las células bacterianas y a los ensayos mal controlados además de los resultados ambiguos se generó una controversia sobre la eficacia real del uso de bacteriófagos como tratamiento de las infecciones bacterianas¹⁰. Previo a continuar debemos realizar un breve preámbulo dedicado a definiciones, los bacteriófagos o fagos se definen como virus que infectan y parasitan bacterias. (**Fig. 1**), cada fago posee un tropismo específico de un determinado género o especie. Cuando ingresa en la célula bacteriana, la replicación del fago posee dos alternativas para proseguir. Estas dos alternativas o vías son en realidad ciclos existiendo de esta forma un ciclo lítico y uno lisogénico (**Fig.2**), en lo que respecta al ciclo denominado lítico el fago y su material genético hacen uso de la maquinaria celular del huésped para generar copias completas e idénticas de sí mismo, para posteriormente generar la lisis celular produciéndose así la liberación de bacteriófagos completos que continuarán infectando otras células bacterianas. Por otro lado, en el caso del lisogénico el bacteriófago une su material genético al cromosoma de la bacteria infectada, formando lo que se conoce como profago, llegándose a multiplicar en conjunto con el ADN de la célula bacteriana mientras las condiciones del medio sean favorables para la replicación. Existe la posibilidad que el profago se escinda del cromosoma, pudiendo ser debido al efecto de agentes físicos o químicos, dicho proceso

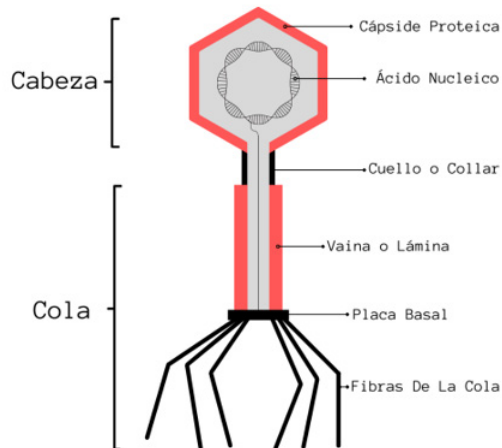


Figura 1. Esquema un fago y sus respectivas partes.
Fuente. Autoría propia

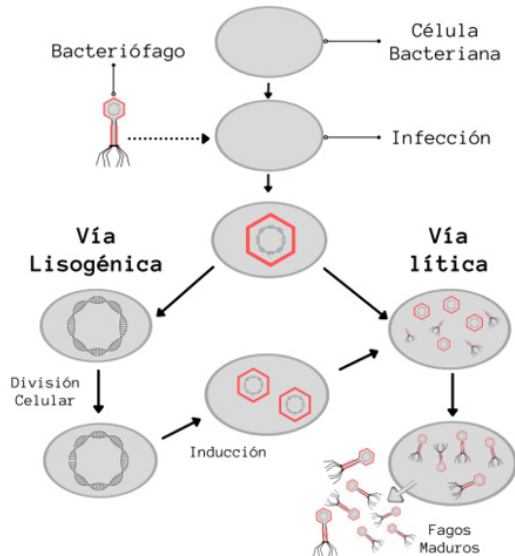


Figura 2. Representación esquemática de las dos vías del ciclo replicativo de un bacteriófago
Fuente. Autoría propia

es conocido como inducción y genera la posibilidad que el material genético del fago reingrese al ciclo lítico¹³.

Con el fin de analizar a los fagos y su actividad de infecciones y sean localizadas o sistémicas ocasionadas por MRSA en el periodo de 2010-2012 en la Universidad Peruana Cayetano Heredia se realizó un estudio experimental, en dicho estudio diez bacteriófagos fueron aislados de hisopados faríngeos y nasales de los cuales seis de los fagos fueron elegidos y filtrados por su capacidad lítica frente al *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina MRSA, se los llamó "cóctel de bacteriófagos", se inocularon cepas de MRSA a ratones y se les

aplicó dicho cóctel con los resultados obtenidos se demostró que la fagoterapia es efectiva para no solamente prevenir sino también tratar las infecciones localizadas por MRSA, sin embargo no se pudo llegar a demostrar actividad profiláctica ni terapéutica eficaz frente a infecciones sistémicas ocasionadas por MRSA⁹. También podemos apreciar la utilidad de la fagoterapia en los pacientes que sufren de quemaduras, se debe señalar que el manejo de estos pacientes resulta un proceso complejo e incluso posterior a la recuperación del shock por quemaduras las complicaciones infecciosas locales representan un problema que retrasa el proceso de recuperación y que además es la principal causa de resultados letales. La afirmación de que la fagoterapia posee un potencial terapéutico a la hora de tratar a pacientes quemados es principalmente debido a sus aplicaciones exitosas en la práctica clínica, estudios experimentales in vitro e in vivo, y está orientada en muchos aspectos a la opinión de expertos¹². El hecho de que exista un creciente número de publicaciones acerca de la fagoterapia denota un gran interés por parte de especialistas de diferentes países por la aplicación de la misma en el tratamiento de infecciones bacterianas resistentes, además también su aplicación a heridas complicadas, incluidas las de pacientes quemados¹².

Microbiota, Prebióticos y Probióticos.

Microbiota.

Al hablar de microbiota hacemos referencia a toda la población de microorganismos que coloniza un área del organismo, no son patógenas en un huésped sano y más allá de no ser patógenas en su mayoría poseen una función y son útiles para el organismo en el que habitan¹⁴. En el caso del intestino ayudan principalmente con el metabolismo de los nutrientes, de igual forma colaboran ampliamente con el metabolismo de los fármacos, la prevención de la colonización de microorganismos patógenos y la función de barrera intestinal⁴. Está en constante investigación el tema de las múltiples microbiotas que se convirtieron además en auténticos y genuinos "órganos", que incluso en la actualidad poseen funciones que se están descubriendo.

La microbiota más estudiada es la gastrointestinal, bastante compleja además de diversa en sus funciones y que de igual

forma es el probable origen de muchas patologías, demostrado en las múltiples investigaciones publicadas que aportan un sinnúmero de evidencia de este hecho. Conforme avanzan las investigaciones la microbiota se fue convirtiendo en una potencial diana terapéutica otorgando así una posición a la producción de tratamientos farmacológicos variados con el propósito de repoblar y/o reponer las cepas que la conforman, a fin de restaurar su normalidad y su buen funcionamiento²⁰.

Prebióticos.

El término “prebiótico” hace referencia a componentes fermentados de manera selectiva que generan muchos beneficios a la salud del huésped ya que actúan a nivel de la flora gastrointestinal generando cambios en la actividad y la composición.

La definición de “fibra dietética” se superpone con la presente definición, pero debemos tomar en cuenta que los prebióticos poseen cierta selectividad por ciertos microorganismos. Si nos centramos en el significado de fibra dietética hace referencia a variados hidratos de carbono y la lignina que son resistentes a la acción de nuestras enzimas digestivas, pero que pueden llegar a ser fermentados por la microflora del colon y/o parcialmente excretadas a través de las heces¹⁸.

Se realizaron numerosos estudios aleatorizados y controlados sobre el empleo de prebióticos para prevenir la diarrea causada por antibióticos en pacientes. Si bien el emplearlas modificaba el recuento de bifidobacterias, en escasas ocasiones se consigue reducir la incidencia de diarrea por antibióticos.

En general, los prebióticos, llegan a tener un efecto positivo, sin embargo, de poca relevancia sobre el número y sobre todo la cantidad de las deposiciones. De hecho, la inulina posee la capacidad de actuar a nivel de las deposiciones incrementando su frecuencia y su consistencia cuando se padece de estreñimiento crónico. Así podemos afirmar que los prebióticos están estrechamente relacionados con la microbiota, la cual se detalla en el apartado anterior¹⁹.

Probióticos.

Organizaciones como la OMS/FAO/UNU engloban dentro del concepto de “probiótico” a todo microorganismo vivo que, en caso de ser administrados en cantidades adecuadas, resultan benéficos para el huésped¹⁷. A los mismos se los puede dividir en dos grupos

clasificándolos como bacterianos y levaduras. Dentro de los géneros bacterianos los siguientes son muy representativos, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Enterococcus* y *Bacillus* además de *E. coli* o al menos las cepas de *E. coli* que no son consideradas patógenas (Nissle 1917) Y como representante de las levaduras tenemos a *Saccharomyces boulardii*¹⁵.

Se tiene evidencia de que el uso de probióticos no solo existe mejoría de la salud intestinal y el equilibrio de la microbiota, sino que también previene la diarrea asociada a antibióticos, disminuye la diarrea aguda en la infancia y su gravedad, disminuye el riesgo de cáncer de colon entre muchas otras de sus múltiples funciones¹⁶.

Centrando primero nuestra atención a nivel del intestino decimos que la mucosa de esta zona posee cualidades que impiden el paso de microorganismos a través de la misma, sin embargo, diferentes microorganismos patógenos pueden llegar a alterar la permeabilidad de la mucosa y de esta manera se favorece el paso de células bacterianas y macromoléculas de la dieta. A este nivel notamos la marcada acción de los probióticos al prevenir e incluso restaurar la mucosa, lo cual se ha demostrado in vivo empleando animales para la experimentación y de igual forma in vitro en cultivos celulares. Se llegó a demostrar que las cepas de *Lactobacillus* regulan la población de *H. pylori* y *H. Felis* disminuyéndola de manera notable, además de reducir la inflamación gástrica inducida gracias a estudios realizados con ratones. Cuando hablamos de la relación entre probióticos y urología debemos mencionar que en segundo proceso infeccioso de mayor incidencia son las infecciones urinarias, siendo un hecho que las cistitis representan el 90% de las IU en la mujer. En una mujer sana sobre las células epiteliales del tracto genital existe una capa denominada “biofilm bacteriano” la cual contiene poblaciones numerosas de *Lactobacillus* y cuando existe un déficit de ellos existe una importante alteración de la barrera natural contra uropatógenos. Desde hace bastante tiempo los clínicos de manera poco concreta llegaron a recomendar, restablecer la flora vaginal con la administración de probióticos, dentro de los probióticos más utilizados en este campo tenemos a *L. crispatus* CTV-05.12, *L. rhamnosus* GR-1 y *L. fermentum* RC-14. Los *Lactobacillus* poseen un papel

defensivo que se atribuye a su capacidad de producir sustancias antimicrobianas tales como el peróxido de hidrógeno, que inhibe el crecimiento bacteriano, además de la producción de biosurfactantes que inhiben la adherencia bacteriana y su capacidad para cegar macrófagos, leucocitos, citoquinas y otras defensas del huésped.

Es un hecho que existen escasos ensayos clínicos y en consecuencia se requieren más estudios con muestras más amplias no se los puede considerar una terapia alterna fiable y sobre todo efectiva para tratar o incluso prevenir las IU, sin embargo, parte de los ellos apunta al efecto beneficioso de los probióticos para prevenir IU en mujeres¹⁷.

Existe evidencia que comprueba la eficacia del tratamiento del eccema con probióticos en población infantil, sin embargo, dicha evidencia podría considerarse en cierta forma poco relevante ya que se requieren estudios más amplios que respalden estos datos. En lo que respecta a la prevención del eccema, existe evidencia limitada que demuestra un beneficio clínico. En el caso de procesos respiratorios tal como el asma y la rinoconjuntivitis, los estudios realizados indican que los probióticos no representan un tratamiento alterno importante en dichas afecciones¹⁵.

DISCUSIÓN

La evidencia que se consultó indica que la resistencia bacteriana actual se encuentra en constante incremento y que por lo tanto se debe optar por nuevas terapias alternas a dichos fármacos, dentro de estas alternativas mencionamos a la fagoterapia ya que es un hecho que no es una panacea, sin embargo, probablemente no se encuentre aplicación en absolutamente todos los casos y tenga así utilidad únicamente en las infecciones que posean condiciones favorables^{10,13}.

Tamariz et al.¹⁰ Emplearon un procedimiento en el cual seleccionaban bacteriófagos con capacidad lítica ante MRSA, posteriormente se aplicó un coctel de dichos fagos a ratones (*Mus musculus*), inoculados con una cepa de

procedencia clínica de MRSA, los resultados de dicho estudio in vivo, demostraron ser positivos para el uso de esta terapia en infecciones localizadas.

De igual forma dentro de las nuevas terapias debemos mencionar a los probióticos y prebióticos y su capacidad de prevenir y tratar ciertas infecciones. Ya que se demuestra ser una prometedora terapia y, en definitiva, segura en múltiples escenarios clínicos. De hecho, su eficacia aparenta estar demostrada en la disminución de la incidencia de enterocolitis necrosante en neonatos pretérmino y también en la prevención de la diarrea por antibióticos, sin embargo, en muchos campos son necesarias investigaciones más amplias para establecer recomendaciones definitivas.

Brunser (2017)¹⁵ indica que a pesar de existir efectos adversos de baja incidencia los efectos de los probióticos estimulan tanto la inmunidad innata como la inmunidad adquirida, lo cual posee un gran valor a la hora de contemplarlo como una posible terapia alterna.

CONCLUSIÓN

Uno de los conflictos en el área de la salud con mayor relevancia actualmente es la pérdida progresiva de efectividad de los fármacos antimicrobianos en diferentes microorganismos, ya sea por la venta libre de los mismos que conllevan a su uso irracional o por la falta de adherencia a los esquemas de tratamiento, se deben centrar los esfuerzos en la búsqueda de soluciones como el desarrollo de nuevos fármacos de igual forma que dichos fármacos posean diferentes mecanismos de acción, o por otras alternativas como la fagoterapia una técnica cuyo descubrimiento no es reciente, de igual forma es un hecho que la mejor comprensión del importante papel que desempeña la microbiota en el organismo nos permite pensar en factores asociados con este concepto como los prebióticos y probióticos son de igual forma opciones viables como alternativa de tratamiento de ciertos tipos de infecciones resistentes.

REFERENCIAS

1. González Alemán Mabel. Resistencia antimicrobiana, una amenaza mundial. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2013 Dic [citado 2023 Dic 30]; 85(4): 414-417. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312013000400001&lng=es.
2. Oteo Iglesias, J. (2019). Comprendiendo la resistencia a antibióticos. *Revista de Investigación y Educación en Ciencias de la Salud (RIECS)*, 2019, v. 4, n. 2, p. 84-89. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10017/40234>
3. Guevara Bahamonde, Tatiana (2015). Estudio retrospectivo de la situación de resistencia bacteriana frente a los antibióticos en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo para el año 2013. Tesis para optar por el Título Profesional de Bioquímico Clínico. Carrera de Bioquímica Clínica. Quito: UCE. 117 p. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/6361>
4. Manuz García, M. D. C. (2021). Uso adecuado de los antibióticos. Facultad de Enfermería Universidad de Cantabria. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10902/22483>
5. Quiñones Pérez, Dianelys. (2017). Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque "Una salud". *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 69(3), 1-17. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602017000300009&lng=es<ng=pt.
6. Vanegas-Múnera JM, Jiménez-Quiceno JN. Resistencia antimicrobiana en el siglo XXI: ¿hacia una era postantibiótica? *Rev. Fac. Nac. Salud Pública*. 2020;38: e337759. Disponible en: <https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.v38n1e337759>
7. Diayo De Ayo, L. M., García Romero, J. D., Juez Martínez, D. I., & Vargas Tobios, R. C. (2020). Factores asociados al desarrollo de resistencia bacteriana. Facultad de Medicina de la Universidad del Norte. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10584/9598>
8. Rodríguez Rodríguez de la Sierra, P. (2020). La fagoterapia como alternativa terapéutica. Facultad de Farmacia de la Universidad de la Laguna. Disponible en: <http://riull.ull.es/xmlui/handle/915/19979>
9. Reina, J., & Reina, N. (2018). Fagoterapia ¿una alternativa a la antibioticoterapia? *Revista española de quimioterapia: publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*, 31(2), 101-104. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6159377/>
10. Tamariz Jesús H, Lezameta Lizet, Guerra Humberto. Fagoterapia frente a infecciones por *Staphylococcus aureus* metilino resistente en ratones. *Rev. peru. med. exp. salud pública* [Internet]. 2014 Ene [citado 2023 Dic 30]; 31(1): 69-77. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342014000100010&lng=es.
11. Horacio Angel Lopardo. Fagoterapia: la multiresistencia nos obliga a revisar el Pasado. *Rev Argent Microbiol*. 2017; 49(1):1-2 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ram.2017.03.002>
12. Talavera-González, J. M., & Talavera-Rojas, M. (2021). Bacteriófagos, los virus come-bacterias: historia de dos mentes científicas. *Revista Digital Universitaria*. Vol. 22, Núm.5. Disponible en: https://www.revista.unam.mx/wp-content/uploads/v22_n5_a9.pdf
13. Guzmán, Cecilia P. Sejas. (2021) "Fagoterapia: Tratamiento alternativo para el Control de las Infecciones Bacterianas en Pacientes Quemados." Vol. 31, N 2. Disponible en: <http://raq.fundacionbenaim.org.ar/vol-32-oct-2021/RAQ-32-OCT-2021-FAGOTERAPIA.pdf>
14. Castañeda Guillot CD. Microbiota intestinal, probióticos y prebióticos. *Enferm. investig.* [Internet]. 1 de diciembre de 2017 [citado 30 de diciembre de 2023];2(4 Dic.):156-60. Disponible en: <https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/enfi/article/view/792>
15. Brunser Oscar. Inocuidad, prevención y riesgos de los probióticos. *Rev. chil. pediatr.* [Internet]. 2017 [citado 2023 Dic 30]; 88(4): 534-540. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062017000400015&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062017000400015>.
16. Castañeda-Guillot C. Probióticos, puesta al día. *Revista Cubana de Pediatría* [revista en Internet]. 2018 [citado 2023 Dic 30]; 90(2):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/500>
17. Jiménez-Pacheco, Antonio y Jiménez-Pacheco, Araceli. (2013). El uso de probióticos como alternativa en la prevención de las infecciones urinarias recurrentes en mujeres. *Revista médica de Chile*, 141 (6), 809-810. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872013000600020>
18. Oliveira, G., & González-Molero, I. (2016). An update on probiotics, prebiotics and symbiotics in clinical nutrition. Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. *Endocrinología y nutrición : organo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición*, 63(9), 482-494. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.006>
19. Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Nageshwar Reddy, D. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World journal of gastroenterology*, 21(29), 8787-8803. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
20. Arenal JMC, Cortes GB. Actualización en microbioma y microbiota para el médico de familia (II). *Med Gen* [Internet]. 2020 [citado el 30 de diciembre de 2023];9(4):5. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7737530>