

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tello-Guerrero YG ¹
Álvaro-Ordoñez L ¹
García-Castro L ¹
Perona-Miguel de Priego G ²

1 CD. Esp. Maestrando Odontopediatría UCSUR

2 CD. Esp. Mg. Odontopediatría, Coordinador
Maestría Odontopediatría UCSUR.

MICROBIOMA HUMANO Y MICROBIOMA ORAL. UNA REVISIÓN.

RESUMEN

El microbioma humano es definido como el genoma colectivo de una población compuesta por bacterias, hongos, virus y protozoos que residen en los diferentes nichos ecológicos del cuerpo humano. Estos microbios tienen el potencial de causar un impacto en la fisiología del cuerpo humano. El microbioma contribuye a mantener las funciones metabólicas, proteger el cuerpo contra los patógenos, es esencial para el desarrollo de la inmunidad y de la nutrición. Muchas enfermedades pueden ser explicadas debido a la alteración en el equilibrio del microbioma

PALABRAS CLAVE: microbioma, microbioma humano, microbioma oral.

HUMAN AND ORAL MICROBIOME. A REVIEW

Abstract

The human microbiome is defined as the collective genomes of the microbes composed of bacteria, fungi, viruses and protozoa that reside in the human body. These microbes have the potential to impact the physiology, both in health and disease. Microbiome contribute metabolic functions, protect the body against pathogens, is essential for development of immunity and nutrition. Many diseases may possibly be explained by alterations in the microbiome.

KEY WORDS: microbiome, human microbiome, oral microbiome.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, se emplean muchos términos cuando se necesita referirse a la comunidad de microorganismos residentes en el ser humano los cuales ocupan nichos específicos en las mucosas y en la piel. Esta relación no es una simple relación huésped - comensal, se trata en realidad de una perfecta simbiosis, en donde podemos considerar que la salud y enfermedad del ser humano está estrechamente relacionada con la alteración o no de los mismos microorganismos.¹⁻³

El microbioma humano es definido como la población microbiana compuesta por bacterias, virus, protozoarios, hongos y sus genomas colectivos que habitan en el cuerpo humano, los cuales son considerados un factor importante para el mantenimiento y correcto funcionamiento de la fisiología humana, el crecimiento, la nutrición, la inmunidad y a la vez el desarrollo de la enfermedad cuando ocurre alguna alteración del mismo.¹⁻⁴

El Proyecto del Microbioma Humano (Human Microbiome Project-HMP), es un programa de investigación que inició su primera fase el año 2008 y fue completado el 2012¹ y cuyos objetivos fueron: el construir y describir el mapa genético de las comunidades de microorganismos que habitan el cuerpo humano saludable, estudiar las correlaciones entre los cambios que ocurren en el microbioma y estudiar la aparición de enfermedades específicas en los humanos analizando la composición metagenómica y taxonómica

del microbioma en una cohorte saludable y en un conjunto de proyectos de estudio. Este estudio a gran escala fue llevado a cabo por unos 250 científicos de más de 80 centros de investigación de los Estados Unidos.

La segunda fase del Proyecto del Microbioma Humano, llamado Consorcio Integrador del Proyecto del Microbioma Humano abarca desde el año 2012 hasta el 2016 y el objetivo fue el examinar el rol del microbioma en la salud y enfermedad del ser humano a través del estudio de tres modelos de condiciones relacionadas con el microbioma humano mediante estudios longitudinales con 3 años de seguimiento:

1. Embarazo, incluyendo aquellos que incluyan nacimiento pre-término.
2. Patologías intestinales, empleando el modelo de la enfermedad gastrointestinal inflamatoria.
3. Infecciones respiratorias virales y en el inicio de la diabetes tipo 2.

Los objetivos de esta revisión científica son: el conocer los términos referentes a este campo complejo medicamente importante, las interrelaciones entre el microbioma, la salud - enfermedad y conocer los factores condicionantes que intervienen en la alteración del microbioma.

TÉRMINOS Y DEFINICIONES

Es importante familiarizarse con los términos referentes al microbioma humano³: Tabla 1

Tabla 1: Términos y definiciones relacionados al tema de revisión.

TÉRMINO	DEFINICIONES
Microbiota	Comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado.
Microbioma	Conjunto formado por los microorganismos, sus genes y sus metabolitos.
Microbioma humano	Microorganismos, genes y metabolitos del cuerpo humano: cavidad oral, tracto gastrointestinal, genitourinario, tracto respiratorio y piel.
Disbiosis	Alteraciones de la microbiota intestinal y la respuesta adversa del hospedero a estos cambios.
Metagenoma	Complejo formado por el material genético del microbioma y del hospedero.
Metagenómica	Análisis del material genético de las bacterias, directamente de una muestra del medio en estudio.
Metatranscriptómica	Estudio del ARN total transcrito
Metaproteómica	Estudio de las proteínas.
Metabolómica	Estudio de los perfiles metabólicos.

El microbioma humano se encuentra en diferentes nichos específicos en el ser humano: las fosas nasales, la cavidad oral, la piel, el tracto gastrointestinal y el tracto urogenital. Su estudio ha mostrado una serie de dificultades debido a que no todos los microorganismos han sido fáciles de cultivar; además, otros componentes de la microbiota requieren condiciones especiales para poder ser cultivados debido a que viven en ambientes sumamente complejos y diferentes, razón por la cual no podían ser detectados y se desconocía su existencia.³

Sin embargo, la tecnología permitió emplear el material genético utilizando el ARN ribosomal (ARNr), que es la macromolécula más utilizada en los estudios microbiológicos sobre filogenia y taxonomía bacteriana. De esta manera el ARN fue utilizado para lograr la secuenciación de las regiones variables del gen que codifica para la subunidad 16s (gen ribosomal), pudiéndose identificar el parecido filogenético de las bacterias permitiendo su clasificación sin la necesidad de utilizar un medio de cultivo. De esta manera, la información genética que se obtiene del microbioma, es llamada unidad taxonómica operacional, la cual permite determinar el género cuando se encuentra un 95% de semejanza con el ARNr y cuando la semejanza es del 97% se habla de especie.³

Los estudios de ARNr van de la mano de la bioinformática, y gracias a la revisión y aplicación de nuevos conceptos referentes a ecología, taxonomía molecular y medicina evolucionaria, es que se ha podido investigar al microbioma y su interacción con el huésped bajo un nuevo enfoque.^{1,3-6}

EL MICROBIOMA GASTROINTESTINAL

El Microbioma gastrintestinal es sumamente complejo y es el resultado de la co-evolución entre el huésped y la Microbiota o entre el Microbioma y el genoma humano, actualmente se encuentra considerado un órgano con funciones metabólicas que inclusive puede ser trasplantado, posee como característica principal el ser hetero-

géneo, varía de persona en persona, se encuentra en permanente actividad con el huésped, los nutrientes y en procesos de fagocitosis de agentes patógenos.

En la vida intrauterina se considera que el intestino fetal humano es esencialmente estéril y carente de microbiota, que es en el nacimiento donde es colonizado durante el parto o útero para dar origen a una población caracterizada por la presencia de bacterias mayoritariamente benignas¹ conocida como la microbiota comensal del adulto, la cual es responsable de la nutrición y digestión generando nutrientes de sustratos que de otra forma serían indigeribles para el huésped⁸. Está en discusión considerar a la placenta como un nicho estéril debido a que existe evidencia que sugiere que esta posee una microbiota específica única con una población bacteriana baja.¹

La siembra inicial de la microbiota del recién nacido comienza después de la ruptura del saco amniótico y proviene de la microbiota materna de la cavidad oral, del intestino, del canal vaginal y del tracto urinario. Los neonatos son inoculados durante el parto bajo el concepto de transmisión vertical⁸, para posteriormente mediante la transmisión horizontal (exposiciones) variar la composición de la misma hasta hacerse más estable a los dos años de edad.

Se considera que la edad, tipo de alimentación (leche materna o fórmula en los recién nacidos) y la dieta del adulto que producen diferencias entre la composición de la microbiota intestinal en el ser humano y la microbiota intestinal tipo adulta que se establece a los 2 a 3 años de edad.^{1,3,7,8}

De esta manera, la microbiota intestinal sufre cambios en los recién nacidos alimentados con leche materna, quienes son colonizados por proteobacterias y firmicutes, luego por actinobacterias, lactobacilos, bifidobacterias y estreptococos. Predominan los bacteroidetes y firmicutes de un total de más de 1000 especies de bacterias.^{3,5,7} Mientras que los alimentados con fórmula presentan una colonización caracterizada por predominar los enterococci y enterobacteria.¹

El empleo de antibióticos, en especial el uso indiscriminado de los mismos además de producir resistencia bacteriana, muestra una fuerte asociación entre su empleo en la infancia temprana y el

desarrollo de enfermedades crónicas como diabetes, asma y obesidad producto de la disbiosis.¹ La relación entre los antibióticos y la microbiota no es sólo la de agentes terapéuticos utilizados para combatir una enfermedad, sino la de moléculas capaces de afectar la ecología del microbioma afectando la capacidad del ecosistema de no permitir la entrada a un patógeno, inhibir la capacidad del microbioma de regenerarse después de la perturbación originada (resiliencia), generar cambios en las capacidades metabólicas y ocasionar la pérdida de la diversidad general. Estas son consideradas consecuencias de la disbiosis causadas por antibióticos.^{3,5,7,8}

IMPORTANCIA DEL MICROBIOMA HUMANO Y SU RELACIÓN CON SALUD Y ENFERMEDAD

La microbiota intestinal influye de manera importante en la inmunidad del ser humano y es afectada por varios factores como por ejemplo la disminución de la carga microbiana por la elevación de los estándares de higiene en países desarrollados conllevaría al incremento en la incidencia de enfermedades autoinmunes³ debido a que el exceso de limpieza y la disminución a la exposición de bacterias a temprana edad impide el desarrollo apropiado de los mecanismos inmunorreguladores promoviendo la diferenciación de las células T.

La mucosa intestinal interviene en las funciones de inmunidad adaptativa (respuesta a antígenos) y en la inmunidad innata (reconocimiento de antígenos). Los antígenos son moléculas de lípidos, lipopolisacáridos, lipoproteínas los cuales son reconocidos por los receptores de la mucosa intestinal, esto induce a la producción de citocinas e interferones. Dentro de los receptores están los de tipo Toll (TLR) que son receptores transmembrana que reconocen también a las estructuras moleculares asociadas a patógenos y están presentes en las células de defensa. Las células dendríticas de la mucosa intestinal cumplen con la función de presentar el antígeno reconocido a las células

T y dependiendo del tipo de antígeno se activan respuestas de defensa mediante la fagocitosis o a nivel de anticuerpos. Es de esta forma, que están implicadas en la defensa y tolerancia inmunológica a los alimentos y microorganismos.^{5,6}

La dieta y las alteraciones que esta puede ocasionar en la microbiota intestinal también ha sido estudiada: Icaza³ refiere que las diferencias en la microbiota intestinal de los niños de África con una dieta alta en fibra, poseen una microbiota con grandes cantidades de bacteroidetes responsables de hidrolizar los polisacáridos complejos de las plantas y poseen a su vez muy poca población de firmicutes a diferencia de la microbiota de poblaciones europeas, y es en esta población infantil donde las alergias y el asma es casi inexistentes, así como aquellos niños que viven en granjas quienes tienen una menor incidencia de asma que los niños de la ciudad.

Esta compleja relación entre salud y enfermedad podría sugerir que en un futuro se tendría mucha información para manipular las respuestas inmunológicas en corto y largo plazo empleando futuros productos podrían incluir la introducción de microbios específicos (probióticos) o prebióticos (estimulantes del crecimiento o actividad) que la persona podría ingerir o ser aplicados en determinadas áreas.⁶

Se sabe que si existen factores que ejercen una influencia negativa en el periodo de nacimiento, se incrementa el riesgo de desarrollar obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares en la etapa adulta, razón por la cual la colonización inicial podría considerarse un factor muy importante para determinar la composición final de la microbiota permanente del adulto.^{5,6}

La obesidad parecería estar relacionada con la disminución de las bifidobacterias y los bacteroides spp.

La microbiota intestinal cuando sufre cambios en su composición es capaz de producir un estado de inflamación sistémica de bajo grado, crónico, resistencia a la insulina e incrementar el riesgo cardiovascular a través de mecanismos relacionados con la exposición a productos bacterianos en especial a los lipopolisacáridos derivados de las bacterias gramnegativas (endotoxemia metabólica). Es muy probable que estos factores, asocia-

dos con el aumento de la permeabilidad intestinal sean causantes de un estado inflamatorio crónico de bajo grado que contribuirá al desarrollo de obesidad, enfermedades crónicas metabólicas e hígado graso no alcohólico.

Se halló una asociación entre los pacientes con Síndrome de colon irritable y diferencias en la microbiota en comparación con controles sanos donde se demostró que los pacientes que padecían colon irritable tienen mucho menos *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* spp que los sanos. Mostraron además un incremento de dos veces la relación firmicutes y bacteroides. Por otro lado, existe una disbiosis en el intestino de pacientes afectados con la enfermedad de Crohn y la disbiosis es considerada un factor de riesgo para la enfermedad celiaca por la respuesta inmune de la mucosa intestinal y presencia de bacterias asociadas a la enfermedad o por incremento de la respuesta inflamatoria al gluten.

Se han realizado numerosas investigaciones mostrando el impacto del manejo de los conceptos sobre el microbioma en el área oncológica los cuales reflejan la presencia de muchos mecanismos a través de los cuales la microbiota contribuye o disminuye al desarrollo del cáncer ya sea mediante mecanismos que aumentan o disminuyen el riesgo del huésped, debido a que la carcinogénesis puede resultar de la combinación de la imposibilidad de que un epitelio funcione como una barrera debido a agresiones constantes, y por la falla en el restablecimiento de la homeostasia, resultando en que la microbiota altera el ciclo de vida de las células del huésped, interrumpe la función del sistema inmunológico creando así un impacto negativo en el metabolismo.¹⁰

Galvao¹⁰ refiere que existen tres mecanismos:

1. Modificando el balance de la proliferación y muerte celular
2. Conduciendo la función del sistema inmunológico
3. Afectando negativamente los factores generados por el huésped, mecanismos, alimentos ingeridos y productos farmacéuticos.

Existe asimismo evidencia que varias bacterias pueden influir en el riesgo de cáncer mediante la interferencia de la señalización de la β -catenina que es una proteína que participa en la formación

de uniones adherentes de epitelios y es un componente importante en la embriogénesis, organogénesis y homeostasis. Las alteraciones en la β -catenina conllevan a la pérdida de adhesión y a una elevada capacidad de metástasis en las células afectadas, que es uno de los mecanismos comunes en la oncogénesis de tumores. Se tiene como ejemplo a la cepa oncogénica tipo 1 del *Helicobacter pylori* que expresa la proteína CagA, la cual modula de forma anormal la β -catenina conduciendo al desarrollo de un cáncer gástrico así como el *Fusobacterium nucleatum* que también ha estado implicado en el adenomas colonorectales y adenocarcinomas.^{6,10}

En la actualidad, ya se ha establecido la relación causa- efecto del impacto negativo que la medicación antibiótica y la quimioterapia ejercen en el microbioma,⁶ debido a esto, el interés se enfoca en la actualidad en la respuesta de la microbiota intestinal a la quimioterapia y en el escrutinio y estudio del microbioma en aquellos pacientes con riesgo de cáncer para poder comprender la utilidad de la microbiota como una terapia coadyuvante que incrementaría la efectividad de los tratamientos oncológicos o posiblemente, mitigaría la toxicidad de la quimioterapia en los pacientes oncológicos.¹⁰

MICROBIOMA ORAL

Se considera que actualmente, el número de microorganismos que colonizan la cavidad oral es de aproximadamente 19 000 filotipos siendo muchos de ellos incultivables. Este microbioma oral es también un componente esencial para mantener el balance entre enfermedad y salud debido a que la cavidad oral es la puerta de entrada a los tractos gastrointestinal y respiratorio.^{8,12}

Se considera que el feto en condiciones normales se desarrolla en un medio aséptico, sin embargo se han reportado estudios en donde existe una colonización del medio intrauterino (líquido amniótico) por microorganismos orales en un 70% de las mujeres gestantes siendo el microorganismo cultivable más hallado el *Fusobacterium nucleatum*, asociado a enfermedad periodontal,⁸ lo cual representa un factor de riesgo para el nacimiento

pre término y el bajo peso al nacer en madres con enfermedad periodontal debido a la bacteremia lo cual obliga a mantener la salud de la población adolescente y adulta para evitar riesgos a futuro.¹³ Durante y después del nacimiento el recién nacido está en contacto con una amplia gama de microorganismos: el parto eutócico le confiere al niño la microbiota similar a la comunidad microbiana vaginal de la madre (lactobacilos, prevotella y sneathia spp.) mientras que los bebe nacidos de parto distócico o cesárea tienen una microbiota similar a la presente en la piel de la madre (estafilococos, corynebacterium y propionibacterium spp)^{9,11,12}

La boca del recién nacido estará expuesta a microorganismos provenientes del exterior: respiración, lactancia, contacto con los padres y el personal médico. A las 24 horas de vida se establecen los microorganismos llamados pioneros, siendo por lo general cocos gram positivos incluyendo el Estreptococo y el Estafilococo, los cuales promueven cambios en el medio ambiente bucal para potenciar el crecimiento de otras especies. A los 5 meses de edad el infante muestra una microbiota diferente a la de la madre, por las exposiciones la medio ambiente, el alimento, contacto con otros adultos y niños, animales domésticos, hábitos de higiene etc. La microbiota está constituida mayormente por firmicutes, proteobacteria, actinobacteria, bacteroidetes, fusobacteria y espiroqueta. Los géneros más frecuentemente hallados son: Streptococo, Haemophilus, Neisseria y Veionella. La erupción del primer diente permite un nuevo cambio en el medio bucal al emerger nuevas superficies de colonización, siendo la edad de 3 años, donde el microbioma salival está casi completo y su maduración continua hasta la adultez.^{8, 11,12}

Durante mucho tiempo la Candida era el único hongo reconocido como parte normal de la microbiota oral, sin embargo un estudio metagenómico identificó 74 géneros de hongos cultivables y 11 no cultivables en la cavidad oral de los adultos saludables, la identificación de los mismos y el rol en la en la cavidad oral del niño aún no ha sido estudiada.⁸

La presencia de un virus en la cavidad oral probablemente se deba a que estos cumplen un rol en

la regulación de la diversidad microbiana mientras que la presencia de otros es considerados un estadio patológico.⁸

La caries dental, es una enfermedad causada por una disbiosis en el medio oral causada por el excesivo consumo de azúcares y se ha hallado que la microbiota oral de niños afectados por caries dental en comparación con aquellos libre de caries era significativamente menos compleja y diversa, se cree que es debido a que las especies ácido sensibles son eliminadas por el medio ácido producido por las especies acidogénicas donde solo pueden sobrevivir algunas especies acidúricas. Esta pérdida de la diversidad podría dañarla resiliencia de la microbiota oral.¹¹

Existen estudios epidemiológicos que han reportado asociaciones entre la enfermedad periodontal y la pérdida de dientes con el cáncer, así como datos que apoyan la asociación con cáncer oral, faríngeo, esófago, gástrico y pancreático aun después de controlar los factores de confusión como el uso de tabaco.¹²

Los mecanismos por los cuales la microbiota oral podría causar cáncer son hipotéticas, en especial para aquellos lugares distantes de la cavidad oral y podrían incluir la activación local de carcinógenos por los microbios orales o por la liberación de los mediadores de la inflamación que puede alterar el ciclo de la célula, interrumpir los mecanismos de señalización o actuar como promotores de tumores.¹²

Un grupo susceptible de que el microbioma oral sufra un desequilibrio es el conformado por aquellos que utilizan aparatología ortodóncica, quienes han demostrado tener una alta prevalencia de Candida spp., siendo mayor en aquellos mala higiene oral, así como la prevalencia de Lactobacilos era mayor en pacientes con mala higiene y que además presentaban manchas blancas.¹⁴

Los pacientes con fisuras palatinas conforman otro grupo susceptible de mostrar alteraciones en su microbioma debido a una comunicación anormal entre dos cavidades: oral y nasal. Zhang¹⁵ estudió el perfil del microbioma en una población de niños con paladar fisurado comparándolo con un grupo control encontrando que el grupo de niños con fisura mostró una menor diversidad microbiana salival, lo que sugiere un serio disturbio

de la ecología oral, con un microbioma inestable y con menor resiliencia. Asimismo, el microbioma nasal presentaba una composición muy diferente. Sin embargo, refiere que en base a los hallazgos reportados, se necesitan más estudios que determinen la relación entre el microbioma alterado y el desarrollo de distintas enfermedades en un futuro en este grupo de pacientes.

Es conocido el estudio de Koren¹⁷ sobre la microbiota oral en pacientes con aterosclerosis, donde demostró la presencia de veillonela, streptococcus y cryseomonas en las placas ateroscleróticas, las cuales correspondían con la cantidad y filotipo de la cavidad bucal sugiriendo la relación entre las bacterias de la cavidad oral y la aterosclerosis.

CONCLUSIONES

1. La salud oral está fuertemente influenciada por la microbiota oral y tiene un impacto significativo en la salud general.
2. La interacción entre el microbioma y el huésped nos brinda la posibilidad de incluir una sólida base para reforzar los conceptos de salud y equilibrio en la cavidad oral y poder hacerlos extensivos a la salud general.
3. Estos conceptos sustentados en la investigación científica de alto nivel modificarían de manera significativa la enseñanza de las materias de prevención, medicina periodontal y salud bucal en la Odontología y en las especialidades que de ella se deriven.
4. El cuidado oral no solo involucra el considerar a la pobre higiene oral como un factor de riesgo que puede estar asociado a la enfermedad periodontal, enfermedad respiratoria e intestinal.
5. El empleo de la microbiota oral y del microbioma abren las puertas hacia el diagnóstico de enfermedades como el cáncer y las enfermedades autoinmunes empleándolas como marcadores o como posibles agentes terapéuticos si se las emplea para restaurar el ecosistema alterado.
6. El conocer que especies están presentes como la microbiota está compuesta en un adulto o

niño sano, es el primer paso para poder entender como los cambios o alteraciones pueden llevar a un ser humano de la salud hacia la enfermedad.

7. La colonización y maduración del microbioma en un paciente pediátrico adquiere nuevas dimensiones sobre su función patogénica y protectora a la vez, por lo que el cuidado de la salud oral y la prevención obtienen el lugar privilegiado que le corresponde.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Serrano C, Harris P. Desarrollo del microbioma intestinal en niños. Impacto en salud y enfermedad. 2016;87(3):151-53
2. Schmidlin P. Shared microbiom in gums and the lung in an outpatient population. Journal of Infection. 2015;70:255-63
3. Icaza ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. Revista de Gastroenterología de México. 2013;78(4):240-48
4. Crespo J. Intestinal microbiota in pediatric patients with end stage renal disease: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. Microbiome. 2016. 17;4(1):50. Disponible en : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5027112/pdf/40168_2016_Article_195.pdf
5. Serra J. Microbiota intestinal. Aten. Primaria. 2016;48(6):345-6
6. Blaser M. The microbiome revolution. J Clin Invest. 2014;124(10):4162-65
7. Schreiner A, Kao J, Young V. The gut microbiome in health and disease. Curr Opin Gastroenterol.2015;31(1):69-75.
8. Sampaio B, Monteiro F. Acquisition and maturation of oral microbiome throughout childhood: An update. Dent Res J. 2014;11(3):291-
9. Lindheim L. The salivary microbiome in polycystic ovary syndrome (PCOS) and its association with disease-related parameters: a pilot study. Front. Microbiol.7:1270. Doi: 10.3389/fmicb.2016.01270
10. Galvao A, Bradshaw A, Pei Z. Microbiome, a new dimension in cancer research. 2015;3(16):229-31

11. Lee HS. Oral microbioma in siblings. *Oral Diseases*. 2016; 22(6):549-56
12. Kerr R. The oral microbiome and cancer. *The J of Dent Hygiene*. 2015;89(1):20-3.
13. Li Y. Oral microbiome in chinese patients with aggressive periodontitis and their family members. *J Clin Periodontol*. 2015;42:1015-1023.
14. Klaus K, Eichenauer J, Sprenger R, Ruf S. Oral microbiota carriage in patients with multibracket appliance in relation to the quality of oral hygiene. *Head & Face Med*. 2016;12:28 DOI 10.1186/s13005-016-0125-x
15. Zhang M, Wang R, Liao Y, Johannes M, Li J. Profiling of oral and nasal microbiome in children with cleft palate. *The Cleft-Craniofacial J*. 2016;53(3):332-38.
16. The integrative HMP Research Network Consortium. The integrative Human Microbiome Project: Dynamic analysis of Microbiome Host Omics profiles during periods of human health and disease. *Cell Host Microb*. 2014;16(3):276-89.
17. Koren O. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *PNAS*. 2011;15(108):4592-98

RECIBIDO: 23 - 09 - 2016
ACEPTADO: 14 - 10 - 2016

Correspondencia: Giannina Tello Guerrero
Email: giantgold@hotmail.com