



Universidad
Zaragoza

Grado en Nutrición Humana y Dietética

**TFG: “RELACIÓN ENTRE LA
MICROBIOTA Y LA PÉRDIDA DE PESO”**

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Autora: Laura García Cantero

Tutora: Raquel Moreno Loshuertos

Área: Bioquímica y Biología Molecular

Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte

2021-2022

RESUMEN

En la sociedad actual, la obesidad y el sobrepeso constituyen un grave problema de salud pública, tanto por su elevada prevalencia como por las enfermedades que suelen acompañarlas.

En los últimos años, varios estudios han demostrado una relación entre la microbiota intestinal y su influencia sobre la pérdida de peso. Si bien es cierto que con la evidencia actual no está claro el perfil de microbiota al que se le atribuye el desarrollo de obesidad, en modelos animales parece verse relacionado con la mayor prevalencia de bacterias del filo Firmicutes, en detrimento de bacterias del filo Bacteroidetes. Otros factores implicados podrían ser la disminución de la diversidad de la microbiota intestinal o posibles cambios funcionales en esta. Por todo ello, son necesarios más estudios en el campo de la microbiota en humanos para esclarecer conclusiones.

Por otra parte, los probióticos si han sido estudiados en humanos en numerosos estudios. Se ha visto que presentan un potencial efecto beneficioso. A pesar de ello, es preciso concretar qué cepas deben recomendarse, la dosis recomendada y el tiempo.

En este TFG hemos estudiado la literatura científica más reciente sobre el tema concluyendo que la dieta es el factor con mayor influencia sobre la composición de la microbiota, aunque también se puede modificar mediante tratamientos como la TMF o el uso de probióticos y prebióticos. Cada individuo tendrá una respuesta diferente a los distintos macronutrientes y a la pérdida de peso en función de su enterotipo dominante. Factores como el mantenimiento de unos niveles de glucemia estables y un aporte adecuado de fibra alimentaria resultan beneficiosos tanto para la microbiota como para el sistema inmune.

In today's society, obesity and overweight constitute a serious public health problem, both because of their high prevalence and the diseases that often accompany them.

In recent years, several studies have demonstrated a relationship between the intestinal microbiota and its influence on weight loss. Although it is true that with the current evidence it is not clear which microbiota profile is attributed to the development of obesity, in animal models it seems to be related to the greater prevalence of bacteria of the phylum Firmicutes, to the detriment of bacteria of the phylum Bacteroidetes. Other factors involved could be a decrease in the diversity of the intestinal microbiota or possible functional changes in it.

Therefore, further studies in the field of microbiota in humans are necessary to clarify conclusions.

On the other hand, probiotics have been studied in humans in numerous studies. They have been shown to have a potential beneficial effect. However, it is necessary to specify which strains should be recommended, the recommended dose and the time.

In this TFG we have studied the most recent scientific literature on the subject, concluding that diet is the factor with the greatest influence on the composition of the microbiota, although it can also be modified by treatments such as TMF or the use of probiotics and prebiotics. Each individual will have a different response to different macronutrients and weight loss depending on his or her dominant enterotype. Factors such as maintaining stable blood glucose levels and adequate dietary fiber intake are beneficial for both the microbiota and the immune system.

ÍNDICE

ABREVIATURAS:	5
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1 DEFINICIÓN DE MICROBIOTA Y COMPOSICIÓN	7
1.2 EVOLUCIÓN DE LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA CON LA EDAD	7
1.3 EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA: HIPÓTESIS DE LA HIGIENE	9
1.4.1 PAPEL DE LA MICROBIOTA SOBRE EL TRACTO GASTROINTESTINAL.....	11
1.4.2 PAPEL DE LA MICROBIOTA SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (EJE INTESTINO-CEREBRO).....	12
1.4.3 PAPEL DE LA MICROBIOTA SOBRE EL SISTEMA INMUNE (EJE INTESTINO- SISTEMA INMUNE).....	14
1.5 RELACIÓN ENTRE MICROBIOTA Y ENFERMEDAD	14
1.6 INFLUENCIA DE LA DIETA EN LA MICROBIOTA	15
1.7 OBESIDAD Y SOBREPESO	16
1.8 SOBREPESO/OBESIDAD Y RELACIÓN CON LA MICROBIOTA.....	17
2. OBJETIVOS	18
3. MATERIAL Y MÉTODOS	19
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	20
4.1 RELACIÓN ENTRE LA MICROBIOTA Y LA ENFERMEDAD.....	20
4.2 RELACIÓN ENTRE LA MICROBIOTA Y OBESIDAD	20
4.3 MODIFICACIÓN DEL MICROBIOMA COMO TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD/SOBREPESO	22
4.3.1 USO DE PREBIÓTICOS Y PROBIÓTICOS.....	23
4.3.1.1 PROBIÓTICOS	23
4.3.1.2 PREBIÓTICOS	25
4.3.2 HIDRATOS DE CARBONO Y DIETA RICA EN MAC	26
4.3.3 FIBRA ALIMENTARIA Vs MAC	27
4.3.4 EFECTO DE LOS EDULCORANTES SOBRE LA MICROBIOTA	27
4.3.5 EFECTO DEL AYUNO INTERMITENTE SOBRE LA MICROBIOTA.....	28
4.3.6 RITMOS CIRCADIANOS Y RELACIÓN CON LA MICROBIOTA.....	28
4.3.7 ESTRÉS Y RELACION CON LA MICROBIOTA Y OBESIDAD	29
5. CONCLUSIONES	30
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

ABREVIATURAS:

AGCC: Ácidos grasos de cadena corta

AMY-1: Gen de la amilasa salival

CCK: Colecistoquinina

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

ENIDE: Encuesta Nacional de Ingesta Dietética

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura

FOS: Fructo-oligosacáridos

GI: Gastrointestinal

GOS: Galacto-oligosacáridos

HMO: Oligosacáridos de la leche materna

HPA: Eje hipotálamo-hipofisario- suprarrenal

IgA: Inmunoglobulinas A

IMC: Índice de masa corporal

IMO: Isomalto-oligosacáridos

ISAPP: Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos

MAC: Carbohidratos accesibles para nuestra microbiota

NND: Nueva dieta nórdica

NSC: núcleo supraquiasmático

NTS: Núcleo del tracto solitario

OMS: Organización Mundial de la Salud

P: B Proporción Prevotella: Bacteroides fecal

SBOS: Oligosacáridos de la soja

SNA: Sistema nervioso autónomo

SEMIPyP: Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

SNE: Sistema nervioso entérico

TMF: Transmisión de microbiota fecal

TOS: Transgalacto-oligosacáridos

VAN: Neuronas aferentes vagales

XOS: Xilo-oligosacáridos

1. INTRODUCCIÓN

1.1 DEFINICIÓN DE MICROBIOTA Y COMPOSICIÓN

La microbiota intestinal es un conjunto de más de 1.013 microorganismos, entre los que se incluyen bacterias, levaduras y hongos, que habitan principalmente en el tracto gastrointestinal y desempeñan un papel fundamental en la regulación de la fisiología del huésped, especialmente en la función gastrointestinal y la homeostasis energética. (1). La microbiota del adulto se compone en un 90% de bacterias pertenecientes a los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes*. El 10% restante lo completan las Proteobacterias, Actinobacterias, Fusobacterias y Verrucomicrobia, además de unas pocas especies del dominio Arquea. También se incluyen levaduras, fagos y protistas (Figura 1). (2). Se estima que la proporción de células humanas-: bacterias es cercana al 1:1. (3). Cada individuo presenta una composición determinada que, si bien es única y diferente en cada persona, presenta una estructura global que conforma unos patrones que se repiten en individuos distintos y que se denominan “enterotipos”. Un enterotipo plantea interacciones entre los distintos componentes del microbioma, conformando estados de simbiosis probablemente determinados por las propias redes metabólicas o sociales en las que se integran. Destacan 3 enterotipos: los individuos del enterotipo 1 presentan dominancia de *Bacteroides*, los individuos del enterotipo 2 de *Prevotella* y los del enterotipo 3, de *Ruminococcus* o *Bifidobacterium*. (2)

Cada una de las especies de nuestra microbiota tiene su código genético propio, lo que se conoce como genoma. El conjunto de genes que contienen todos los microorganismos es lo que se conoce como “microbioma”, o también como “segundo genoma”. Así como nuestra dotación genética es exclusiva de cada organismo, pasa lo mismo con el microbioma. (4)

1.2 EVOLUCIÓN DE LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA CON LA EDAD

El desarrollo del microbioma comienza en el momento del nacimiento y se desarrolla durante los primeros tres años de vida, pudiendo ser modificado por factores ambientales como son la composición y volumen de la dieta y la terapia con antibióticos. (5). Factores como el tipo de parto, la edad gestacional o, la alimentación en los primeros meses de vida, son determinantes para su formación. Es por ello por lo que los bebés nacidos por parto vaginal tienen una microbiota inicial similar a la microbiota materna, a diferencia de los bebés nacidos por cesárea, que adquieren una microbiota similar a perfiles propios del ambiente o de la piel, (2) si bien es cierto que, actualmente, se puede exponer a bebés nacidos por cesárea a una muestra de flora vaginal materna buscando obtener la similitud a la microbiota materna. (4)

Los bebés nacidos por parto vaginal presentan una abundancia de lactobacilos durante los primeros días, lo que refleja también la alta presencia de lactobacilos en la flora vaginal materna. Por el contrario, la microbiota de los bebés nacidos por cesárea está colonizada por anaerobios facultativos como *Clostridium*. Durante el primer año de vida del bebé no hay una gran diversidad microbiana y su microbioma está dominado por los filos *Actinobacteria* y *Proteobacteria*. Conforme pasa ese primer año, la composición converge hacia un perfil microbiano distinto con una serie de patrones temporales únicos en cada bebé. (3). Los niños alimentados con lactancia materna exclusiva presentan diferencias frente a los alimentados con fórmulas, habiendo una mayor prevalencia de microorganismos beneficiosos (Bifidobacterias) en los primeros. La lactancia materna provee al bebé de prebióticos y probióticos de fuente materna, pero también influyen otros aspectos como la presencia o ausencia de hermanos mayores, mascotas e incluso si se vive en un ambiente rural o urbano. (2)

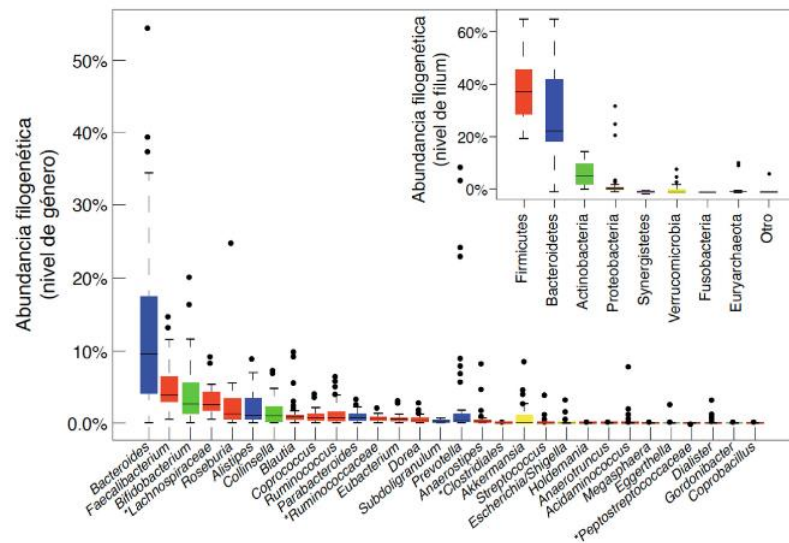


Figura 1: Composición bacteriana de la microbiota intestinal a nivel de género y a nivel de filo o clase, obtenida mediante secuenciación masiva de ADN extraído de muestras fecales de individuos españoles y daneses de la corte metaHIT (datos publicados en la referencia Arumugan et al) (2)

Otro momento fundamental para el desarrollo del microbioma es la introducción de la alimentación complementaria y posterior retirada de la lactancia materna. En esta etapa se produce una redistribución bacteriana, siendo los filos dominantes los *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, que se mantendrán durante el resto de la vida del niño. A su vez, la diversidad microbiana irá aumentando progresivamente hasta los 3 años, a la vez que la capacidad de degradar hidratos de carbono complejos y compuestos xenobióticos y de producir vitaminas. A los 3 años la microbiota infantil se puede equiparar la a la del adulto, excepto por algunos grupos microbianos que se modifican durante la adolescencia. (2)

Es conveniente recalcar, la gran influencia que ejercen los antibióticos sobre la comunidad microbiana y salud del niño, especialmente en sus primeros meses de vida. Por lo que, en caso de necesidad de tratamiento en lactantes, sería suficiente la lactancia materna, para proteger de las infecciones reduciendo el impacto de los antibióticos sobre su microbioma. En el caso de niños que ya no se alimentan con leche materna, podría ser conveniente la suplementación con probióticos, siempre bajo supervisión del médico. (4)

La composición de la microbiota se mantiene estable hasta la llegada de la senescencia, en torno a los 65 años. El envejecimiento se correlaciona con la pérdida de la diversidad microbiana y cambios en los niveles de algunos microorganismos, causando la disminución de organismos beneficiosos como bifidobacterias, y el aumento de los filos de *Bacteroidetes* y de *Clostridium*. (3). Estos cambios se asocian con una disfunción del sistema inmune denominada “inflammaging”, que produce, al mismo tiempo un aumento del estado inflamatorio y una peor capacidad en la adaptación de las respuestas inmunitarias. (2)

1.3 EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA: HIPÓTESIS DE LA HIGIENE

Recientes avances en ecología y genómica microbiana muestran que los grandes cambios de las poblaciones microbianas coinciden con las grandes fases del Antropoceno, el “paleotropoceno” que comenzó con el surgimiento de la agricultura y ganadería en el Neolítico y, por otro lado, la revolución industrial que aconteció a finales del siglo XVIII, todo ello sumado a la “gran aceleración” que se viene produciendo desde la década de los años 50 del siglo XX hasta la actualidad.

En el Neolítico, la humanidad era cazadora-recolectora, es decir, vivía nutriéndose del medio, a expensas de lo que se pudiera encontrar en ese momento. Gradualmente, se fue transitando a una planificación de producción de alimentos y domesticación de especies vegetales, animales y microbianas que, si bien garantizaba el suministro de alimentos, también redujo la variedad de la dieta y, con ello, la diversidad microbiana.

El mayor cambio, sin embargo, se produjo con la revolución industrial. La economía rural evolucionó a una de carácter urbano, industrializada y mecanizada. Durante este periodo, se produjo la propagación rápida de un aluvión de enfermedades infecciosas que causaron gran mortalidad. Pasteur y Koch demostraron que esas infecciones eran causadas por microorganismos y Joseph Lister y otros, generalizaron el uso de métodos de asepsia y antisepsia en cirugía y medicina. Gracias a estos métodos y los avances en Medicina y Farmacología, que permitieron la introducción del uso de antibióticos y las mejoras en salud pública que llegaron gracias al suministro de agua potable, la prevención de la contaminación alimentaria y otras medidas higiénico-sanitarias, se logró disminuir el número de defunciones. (Figura 2)

Hoy en día, la amplia variedad de medidas higiénico-sanitarias ha causado el tercer gran cambio en la colonización microbiana humana actual. Las consecuencias de este

cambio se relacionan con una incidencia creciente de “las nuevas plagas” que son: las enfermedades crónicas no transmisibles como el sobrepeso y obesidad.

Este aumento moderno de la higiene ha reducido la exposición a microbios que ancestralmente convivían en simbiosis con el ser humano. Asimismo, el mal uso de los antibióticos ha provocado la aparición de bacterias multirresistentes, así como un gran impacto negativo en la microbiota. (2)

A diferencia de lo ocurrido con la composición de la microbiota, en los últimos 20.000 años no ha habido apenas evolución genética en humanos. Nuestros antepasados cazadores-recolectores vivían a expensas del entorno, lo que provocó que se adoptaran “genes ahorradores”, capaces de sobrevivir en ambientes hostiles. En la actualidad, este “genotipo ahorrador” ya no está adaptado a nuestro estilo de vida actual y lo convierte en un “genotipo de susceptibilidad” para la obesidad y desregulación metabólica. Esto se manifiesta con una mayor prevalencia de enfermedades y afecciones crónicas como la obesidad, el síndrome metabólico o, diabetes tipo 2, entre otras. (6)

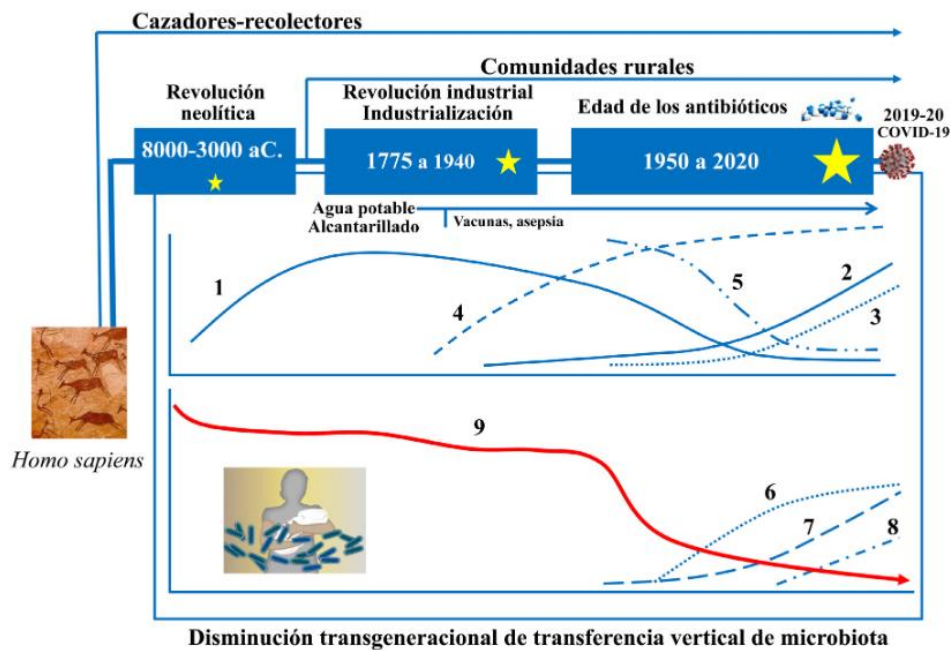


Figura 2: Evolución de la microbiota desde la presente en el Homo sapiens hasta la actual. Se muestran de forma cronológica las sucesivas etapas, los principales factores y las consecuencias potencialmente derivadas de los cambios. 1: Tasa de enfermedades infecciosas; 2: Tasa de enfermedades alérgicas y autoinmunes; 3: Pasteurización y nuevos sistemas de conservación de alimentos; 4: Uso de antibióticos; 5: Actividad física; 6: Uso de fórmulas infantiles; 7: Consumo de alimentos procesados y/o ricos en grasas, azúcar o sal; 8: Tasa de cesáreas; 9: Diversidad de la microbiota asociada al cuerpo humano. Las estrellas indican grandes cambios en la composición de la microbiota intestinal, mayores cuando mayor es el tamaño de la estrella. (2)

1.4.1 PAPEL DE LA MICROBIOTA SOBRE EL TRACTO GASTROINTESTINAL

La microbiota juega un papel fundamental en el funcionamiento del tracto gastrointestinal ya que está implicada en la síntesis de vitaminas, la digestión y metabolismo de los hidratos de carbono y de otros componentes de la dieta y, también colabora en el desarrollo del sistema inmunitario del tracto gastrointestinal. Además, se ha visto que los microbios intestinales repercuten sobre la función de otros órganos periféricos, así como en el sistema nervioso central, a lo largo del desarrollo y de la vida. Es por eso, por lo que se le considera “el nuevo órgano humano” (5)

Se sabe que los microorganismos están repartidos a lo largo del tracto digestivo, con una menor presencia en el estómago e intestino delgado por las secreciones gástricas y la excesiva motilidad de la zona, que impide que los microorganismos se establezcan en esa zona. Estas propiedades limitan el crecimiento microbiano y, se cree que solo sobreviven los anaerobios facultativos de crecimiento rápido, que tienen la capacidad de adherirse a los epitelios o al moco. Por el contrario, en el colon se encuentra una mayor densidad de microorganismos debido a su escasa motilidad, la mayor viscosidad de su mucosa y su temperatura, que resulta idónea para la proliferación de microorganismos. Por tanto, en el colon dominan las *Prevotellaceae*, *Lachnospiraceae* y *Rikenellaceae*, filos anaerobios con capacidad para utilizar hidratos de carbono complejos que no fueron digeridos en el intestino delgado. (3)

La microbiota tiene funciones clave en la digestión y el metabolismo del huésped. Parte de los alimentos que consumimos no son degradados al completo por nuestras enzimas digestivas, sino que llegan al colon, donde hay una alta densidad de microorganismos con actividad metabólica que participan en su digestión. Uno de los procesos más comunes es la fermentación de hidratos de carbono complejos, en cuya reacción se generan ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como el ácido acético, el propiónico y el butírico, que serán utilizados como fuente de energía para los enterocitos o bien, pasarán al torrente sanguíneo. Este proceso se relaciona a su vez con la disminución de la insulina, los triglicéridos, el colesterol, así como con la reducción del riesgo de desarrollar cáncer. (2)

Cabe destacar la importancia del butirato, que es conocido por sus actividades antiinflamatorias y anticancerígenas. Puede atenuar la translocación bacteriana y mejorar la función de barrera intestinal. En conjunto, los AGCC intervienen en la modulación del apetito y la ingesta de energía a través de mecanismos mediados por receptores. (3)

Otro proceso importante en el que participan los microorganismos intestinales es la síntesis de compuestos bioactivos como las vitaminas del grupo B o la vitamina K. Por otro lado, la microbiota ejerce un papel regulador referente en la homeostasis metabólica del individuo. Esta regulación se logra por medio de la extracción de energía de los alimentos, así como a través de la modulación del almacenamiento de lípidos. Por todo ello, se está estudiando la relación entre la microbiota y el desarrollo de enfermedades como la obesidad y el síndrome metabólico. Uno de los experimentos que corrobora esta

conexión es el trasplante fecal de ratones obesos a ratones con normo peso que se mencionan más adelante. (2)

Otra de las funciones clave de la microbiota es la maduración y regulación de la función de barrera y del sistema inmunitario. Al mantener la microbiota en equilibrio u homeostasis mediante una barrera intestinal multifactorial y dinámica, se impide la entrada de microorganismos ajenos que podrían ser patógenos, y se evita un posible sobrecrecimiento bacteriano. Esta barrera comprende varios componentes integrados entre los que se incluyen factores físicos como las capas epiteliales y el moco, factores bioquímicos como enzimas y proteínas antimicrobianas e inmunológicos como son las IgA (inmunoglobulinas A) y células inmunitarias asociadas al epitelio. (3)

La microbiota tiene además función de regeneración, ya que ayuda a que la propia pared y la mucosa intestinales se regeneren de manera adecuada.

1.4.2 PAPEL DE LA MICROBIOTA SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (EJE INTESTINO-CEREBRO)

El eje intestino- cerebro, uno de los más estudiados, se debe a la relación que se crea entre estos dos órganos. Se ha reportado que la composición equilibrada de la microbiota tiene repercusión en la salud mental. (7)

La intrínseca conexión entre el cerebro y el intestino fue reconocida ya en la antigua Grecia por Platón, Aristóteles e Hipócrates, que postularon una comunicación continua y bidireccional entre ambos órganos. Fue determinante el experimento de William Beaumont en 1840, en el que demostró de forma experimental la relación entre el estado de ánimo y su afectación en el ritmo de la digestión. (8).

Es bien sabido que la mayoría de los aspectos de la fisiología gastrointestinal están bajo control neural, que se ejerce a través de una amplia red de neuronas y glías entéricas intrínsecas que se extienden por todo el sistema nervioso entérico (SNE), el músculo liso gastrointestinal y la lámina propia de la mucosa. Además, el intestino se conecta con la medula espinal y el cerebro por medio de fibras aferentes primarias y autónomas inervadas extrínsecamente.

El SNE regula el peristaltismo gastrointestinal. Puede hacerlo de forma independiente a la entrada del SNC, o bien, modularse por factores extrínsecos como el cerebro, otras divisiones del SNA (sistema nervioso autónomo), el sistema inmunitario asociado al intestino y el microbioma intestinal. Además, el SNE puede modular directamente la composición microbiana mediante cambios en la secreción, la motilidad, la permeabilidad y la defensa inmunológica.

La influencia del intestino no es unidireccional, éste envía información a través de diversas vías que funcionan como conductos bidireccionales para la homeostasis. La alteración de esta comunicación se asocia a enfermedad. No obstante, la forma en que se produce esta comunicación sigue siendo motivo de investigación. (8). (Figura 3)

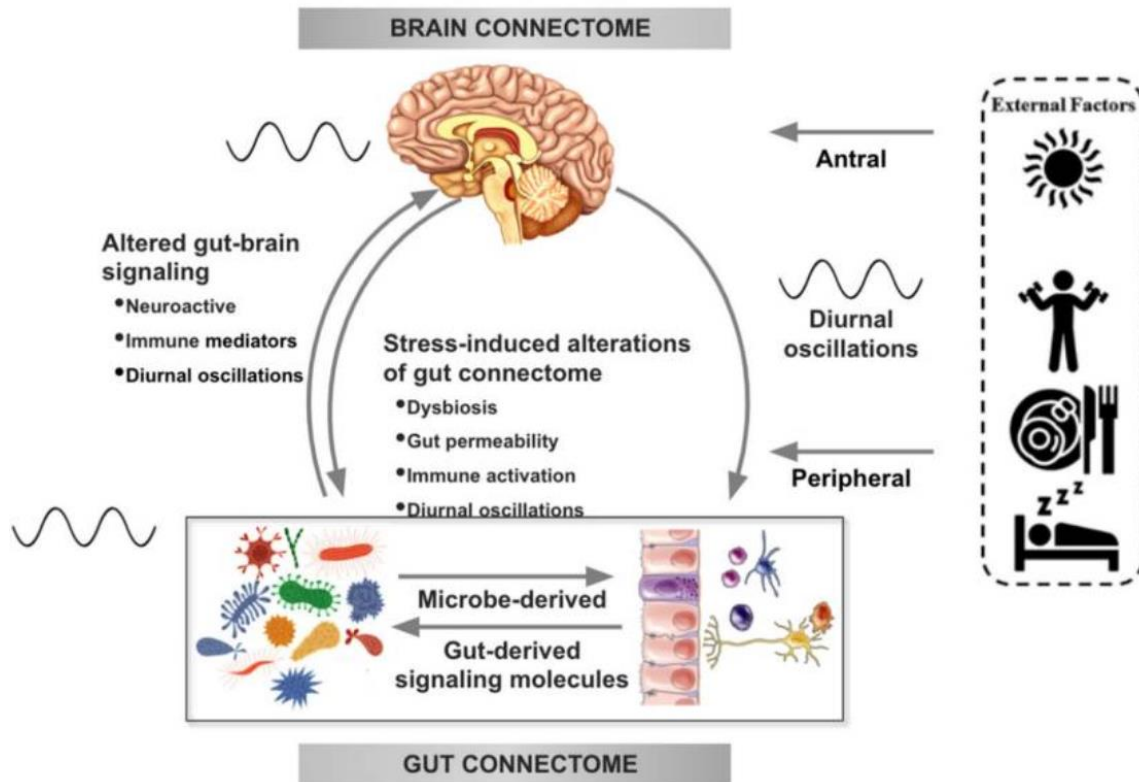


Figura 3: El ritmo circadiano, la ingesta de alimentos, el sueño y la actividad física modulan la actividad del SNA, así como la composición y función del microbioma. (9)

Estudios en modelos animales han aportado pruebas de que algunas disfunciones gastrointestinales bajo ciertas condiciones neurológicas pueden deberse a defectos genéticos y/o influencias ambientales que, a su vez, pueden afectar simultáneamente en el desarrollo y/o función del intestino y del cerebro. Este dato se corrobora con las demostraciones de que el SNE o también llamado “segundo cerebro”, comparte plenitud de similitudes con el SNC. Un ejemplo claro es que la serotonina (5-HT), uno de los transmisores clave del SNC y del intestino, puede actuar de forma neuroendocrina, endocrina y/o paracrina para así repercutir en las funciones y el desarrollo a largo plazo del SNC y del SNE.

Aspectos como la influencia del sexo y la raza en el desarrollo de enfermedades en el eje microbioma- intestino-cerebro siguen siendo estudiados. Sin embargo, parece haber una mayor probabilidad de sufrir trastornos gastrointestinales funcionales y relacionados con el estrés en población femenina. Por su parte, al menos en modelos animales, el cerebro masculino parece ser más susceptible a alteraciones microbianas en sus primeros años de vida. (8).

1.4.3 PAPEL DE LA MICROBIOTA SOBRE EL SISTEMA INMUNE (EJE INTESTINO- SISTEMA INMUNE)

En el tejido que recubre el interior del intestino viven una serie de células inmunitarias. Estas células componen el sistema inmunitario de las mucosas, un subsistema del sistema inmune. Las células se encargan de estudiar constantemente el entorno intestinal, supervisando las interacciones con los microorganismos por todas aquellas superficies del cuerpo que son vulnerables a los ataques de los agentes patógenos. pudiendo entrar en acción si se necesitara. (10)

El sistema inmunitario de las mucosas comprende dos ramas: una parte proinflamatoria y otra antiinflamatoria. Ambas han de mantener la homeostasis, como si de una balanza se tratara. Si la parte proinflamatoria tiene mayor peso, se desequilibra el sistema inmunitario, pudiendo ocasionar un ataque desmesurado contra los microorganismos residentes y desencadenar en enfermedad (EII: enfermedades inflamatorias intestinales. Una vez producida la descompensación puede ser difícil volver a instaurar la homeostasis.

En las enfermedades inflamatorias intestinales, se presenta una inflamación en el tracto intestinal distal del paciente. Destacan la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Los agentes causales no son bien conocidos por el momento, pero, la aparición tiene orígenes genéticos y ambientales. El tratamiento se centra en reequilibrar el sistema inmunitario que se encuentra excesivamente inclinado hacia su parte proinflamatoria.

Se ha descubierto que determinados filos Firmicutes tienen capacidad de reclutar linfocitos T reguladores (encargados de mantener la homeostasis del sistema inmune, actúan suprimiendo la activación del sistema inmunitario. Segregan citoquinas que inhiben y desactivan la actividad inflamatoria) en el intestino de los ratones de laboratorio. Una alta presencia de linfocitos T reguladores mitiga las respuestas inmunitarias y hace que estos ratones sean menos propensos a sufrir colitis, enfermedades autoinmunes y alergias.

Está aún por demostrar si este método pudiera ser universal, ya que cada individuo presenta una microbiota diferente. Existe la posibilidad de que las especies de bacterias no tengan tanta importancia como las moléculas que producen. Una de estas moléculas son los AGCC. Parece ser que éstos ayudan a que el intestino acumule más linfocitos T reguladores, mitigando así la inflamación. (4)

1.5 RELACIÓN ENTRE MICROBIOTA Y ENFERMEDAD

La microbiota varía en densidad y composición en las distintas regiones comprendidas entre la cavidad oral y el recto. En un individuo sano la composición de la microbiota se ve afectada por factores como la tasa de tránsito, las condiciones ambientales, la disponibilidad del sustrato, la integridad de la pared intestinal y las secreciones del huésped. (5)

Los avances recientes en las tecnologías de secuenciación han permitido la observación de la composición de la microbiota, así como establecer su relación con diferentes patologías, como las enfermedades autoinmunes, los trastornos metabólicos (obesidad, diabetes) y las afecciones neurológicas. (7)

Se ha descubierto que, tanto en humanos como en modelos de roedores, existen diferentes perfiles de microbioma en individuos obesos con respecto al que presentan sus homólogos delgados. Por lo visto, los individuos delgados poseen una mayor capacidad para aprovechar la energía de los alimentos ingeridos. Además, cada vez hay más evidencias que apoyan el papel de la microbiota de un individuo en la regulación de la ingesta de alimentos por medio de mecanismos periféricos y centrales. El microbioma influye en la señalización de la saciedad entre el intestino y el cerebro a través de la modulación de la liberación de péptidos intestinales, también en la sensibilidad de los péptidos a la saciedad (como es el caso de la colecistoquinina o CCK y la hormona de almacenamiento de energía o leptina). Tal es su importancia que una composición desfavorable del microbioma a nivel central se asocia con inflamación de regiones clave implicadas en la regulación de la alimentación, en concreto, del sistema nervioso troncal y el hipotálamo. Incluso hay pruebas emergentes de que ciertos taxones bacterianos ejercen un papel en la modulación de los circuitos de recompensa y en la motivación. (7)

1.6 INFLUENCIA DE LA DIETA EN LA MICROBIOTA

Como bien dijo el antropólogo alemán Ludwig Feuerbach en 1850: “somos lo que comemos”. Más de un siglo después, podemos sumar otro concepto “somos las bacterias que nos colonizan”. (11). La ingesta dietética es un factor determinante y fácilmente modificable de la composición de la microbiota de un individuo. Probablemente sea la variable más importante, por encima de la genética y los factores ambientales. (12) Una de las maravillas de la microbiota intestinal es la rapidez con la que se adapta a los cambios en la dieta, esta característica se denomina plasticidad. Las bacterias intestinales se dividen rápidamente siendo capaces de duplicar su número cada 30 o 40 minutos. Las especies que se nutren del tipo de alimentos que consume habitualmente un individuo pueden volverse muy abundantes con relativa velocidad. Sin embargo, aquellas especies que necesitan alimentos que no forman parte de la dieta habitual pueden quedarse marginadas, incluso llegar a extinguirse. Como sucedió con algunas especies en la transición de la era del hombre cazador-recolector al adaptarse a la dieta moderna. (4)

Otros factores importantes son la edad, la genética, la higiene, ritmo circadiano, el ayuno intermitente, etc. La ingesta de macronutrientes específicos a corto plazo, así como la ingesta de fibra y de otros alimentos vegetales, está correlacionada con la distribución y abundancia de taxones bacterianos específicos en el tracto gastrointestinal. (5). Por otra parte, se ha reportado que las dietas con un alto contenido en almidón resistente o en fibra de polisacáridos sin almidón (salvado de trigo) favorecen el enriquecimiento en diversas especies bacterianas intestinales. Por tanto, el tipo de

alimentación también puede afectar a la abundancia de distintos filos. (3). Si, por el contrario, se aumenta el consumo de azúcares refinados, grasas saturadas y sodio, se producen cambios significativos en el ecosistema intestinal a lo largo de los años, pudiendo dar como resultado un aumento de enfermedades crónicas, como podría ser la obesidad. (13).

La evidencia respalda las dietas basadas mayormente en vegetales, por su elevado contenido, en cantidad y variedad, de polifenoles y de fibra. Hay cientos de tipos de fibra diferentes y varios miles de polifenoles y compuestos fenólicos en las plantas, la mayoría pertenecientes a la familia de los flavonoides. Los polifenoles se encuentran en hojas, frutos, semillas y raíces de la mayoría de las plantas y se retroalimentan para hacerlas resistir a enfermedades, plagas y sequía. Ambos componentes se metabolizan y absorben en el intestino delgado distal y en el colon, requiriendo de la microbiota para ello. A su vez, contribuyen a la diversidad y riqueza del microbioma intestinal. (9)

Los enterotipos parecen estar influenciados por el patrón alimentario habitual del huésped. El enterotipo *Bacteroides* es el más habitual en países industrializados y por ello, se ve relacionado con hábitos dietéticos propios de la vida urbana. El enterotipo *Prevotella* es más frecuente en medios rurales donde hay una agricultura local, en los que se consume una dieta rica en fibra y baja en proteína y grasa animal. Otros estudios han visto cambios estacionales en la microbiota, debidos a las diferencias dietéticas en las distintas estaciones, con un mayor consumo de frutas y verduras frescas en verano y un incremento en los alimentos congelados o enlatados durante el solsticio de invierno. Estas diferencias dietéticas podrían explicar la variabilidad taxonómica del ecosistema microbiano intestinal. (2)

1.7 OBESIDAD Y SOBREPESO

Actualmente, el sobrepeso y la obesidad son uno de los grandes problemas de salud pública tanto por su creciente prevalencia como por sus graves consecuencias en la salud. Según datos del último estudio realizado con población española adulta de edades comprendidas entre 25 y 60 años, en el año 2000, la prevalencia de sobrepeso era del 38,5% y la de obesidad del 14,5%, lo que significa que uno de cada dos adultos presenta un peso superior al recomendable. Se prevé que para el año 2030 las cifras alcanzarán valores del 33% de obesos varones y del 37% de población femenina. (14)

Como principales causas encontramos un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético. La Encuesta Nacional de Ingesta Dietética (ENIDE) evaluó la ingesta alimentaria en españoles en el año 2011. Se observó un descenso en el consumo de fruta, verdura, legumbres y frutos secos, frente a un aumento de carne más grasa, embutido y bollería. Sumado a un mayor sedentarismo e inactividad física. Todo ello desemboca en un grave problema de salud pública. (15)

Es por ello por lo que es clave tener un estilo de vida saludable, cuidando factores dietéticos tales como reducir el consumo de grasa procesada, fructosa y azúcar, así como cuidar el sueño y el descanso, el estado mental y practicar ejercicio físico. (16)

El comportamiento alimentario normal está coordinado por un equilibrio entre los mecanismos de regulación homeostática y hedónicos (“el placer de comer”), dando como resultado un peso corporal estable. En la actualidad, hay un bombardeo continuo de comida “rápida”, barata y apetecible, muy densa en calorías, que nos invita a comer “por los ojos” y sin hambre. Esto nos lleva a una alimentación hedónica. Las razones que nos llevan a esta alimentación placentera son: a nivel central, por alteraciones en la señalización dopaminérgica y; a nivel intestinal, por la actividad del nervio vago, la toxemia metabólica (trastorno metabólico como consecuencia de un balance energético negativo caracterizado por presentar hipoglucemia y elevados niveles de cuerpos cetónicos en sangre), la activación del sistema inmune sistémica y los cambios en el microbioma y metaboloma. Mantener un equilibrio entre los comportamientos alimentarios homeostáticos y hedónicos no solo está influenciado por la cantidad y composición de la dieta, sino también por el momento y el ritmo de la ingestión de alimentos. (9)

En cuanto a las repercusiones en la salud, la obesidad se relaciona con un incremento de posibilidades de padecer enfermedades como diabetes mellitus, hipertensión, dislipemias, enfermedad cardiovascular y ciertos tipos de cáncer. (14)

Además de las repercusiones sobre la salud, se ha estimado que el coste sanitario destinado al sobrepeso, la obesidad y sus enfermedades asociadas supone de un 7% para la economía española. (14)

1.8 SOBREPESO/OBESIDAD Y RELACIÓN CON LA MICROBIOTA

Aunque se sabe la microbiota y la obesidad están relacionadas entre sí, no guardan necesariamente una relación causal. (4).

La obesidad, se relaciona con cambios en la composición del microbioma. Una evidencia la aportan los experimentos de intercambio de microbiota entre ratones gnotobióticos (con una microbiota intestinal definida y controlada por científicos). En estos ensayos, la introducción de una microbiota de animales obesos en ratones delgados sin microbiota era suficiente para que los ratones receptores comenzasen a engordar a pesar de no haber cambiado sus hábitos dietéticos o de ejercicio físico (4). Por otro lado, si bien sabemos que, en su mayoría, la composición del microbioma es específica del individuo, varios estudios a pequeña escala han propuesto la relación entre la obesidad y el aumento de la proporción de bacterias del filo *Firmicutes* frente a *Bacteroidetes*, los dos principales filos presentes en el tracto GI (gastrointestinal). Por el contrario, la pérdida de peso mediante restricción calórica conduce a un aumento de la abundancia de *Bacteroidetes*, tanto mediante planes de alimentación restringidos en hidratos de carbono como en grasas. En modelos de roedores se han visto resultados similares, con un florecimiento de bacterias proinflamatorias que a veces se reporta en humanos con obesidad o diabetes tipo 2. Dietas con alto contenido en azúcares también afectan a la composición del microbioma, con alteraciones en la proporción de *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. (5)

2. OBJETIVOS

La dieta es uno de los factores modificables más determinantes en la composición de la microbiota intestinal humana. Se ha demostrado su influencia en los distintos enterotipos y el papel de los distintos macronutrientes en los mismos. Es por ello por lo que en este TFG se plantean los siguientes objetivos:

- Relacionar el papel de la alimentación con la modificación de la microbiota y su influencia en la pérdida de peso basándonos en evidencias recogidas en la literatura.
- Analizar distintas variables que influyen en la composición de la microbiota.
- Identificar la relación existente entre el sobrepeso/obesidad y la microbiota intestinal.
- Estudiar los distintos enterotipos, su composición y su relación con el ambiente y el estilo de vida.
- Valorar la practicidad de diferentes herramientas/hábitos en cuanto a su papel en la microbiota y en la pérdida de peso.

El conocimiento en profundidad de estas variables nos permitirá esclarecer conclusiones sobre la relación entre la microbiota y la pérdida de peso según la evidencia científica disponible en la actualidad.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Con el objetivo de recabar información acerca de la microbiota y su consiguiente relación con la pérdida de peso, se han realizado búsquedas en bases bibliográficas generales y específicas, encontrando artículos científicos tanto en español como en inglés. Las bases de datos consultadas han sido PubMed, ScienceDirect, Web of Science, EMBASE y la biblioteca de la Universidad de Zaragoza. También he empleado el buscador de Scholar Google.

Como estrategia de búsqueda se han empleado palabras clave o frases como: “microbiota intestinal humana”, “microbiota”, “pérdida de peso”, “sobrepeso”, “obesidad”, “microbioma”, “probiótico”. Para la realización del trabajo se estableció con anterioridad la distribución de los distintos apartados, utilizándose combinaciones de los términos.

Los criterios de inclusión empleados para seleccionar los artículos científicos han sido:

-Tipo de artículo: revisión bibliográfica y sistemática, libros y documentos.

-Texto completo gratuito.

-Artículos en inglés y en español.

-Publicaciones comprendidas en un período de diez años.

Además, se realizaron búsquedas manuales dentro de las listas de referencias de los artículos encontrados inicialmente, con el objetivo de ampliar la información y poder recopilar diferentes artículos más recientes y actualizados sobre el tema a tratar.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 RELACIÓN ENTRE LA MICROBIOTA Y LA ENFERMEDAD

Dada la estrecha relación de simbiosis que se establece entre los microorganismos que componen la microbiota intestinal y el huésped y, el efecto que ejerce la composición de la microbiota sobre la función gástrica, la cerebral o la inmunitaria, no resulta sorprendente encontrar cambios en la composición normal de la microbiota, lo que normalmente se denomina disbiosis, en una gran variedad de estados patológicos que van desde las enfermedades crónicas del GI hasta trastornos del desarrollo neurológico. (3) Se podría, por tanto, considerar disbiótica a la microbiota que no es capaz de proporcionar al huésped el conjunto de propiedades beneficiosas que aportaría la microbiota normal.

La disbiosis se ha asociado con una amplia lista de enfermedades inflamatorias, autoinmunes, metabólicas y neoplásicas, así como con algunos trastornos de la conducta. Por el momento, la evidencia científica resulta insuficiente para distinguir si la disbiosis es causa o consecuencia de la enfermedad y su tratamiento. (3)

Dentro de las patologías que se han relacionado con cambios en la microbiota intestinal se encuentran la obesidad y el síndrome metabólico como se desarrollará a continuación.

4.2 RELACIÓN ENTRE LA MICROBIOTA Y OBESIDAD

El hallazgo de diferencias en la composición de la microbiota intestinal de personas obesas y delgadas sugiere la involucración de la microbiota en la homeostasis energética y en el almacenamiento de lípidos. (13).

Como se ha comentado anteriormente, la dieta es el factor con mayor repercusión sobre la composición de la microbiota. Tanto es así que, en función de la cantidad de MAC en la dieta, se puede determinar la composición del microbioma. Podemos distinguir entre microbiomas ricos y pobres. En el primero, hay una tendencia mayor a presentar especies bacterianas antiinflamatorias en el intestino y menor al sobrepeso y obesidad. El microbioma pobre presenta más filos de especies bacterianas proinflamatorias, asociadas a enfermedades inflamatorias intestinales, y mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad, e incluso más tendencia a presentar resistencia a la insulina y un potencial riesgo de cáncer. (4)

Firmicutes, *Bacteroidetes*, *Proteobacterias* y *Actinobacterias* son los filos bacterianos más dominantes en la microbiota intestinal humana. Una presencia baja del filo *Verrucomicrobia*, se ha relacionado con beneficios potenciales en el metabolismo. Muchos estudios han demostrado que un desequilibrio en la microbiota intestinal está estrechamente relacionado con sobrepeso/obesidad en niños. (16)

Firmicutes y *Bacteroidetes*, son los dos filos más abundantes. Los *Firmicutes* son bacterias grampositivas con un bajo contenido de guanina o citosina, incluyen *Clostridium*, *Lactobacillus* y *Coprococcus*. Por su parte, los *Bacteroidetes* incluyen predominantemente *Bacteroides*, *Prevotella* y *Desulfuribacillus*. (16)

Se ha observado que, en general, una predominancia de los filos *Firmicutes* en la edad adulta se relaciona con el sobrepeso/obesidad. (16) A su vez, estudios realizados en niños mostraron la misma correlación positiva. Si se comparan niños con normo peso frente a niños con sobrepeso/obesidad, la prevalencia de *Firmicutes* en el segundo grupo de niños se correlaciona positivamente con el IMC (índice de masa corporal), mientras que la abundancia de *Bacteroidetes* se correlaciona negativamente con el IMC (Tabla 1). (16)

Cabe recordar que la estructura de la microbiota se encuentra todavía en vías de desarrollo por lo que, es inestable. Pudiendo mostrar una tendencia individualizada. (16)

Tabla 1: Relación entre la microbiota intestinal y el sobrepeso/obesidad pediátrica.

Phyla	Species/families	Pediatric overweight/obesity	Reference
<i>Firmicutes</i>		↑	32
<i>Firmicutes</i>	<i>Lactobacillus</i>	↑	33
<i>Firmicutes</i>	<i>Clostridium</i>	↑	34
<i>Bacteroidetes</i>		↓	35, 36
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>	↑	37
<i>Verrucomicrobia</i>		↓	38, 39
<i>Verrucomicrobia</i>	<i>Akkermansia muciniphila</i>	↓	40
<i>Proteobacteria</i>		↑	41, 42
<i>Proteobacteria</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	↑	43
<i>Proteobacteria</i>	<i>Escherichia coli</i>	↑	44
<i>Actinobacteria</i>		↓	45, 46
<i>Actinobacteria</i>	<i>Bifidobacterium</i>	↓	47

Symbol ↑ indicates that the gut microbiota of this phylum or species have a higher abundance in pediatric overweight/obesity and symbol ↓ indicates that the gut microbiota of this phylum or species have a lower abundance in pediatric overweight/obesity.

Tabla 1: Tanto la obesidad simple como la genética (como el Síndrome de Prader Willi, SPW) pueden aliviarse ajustando la estructura dietética, en parte dirigida a la microbiota intestinal. Mejorar el desequilibrio de la microbiota intestinal puede ser una forma eficaz de intervenir contra el sobrepeso/obesidad en los niños. (16)

Se han desarrollado estudios recientes de intervención dietética en sujetos europeos para demostrar el papel determinante del enterotipo en la pérdida de peso. Hjorth y sus colaboradores, realizaron un estudio de 26 semanas de duración en individuos nórdicos alimentados ad libitum con dos dietas distintas. Uno de los grupos se alimentó con la nueva dieta nórdica (NND), rica en fibra; mientras el segundo se alimentó con una dieta danesa media (dieta control), más baja en fibra. Para evaluar el éxito de cada una de las

dietas se valoró la proporción *Prevotella*: *Bacteroides* (P:B) fecal previa al tratamiento. (17)

En el grupo NND, aquellos participantes que comenzaron el estudio con una alta proporción P:B experimentaron una pérdida de peso, comparado con los que seguían la dieta control. Sin embargo, los participantes con baja proporción P:B no perdieron peso. Después de un año de seguimiento, aquellos sujetos con alta proporción P:B que continuaron con la dieta recomendada NND lograron mantener su pérdida de peso, mientras que los sujetos con baja proporción P:B ganaron peso a pesar de seguir la dieta NND. (17)

Como validación de estos datos, se realizaron otros dos estudios (18,19) de intervención dietética basados en el enterotipo dirigidos a la pérdida de peso. Éstos también observaron que los sujetos que consumían una dieta rica en fibra y contaban con una relación P:B alta perdían más peso en el plazo de 6 meses. Además, en un estudio de 6 semanas ad libitum en el que se comparaban los cereales integrales (33g fibra por día) con el trigo refinado (23 g fibra por día), se observó una pérdida de peso de 1 a 8 kg entre los participantes con un microbioma rico en *Prevotella*, sin observarse diferencias en el grupo que presentaba menor cantidad de *Prevotella*. Estos datos sugieren que ciertas fibras integrales específicas, como los arabinosilanos, benefician el enterotipo *Prevotella*, quizá por una adaptación positiva entre la capacidad de degradación enzimática de las especies, especialmente la especie *Prevotella* más prevalente, *P. copri*. Por tanto, las propiedades ecológicas y funcionales del colon en *Bacteroides* parecen más estables.

Se sabe que el gen de la amilasa salival (AMY-1), que codifica la amilasa, enzima encargada de la degradación del almidón para obtener glucosa en la boca, se encuentra representado en el genoma humano en un número de copias variable entre distintos individuos. La amilasa secretada por las glándulas salivales y el páncreas determina la cantidad de almidón (polisacárido) que escapa a la digestión en el huésped y que, por tanto, llegará al intestino delgado, donde alimentará principalmente a las especies *Prevotella* y *Bacteroides*.

En el estudio de 26 semanas, mencionado anteriormente (17), el número de copias del AMY-1 permitía explicar la variabilidad observada en la pérdida de peso entre los participantes del estudio. Las mayores diferencias se hallaron en el grupo que presentaba un número de copias del gen AMY-1 bajo, lo que indicaba una correlación entre P:B y la pérdida de peso. Por el contrario, aquellos individuos que presentaban un elevado número de copias del gen AMY-1 no experimentaron pérdida de peso.

Estos estudios parecen indicar que la fibra dietética no es el único factor que determina el papel diferencial de los distintos enterotipos en la pérdida de peso, sino que también es importante el conjunto total de sustrato fermentable que llega al colon. (17)

4.3 MODIFICACIÓN DEL MICROBIOMA COMO TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD/SOBREPESO

Las terapias dirigidas al microbioma, como el tratamiento con probióticos y el trasplante de microbiota fecal, representan nuevos horizontes terapéuticos para tratar la obesidad/sobrepeso y el síndrome metabólico. (9)

La transmisión de microbiota fecal (TMF) es un método desarrollado para cambiar la microbiota intestinal de un paciente con el fin de normalizar su composición y obtener un beneficio terapéutico. Para el tratamiento, se requieren dos individuos, un individuo sano que donará su microbiota (donante) y otro individuo, el enfermo, que recibirá el tratamiento (receptor). La transmisión se lleva a cabo mediante una infusión de una suspensión de heces del individuo donante en el tubo digestivo del paciente receptor.

Aunque esta técnica ya se utilizaba en China en el siglo IV, no fue hasta 2013 cuando se demostró su alta eficacia para el tratamiento de la diarrea refractaria y recurrente por sobrecrecimiento del filo *Clostridium difficile*, mostrando una tasa de resolución superior al 90 %. Una de las ventajas de este tratamiento es que no se producen efectos secundarios si se realiza de acuerdo con protocolos consensuados como son el protocolo europeo o el de la Sociedad Catalana de Digestología y el de la Sociedad Catalana de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

Su aplicabilidad en afecciones como las enfermedades inflamatorias intestinales y el síndrome metabólico se encuentra en estudio. (2)

En este sentido, se han realizado estudios clínicos a pequeña escala. En uno de ellos, participaban 18 individuos obesos y con síndrome metabólico, de los cuales 9 recibieron un TMF autólogo y otros 9 recibieron un TMF alogénico de un donante delgado. En un segundo estudio se contó con 38 participantes obesos y con síndrome metabólico, de los que 12 recibieron un TMF autólogo y los 26 restantes recibieron un TMF alogénico de un donante delgado. Como resultados, ambos estudios obtuvieron que el TMF del donante delgado produjo un aumento de las bacterias productoras de butirato, lo que, mejoró la sensibilidad a la insulina de los receptores con síndrome metabólico. Sin embargo, esta mejora de la sensibilidad a la insulina y los cambios asociados al microbioma fecal no se mantuvieron después de 18 semanas de seguimiento. Para que estos tratamientos sean soluciones eficaces y sostenibles, deben ir acompañados de cambios en el patrón dietético y conductual, aportando a la microbiota los nutrientes necesarios para instaurar un patrón definitivo. (9)

4.3.1 USO DE PREBIÓTICOS Y PROBIÓTICOS

El uso de probióticos y prebióticos en el tratamiento de la microbiota sigue en continua investigación.

4.3.1.1 PROBIÓTICOS

Los probióticos se emplean para aumentar las cepas de microorganismos beneficiosos, si bien, al tener un corto tiempo de colonización, sus efectos beneficiosos son limitados. (5)

La definición actual de probióticos propuesta por la FAO (Organización de las naciones unidas para la Alimentación y Agricultura) y la OMS (Organización Mundial de la Salud), los describe como: “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del hospedador”. Esta definición ha sido aceptada y recogida por la SEMIPyP (Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos). Existe además el término “probiótico de nueva generación” que se refiere a aquellas especies beneficiosas que forman parte de la microbiota intestinal humana. Se han acuñado otros términos para denominar a los que tengan indicaciones en áreas específicas como son los “psicobióticos”. (Figura 4)

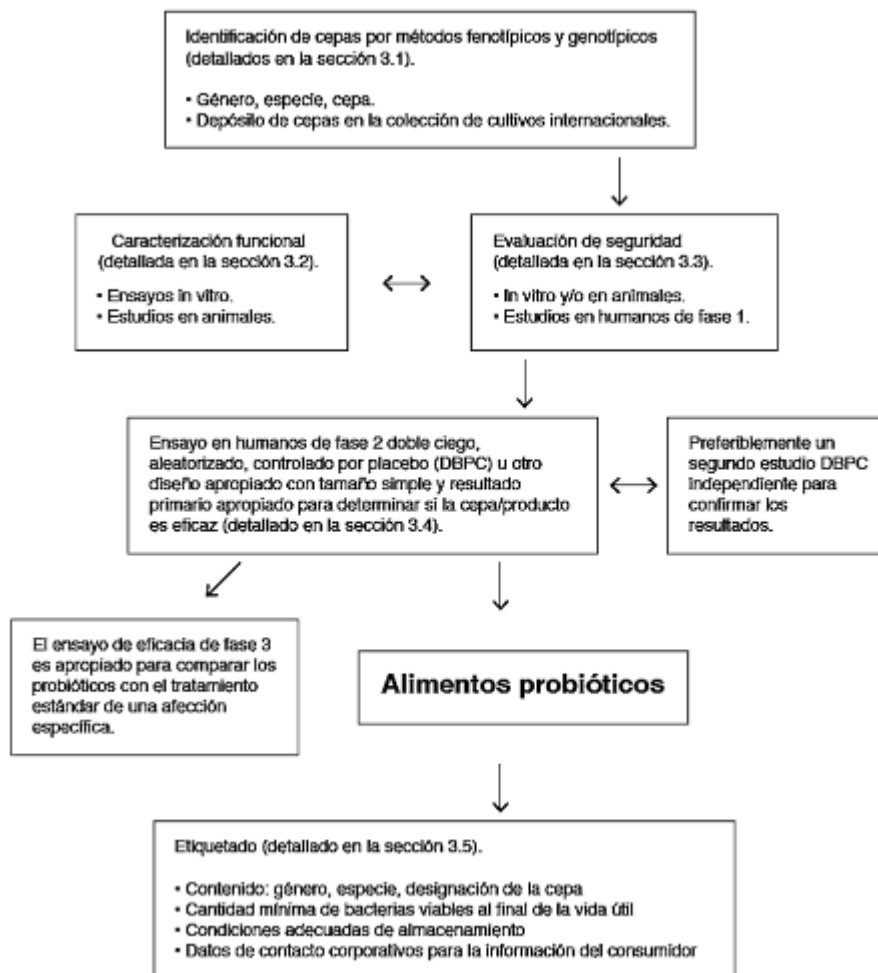


Figura 4: Directrices de la FAO/OMS para la evaluación de un microorganismo como probiótico. (2).

Los microorganismos comercializados como probióticos abarcan levaduras (*Saccharomyces*, *Kluyveromyces*) y bacterias de diversos géneros (*Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Bacillus*,

Escherichia). Como garantía de calidad es fundamental que la caracterización taxonómica sea concreta y que sean las cepas que cumplan las directrices de la FAO/OMS. Han de estar identificados por su género, especie y subespecie (si hubiere) y una designación alfanumérica propia de la cepa. (2)

Las bacterias probióticas son componentes temporales de nuestra microbiota, que entran en nuestro intestino con cada ingesta y después lo abandonan. Este tránsito de bacterias revigora las defensas de nuestro cuerpo contra microorganismos patógenos invasores, reforzando la pared intestinal y engrosando la capa mucosa. Además, se ha demostrado que no solo refuerzan el intestino, sino que favorecen la salud de todo el cuerpo. (4)

Numerosos ensayos clínicos han avalado la eficacia y seguridad de distintos probióticos para la prevención o el tratamiento de patologías como la diarrea aguda o asociada a la ingesta de antibióticos, síntomas funcionales digestivos leves o moderados, etc.

Actualmente se están comenzando a utilizar en enfermedades como la obesidad, la resistencia a la insulina, la esteatosis hepática, la ansiedad o la depresión y aunque, siguen siendo objeto de estudio, podrían tener un papel promotor de la salud humana. (2)

4.3.1.2 PREBIÓTICOS

Según Gibson y Roberfroid, prebiótico es todo aquel “ingrediente alimentario no digerible que beneficia al hospedador mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de un limitado número de bacterias en el colon, mejorando la salud del hospedador”. Por ello solo se consideran prebióticos algunos hidratos de carbono como los galacto-oligosacáridos (GOS), lactulosa y fructo-oligosacáridos (FOS). Hay otros compuestos que posiblemente tengan un efecto prebiótico como los isomalto-oligosacáridos (IMO), xilo-oligosacáridos (XOS), transgalacto-oligosacáridos (TOS) y oligosacáridos de la soja (SBOS). Estos compuestos se encuentran en la leche, las hortalizas, las frutas, las verduras, los cereales, las legumbres y los frutos secos.

En el 2017, se revisó el concepto de prebiótico y la ISAPP (Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos) lo decretó como “un sustrato que es selectivamente utilizado por microorganismos del hospedador y confiere beneficios para la salud”. Con este concepto actualizado se incluyen hidratos de carbono, polifenoles y ácidos grasos poliinsaturados, entre otros.

Es requisito indispensable que los compuestos considerados prebióticos tengan un carácter selectivo sobre la microbiota y que los beneficios sobre la salud se demuestren en ensayos clínicos.

Se ha observado que existen prebióticos que no aplican solo a los géneros lactobacilos y bifidobacterias, sino que incluyen otros como *Eubacterium* y *Roseburia*. Se ha visto además que su administración puede no ser solo por vía oral sino también a través de la piel o por vía vaginal.

Cabe mencionar que los oligosacáridos de la leche materna (HMO), actúan no solo como sustrato para la microbiota intestinal (prebiótico) sino que también influyen en funciones relacionadas con la salud local y sistémica del lactante.

El almidón resistente y los prebióticos provenientes de fuentes ajenas a los hidratos de carbono continúan bajo estudio.

Existe además otro concepto que combina al menos un probiótico y un prebiótico, el denominado simbiótico. Solo puede denominarse simbiótico si el compuesto está perfectamente caracterizado y ha demostrado inducir un efecto beneficioso superior al de la suma de los generados separadamente, al de sus integrantes. Por ejemplo, el resultante de la combinación de microorganismos del género *Bifidobacterium* o *Lactobacillus* con FOS, (2)

4.3.2 HIDRATOS DE CARBONO Y DIETA RICA EN MAC

Los hidratos de carbono son un macronutriente clave en cuanto a su relación con la microbiota. Se distinguen tres categorías principales: los que digerimos los humanos, los que digiere la microbiota y los que pasan por el tubo digestivo sin ser digeridos. Los primeros, son los monosacáridos y los hidratos de carbono más simples (disacáridos y polisacáridos como el almidón), contienen una única molécula de azúcar (glucosa o fructosa) o varias enlazadas, pueden digerirse y absorberse a través del tracto digestivo y pasar al torrente sanguíneo. El segundo tipo, conocidos como MAC, son los carbohidratos accesibles para la microbiota, principalmente son los oligosacáridos (cadenas de 3-9 monosacáridos). En su mayoría no se digieren en el intestino delgado y pasan al colon para ser fermentados por las bacterias de la microbiota. Los MAC se dividen en polisacáridos no amiláceos (no contienen almidón), como son las pectinas de las frutas, la inulina de la cebolla, etc. Se componen por un número entre 10-100 monosacáridos enlazados entre sí cuyo destino es convertirse en AGCC. Por último, tenemos los carbohidratos que salen intactos del tubo digestivo, que suelen ser polisacáridos que por algún rasgo físico o químico son resistentes a la digestión humana y microbiana, como ejemplo la celulosa, fibra que compone las paredes celulares de las plantas y que no podemos digerir debido al tipo de enlace que une los monosacáridos de glucosa.

Actualmente hay una tendencia a demonizar a este macronutriente, popularizando las dietas bajas en carbohidratos. En parte de esta moda podría justificarse por el metabolismo que tienen los azúcares como el azúcar de mesa y, los almidones de fácil digestión, tras su ingesta producen un pico glucémico, que conlleva una liberación de insulina que permite que las células del hígado, los músculos y la grasa los absorban. Los altos niveles de insulina en sangre impiden el uso de la grasa como sustrato energético hasta que se haya agotado todo el azúcar disponible o se haya almacenado en forma de glucógeno. Además, el exceso de carbohidratos que no se usa como combustible o se almacena como glucógeno o se utiliza como precursor para la síntesis de grasa, favoreciendo la ganancia de peso y la obesidad.

Si los niveles de glucemia se mantienen elevados en el tiempo, debido a una dieta rica en carbohidratos simples, las células que reaccionan a la insulina se vuelven resistentes a ella, provocando así la desensibilización de los receptores ante los niveles permanentemente elevados. Este es el primer paso que conduce al desarrollo de diabetes tipo 2, que puede derivar también en cardiopatías, ictus e insuficiencia renal.

Una forma de evitar estos niveles de glucemia elevados es controlar el índice y carga glucémica de los alimentos. El índice glucémico mide la rapidez con la que un alimento con hidratos de carbono llega al torrente sanguíneo después de su ingesta en base a un patrón de referencia, pudiendo clasificarse en elevado (mayor de 70), medio (entre 56-69) y bajo (menor de 55). Este valor será más elevado cuanto mayor sea la cantidad de carbohidratos de fácil digestión que contenga el alimento. Sin embargo, el concepto de carga glucémica tiene mayor utilidad, ya que tiene en cuenta la cantidad de carbohidratos contenida en una ración determinada de alimento. Por tanto, puede haber alimentos con alto índice glucémico y baja carga glucémica. La mayoría de las verduras tienen baja carga glucémica y además son ricas en MAC. (4)

4.3.3 FIBRA ALIMENTARIA Vs MAC

Existe una gran controversia a la hora de definir el concepto de “fibra alimentaria”, que puede derivar de una falta de métodos estandarizados y eficaces para medir la cantidad de fibra contenida en los alimentos. Además de cuantificar diferentes cantidades de fibra dietética según el método empleado, tampoco está clara la definición de aquellas que son consideradas MAC. Se necesita una prueba específica que cuantifique en la microbiota los MAC presentes en los alimentos. Dado que estas pruebas están aún en desarrollo, lo más aproximado es el concepto de fibra alimentaria.

Las recomendaciones diarias de fibra alimentaria en adultos se encuentran en 38 gramos, para los varones y, en 29 gramos en el caso de las mujeres. Cifras bastante alejadas de la realidad en la sociedad actual. Ante esta deficiencia, las bacterias sobreviven a expensas de otra fuente de hidratos de carbono, la mucosa intestinal. Las células de la mucosa intestinal segregan carbohidratos de forma continuada como medio de protección frente al contacto directo con la microbiota. Como consecuencia de la falta de fibra, los microorganismos debilitan la capa protectora y anulan el efecto barrera, causando inflamación. Se desconocen las repercusiones a largo plazo, pero se sugiere que la pérdida de mucosa intestinal puede derivar en colitis. (4)

4.3.4 EFECTO DE LOS EDULCORANTES SOBRE LA MICROBIOTA

Dada la prevalencia del sobrepeso y la obesidad, una de las vías para obtener la restricción calórica que conducirá a la pérdida de peso, es reducir la ingesta de energía evitando el consumo de azúcares. Éstos son reemplazados por edulcorantes artificiales acalóricos que mantienen la palatabilidad. La seguridad ante el consumo de

edulcorantes sigue siendo un tema de debate científico. La mayoría de los estudios realizados no informan de efectos significativos o beneficiosos de los edulcorantes sobre el peso corporal y el control glucémico, pero la duración de estos estudios es a corto plazo. Los edulcorantes artificiales se metabolizan de forma diferente y puede que no todos provoquen el mismo efecto metabólico ya que, unos podrían afectar directamente a la microbiota mientras otros podrían digerirse y absorberse fácilmente, por lo cual no sería apropiado extrapolar los efectos metabólicos de uno a todos los edulcorantes artificiales. Se necesitan estudios futuros en humanos para clarificar su seguridad y su afectación sobre la microbiota. (20)

4.3.5 EFECTO DEL AYUNO INTERMITENTE SOBRE LA MICROBIOTA

El ayuno intermitente se relaciona con una mejor condición de salud y de longevidad por dos motivos principales, en la restricción calórica y la contribución al funcionamiento de nuestro “reloj maestro”. Las horas de reposo digestivo permiten al intestino y al organismo en su conjunto, activar vías y mecanismos de reparación y rejuvenecimiento. Esto le convierte en una opción dietética que, si es personalizada, permite abordar múltiples problemas de salud.

Diversidad de estudios en animales y humanos sugieren que el ritmo alimentación-ayuno promueve la estabilidad de nuestra microbiota intestinal y contribuye a restaurar un reloj circadiano más saludable, más similar a nuestro reloj inherente formado a lo largo de millones de años de la historia del *Homo sapiens*. (21)

El ayuno intermitente junto con la toma de probióticos parece aumentar los filos *Faecalibacterium* y *Akkermansia*. En un estudio piloto en el que participaban personas con sobrepeso que fueron sometidas a ayuno e ingesta de probióticos durante 6 semanas, junto con la práctica de actividad física se observó incremento de la diversidad microbiana, aumentó el filo *Faecalibacterium prausnitzii*, así como el filo *Akkermansia* y *Bifidobacterium*. Este aumento de la diversidad microbiana podría deberse tanto a la restricción calórica, como a la ingesta de sal, que podría haber afectado los resultados. (22)

En conclusión, se producen complejas interacciones entre los ritmos circadianos, la digestión de alimentos y el microbioma intestinal, aunque es necesario seguir investigando para obtener conclusiones certeras. (21)

4.3.6 RITMOS CIRCADIANOS Y RELACIÓN CON LA MICROBIOTA

La hora del día desempeña un papel importante en el metabolismo energético. Los mamíferos disponemos de “un reloj maestro”, una pequeña región del cerebro, situada en el hipotálamo, denominada núcleo supraquiasmático (NSC) que se encarga de marcar el ritmo y sincronizar los ritmos circadianos. Una alteración del ritmo circadiano puede

afectar a la función GI, al metabolismo y a comportamientos vinculados a la ingesta. Se ha demostrado que un desorden en los ritmos circadianos aumenta el riesgo de padecer enfermedades crónicas, sobre todo síndrome metabólico y obesidad, así como enfermedades cardiovasculares crónicas y cáncer.

La microbiota intestinal también experimenta oscilaciones diurnas en su composición y función ya que, se regula por los ritmos de alimentación del huésped. Experimentos en ratones, mostraron como resultado una fluctuación horaria en las funciones microbianas del intestino, en consonancia con la hipótesis de la ritmicidad de 24 horas. Las funciones microbianas relacionadas con el metabolismo energético, la reparación del ADN y el crecimiento celular se llevan a cabo durante la fase oscura, mientras que en la fase luminosa hay una mayor actividad de las vías relacionadas con el mantenimiento, como la desintoxicación, la motilidad y la relación con el entorno.

La alteración del reloj circadiano puede conducir a disbiosis y, por tanto, contribuir al desarrollo de obesidad y de otras disfunciones metabólicas.

Para extraer conclusiones sobre el ayuno intermitente o la alimentación restrictiva en el tiempo, se necesitan más estudios en humanos, así como una evaluación más profunda de la repercusión en la microbiota intestinal. (9)

4.3.7 ESTRÉS Y RELACION CON LA MICROBIOTA Y OBESIDAD

Teniendo en cuenta el ritmo de vida actual, es común que un amplio porcentaje de la población experimente episodios de estrés elevado o de estrés crónico, lo cual provoca un aumento del apetito y de antojos, generalmente de alimentos ricos en azúcar, grasa y sal (alimentación hedónica). En personas con obesidad, se ha visto una alta correlación entre el estrés y los comportamientos alimentarios anormales como pueden ser los antojos y el picoteo.

Este tipo de alimentación conduce a un aumento de las respuestas del SNA, un incremento de los niveles de cortisol (hormona del estrés) y grelina (hormona del hambre) y, además, podría alterar el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HPA), lo que retroalimenta los patrones desordenados de alimentación antes mencionados.

Varios modelos preclínicos han permitido demostrar cómo el estrés persistente y variable conduce a una reducción de la riqueza y variabilidad de la microbiota intestinal. Entre los taxones microbianos que se redujeron en estos modelos destacan los lactobacilos y la Akkermansia, que han demostrado tener efectos ventajosos en la reducción del riesgo de obesidad y otras enfermedades metabólicas. Además, el estrés se vincula a cambios funcionales del microbioma y las enzimas intestinales, viéndose también alterado el metabolismo de los AGCS, la tirosina y el triptófano. (9)

5. CONCLUSIONES

La microbiota se ve afectada por una multitud de factores que influyen en la pérdida de peso.

Tras la revisión de la literatura se han obtenido las siguientes conclusiones:

- Existe una relación entre la composición de la microbiota y la pérdida de peso que sugiere también la participación de la microbiota en la homeostasis energética y en el almacenamiento de lípidos.
- La dieta es el factor con mayor influencia sobre la composición de la microbiota, aunque también se puede modificar mediante tratamientos como la TMF o el uso de probióticos y prebióticos.
- La mayor presencia de bacterias del filo *Firmicutes* se relaciona con el sobrepeso y la obesidad en edad adulta y mayor IMC en la infancia.
- El enterotipo predominante en el huésped condiciona la respuesta a los diferentes macronutrientes y a la pérdida de peso.
- Factores como mantener niveles de glucemia estables son claves para la regulación de la composición de la microbiota, la fibra alimentaria además de tener este efecto fortalece el efecto barrera gracias a la conexión con el sistema inmune.
- El papel del uso de edulcorantes, el ayuno intermitente y los ritmos circadianos continúa bajo estudio, aunque parecen reportar beneficios sobre la composición de la microbiota.

Este TFG plantea la modificación de la composición de la microbiota en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad, y para ello se ha tenido en cuenta la evidencia actual que muestra la importancia del “segundo cerebro” y sus múltiples conexiones con el resto de nuestro organismo. Asimismo, el estudio de la literatura sobre el tema nos invita a valorar la dimensión del microbioma, no solo como estrategia para favorecer la pérdida de peso, sino también como herramienta para favorecer la salud global del huésped.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rautmann AW, de La Serre CB. Microbiota's Role in Diet-Driven Alterations in Food Intake: Satiety, Energy Balance, and Reward. *Nutrients* [Internet]. 2021 Aug 31 [cited 2022 Nov 28];13(9):3067. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34578945/>.
2. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología* [Internet]. 2021 Aug [cited 2022 Nov 28];44(7):519–35. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570521000583>.
3. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal* [Internet]. 2017 May 16;474(11):1823–36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5433529/>.
4. Justin y Erica Sonnenburg. *El intestino feliz*. Penguin Random House Grupo Editorial. 2016-17.
5. Wilson AS, Koller KR, Ramaboli MC, Nesengani LT, Ocvirk S, Chen C, et al. Diet and the Human Gut Microbiome: An International Review. *Digestive Diseases and Sciences* [Internet]. 2020 Feb 14 [cited 2022 Nov 28];65(3):723–40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7117800/>.
6. Hu D, Xie Z, Ye Y, Bahijri S, Chen M. The beneficial effects of intermittent fasting: an update on mechanism, and the role of circadian rhythm and gut microbiota. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition* [Internet]. 2020 Oct [cited 2022 Nov 28];9(5):597–602. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7603932/>.
7. Rautmann AW, de La Serre CB. Microbiota's Role in Diet-Driven Alterations in Food Intake: Satiety, Energy Balance, and Reward. *Nutrients* [Internet]. 2021 Aug 31 [cited 2022 Nov 28];13(9):3067. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8470213/>.
8. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology* [Internet]. 2021 Apr [cited 2022 Nov 28];160(5):1486–501. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8634751/>.
9. Frank J, Gupta A, Osadchiy V, Mayer EA. Brain–Gut–Microbiome Interactions and Intermittent Fasting in Obesity. *Nutrients* [Internet]. 2021 Feb

10 [cited 2022 Nov 28];13(2):584. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7916460/>.

10.Ramiro-Puig E, J P-CF, Castellote C, Franch A, Castell M. El intestino: pieza clave del sistema inmunitario. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 28];100(1):29–34. Available from:

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082008000100006.

11.Álvarez-Calatayud G, Guarner F, Requena T, Marcos A. Dieta y microbiota. Impacto en la salud. *Nutrición Hospitalaria* [Internet]. 2018 Sep 7 [cited 2022 Nov 28];35(6). Available from:

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018001200004.

12.Hernández-Calderón P, Wiedemann L, Benítez-Páez A. The microbiota composition drives personalized nutrition: Gut microbes as predictive biomarkers for the success of weight loss diets. *Frontiers in Nutrition* [Internet]. 2022 Sep 23 [cited 2022 Nov 28];9. Available from:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2022.1006747/full>.

13.da Silva ST, dos Santos CA, Bressan J. Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics. *Nutricion hospitalaria* [Internet]. 2013;28(4):1039–48. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23889619>.

14.Rodríguez-Rodríguez E, López-Plaza B, M.^a L-SA, M.^a OR. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos españoles. *Nutrición Hospitalaria* [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 28];26(2):355–63. Available from:

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112011000200017.

15.Marqueta de Salas M, Martín-Ramiro JJ, Rodríguez Gómez L, Enjuto Martínez D, Juárez Soto JJ. Hábitos alimentarios y actividad física en relación con el sobrepeso y la obesidad en España. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética* [Internet]. 2016 Sep 19 [cited 2022 Nov 28];20(3):224–35. Available from:

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2174-51452016000300009.

16.Zhang S, Dang Y. Roles of gut microbiota and metabolites in overweight and obesity of children. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2022 Sep 8 [cited 2022 Nov 28];13. Available from:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.994930/full>.

17. Matusheski NV, Caffrey A, Christensen L, Mezgec S, Surendran S, Hjorth MF, et al. Diets, nutrients, genes and the microbiome: recent advances in personalised nutrition. *British Journal of Nutrition* [Internet]. 2021 Jan 29 [cited 2022 Nov 28];126(10):1489–97. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8524424/>.
18. Hjorth MF, Christensen L, Kjølbæk L, Larsen LH, Roager HM, Kiilerich P, et al. Pretreatment Prevotella-to-Bacteroides ratio and markers of glucose metabolism as prognostic markers for dietary weight loss maintenance. *European Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2019 Jul 8 [cited 2022 Nov 28];74(2):338–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31285554/>.
19. Christensen L, Vuholm S, Roager HM, Nielsen DS, Krych L, Kristensen M, et al. Prevotella Abundance Predicts Weight Loss Success in Healthy, Overweight Adults Consuming a Whole-Grain Diet Ad Libitum: A Post Hoc Analysis of a 6-Wk Randomized Controlled Trial. *The Journal of Nutrition* [Internet]. 2019 Aug 28 [cited 2022 Nov 28];149(12):2174–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504699/>.
20. Pang MD, Goossens GH, Blaak EE. The Impact of Artificial Sweeteners on Body Weight Control and Glucose Homeostasis. *Frontiers in Nutrition* [Internet]. 2021 Jan 7 [cited 2022 Nov 28];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7817779/>.
21. Hu D, Xie Z, Ye Y, Bahijri S, Chen M. The beneficial effects of intermittent fasting: an update on mechanism, and the role of circadian rhythm and gut microbiota. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition* [Internet]. 2020 Oct [cited 2022 Nov 28];9(5):597–602. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7603932/>.
22. Remely M, Hippe B, Geretschlaeger I, Stegmayer S, Hoefinger I, Haslberger A. Increased gut microbiota diversity and abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* and *Akkermansia* after fasting: a pilot study. *Wiener klinische Wochenschrift* [Internet]. 2015 Mar 13 [cited 2022 Nov 28];127(9-10):394–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4452615/>.

