



**Universidad
Zaragoza**

Trabajo Fin de Grado

Influencia del estilo de vida occidental en la disbiosis y
sus consecuencias sobre la salud

Influence of western lifestyle on dysbiosis and its health consequences

Autor:

Fernando Ramírez Estesó

Director:

Miguel Montoro Huguet



Universidad Zaragoza

Facultad de Medicina

Año 2017

Modalidad: Trabajo de revisión bibliográfica

*“Te quejas de las censuras de
tus maestros, émulos y
adversarios, cuando deberías
agradecerlas; sus golpes no te
hieren, te esculpen.”*

Santiago Ramón y Cajal

CONTENIDO

Resumen	1
Abstract	1
Introducción:	2
Objetivos:	5
Material y métodos:	6
Búsqueda bibliográfica preliminar:	6
Definiendo factores a buscar:	7
Búsqueda bibliográfica definitiva	7
Redacción y gestión bibliográfica	9
Resultados:	9
La microbiota saludable:	9
Leaky gut syndrome:	10
Factores dietéticos:	12
Efectos por macronutrientes:	13
Estado nutricional:	15
Aditivos:	15
Dieta procesada y micronutrientes	16
Estrés psicológico:	16
Alteración del funcionamiento fisiológico intestinal:	17
Interacciones neurotransmisores y hormonas sobre la microbiota.	17
Hallazgos sobre el efecto del estrés en la composición microbiana.	18
Antibióticos:	19
Factor tiempo:	19
Pérdida de resistencia a la colonización:	19
Genes de resistencia antibióticos:	20
Efectos beneficiosos:	20

Contaminantes y tóxicos ambientales:	20
Tabaco:	20
Alcohol:	21
Déficit de Vitamina D	22
Déficit de Magnesio:	23
Sedentarismo:	24
Resumen y Conclusiones.....	26
Bibliografía:	28
Anexos:.....	1
Anexo 1:	1
Anexo 2:	2
Anexo 3:	3

RESUMEN

La microbiota intestinal es en la actualidad un campo de estudio de creciente interés e investigación. Tal investigación se ha visto potenciada por el desarrollo de las diferentes técnicas de estudio, que han permitido alcanzar un nivel de conocimiento sobre la microbiota insospechado hasta hace unos años. Así, se le han atribuido un número creciente de funciones a este ecosistema presente en nuestro intestino, y se le ha relacionado con diversas condiciones de salud y enfermedad. Se ha puesto en evidencia que resulta fundamental la existencia de unas condiciones de equilibrio y homeostasis en la composición de la microbiota. La alteración de esta beneficiosa composición y función de la microbiota para el organismo podría condicionar o verse implicada en la patogenia de distintas enfermedades y es lo que se ha conocido en la literatura como disbiosis.

En el presente artículo de revisión analizaremos la posible implicación de la disbiosis en las alteraciones de la barrera intestinal, como posible mecanismo por el que se asocia a alteraciones y problemas sistémicos. Del mismo modo, teniendo en cuenta la gran cantidad de factores que modifican la microbiota intestinal, la presente revisión trata de encontrar en la literatura médica actual las posibles causas de este proceso, y determinar cuál es su papel e importancia. Se analizará en este contexto la influencia del estilo de vida occidental, evaluando su papel como causa de disbiosis y las consecuencias que trae consigo. Del mismo modo se pretenden identificar las posibles estrategias que conduzcan a emplear este conocimiento como posible armamento preventivo y/o terapéutico frente a la disbiosis.

Palabras clave:

Microbiota
intestinal,
disbiosis,
microbioma,
“leaky gut
síndrome”

ABSTRACT

Nowadays gut microbiota is a field of study of increasing interest and research. Such research has been enhanced by the development of different study techniques, which have reached a level of knowledge about microbiota undreamed a few years ago. Thus, an increasing number of functions have been attributed to this ecosystem present in our gut, and it has been related to various health and disease conditions. It has been shown that the existence of equilibrium and homeostasis conditions in the composition of the microbiota is fundamental. The alteration of this beneficial composition of the microbiota for the organism could condition or get involved in the pathogenesis of diseases and is what is known in the literature as dysbiosis.

In the present review article we will analyze the possible involvement of dysbiosis in the alterations of the intestinal barrier, as a possible mechanism by which it is associated with systemic alterations and problems. In the same way, considering the large number of factors that modify the intestinal microbiota, this review tries to find in the current medical literature the possible causes of this process, and to determine its role and importance. In this context, the influence of the Western lifestyle will be analyzed, assessing its role as a cause of dysbiosis and the consequences that it brings. Likewise, it is intended to identify possible strategies that lead to the use of this knowledge as a possible preventive and / or therapeutic weapon against dysbiosis.

Keyword:

Gut microbiota, dysbiosis, microbiome, “leaky gut syndrome”

INTRODUCCIÓN:

La incidencia de las distintas enfermedades ha cambiado de manera radical en las últimas décadas y muestra grandes diferencias entre los países occidentales y los países en vías de desarrollo. En la actualidad, asistimos a una verdadera epidemia de enfermedades crónicas como la obesidad, el síndrome metabólico, las enfermedades autoinmunes,...Estas enfermedades, de gran relevancia en nuestras poblaciones, apenas tienen representación en países con un estilo de vida opuesto al nuestro. Es por ello por lo que se viene señalando de forma consistente al estilo de vida occidental como el culpable de esta forma de enfermar. No obstante no siempre está claro el mecanismo por el que el estilo de vida es capaz de producir tales incrementos en la incidencia de estas enfermedades desde el punto de vista fisiopatológico. La disbiosis o alteración de la microbiota intestinal podría dar explicación a

parte de este problema y podría ser considerada como uno de los nexos entre el estilo de vida occidental y el aumento de las enfermedades anteriormente mencionadas.

El tracto gastrointestinal del ser humano alberga en su interior un complejo y sofisticado ecosistema. Dicho ecosistema está compuesto por el denominado microbioma o microbiota intestinal, un amplio conjunto de microorganismos dominado principalmente por las bacterias(1). Acompañando a las bacterias se encuentran también otros microorganismos como hongos, virus y otros organismos unicelulares (como las arqueas)(2). Las recientes investigaciones han puesto en evidencia que la cantidad y diversidad de la microbiota intestinal es excelsa, estimando que la población total se encuentra en torno a los 10^{14} microorganismos.(1,3) Se estima que tal cantidad de bacterias podría suponer una cifra algo superior a un kilogramo del peso corporal.(3) De este modo, la microbiota intestinal estaría compuesta por cientos de

especies microbianas.(4) Del mismo modo, se ha observado que los microbios que componen la microbiota intestinal rara vez lo hacen de formas aislada, constituyendo ciertamente un complejo hábitat interactivo. (5)

Este nutrido conjunto de microorganismos trae consigo una determinada información genética, la cual, en consecuencia, es también numerosa y diversa. Esta gran información genética en su conjunto, extraíble de la microbiota, queda recogida en la literatura médica bajo las denominaciones de metagenoma (genes y genomas microbiota) y microbioma (genes, genoma y productos de la microbiota y el entorno) (5,6). De este modo la gran información genética aportada por la microbiota sería muy superior a la aportada por el propio genoma humano, llegando incluso a codificarse 100 veces más genes en el genoma microbiano que en el genoma humano(7). Tal cantidad de información genética supone un importante arsenal con gran potencial para influir en la vida humana(1), afectando especialmente al metabolismo del huésped, al que dota de un amplio reservorio de capacidades metabólicas.(8)

El papel de la microbiota ha sido ampliamente estudiado en los últimos años, relacionándose a esta con gran cantidad de funciones y papeles en las reacciones metabólicas, en la inmunidad,... De este modo, el crecimiento normal, el desarrollo y la homeostasis del tracto gastrointestinal depende de la interacción entre la microbiota y sus metabolitos y la mucosa intestinal del huésped(9). Las funciones básicas y

primordiales de la microbiota intestinal son las siguientes(10):

Maduración del sistema inmune: la microbiota intestinal interviene en la maduración del sistema inmune del huésped protegiendo al individuo de la colonización de bacterias patógenas

- Promueven la síntesis de factores de crecimiento, la proliferación celular y la angiogénesis en el huésped.
- Modulan gran parte de las funciones endocrinas y neurológicas, facilitando la síntesis de neurotransmisores
- Actúan frente a fármacos específicos facilitando su eliminación, así como la de toxinas exógenas.

Funciones nutricionales: desde el punto de vista nutricional, las bacterias del intestino ejercen funciones tan importantes como:

- Contribuir a la **obtención de energía**, fruto de la fermentación bacteriana de carbohidratos no absorbibles en el colon (entre un 5-10% de las necesidades energéticas diarias del huésped). Gracias a este mecanismo, los pacientes con resecciones masivas de intestino delgado consiguen rescatar calorías procedentes de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) a través de los colonocitos.
- Intervienen en el **metabolismo de las sales biliares**.
- Participan en la **biosíntesis de micronutrientes:**

- Síntesis de cobalamina (vitamina B12),
 - Síntesis de fosfato de piridoxal (forma activa de vitamina B6), un cofactor de interconversiones implicadas en el metabolismo de los aminoácidos).
 - Síntesis de Ácido pantoténico (vitamina B5).
 - Síntesis de Niacina (vitamina B3).
 - Síntesis de Biotina, tetrahidrofolato y vitamina K.
- Las bacterias intervienen igualmente en el metabolismo y absorción del hierro y en el balance fosfocálcico contribuyendo con ello al proceso de mineralización del hueso.

Barrera defensiva de patógenos: la microbiota intestinal supone un componente fundamental de la barrera defensiva que impide la colonización de agentes patógenos. Su papel compitiendo con los agentes patógenos tanto por los sitios de adhesión en la superficie epitelial como por los nutrientes del medio son claves en la barrera. Del mismo modo la microbiota juega un papel fundamental en el mantenimiento de las uniones estrechas, la reparación de las células epiteliales y el recambio de enterocitos.(9)

Diversos autores no dudan en describir a la microbiota como el gran órgano olvidado o como el mayor órgano endocrino del cuerpo humano, por su papel en la síntesis de diversas hormonas. (11) Así mismo se ha demostrado la importancia de que la microbiota goce de un beneficioso estado de homeostasis, equilibrio y

estabilidad. La composición de la microbiota intestinal es compleja y puede verse afectada por un gran número de factores ambientales y dependientes del huésped. (12) De este modo, la microbiota es moldeada por multitud de variables entre las que se incluyen factores ambientales, relacionados con el estilo de vida, eventos diarios, el empleo de antibióticos, la genética, la dieta o el envejecimiento.(2) (7) Algunos autores señalan la propia microbiota podría actuar como factor, observándose que la microbiota saludable aporta un mayor nivel de resistencia ante el resto de factores externos.(13)

La perturbación y alteración de la homeostasis en la microbiota intestinal es lo que se ha dado a conocer en la literatura bajo el nombre de disbiosis. Esta alteración se ha visto relacionada con diversas entidades patológicas en las cuales podría jugar un papel central en su fisiopatología. Así se ha relacionado con diversas enfermedades del tracto gastrointestinal, como la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome de intestino irritable o la enfermedad celíaca; así como enfermedades neurológicas; metabólicas, como el síndrome metabólico, la obesidad y la diabetes tipo II(14); respiratorias; hepáticas; autoinmunes (14) y cardiovasculares (5) e incluso el cáncer.

En la actualidad nos encontramos en un momento de investigación constante de la microbiota intestinal que trae consigo una cantidad de información creciente. La comprensión de esta información podría servir en el futuro para el desarrollo de nuevas

estrategias de tratamiento y prevención de aquellas patologías en las que la disbiosis se ha visto implicada.

como posible armamento preventivo y/o terapéutico frente a la disbiosis.

OBJETIVOS:

El objetivo principal de la presente revisión es analizar la bibliografía científica actual en busca de **determinar el impacto de la vida occidental en la microbiota intestinal y su posible papel como desencadenante de disbiosis mediante una lectura crítica de la literatura.**

Como objetivos secundarios este trabajo pretende:

- examinar la relación de la disbiosis con el “leaky gut syndrome” o síndrome de permeabilidad intestinal y evaluar su posible papel en la sintomatología sistémica que asocia la disbiosis
- determinar cuáles son las posibles causas y factores que desembocan en disbiosis, así como determinar cuál es el papel e importancia de cada una de ellas.
- evaluar el papel de la dieta occidental como principal causa de disbiosis.
- examinar el papel del resto de factores que caracterizan al estilo de vida occidental en la composición de la microbiota intestinal, valorándose estrés, empleo de antibióticos, sedentarismo, consumo de tabaco y alcohol, déficit de micronutrientes y tóxicos ambientales.
- identificar las posibles estrategias que conduzcan a emplear este conocimiento

Búsqueda bibliográfica

preliminar:

Se decidió realizar de manera preliminar una búsqueda bibliográfica general sobre la disbiosis para obtener una visión de conjunto del tema a modo de introducción. Para ello se decidió realizar una búsqueda bibliográfica en Pubmed empleando los términos MeSH “gut microbiota”, “gut microbiome” y “dysbiosis”. Se decidió filtrar la información inicialmente para este proceso preliminar buscando artículos en las revistas de mayor factor de impacto en la especialidad. Por ello se empleó como criterio de filtro los artículos publicados en The New England journal of medicine y Gastroenterology. Con respecto a la búsqueda realizada sobre los artículos publicados en The New England of journal of medicine se obtienen un total de siete artículos, los cuales son filtrados por artículos de revisión y se obtiene un único artículo(5). En el caso de la búsqueda realizada para los artículos publicados en Gastroenterology se observa que existe una publicación especial realizada en mayo de 2014 denominada “The Gut Microbiome in Health and Disease” compuesta por 19 artículos relacionados con este concepto. Dada la relación de esta publicación con el trabajo se decide consultar y se obtienen de la misma una serie de artículos. El criterio de selección dentro de la publicación fue el de obtener aquellos artículos que estuvieran centrados en los diferentes factores que pudieran influir en la composición de la microbiota(2). Del mismo modo, en la

búsqueda realizada en Gastroenterology también se consultará un artículo de reciente publicación(1). Se obtienen de este modo una serie de artículos generales en los que se estudian de manera somera los conceptos que serán la base de nuestro estudio, uno de ellos de revisión publicado en el The New England journal of medicine y una serie de artículos publicados en Gastroenterology a modo de suplemento especial. Estos artículos serán la base de la introducción del trabajo y aportarán las nuevas líneas de búsqueda.

Con el objetivo de obtener una bibliografía centrada en el tema de trabajo y actualizada que sirviera de para definir la estructura de manera inicial se decide realizar una búsqueda inicial en Pubmed con los términos de búsqueda “Causes Dysbiosis[Title]” y “Mechanisms Dysbiosis[Title]”. Se filtra la información seleccionando los artículos de revisión y publicados en el último año. Tras este proceso se selecciona el artículo que parece más ajustado a los propósitos del trabajo(14). Del mismo modo se consulta al tutor, el doctor Miguel Montoro, sobre este respecto, el cual aconseja un nuevo artículo en el que se enumeran las diferentes causas de disbiosis que se consideran en la actualidad(15). Ambos artículos enumeran los diferentes factores y causas que podrían llevar a la disbiosis y que serán investigados durante el trabajo. Ambos trabajos son, por tanto, considerados como la base y estructura sobre la que se construye la redacción de este trabajo.

Definiendo factores a buscar:

Una vez realizada la búsqueda preliminar se procede a su lectura y análisis. Tras ello se decide definir los diferentes factores que serán estudiados durante el trabajo y sobre los que, en consecuencia, se realizarán las búsquedas bibliográficas posteriores. La lista de factores considerados se obtiene de forma mayoritaria del artículo aportado por el tutor.

Búsqueda bibliográfica definitiva

El trabajo de revisión se intentó realizar siguiendo una lectura crítica de la literatura médica actual. Para ello, se realizó la mayor parte de la búsqueda bibliográfica en la base de datos Pubmed (MEDLINE) de la US National Library of Medicine, empleando descriptores y filtros adecuados. Se intentó priorizar los artículos en función de su nivel de evidencia o prueba científica, dando un mayor peso a las revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos de calidad.

De manera inicial se realiza la búsqueda bibliográfica de los artículos referenciados por el artículo en el que se enumeran las causas recomendado por el tutor, así como en el utilizado previamente para la realización de factores a buscar. La búsqueda y obtención de los mismos se realiza a través de Pubmed. A continuación se procede a realizar una nueva búsqueda de cada uno de los posibles agentes de disbiosis, obteniéndose nuevas fuentes bibliográficas.

Leaky gut síndrome:

Se realiza búsqueda bibliográfica en Pubmed empleando los términos “intestinal barrier” y

“gut microbiota”, así como “leaky gut syndrome” y “dysbiosis”. Se obtienen y consultan un total de seis artículos(16–21).

Alimentación:

Se empleó como referencia del apartado de alimentación el artículo publicado en gastroenterology en 2015. (1) Se decide realizar un análisis crítico de la literatura en busca de determinar aspectos relacionados con la alimentación como la composición de esta, la alimentación típicamente occidental, los aditivos y los trastornos nutricionales. Para la búsqueda de artículos de este apartado se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed y Science Direct, empleándose los siguientes términos MeSH: “diet and dysbiosis”, “diet and nutritional disorders” y “western diet and gut microbiota”. Se consultan en mayor o menor medida hasta dieciocho nuevos artículos (9,11,22–36). Por otro lado se decide realizar una búsqueda evaluando el papel de los aditivos alimentarios empleando los términos de búsqueda: “food additives gut microbiota”. Se obtienen de este modo tres nuevos artículos(37–39).

Estrés psicológico: Se examina el artículo de base y se examinan en primer lugar las referencias centradas sobre el estrés psicológico de dicho artículo(40–43). Durante la búsqueda y lectura de los mismos se obtienen tres artículos referentes a la endocrinología de la microbiota que aparecen como relacionados en la búsqueda en Pubmed de los artículos previos.(44–46) Posteriormente se realiza una búsqueda bibliográfica del tema en Pubmed. Para ello se utilizan como

términos MeSH de búsqueda los siguientes: “psychological stress and dysbiosis”, así mismo se decide filtrar la información por revisiones. Se obtienen de este modo dos nuevos artículos (47,48).

Antibióticos: Se obtiene el artículo al que hace referencia el artículo de base y se examina.(49) Se realiza una búsqueda bibliográfica en Pubmed empleando los términos “antibiotics and gut microbiota”.Se obtienen de este modo dos nuevos artículos.(13,50)

Contaminantes y tóxicos ambientales: Los diferentes artículos considerados de base para la redacción de este trabajo señalaban la posible influencia de los diferentes factores o toxinas ambientales en la microbiota intestinal. Durante la búsqueda realizada para el tabaco se encontró un buen trabajo de revisión sobre este respecto que se empleará como base para este apartado.(50)

Tabaco: Se examina inicialmente la referencia del artículo de base (51). Durante la búsqueda del mismo se seleccionan dos nuevos artículos que aparecen como relacionados en la búsqueda realizada en Pubmed(52,53). Posteriormente se realiza una búsqueda bibliográfica en Pubmed empleando como términos MeSH de búsqueda “smoking and dysbiosis”, tras la cual se obtienen dos nuevos artículos. (54,55)Se realizaría también una nueva búsqueda combinando los términos “gut microbiota” y “tobacco”, así como los anteriores sin encontrar nuevos hallazgos significativos.

Alcohol: Se consultan los artículos referenciados por el artículo de base(7,56). Se obtienen dos artículos relacionados en la búsqueda anterior(57,58). Se obtiene un nuevo artículo en la búsqueda bibliográfica realizada en Pubmed con los siguientes términos “influence alcohol gut microbiota.”(59)

Bajos niveles de vitamina D: Se consultan los artículos de referencia de nuestro artículo de partida. (60,61) Del mismo modo se examina un artículo específico de este factor aconsejado por el tutor.(62) Se realiza posteriormente una búsqueda bibliográfica en Pubmed con los términos “vitamin D and dysbiosis” y Vitamin D y gut microbiota” Se filtra por revisión y se escogen aquellos artículos cuyos términos parece más ajustado al propósito del trabajo. Se obtienen así un total de tres artículos más.(63–65)

Bajos niveles de magnesio: Se consulta en primer lugar el artículo al que se hace referencia en nuestro artículo de base(66). Se realizó búsqueda en Pubmed con los términos “magnesium deficiency gut microbiota”, obteniéndose de este modo tres artículos. Uno de ellos era el consultado previamente, se selecciona uno(67) de los otros dos (ya que el otro presentaba el mismo autor que el primero y ya se conocía su contenido). No se encontraron resultados introduciendo los términos “magnesium deficiency dysbiosis”.

Sedentarismo: Se obtiene el artículo al que hacía referencia el artículo de base(68). Se realiza una nueva búsqueda bibliográfica en Pubmed con los términos de búsqueda

“sedentary behavior gut microbiota” y se seleccionan cuatro artículos cuyo título y abstract parece estar en la línea de nuestro trabajo.

Redacción y gestión bibliográfica

Para la realización del trabajo se empleó Mendeley como gestor de referencias bibliográficas. Del mismo modo se ajustó el estilo de citación y de bibliografía a las normas Vancouver. Con respecto a las pautas de redacción (formato, estructura, fuente, extensión,...) se utilizaron las pautas de redacción y presentación de la memoria del trabajo fin de grado aconsejadas por el tutor.

RESULTADOS:

La microbiota saludable:

El papel de la microbiota en los procesos de salud y enfermedad está viéndose consolidado en los últimos años. Existe una evidencia creciente acerca de que la composición microbiana a nivel intestinal puede jugar un papel determinante en algunas funciones biológicas que promueven la salud, o por el contrario verse relacionada en determinados procesos patológicos. Existen pruebas que señalan que la microbiota intestinal puede contribuir a la salud humana incrementando la dotación genética a ese nivel (y en consecuencia la eficacia biológica), la resiliencia o capacidad de respuesta ante las perturbaciones, así como incrementando el correcto funcionamiento de todo el sistema. (2) En los últimos años, el conocimiento de la composición microbiana ha dado un salto

cuantitativo y ha abierto nuevas teorías y conocimientos. El gran avance en este aspecto ha sido movilizadopor el desarrollo de nuevas técnicas y métodos de investigación. La investigación actual, basada en las nuevas técnicas de secuenciación del RNA y de metagenómica, supera a la basada en los métodos de cultivo realizadas con anterioridad, que infravaloraba la diversidad microbiana debido a la naturaleza anaerobia de la mayoría de las bacterias que componen la microbiota. (11)

La composición de la microbiota intestinal es variable y engloba a alrededor de 300-500 especies diferentes de bacterias(37). Los principales phylos de bacterias que dominan la microbiota saludable son: *Firmicutes* (bacterias gram-positivas), *Bacteroidetes* (bacterias gram-negativas) y *Actinobacterias* (gram positivas).(22) El ecosistema está dominado por *Firmicutes*, que alcanza proporciones del 60% con sus más de 200 géneros entre los que se encuentran: *mycoplasma*, *bacillus* y *clostridium*(22). En total se estima que habría más de 1000 especies de microorganismos diferentes en el intestino.(22)

Se ha relacionado a la riqueza en la microbiota intestinal y a la variedad de especies que la componen con un buen estado nutricional, y una mejor salud en general. En contraposición, se ha relacionado a la pobreza en diversidad y cantidad de la microbiota con diferentes entidades patológicas. (2)

Diversos autores señalan que la microbiota sana sería aquella que, yendo más allá de la

riqueza y variedad, cuente con los microorganismos que potencien el metabolismo intestinal, la resistencia a infecciones, la capacidad de adaptación a diversas agresiones como inflamaciones, cáncer, autoinmunidad, así como facilite las señales endocrinas y nerviosas. (2)

Leaky gut syndrome:

En los últimos años se ha relacionado a la disbiosis con diversas enfermedades intestinales, como el síndrome de intestino irritable y la enfermedad inflamatoria intestinal; así como con una serie de enfermedades extraintestinales entre las que se incluyen la alteración del sistema inmune, la

obesidad, alergias, enfermedades autoinmunes(19). Los mecanismos por los cuales la alteración de la microbiota pueda estar implicada en patologías de tipo sistémico o de tipo intestinal con sintomatología sistémica están siendo objeto de estudio y suponen una vía prometedora de conocimiento fisiopatológico. Uno de los mecanismos a través de los cuales podría explicarse tal relación sería a través del conocido en la literatura como “leaky gut syndrome” o síndrome de hiperpermeabilidad intestinal.

La barrera de superficie intestinal es una de las grandes armas con las que cuenta nuestra sistema inmune innato(17), siendo clave para

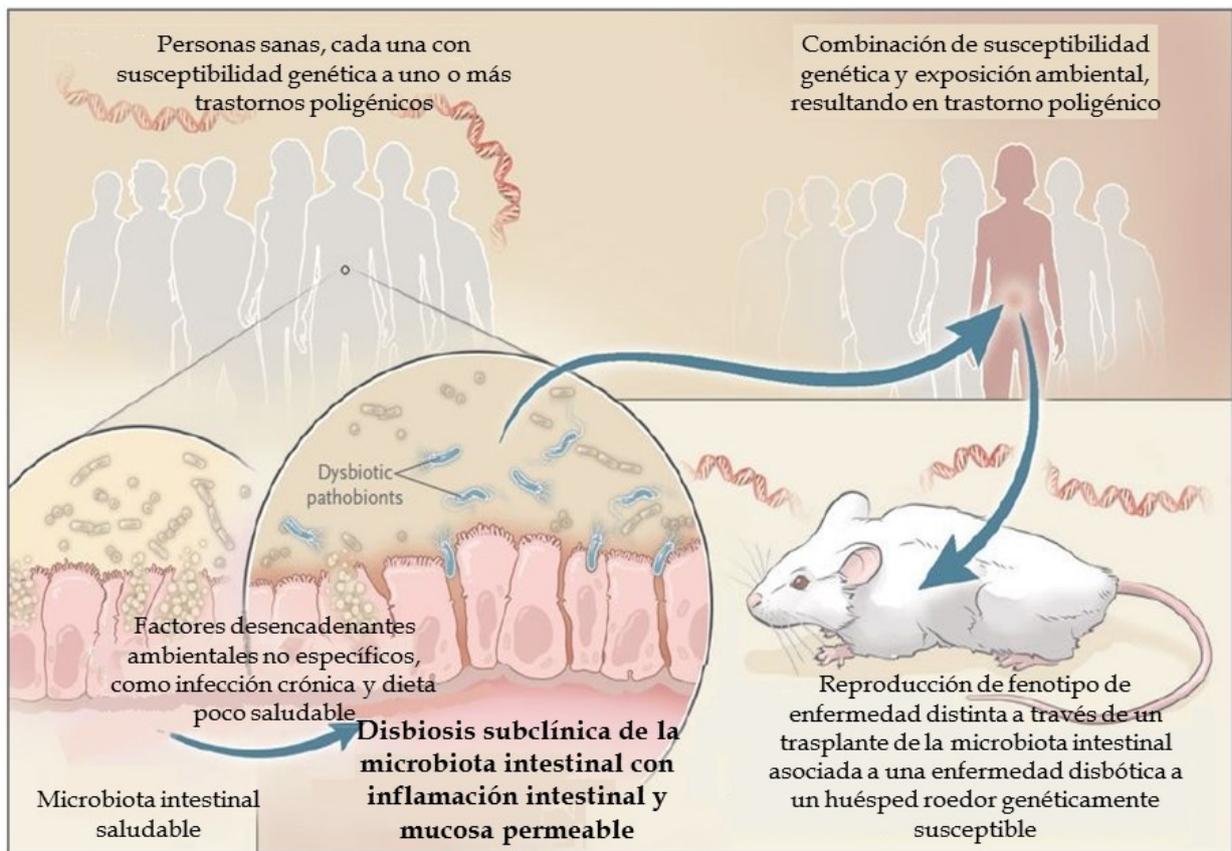


Ilustración 1 Disbiosis y Leaky gut síndrome Obsérvese como por la acción de diversos factores desencadenantes como la dieta se produce una disbiosis en la microbiota intestinal que trae consigo una alteración en la barrera intestinal. Tal alteración puede observarse en la disfunción de las uniones intercelulares que trae consigo la entrada de microorganismos patógenos a la submucosa y condiciona un estado de inflamación intestinal (representado por una submucosa de coloración rosado).

Imagen tomada y modificada de The human intestinal microbiome in the health and disease.(5)

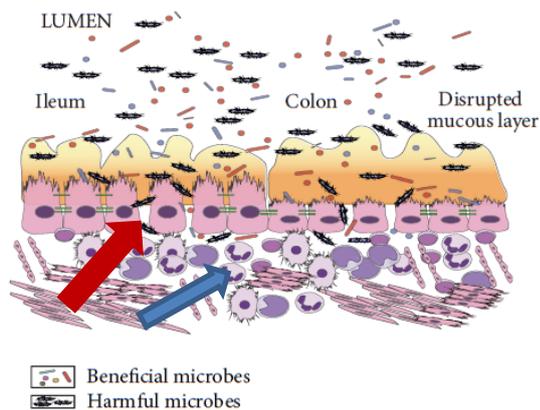
impedir la entrada de sustancias tóxicas y microorganismos patógenos(20). Su función es la de separar el lumen intestinal, en el que se encuentran los potenciales microorganismos patógenos, de la lámina propia que da acceso sistémico. Para ello cuenta con una serie de barreras físico-químicas entre las que se encuentran las células epiteliales y el moco(21). De este modo su correcto funcionamiento es vital para separar a agentes con una alta capacidad inmunogénica presentes en el lumen intestinal de una submucosa altamente inmunorreactiva(17), en la que entrarían en acción células inmunes como fagocitos y linfocitos(21). Si la tal barrera claudica y, consecuentemente, diferentes microbios o antígenos alcanzan la submucosa se desencadenaría una alta reacción inmune que implica a los diferentes receptores inmunes epiteliales tipo Toll(17).

La integridad de la superficie epitelial intestinal está habitualmente salvaguardada gracias a la acción de las llamadas uniones estrechas, una serie de estructuras proteicas transmembrana que conectan la membrana plasmática de las células adyacentes, quedando adheridas entre sí. La creación de esta comunicación estrecha entre las diferentes células que componen la barrera epitelial intestinal permite el sellado de los espacios presentes entre las células y es el factor principal que limita la permeabilidad intestinal(21). De este modo las alteraciones en las uniones intercelulares de las células que componen la barrera intestinal podrían conducir a la permeabilidad de la barrera y,

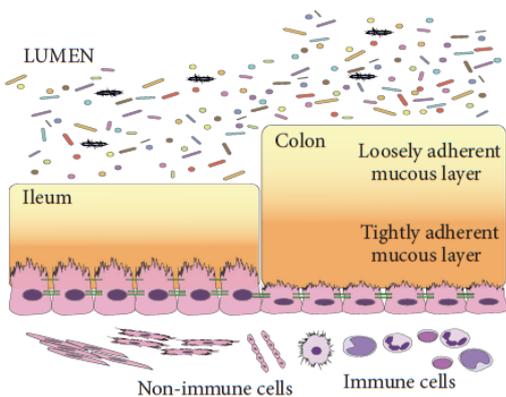
consecuentemente a una inflamación crónica de bajo grado que, por otro lado se ha observado en trastornos como la depresión(20), la diabetes(17) o el síndrome de intestino irritable(16) relacionados con la disbiosis(69).

Una de las funciones principales de la microbiota intestinal es su participación en el desarrollo y el mantenimiento de la barrera intestinal(20).

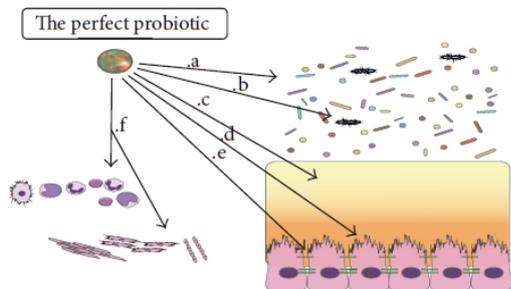
Diversos estudios han relacionado a la microbiota intestinal y a sus metabolitos con este proceso. Así, los diferentes microorganismos que componen la microbiota intestinal favorecen y protegen a la barrera intestinal, fortaleciendo las barreras epiteliales, desarrollando la inmunidad de la mucosa y estabilizando las diferentes barreras mucosas y antimicrobianas. (21)Por lo tanto, parece ser que la microbiota saludable actúa sobre esta barrera intestinal favoreciéndola y protegiéndola y, en contraposición, la disbiosis o alteración de la microbiota sana podría ser causa de este síndrome. Del mismo modo se ha observado que acciones encaminadas a restaurar o transformar una microbiota disbiótica a una microbiota sana, como sería la administración de probióticos y prebióticos se ha correlacionado con un descenso en la permeabilidad intestinal y una reducción de la inflamación de bajo grado, así como una mejor función metabólica.(20)



Beneficial microbes
Harmful microbes



Beneficial microbes
Harmful microbes



- a. Restores biodiversity within the microbiota
- b. Antagonizes pathogenic microorganisms
- c. Improves mucus production in terms of abundance and composition
- d. Stimulates epithelial proliferation to achieve mucosal healing
- e. Modulates intestinal permeability
- f. Mediates both anti-inflammatory and anti-fibrotic effects

Ilustración 2 Disbiosis, probióticos y Leaky gut

síndrome. Obsérvese como la microbiota con disbiosis (imagen superior) presenta una permeabilidad intestinal aumentada, con disfunción de las uniones intercelulares (flecha roja). Así mismo, obsérvese en esta misma imagen como el paso de microorganismos a la submucosa produce la llegada de células inflamatorias (flecha azul). En la imagen inferior puede observarse como podrían emplearse los probióticos para combatir este síndrome.

Imagen tomada y modificada de Gut Microbial Flora, Prebiotics, and Probiotics in IBD.(19)

Factores dietéticos:

Se afianza en la literatura médica la creencia de que los cambios en el estilo de vida desarrollados en la sociedad occidental han tenido efectos considerables en las características taxonómicas, genéticas y metabólicas de nuestra microbiota(1). Diversos autores no dudan en señalar a la dieta occidental, caracterizada por ser rica en grasas proteínas e hidratos de carbono procesados, y pobre en fibra como uno de los principales factores de disbiosis(1). Por ello diversos grupos de investigación han centrado su trabajo en determinar la relación existente entre la dieta y la microbiota intestinal. El potencial que presenta una posible intervención dietética para dar forma a la composición microbiana ha suscitado un creciente interés e investigación.(11)

La influencia de la dieta en la composición intestinal se ha venido considerando en la literatura como determinante, hasta el punto de que se le ha señalado como el factor más relevante cuando se barema su papel a largo plazo(1,25,28,70), pudiendo inducir cambios que persistan toda la vida(1). Incluso las nuevas investigaciones señalan que la dieta podría producir cambios en la composición de la microbiota con intervenciones a corto plazo, aunque tales modificaciones parece que podrían ser reversibles(1). Un ejemplo de estas investigaciones sería el ensayo clínico realizado por David et al. en el que se demostró que el consumo de dietas extremas (compuestas enteramente por productos de origen animal o vegetal) eran capaces de

alterar la estructura de la comunidad microbiana rápidamente(29).

Se puede observar la influencia de la dieta desde el principio de la vida, prueba de ello son los efectos de la lactancia materna frente a la lactancia artificial que incluso parecen ser relevantes desde el punto de vista clínico. Existe evidencia en la literatura que apoya esta suposición, ya que diversos estudios de cohortes (24,27,34) han descrito diferencias en las composiciones de la microbiota de ambos grupos, encontrándose una mayor proporción de *Bifidobacterium* en los lactantes alimentados con leche materna, lo cual se ha relacionado con tasas significativamente menores de colonización por *E. Coli*, *C. difficile* o *Bacteroides fragilis* (34). No obstante el mayor cambio en la composición microbiana se produce con la introducción de los alimentos sólido, lo que parece reforzar la idea de que la dieta es el principal determinante de la composición de la microbiota(34). De hecho, coincidiendo con este momento en la vida se produce un cambio en la microbiota hacia una composición similar a la del adulto, lo cual ha sido constatado por diversos estudios(27). Bergström et al. (33), realizaron un estudio de cohortes en el que se observó un cambio drástico con la alimentación sólida en el que aumentaban especies como *Bacteroidetes* y *Firmicutes* (típicas del adulto) y descendían especies como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (típicas del lactante).

Efectos por macronutrientes:

Cada uno de los diferentes tipos de macronutrientes parece influir de manera diferente y específica sobre la microbiota intestinal. De esta forma se piensa que en función del macronutriente que esté más presente, o domine la dieta, los cambios que se producirán sobre la microbiota intestinal serán unos u otros. Estos cambios vendrán determinados por la adaptación de las diferentes bacterias a las variaciones que se creen en el entorno. Así se mantendrán, y aumentarán en proporción, aquellas especies bacterianas que se encuentren mejor equipadas para utilizar los diferentes sustratos que se presenten en el tracto gastrointestinal. (27) Así podremos observar un aumento de las bacterias productoras de enzimas encargadas con la degradación de proteínas y sales biliares en poblaciones en las que se supone un alto consumo proteínas y grasa (como la de EEUU(70)) o por el contrario podremos apreciar un aumento de glutatión sintasa y otras enzimas encargadas de la degradación del almidón en poblaciones en las que es típica la dieta rica en fibra (como en los países en vías de desarrollo(70)). No es de extrañar por tanto que, en las poblaciones en las que el consumo de fibra ocupa un punto relevante en la composición dietética, nos encontremos una microbiota dominada por aquellas bacterias que se encargan de su degradación y que, en consecuencia, podamos encontrar los productos resultantes de tales reacciones como el butirato en concentraciones aumentadas(11). La adaptación o supervivencia de las diferentes especies bacterianas no solo tiene

que ver con su actividad metabólica sobre los sustratos que el huésped ingiera, siendo un aspecto de gran relevancia del mismo modo la adaptación a las nuevas condiciones que alteran la homeostasis del sistema gastrointestinal. Un ejemplo de estas nuevas condiciones serán las creadas por la liberación de ácido biliar en una mayor cantidad. Así, ante dietas ricas en grasas y proteínas en las que se produce una mayor liberación de ácidos biliares, lo cual supone una acción antimicrobiana para algunas bacterias como firmicutes (23), mientras que aumentaran en proporción aquellas bacterias ácido biliar-resistentes y, siguiendo con lo expuesto anteriormente, aquellas que presenten capacidad para degradar los ácidos biliares.(11)

La diferente proporción de macronutrientes observada entre la dieta típica occidental (caracterizada por un alto contenido en grasas, hidratos de carbono procesados y proteínas) y la dieta rica en fibra llevada típica en los países en vías de desarrollo permite explicar las diferentes composiciones en la microbiota que se aprecian entre ambas poblaciones. Estas diferencias son por un lado observadas desde un aspecto cuantitativo, habiéndose asociado a las dietas occidentales con una menor diversidad global en la composición de la microbiota intestinal.(11) Por otro lado, las proporciones de las diferentes especies bacterianas se ven también alteradas en los dos modelos dietéticos. De este modo se ha relacionado a la dieta occidental con unas proporciones de bacterias gram negativas,

pertenecientes al phylum *Bacteroidetes* más elevadas a las que se observan en las dietas ricas en fibra, donde se encuentran en mayor proporción bacterias del phylum *Firmicutes* (gram positivas).(36) Dentro de las bacterias gram negativas la dieta típicamente occidental asocia una proporción *Bacteroides/Prevotella* muy elevada, algo contrario a las dietas ricas en fibra en las que domina el género *Prevotella* sobre los *Bacteroides*. (28,32)

La clara diferencia en cuanto a la proporción de macronutrientes entre la dieta occidental y la dieta rica en fibra y pobre en grasas y proteínas suponía un indicio de relevancia para sospechar que los cambios de composición observados en la población occidental y la presente en países en vías de desarrollo fuera debido a los diferentes macronutrientes. No obstante hemos de recordar que junto a las diferencias en la proporción de los macronutrientes en la dieta se asocian otros factores diferenciales tanto dietéticos como ambientales. Es por ello por lo que algunos investigadores han preferido revisar a otras poblaciones más homogéneas geográficamente en este respecto. Sheflin et al.(25) recogen en su trabajo de revisión las diferencias en la composición encontradas entre unas poblaciones de vegetarianos y otras poblaciones que residen en la misma área geográfica pero que llevan una dieta omnívora u occidental típica. La dieta vegetariana presenta una menor ingesta de grasa y proteína animal, así como una mayor ingesta de fibra y fitoquímicos. En este caso, y tras la revisión amplia de la literatura, estos autores

encontraron un predominio de las mismas alteraciones encontradas en la dieta en países occidentales vs países en vías de desarrollo, un aumento de la proporción de *Prevotella* a expensas de *Bacteroides* en la población vegetariana.

Estado nutricional:

Existen diferentes trastornos nutricionales o problemas de alimentación que incluyen entidades tanto con exceso de aporte calórico, como la obesidad, como con déficit del mismo, como la desnutrición. Se ha observado que los diferentes trastornos nutricionales se han relacionado con alteraciones en la composición de la microbiota intestinal, presentando una proporción de las especies bacterianas diferente.

Tidjani, Lagier et al.(11) realizaron una revisión de las diferentes alteraciones encontradas en los trastornos nutricionales, en la que se examinó la composición de la microbiota en trastornos como la obesidad, la desnutrición o la anorexia nerviosa. Los principales hallazgos encontrados por los autores quedan recogidos en la tabla presente en el anexo de este trabajo obtenida y modificada del artículo anteriormente mencionado. [Anexo 1:](#)

Obesidad:

Diversos estudios(9,11,30,70) constatan una microbiota alterada en los pacientes con obesidad, con una menor diversidad microbiana así como con un aumento relativo de las especies como *Firmicutes* a expensas de un descenso en las poblaciones de

Bacteroidetes. Las especies del phylum *Firmicutes* se han asociado con el metabolismo de los hidratos de carbono mediante su acción participación en los procesos de fermentación.(70) De esta forma, la microbiota que presentan los individuos con obesidad, parece dotar al huésped de herramientas en forma de bacterias fermentadoras de polisacáridos. Este proceso llevará a una mayor absorción de monosacáridos, lo cual conlleva una recolección de energía adicional que podría jugar un papel determinante en la fisiopatología de la obesidad.(11) Un ejemplo del papel de esta microbiota alterada en el metabolismo es el que nos aporta el ensayo clínico aleatorizado realizado por Vrieze et al. y publicado en la revista Gastroenterology, en el que se somete a pacientes de síndrome metabólico a un trasplante fecal de heces obtenidas o bien de personas delgadas o bien de sus propias heces. El ensayo mostró que seis semanas después de la infusión de la microbiota de los donantes delgados, se observó una mayor sensibilidad a la insulina significativa con respecto al grupo que recibió de nuevo sus heces(71).

Aditivos:

La dieta occidental presenta diferencias con respecto a la practicada en los países en vías de desarrollo que van más allá de la composición por macronutrientes. Una de las principales diferencias es la gran cantidad de aditivos tales como edulcorantes, emulsionantes, conservantes,... que abundan en nuestros alimentos. Esta serie de compuestos se emplean para dar una mayor estabilidad, sabor

o duración a los alimentos y en principio se permite su empleo porque no causas efectos tóxicos a esas concentraciones(37). No obstante, a pesar de su apariencia benigna ya existen estudios que muestras que, al menos algunos de estos compuestos, son capaces de provocar alteraciones en la microbiota intestinal. (37)

Edulcorantes:

El empleo de edulcorantes artificiales no calóricos se ha instaurado en la dieta occidental como un medio de aportar un sabor dulce sin aumentar la ingesta calórica. A pesar de su efecto teórico algunos autores han asociado al consumo de estas sustancias los mismos procesos asociados al síndrome metabólico que en teoría previenen, tales como un aumento de peso, enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo II. Algunos autores(38,39) han observado en sus ensayos clínicos que el consumo de estas sustancias trae consigo una alteración en la microbiota intestinal que podría conllevar estos efectos no deseados y aparentemente contradictorios. Un ejemplo de estos procesos sería el ensayo realizado por Suez et al.(38) en el que la toma de edulcorantes se asoció, además de alteraciones en IMC, presión arterial y niveles de glucemia, a una alteración de los fhylos bacterianos.

La revisión realizada por Roca et.(37) evalúa las alteraciones producidas en la microbiota intestinal por los diferentes tipos de edulcorantes más utilizados. Se adjunta en anexos una modificación de la tabla en la que se recogen los principales hallazgos. [Anexo 2:](#)

Dieta procesada y micronutrientes

Los alimentos procesados típicamente e occidentales también muestran, a pesar de presentar un elevado valor calórico, unos niveles bajos de micronutrientes(23).

El trabajo de revisión realizado por Roca et al. (37) evalúa en una amplia revisión bibliográfica el efecto de los componentes alimentarios menores, incluyéndose trazas y aditivos alimentarios, en la composición microbiana del intestino. Se adjunta una tabla en el anexo en el que pueden observarse los principales hallazgos obtenido en el trabajo mencionado. [Anexo 3:](#)

Estrés psicológico:

El papel que podría tener el estrés psicológico y, más concretamente la respuesta fisiológica al mismo, en la composición de la microbiota intestinal está siendo investigado y observado por diferentes grupos de investigación en los últimos años. Los diferentes estímulos de estrés traen consigo una respuesta fisiológica en el cuerpo humano que implica desde el eje hipotálamo-hipófisis adrenal al sistema nervioso autónomo.(47) Esta respuesta tendría efectos en los diferentes niveles del cuerpo humano. Tradicionalmente se ha asumido la relación bidireccional entre el cerebro y el intestino, englobando dicha relación en el conocido como eje intestino-cerebro, el cual implicaría diversas rutas neuronales, inmunológicas y hormonales.(48) Por lo tanto, sería de esperar que el estrés y las respuestas que trae consigo tengan repercusiones a nivel intestinal. Existen diferentes hipótesis que

podrían explicar el proceso por el cual el estrés modifica la microbiota intestinal.

Alteración del funcionamiento fisiológico intestinal:

Por un lado se examina las consecuencias de la activación del sistema nervioso simpático a nivel intestinal. En este contexto se ha relacionado la activación del sistema nervioso simpático con una disminución en la secreción de ácido gástrico, (48) mientras que el sistema nervioso parasimpático sería el encargado de potenciar la secreción del mismo. Así mismo, también se ha observado que la activación de este SNS reduce el vaciado gástrico y la velocidad del tránsito intestinal a nivel del intestino delgado. En contraposición la movilidad en el colon se ve aumentada. Estas alteraciones sobre el tracto gastrointestinal podrían tener su repercusión sobre la población microbiana que habita en él.(47) Así, está documentado que las secreciones ácidas gástricas influyen sobre la población microbiana, creando un medio ácido inhóspito para gran cantidad de poblaciones bacterianas, y las situaciones de aclorhidria podrían desembocar en alteraciones de las poblaciones microbianas como el sobrecrecimiento bacteriano.(48) Del mismo modo, también se ha relacionado a la motilidad intestinal con el crecimiento bacteriano, observándose una mayor densidad de microbios en aquellas zonas del intestino que gocen de una motilidad menor. De este modo, el enlentecimiento del tránsito intestinal podría desembocar en un sobrecrecimiento bacteriano. (47)

Al igual que la motilidad gastrointestinal se puede ver alterada con la exposición al estrés, aspectos como la producción de secreciones a nivel de la mucosa gastrointestinal también pueden variar con la influencia de esta exposición. De este modo se ha evidenciado que el estrés modifica las secreciones mucosas en función de la fuerza y la duración del factor estresante. Así, las situaciones de estrés de corta duración producen un aumento de la secreción mucosa a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, mientras que la larga exposición al estrés produciría un descenso en las secreciones mucosas, por un mecanismo de agotamiento.(48) Estas alteraciones sobre la capa de moco a nivel gastrointestinal tendrían sus repercusiones sobre la población microbiana. Microbios como los pertenecientes al género *Lactobacillus*, que se adhieren a la capa mucosa intestinal mediante una serie de proteínas podrían verse afectados. Así mismo otros microbios que tienen como alimento a las mucinas que componen la capa mucosa también podrían verse perjudicados ante una eventual disminución de la concentración de moco.(48)

Interacciones neurotransmisores y hormonas sobre la microbiota.

La respuesta fisiológica del organismo ante un evento de estrés psicológico implica la liberación de una serie de sustancias neuroquímicas como catecolaminas, noradrenalina y adrenalina.(43) Resulta evidente que esta serie de sustancias provocan una serie de modificaciones en el funcionamiento habitual de nuestro organismo,

tal y como se ha expuesto en el punto anterior, observándose un alteración de la fisiología. No obstante recientemente se ha propuesto que esta serie de sustancias podrían ser reconocidas por las propias bacterias e inducir sobre ellas alteraciones de forma directa. Todos estos supuestos se encuentran bajo la investigación de la denominada endocrinología microbiana.(46) Según esta teoría existiría una interacción entre el huésped y su microbiota mediante el empleo de una serie de sustancias neuroquímicas comunes.(45) De esta forma las bacterias que componen nuestra microbiota emplearían de forma análoga a como lo hace nuestro organismo una serie de sustancias biológicamente activa comunes y, por lo tanto estarían dotadas de una serie de receptores que se verían activados por las diferentes neurohormonas secretadas en situaciones de estrés.(44) Así, estaríamos ante una situación de señalización común entre ambas especies, existiendo por lo tanto una influencia bidireccional.

De este modo, se ha observado que las sustancias liberadas en condiciones de estrés psicológico como catecolaminas, noradrenalina y adrenalina podrían afectar directamente al crecimiento de las bacterias y a la expresión de factores implicados en la virulencia de las mismas.(43) Del mismo modo, también se ha especulado en la literatura acerca de la posibilidad de que estas sustancias también podrían favorecer la transferencia de genes entre las diferentes bacterias que componen la microbiota, lo cual podría aumentar su evolución y adaptación a nuevos ambientes y

favorecer aspectos como la resistencia a fármacos. (43)

La constatación y evidencia de que las hormonas neuroendocrinas afectan a la población microbiana intestinal está siendo la línea de investigación de diversos autores. En este contexto se ha podido observar como tal influencia se produce de forma clara en estudios de laboratorio in vitro y ex vivo(44). A nivel práctico, es decir, mediante estudios in vivo también se ha investigado tal relación. En este caso mediante el empleo de una serie de inyecciones de toxinas se ha conseguido un aumento de niveles de noradrenalina a nivel intestinal que simulen los producidos en las situaciones de estrés. Ante tales circunstancias se ha constatado un crecimiento bacteriano excesivo, principalmente a expensas de microorganismos gram-negativos como *E. Coli*. (48)

Hallazgos sobre el efecto del estrés en la composición microbiana.

En los últimos años diversos grupos de investigación han intentado constatar y verificar alteraciones en la composición de la microbiota intestinal inducida por el estrés. Bailey et al. realizaron recientemente una revisión de las diferentes pruebas acumuladas en la literatura de como el estrés puede conllevar disbiosis.(47) Los autores concluyen que el hallazgo más consistente en la literatura ha sido que en condiciones de estrés se produce una reducción de bacterias del género *Lactobacillus* y que existen algunas pruebas de que hacen pensar que la exposición a situaciones de estrés podría traer consigo una

alteración a nivel de la población de la microbiota intestinal. En el trabajo los autores han examinado diversos estudios en lo que se expone a roedores a situaciones de estrés (situaciones sin alimento, sin agua, exposición a agitación, sin hábitat,...) y se examina posteriormente su microbiota. También se recogen estudios con animales de laboratorio como monos a los que se somete un factor estresante (separación de sus madres o exposición con estresantes acústicos) o se correlaciona con comportamientos indicativos de estrés. También se examinan estudios en humanos en los que se conoce que se van a someter a una situación de estrés, tales como vuelos, exámenes,... y se examina su composición microbiana de forma previa y posterior a los días-meses de estrés.

Antibióticos:

Es ampliamente conocido en la literatura médica que la composición de la microbiota intestinal se ve afectada por empleo de antibióticos dada la actividad antibacteriana obvia.(13,14,49,50,52)No obstante las poblaciones que componen la microbiota responden de manera asimétrica ante los diferentes antibióticos. Se ha documentado en los últimos años como el empleo de antibióticos trae consigo alteraciones a nivel de la composición microbiana(49,50). Estas alteraciones, no obstante no consistirían en una reducción en el número total de los microorganismos, sino en cambios en las proporciones entre las diferentes especies y en la diversidad de la microbiota.(49,50)

Factor tiempo:

La repercusión de los antibióticos administrados vía oral sobre la microbiota es casi constante, aunque sea de forma transitoria a lo largo del período de tratamiento(14). Así, se ha documentado en diferentes estudios que las repercusiones del empleo de antibióticos sobre la microbiota se producen a corto plazo, pudiendo observarse alteraciones tras pautas de tratamiento antibiótico de corta duración. (13,50) No obstante se ha descrito que en el caso concreto de algunos antibióticos los cambios podrían ser más duraderos y superar el tiempo de tratamiento. (14)Se han realizado estudios que demuestran que, a pesar de que la alteración en la microbiota se produce de manera rápida y tras un período corto de exposición, la duración de la alteración podría ser prolongado, pudiendo incluso tardar años en recuperar una microbiota “saludable”.(13) Se piensa que el mayor tiempo de recuperación a antibióticos estará ligado a la actividad más fuerte y amplia contra anaerobios, como es el caso de la clindamicina.(49) Así, y en contraposición con el grupo de antibióticos anteriores, fármacos como ciprofloxacino, que tiene escasa actividad contra anaerobios intestinales, a pesar de producir alteraciones a corto plazo, se puede observar una recuperación completa en un tiempo menor a los seis meses. (49)

Pérdida de resistencia a la colonización:

Se ha observado que tras la influencia antibiótica se es más susceptible a la colonización y la enfermedad por patógenos oportunistas como *Salmonella typhimurium* y

Clostridium difficile. Parece ser que esta pérdida de resistencia es consecuencia de la pérdida de microorganismos que habitualmente compiten por los recursos con estos patógenos o que producen algún tipo de interacción con ellos. Parece ser que la proliferación de estas bacterias patógenas resistentes se producen especialmente ante exposiciones repetidas.(14)

Genes de resistencia antibióticos:

El empleo de antibióticos supone una situación hostil para las poblaciones microbianas intestinales, lo cual trae consigo un proceso de selección de los miembros de la comunidad que presenten resistencia a los antibióticos. De esta forma se produce una mayor presencia de los genes de resistencia en la microbiota y se favorece la transferencia de la información genética entre las bacterias.(49)

Efectos beneficiosos:

A pesar de lo mencionado anteriormente el empleo de antibióticos no siempre tiene un efecto deletéreo para la microbiota intestinal, pudiendo incluso llegar a ser agente de combate para la disbiosis en determinadas circunstancias. Podría ser el caso de la rifaximina que contribuye a aumentar la diversidad en las enfermedades inflamatorias intestinales y que parece mejorar la sintomatología en el síndrome de intestino irritable. (49)

Contaminantes y tóxicos ambientales:

Diversos autores han señalado la posible influencia de la contaminación ambiental y de los diferentes tóxicos ambientales en el

desarrollo de disbiosis.(5,15,72,73) Se piensa que a pesar de que la mayoría de contaminantes ambientales podrían interactuar con la microbiota intestinal a través de diferentes vías y alterar la microbiota intestinal. Tal alteración podría tener repercusión funcional y ocasionar trastornos del metabolismo, en sistema inmune,...(50)La mayor parte de la investigación sobre este posible factor se realiza en roedores a los que se expone a los diferentes tóxicos ambientales y en los que se examina su composición microbiana intestinal. Jin et al. (50)realizaron una amplia revisión acerca de los diferentes tóxicos ambientales que podrían afectar a la microbiota intestinal. Su trabajo concluyó que tóxicos como metales pesados, contaminantes orgánicos como los encontrados en plaguicidas, pesticidas, así como diferentes nanopartículas empleadas en la fabricación de diversos productos han demostrado producir alteraciones en la composición de la microbiota intestinal en estudios realizados en roedores.

Tabaco:

La microbiota intestinal se ha visto relacionada con entidades como el síndrome metabólico o la enfermedad inflamatoria intestinal en las que la patogénesis es compleja y diversa. En procesos como los anteriormente mencionados factores ambientales como el tabaco se han visto relacionados. La confluencia de ambos procesos como factores etiopatogénicos de las mismas enfermedades ha llevado a diversos autores a considerar la posibilidad de que ambas entidades están relacionadas de manera

causal. Por otro lado es ampliamente aceptado en la literatura médica el hecho de que el consumo de tabaco produce alteraciones en la composición microbiana a nivel oral. Considerando este hecho cabría pensar que tales alteraciones podrían también producirse en otros niveles más distales del tracto digestivo, así como tener implicaciones para las enfermedades relacionadas con el tabaquismo. (54) Así se ha podido observar en la literatura diversos artículos en los que se investiga si el tabaco podría ser causa de disbiosis (51,53–55,74). Un estudio realizado en roedores mostró que la exposición al flujo de tabaco provocaba cambios significativos en la microbiota de las bacterias intestinales (74).

Por otro lado la relación del tabaco con la enfermedad inflamatoria intestinal es variada. Se le considera como uno de los principales factores de riesgo ambientales para la Enfermedad de Crohn podría ser, no obstante, factor protector para la colitis ulcerosa, con una menor incidencia de la enfermedad en fumadores. Así como el cese del hábito tabáquico se ha relacionado con el debut de la enfermedad, existiendo un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad en los exfumadores que en aquellos que nunca han fumado. (52) Es por ello por lo que es creciente el interés en la literatura acerca de cómo el cese en el hábito tabáquico produciría el desarrollo de la enfermedad y, en consecuencia, se ha estudiado si podría venir acompañado de un alteración en la microbiota que pudiera ser un mecanismo etiopatológico. Los estudios realizados por Biedermann et al.

(51,53) examinan la composición microbiana de un grupo de individuos antes y después de dejar de fumar, observando que se producía una modificación sustancial de la microbiota intestinal, aumentándose por un lado la diversidad microbiana, y por otro lado alterándose las proporciones de los diferentes phylas (aumentando la proporción de *Firmicutes* y *Actinobacteria* y disminuyendo la de *Proteobacteria* y de *Bacteroidetes* de manera significativa). (51,53) Un estudio realizado en paciente con Enfermedad de Crohn, comparándose a estos con un grupo control sanos, determino que los sujetos fumadores presentaban una composición microbiana distinta a los no fumadores, en la que los niveles de *Bacteroides-Prevotella* era más elevado comparado con los no fumadores (55)

Alcohol:

El creciente conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad hepática alcohólica ha mostrado que la lesión hepática desarrollada por el consumo crónico de alcohol se podría relacionar con alteraciones en la microbiota intestinal. Este mecanismo ha hecho que el alcohol sea objeto de estudio como posible causa de disbiosis. Un estudio realizado por Leclercq et al. (7) observó una mayor alteración en la permeabilidad intestinal en sujetos que presentaban un consumo crónico de alcohol en contraposición a personas que no lo consumían. La permeabilidad intestinal podría ser la causa del aumento de los niveles plasmáticos de productos bacterianos y podría derivarse de alteraciones en la composición

microbiana o disbiosis. Los autores señalaron que esta opción como posible razón ya que evidenciaron alteraciones en la composición microbiana en forma de sobrecrecimiento bacteriano a expensas de gram negativos en los sujetos con una mayor permeabilidad intestinal. Se evidenció una flora microbiana con niveles inferiores de las bacterias de la familia *Ruminococcaceae*, así como de *Bifidobacterium spp.* y *Lactobacillus spp.*; bacterias cuyas concentraciones se encontraban más elevadas en el grupo que no consumía alcohol. Del mismo se observó que tras semanas de abstinencia, la composición bacteriana en el grupo de mayor permeabilidad intestinal y mayor disbiosis se fue asemejando a la composición de grupo de consumo.

La alteración de la microbiota también ha sido estudiada sobre roedores.(56) En este caso se observó que la exposición a consumo de alcohol trajo consigo una alteración de la microbiota con un aumento de proporcional de bacterias gram negativas, del grupo *Enterobacteriaceae*. Se observó al mismo tiempo que un tratamiento probiótico con *Lactobacillus*, cuyos niveles habían descendido en ratones con consumo de alcohol protegía a los ratones de una lesión hepática inducida por el alcohol.

P. Engen et al realizaron una revisión sobre el efecto del alcohol en la composición de la microbiota intestinal,(57) en la que se observa que el consumo de alcohol conduce a una alteración tanto cuantitativa como cualitativa de la microbiota intestinal que ha sido observada tanto en roedores como en humanos.

Las alteraciones más consistentemente encontradas fueron alteraciones en los phyllos *Bacteroidetes* y *Firmicutes*.

A pesar de la evidencia encontrada en la literatura de que el alcohol actúa como causa de disbiosis, parece ser que no todas las bebidas alcohólicas afectan del mismo modo. Así se ha podido observar como bebidas ricas en polifenoles y típicas de la dieta mediterránea como el vino tinto podrían tener un efecto beneficioso para la estabilidad de la microbiota intestinal. De este modo, un consumo moderado de vino tinto podría actuar como una especie de prebiótico gracias a los polifenoles y modular el crecimiento de la flora intestinal de manera beneficiosa.(59)

Déficit de Vitamina D

El déficit de vitamina D se ha relacionado con diversos trastornos y parece estar implicado en la patogenia de patologías como el síndrome de intestino irritable, la enfermedad inflamatoria intestinal y diversas patologías de la esfera autoinmune(63). El aumento de este tipo de patologías en la actualidad en nuestras sociedades occidentales señala al estilo de vida occidental como posible responsable del mismo(62). En este contexto diversos autores postulan que tanto una menor exposición al sol, como la exposición a determinados productos químicos comunes en la sociedad occidental, contribuyen al aumento de la deficiencia de vitamina D en la población, lo cual podría estar involucrado en la patogenia de estos trastornos.(62)

La influencia de la vitamina D, así como de su receptor en la homeostasis intestinal y en la microbiota podrían explicar la vía por el que se establece la relación anteriormente descrita, y ha sido la línea de investigación de diversos grupos de trabajo(62,63). Existe evidencia de que la vitamina D, a través de su receptor regula gran cantidad de genomas (hasta el 3%) y genes implicados en la barrera intestinal, las uniones estrechas celulares y en la secreción de diversos péptidos antimicrobianos tanto humanos como en animales(60,62).El receptor de la vitamina d, cuya activación depende principalmente de los niveles de la forma activa de vitamina d, jugaría un papel determinante en la microbiota intestinal que algunos autores atribuyen a la producción de sustancias antimicrobianas como catelicidina o β 2- defensina, así como el papel que realiza como regulador del sistema inmune(64).Estudios en ratones con polimorfismos en este receptor de la vitamina muestran sobrecrecimiento bacteriano, con alteraciones determinantes en la composición microbiana(61).

En humanos el déficit de vitamina d se ha asociado a un mayor riesgo de infección por *Clostridium difficile* y a niveles alterados de *Firmicutes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria* en la microbiota(62,65). Las tasas crecientes del déficit de vitamina d y, en consecuencia, de sus receptor, podrían llevar por lo tanto a una menor diversidad en la microbiota intestinal y/o un sobrecrecimiento bacteriano (disbiosis).Clark et (62)al revisan diferentes estudios y señalan que la vitamina d podría

tener un efecto beneficioso para la homeostasis intestinal ya que se ha observado que podría conducir a un aumento de bacterias beneficiosas como: *Ruminococcaceae*, *Akkermansia*, *Faecalibacterium* , y *Coprococcus* , que puede atenuar las respuestas autoinmunes. De este modo la vitamina d podría interactuar y modificar la microbiota intestinal hacia una composición más saludable, previniendo la disbiosis.

Déficit de Magnesio:

El déficit de magnesio se ha relacionado con procesos de ansiedad y depresión. Dado el creciente interés del eje intestino-cerebro, existe una creciente investigación acerca de si el magnesio podría influir en estos procesos de ansiedad y depresión a través de una alteración en la microbiota. En un estudio realizado en roedores a los que se exponía a un déficit de magnesio se evidenció una correlación positiva significativa entre la alteración del comportamiento, la exposición a un déficit de magnesio y una alteración de la composición microbiana(66). No obstante en este trabajo no se realizaron determinaciones sanguíneas de los niveles de magnesio, discriminó por dieta exenta de magnesio y dieta habitual. Otro estudio realizado en roedores mostró que los alimentados con una dieta deficiente en magnesio presentaban una composición bacteriana intestinal con alteración en los niveles de *Bifidobacterias*. Los autores de este estudio señalan que la dieta deficiente en magnesio modulaba la concentración de *Bifidobacterias* pero que lo hacía no obstante en función del tiempo, aumentando o

disminuyendo en función de los días que se exponga a los roedores a la dieta. (67)

Sedentarismo:

Está claramente instaurada en el conocimiento científico actual la creencia de que la vida activa y el ejercicio, en contraposición al sedentarismo, son necesarios para mantener una vida saludable.(68) En los últimos años se ha puesto en evidencia que el ejercicio trae consigo beneficios sobre el tracto gastrointestinal, existiendo una relación inversa de este con trastornos como el cáncer, la enfermedad diverticular o la colelitiasis(68). Algunos autores consideran que al menos parte de ese beneficio o perjuicio podría venir derivado de las alteraciones beneficiosas o perjudiciales que se produzcan a nivel de la microbiota intestinal, lo que les ha llevado a estudiar la influencia del mismo o de su ausencia en la composición de la microbiota. Esta teoría podría explicar aspectos como la menor diversidad microbiana en ancianos, pudiendo atribuirse esto a la fragilidad y a la menor capacidad de ejercicio. (75)

La forma en la que el ejercicio podría producir los diferentes cambios a nivel de la microbiota intestinal es aún un misterio, no habiéndose evidenciado el mecanismo por el que esto sucede. No obstante en la literatura se recogen diversas teorías o mecanismos que podrían producir tal relación. (75)Entre los posibles mecanismos encontramos el predominio vaginal que se produce en condiciones de ejercicio, que podría actuar de una manera análoga a como ya hemos hablado en el caso del estrés

psicológico. Otro de los posibles mecanismos sería la acción antiinflamatoria producida con el ejercicio y los cambios que aparecen en las diferentes citoquinas y mediadores como la disminución de citoquinas pro-inflamatorias (ej. IL-6 y TNF- α) y el aumento de las anti-inflamatorias (ej IL-4 y IL-10). Por otro lado el ejercicio y el desarrollo muscular podrían traer consigo la mayor actividad de macromoléculas como la proteína 1 α coactivadora del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PGC- α), un regulador de la biogénesis mitocondrial cuya transcripción podría tener repercusiones en tejidos distantes y que aumenta con la mayor masa muscular. (75)

Diversos estudios realizados en roedores han mostrado una alteración de la microbiota intestinal inducida por el ejercicio, o por la posibilidad de realizarlo en contraposición con roedores a los que se les impone una vida sedentaria.(68,76) Se observó que la vida sedentaria con menor ejercicio se asociaba a una composición bacteriana alterada y con un cambio en la proporción de *Bacteroidetes/Firmicutes*, a favor de los primero, los cuales se habían asociado con fenotipos de obesidad(77). En contra posición, el ejercicio podría conllevar un aumento de especies como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus spp.*, relacionadas con la composición corporal magra.(77) Esta alteración podría tener mayor o menor repercusión en función de la dieta que se administre a los roedores, ya que algunos autores señalan que las alteraciones en la microbiota inducidas por el ejercicio son distintas en ratas con dieta alta en grasas que

con dieta normal(78). Del mismo modo un estudio mostró que el ejercicio inducía una mayor diversidad y riqueza de la microbiota intestinal en roedores más jóvenes.(77)

Un estudio trasversal realizado en deportistas profesionales evaluó el impacto de un actividad física de alto rendimiento en la microbiota en humanos y observo un aumento de diversidad en la composición de la microbiota intestinal.(75) Un artículo realizado en cuarenta mujeres premenopáusicas mostró las mismas alteraciones (mayor presencia de *Firmicutes* relacionado con el ejercicio, así como mayor presencia de *Bacteroidetes* en situaciones de sedentarismo). No obstante en este caso las diferencias que se encontraron no fueron estadísticamente significativas. Los autores señalan que las discrepancias pueden deberse a factores como la intensidad del ejercicio, el hecho de que este se practique de forma voluntaria y el tiempo que se realice, así como el tiempo de vida sedentaria, siendo estos factores los que consideran que deben ser las futuras líneas de investigación en este campo.(78)

RESUMEN Y CONCLUSIONES

El presente trabajo de revisión es una muestra del gran interés y trabajo de investigación que tiene en estos momentos tras de sí la microbiota intestinal.

- Hemos podido observar el papel fundamental que desarrolla la microbiota intestinal en la homeostasis intestinal, así como la gran cantidad de procesos patológicos a los que se asocia su alteración. El conocimiento creciente de estos aspectos, así como la posibilidad presente o futura de actuar sobre ellos como vía terapéutica suscitan un amplio interés e investigación en la literatura médica actual.
- Hemos podido observar como la microbiota juega un papel fundamental en el mantenimiento de la barrera intestinal y como la disbiosis podría relacionarse con el “Leaky gut syndrome” y, de esta manera, tener repercusión a nivel sistémico. De este modo la disbiosis llevaría a un aumento en la permeabilidad de la barrera intestinal, lo que podría precipitar la aparición de una inflamación de bajo grado de manera crónica, así como diversos trastornos metabólicos.
- La mayor incidencia de las enfermedades típicamente occidentales como la obesidad, el síndrome metabólico, trastornos autoinmunes,... han sido tradicionalmente atribuidas al nuevo estilo de vida adoptado por la población occidental. En el presente trabajo hemos abordado cómo los diferentes aspectos que definen al estilo de

vida occidental pueden participar en la alteración de la microbiota intestinal y, de este modo, contribuir al incremento de la incidencia de esas enfermedades con las que se le relaciona. Así, tras la lectura crítica realizada sobre la literatura hemos encontrado pruebas científicas que nos hacen pensar que el estilo de vida occidental afecta a nuestra microbiota intestinal y contribuye en el desarrollo de disbiosis. De este modo la microbiota podría ser un aspecto clave en la fisiopatología de las enfermedades que abundan en nuestro medio y, del mismo, una potencial diana terapéutica sobre la que combatir estas enfermedades.

- Hemos podido observar el papel relevante de la dieta típica occidental en la deriva hacia la disbiosis y cómo influyen en ella aspectos como la composición en forma de macronutrientes o la presencia de aditivos y conservantes.

La microbiota intestinal representa un apasionante campo de estudio en la actualidad sobre la que la investigación arroja nuevas pruebas y teorías de manera fluida. La gran cantidad de procesos a los que se asocia, así como las funciones determinantes que se le atribuyen, hacen que la posible intervención terapéutica sea muy prometedora. Probablemente la investigación en este campo dará luz a gran parte de las controversias que existen en la actualidad sobre la mayor incidencia y los mecanismos de patologías metabólicas y autoinmunes. La terapéutica microbiológica aún debe reunir evidencia y

fortaleza en la práctica clínica pero resulta una herramienta en boga y con un futuro aparentemente prometedor.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Tilg H, Moschen AR. Food, immunity, and the microbiome. *Gastroenterology* [Internet]. 2015;148(6):1107–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.12.036>
2. Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology* [Internet]. 2014;146(6):1449–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.052>
3. Morgan XC, Huttenhower C. Meta-omic analytic techniques for studying the intestinal microbiome. *Gastroenterology* [Internet]. 2014;146(6):1437–1448.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.049>
4. Huttenhower C, Fah Sathirapongsasuti J, Segata N, Gevers D, Earl AM, Fitzgerald MG, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* [Internet]. 2012;486(7402):207–14. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature11234>
<http://search.ebscohost.com.library.vu.edu.au/login.aspx?direct=true&db=edselc&AN=edselc.2-52.0-84862276328&site=eds-live>
5. Lynch S V., Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(24):2369–79. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMr1600266>
6. Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. The microbiome of the urinary tract—a role beyond infection. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2015;12(2):81–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2014.361>
7. Leclercq S, Matamoros S, Cani PD, Neyrinck AM, Jamar F, Starkel P, et al. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2014;111(42):E4485–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed/25288760>
8. Owyang C, Wu GD. The gut microbiome in health and disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2014;146(6):1433–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.032>
9. Chang C, Lin H. Dysbiosis in gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2016;30(1):3–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.001>
10. Montoro M, Belloc B. Nutrición y disbiosis .:1–15.
11. Tidjani Alou M, Lagier J-C, Raoult D. Diet influence on the gut microbiota and dysbiosis related to nutritional disorders. *Hum Microbiome J* [Internet]. 2016;1:3–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humic.2016.09.001>
12. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science* (80-). 2016;352(6285):565–9.
13. Lange K, Buerger M, Stallmach A, Bruns T. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. *Dig Dis*. 2016;34(3):260–8.
14. Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2017;0(0):0. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00018-017-2509-x>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed/28352996>
15. Logan AC. Dysbiotic drift: mental health, environmental grey space, and microbiota. *J Physiol Anthropol* [Internet]. 2015;34(1):23. Available from: http://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=UA&search_mode=GeneralSearch&qid=1&SID=T13179eD6aa3QeNFAs5&page=6&doc=51&cacheurlFromRightClick=no
16. Bonfrate L, Tack J. Microbiota in health and irritable bowel syndrome: current knowledge, perspectives and therapeutic options. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2013;48(9):995–1009. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365521.2013.799220>

17. Vaarala O, Atkinson MA, Neu J. The “perfect storm” for type 1 diabetes: The complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes*. 2008;57(10):2555–62.
18. Camilleri M, Lasch K, Zhou W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2012;303(7):G775-85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed/22837345>
19. Scaldaferri F, Gerardi V, Lopetuso LR, Del Zompo F, Mangiola F, Boškoski I, et al. Gut microbial flora, prebiotics, and probiotics in IBD: Their current usage and utility. *Biomed Res Int*. 2013;2013.
20. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2015;9(October):392. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed/26528128%5Cnhttp://www.Pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4604320>
21. Yu LC-H, Wang J-T, Wei S-C, Ni Y-H. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology. *World J Gastrointest Pathophysiol* [Internet]. 2012;3(1):27–43. Available from: <http://www.Pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3284523&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
22. Quercia S, Candela M, Giuliani C, Turroni S, Luiselli D, Rampelli S, et al. From lifetime to evolution: Timescales of human gut microbiota adaptation. *Front Microbiol*. 2014;5(NOV):1–9.
23. Rapozo DCM, Bernardazzi C, de Souza HSP. Diet and microbiota in inflammatory bowel disease: The gut in disharmony. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017;23(12):2124. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i12/2124.htm>
24. Holscher HD. Dietary Fiber and Prebiotics and the Gastrointestinal Microbiota. *Gut Microbes* [Internet]. 2017;8(2):00–00. Available from:
25. Sheflin AM, Melby CL, Carbonero F, Weir TL. Linking Dietary Patterns with Gut Microbial Composition and Function. *Gut Microbes*. 2017;4(8):113–29.
26. Martinez KB, Leone V, Chang EB. Western diets, gut dysbiosis, and metabolic diseases: Are they linked? *Gut Microbes* [Internet]. 2017;976(January):1–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed/28059614%0Ahttps://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19490976.2016.1270811>
27. Moreno-Indias I, Cardona F, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol*. 2014;5(APR):1–10.
28. Xu Z, Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *Br J Nutr* [Internet]. 2014;113 Suppl(2015):1–5. Available from: <http://www.Pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4405705&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
29. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559–63.
30. Donovan SM. Introduction to the special focus issue on the impact of diet on gut microbiota composition and function and future opportunities for nutritional modulation of the gut microbiome to improve human health. *Gut Microbes* [Internet]. 2017;8(2):1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed/28282253%0Ahttps://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19490976.2017.1299309>
31. S, Erin C Davis B, Wang M, Donovan SM. The role of Early life nutrition in the establishment of gastrointestinal microbial composition and function. *Gut Microbes* [Internet]. 2017;8(2):75–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2016.1278104>
32. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y, Sue A, et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science* (80-). 2012;334(6052):105–8.

33. Bergström A, Skov TH, Bahl MI, Roager HM, Christensen LB, Ejlerskov KT, et al. Establishment of intestinal microbiota during early life: A longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(9):2889–900.
34. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy. *Pediatrics* [Internet]. 2006;118(2):511–21. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2005-2824>
35. Velly H, Britton RA, Preidis GA, H. V, R.A. B. Mechanisms of cross-talk between the diet, the intestinal microbiome, and the undernourished host. *Gut Microbes* [Internet]. 2017;8(2):98–112. Available from: <http://www.tandfonline.com/toc/kgmi20/current%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emedx&NEWS=N&AN=615295361%0Ahttps://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19490976.2016.1267888>
36. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2010;107(33):14691–6. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1005963107>
37. Roca-Saavedra P, Mendez-Vilabrille V, Miranda JM, Nebot C, Cardelle-Cobas A, Franco CM, et al. Food additives, contaminants and other minor components: effects on human gut microbiota—a review. *J Physiol Biochem* [Internet]. 2017; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13105-017-0564-2>
38. Suez J, Korem T, Zilberman-Schapira G, Segal E, Elinav E. Non-caloric artificial sweeteners and the microbiome: Findings and challenges. *Gut Microbes*. 2015;6(2):149–55.
39. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* [Internet]. 2014; Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature13793>
40. Knowles SR, Nelson EA, Palombo EA. Investigating the role of perceived stress on bacterial flora activity and salivary cortisol secretion: A possible mechanism underlying susceptibility to illness. *Biol Psychol*. 2008;77(2):132–7.
41. Sundin J, Rangel I, Fuentes S, Heikamp-De Jong I, Hultgren-Hörnquist E, De Vos WM, et al. Altered faecal and mucosal microbial composition in post-infectious irritable bowel syndrome patients correlates with mucosal lymphocyte phenotypes and psychological distress. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(4):342–51.
42. Zijlmans MAC, Korpela K, Riksen-Walraven JM, de Vos WM, de Weerth C. Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2015;53:233–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.01.006>
43. Lyte M. The effect of stress on microbial growth. *Anim Heal Res Rev* [Internet]. 2014 Dec 31 [cited 2017 Apr 20];15(2):172–4. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S146625231400019X
44. Lyte M. Microbial endocrinology: Host-microbiota neuroendocrine interactions influencing brain and behavior. *Gut Microbes* [Internet]. 2014 May [cited 2017 Apr 20];5(3):381–9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/gmic.28682>
45. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. Miller V, editor. *PLoS Pathog* [Internet]. 2013 Nov 14 [cited 2017 Apr 20];9(11):e1003726. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.ppat.1003726>
46. Sandrini S, Aldriwesh M, Alruways M, Freestone P. Microbial endocrinology: host-bacteria communication within the gut microbiome. *J Endocrinol* [Internet]. 2015;225(2):R21–34. Available from: <http://joe.endocrinology-journals.org/cgi/doi/10.1530/JOE-14-0615>

47. Galley JD, Bailey MT. Impact of stressor exposure on the interplay between commensal microbiota and host inflammation. *Gut Microbes*. 2014;5(3):390–6.
48. Lyte M, Cryan JF. *Microbial Endocrinology: The Microbiota- Gut-Brain Axis in Health and Disease*. 2014. 432 p.
49. Modi SR, Collins JJ, Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4212–8.
50. Jin Y, Wu S, Zeng Z, Fu Z. Effects of environmental pollutants on gut microbiota. *Environ Pollut [Internet]*. 2017;222:1–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0269749116322321>
51. Biedermann L, Zeitz J, Mwinyi J, Sutter-Minder E, Rehman A, Ott SJ, et al. Smoking Cessation Induces Profound Changes in the Composition of the Intestinal Microbiota in Humans. *PLoS One*. 2013;8(3).
52. Biedermann L, Rogler G. Environmental factors and their impact on the intestinal microbiota: A role for human disease? *Dig Dis*. 2013;30(SUPPL. 3):20–7.
53. Biedermann L, Brülisauer K, Zeitz J, Frei P, Scharl M, Vavricka SR, et al. Smoking Cessation Alters Intestinal Microbiota. *Inflamm Bowel Dis [Internet]*. 2014;20(9):1496–501. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00054725-201409000-00002>
54. Wu J, Peters BA, Dominianni C, Zhang Y, Pei Z, Yang L, et al. Cigarette smoking and the oral microbiome in a large study of American adults. *Isme J [Internet]*. 2016;1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ismej.2016.37> [Cnhttp://10.1038/ismej.2016.37](http://10.1038/ismej.2016.37)
55. Benjamin JL, Hedin CRH, Koutsoumpas A, Ng SC, McCarthy NE, Prescott NJ, et al. Smokers with active Crohn’s disease have a clinically relevant dysbiosis of the gastrointestinal microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(6):1092–100.
56. MCC C, NL L, CM F, JL G, D A, C G, et al. Comparing the effects of acute alcohol consumption in germ-free and conventional mice: the role of the gut microbiota. *BMC Microbiol [Internet]*. 2014;14(1):240. Available from: <http://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-014-0240-4> <http://www.Pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4177591&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
57. Engen PA, Green SJ, Voigt RM, Forsyth CB, Keshavarzian A. The Gastrointestinal Microbiome: Alcohol Effects on the Composition of Intestinal Microbiota. *Alcohol Res [Internet]*. 2015;37(2):223–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26695747> <http://www.Pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4590619>
58. Mutlu E a, Gillevet PM, Rangwala H, Sikaroodi M, Naqvi A, Engen P a, et al. Colonic microbiome is altered in alcoholism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol [Internet]*. 2012;302(9):G966–78. Available from: <http://www.Pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3362077&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
59. Queipo-Ortuño MI. Influence of red wine polyphenols on the gut microbiota ecology. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(2):1323–34.
60. Jahani R, Fielding KA, Chen J, Villa CR, Castelli LM, Ward WE, et al. Low vitamin D status throughout life results in an inflammatory prone status but does not alter bone mineral or strength in healthy 3-month-old CD-1 male mice. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58(7):1491–501.
61. Assa A, Vong L, Pinnell LJ, Avitzur N, Johnson-Henry KC, Sherman PM. Vitamin D deficiency promotes epithelial barrier dysfunction and intestinal inflammation. *J Infect Dis*. 2014;210(8):1296–305.
62. Clark A, Mach N. Role of Vitamin D in the Hygiene Hypothesis: The Interplay between Vitamin D, Vitamin D Receptors, Gut Microbiota, and Immune Response. *Front Immunol [Internet]*. 2016;7(December):1–12. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2016.00627/full>
63. Jin D, Wu S, Zhang YG, Lu R, Xia Y, Dong H, et al. Lack of Vitamin D Receptor Causes Dysbiosis and Changes the Functions of the Murine Intestinal Microbiome. *Clin Ther [Internet]*. 2015;37(5):996–1009.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.0>

- 4.004 <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.031>
64. Chen J, Waddell A, Lin Y-D, Cantorna MT. Dysbiosis caused by vitamin D receptor deficiency confers colonization resistance to *Citrobacter rodentium* through modulation of innate lymphoid cells. *Mucosal Immunol* [Internet]. 2015 May 15 [cited 2017 Apr 21];8(3):618–26. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/mi.2014.94>
 65. Ooi JH, Li Y, Rogers CJ, Cantorna MT. Vitamin D Regulates the Gut Microbiome and Protects Mice from Dextran Sodium Sulfate – Induced Colitis 1 – 3. *J Nutr*. 2013;143:1679–86.
 66. Winther G, Pyndt Jørgensen BM, Elfving B, Nielsen DS, Kihl P, Lund S, et al. Dietary magnesium deficiency alters gut microbiota and leads to depressive-like behaviour. *Acta Neuropsychiatr*. 2015;1–9.
 67. Pachikian BD, Neyrinck AM, Deldicque L, Backer FC De, Catry E, Dewulf EM, et al. Changes in Intestinal Bifidobacteria Levels Are Associated with the Inflammatory Response in Magnesium-Deficient Mice 1 – 3. Online. 2010;(C):509–14.
 68. MATSUMOTO M, INOUE R, TSUKAHARA T, USHIDA K, CHIJI H, MATSUBARA N, et al. Voluntary Running Exercise Alters Microbiota Composition and Increases n-Butyrate Concentration in the Rat Cecum. *Biosci Biotechnol Biochem* [Internet]. 2008;72(2):572–6. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1271/bbb.70474>
 69. Montoro M, Bernal V. Nutrición y enfermedades digestivas : una perspectiva global. :1–16.
 70. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol*. 2014;5(SEP):1–9.
 71. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JFWM, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* [Internet]. 2012;143(4):913–916.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.031>
 72. Joly Condet C, Bach V, Mayeur C, Gay-Quéheillard J, Khorsi-Cauet H. Chlorpyrifos Exposure during Perinatal Period Affects Intestinal Microbiota Associated with Delay of Maturation of Digestive Tract in Rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2015;61(1):30–40. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84937729023&partnerID=40&md5=bec706a28223959328322b6f614dc9b8>
 73. Joly C, Gay-Quéheillard J, Léké A, Chardon K, Delanaud S, Bach V, et al. Impact of chronic exposure to low doses of chlorpyrifos on the intestinal microbiota in the Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem (SHIME®) and in the rat. *Environ Sci Pollut Res*. 2013;20(5):2726–34.
 74. Wang H, Zhao JX, Hu N, Ren J, Du M, Zhu MJ. Side-stream smoking reduces intestinal inflammation and increases expression of tight junction proteins. *World J Gastroenterol*. 2012;18(18):2180–7.
 75. O’Sullivan O, Cronin O, Clarke SF, Murphy EF, Molloy MG, Shanahan F, et al. Exercise and the microbiota. *Gut Microbes*. 2015;6(2):131–6.
 76. Liu TW, Park YM, Holscher HD, Padilla J, Scroggins RJ, Welly R, et al. Physical activity differentially affects the cecal microbiota of ovariectomized female rats selectively bred for high and low aerobic capacity. *PLoS One*. 2015;10(8):1–17.
 77. Mika A, Van Treuren W, Gonzalez A, Herrera JJ, Knight R, Fleshner M. Exercise Is More Effective at Altering Gut Microbial Composition and Producing Stable Changes in Lean Mass in Juvenile versus Adult Male F344 Rats. *PLoS One*. 2015;10(5):1–20.
 78. Bressa C, Bailén-Andrino M, Pérez-Santiago J, González-Soltero R, Pérez M, Montalvo-Lominchar MG, et al. Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(2):e0171352. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0171352>

1

ANEXOS:

Anexo 1:

Características de la microbiota intestinal asociadas con los trastornos nutricionales.

Trastorno nutricional	Alteración microbiota	Alteración metabólica
OBESIDAD	<ul style="list-style-type: none"> — Disminución global de la diversidad — Aumento de la proporción <i>Firmicutes</i> : <i>Bacteroidetes</i> — Aumento de <i>Methanobrevibacter smithii</i> — Aumento de <i>Lactobacillus</i> — Disminución de <i>bifidobacterias</i> — Disminución de <i>Escherichia coli</i> 	<ul style="list-style-type: none"> — Aumento de los genes implicados en el metabolismo de los hidratos de carbono — Aumento de genes implicados en el sistema de fosfotransferasa y el transporte de membrana — Disminución de genes implicados en la transcripción y de nucleótidos metabolismo — Disminución de genes implicados en el metabolismo de la vitamina y cofactores
desnutrición aguda severa	<ul style="list-style-type: none"> — Menor diversidad global — Aumento de las especies aeróbicas (<i>Proteobacteria</i> y especies patógenas) — Disminución de especies anaerobias (<i>Bacteroidetes</i>) — Ausencia de <i>Methanobrevibacter smithii</i> 	<ul style="list-style-type: none"> — Aumento de los factores de virulencia homólogos — Aumento de genes implicados en la motilidad y la quimiotaxis, la respiración, el transporte de membrana y la virulencia — Disminución de los genes implicados en la absorción de nutrientes y el metabolismo — La inhibición de enzimas implicados en el ciclo del ácido tricarbóxico
Anorexia nerviosa	<ul style="list-style-type: none"> — Menor diversidad global — Aumento de <i>Methanobrevibacter smithii</i> — Disminución de <i>Lactobacillus</i>, <i>Streptococcus</i> — Disminución de los <i>cocoides Clostridium</i> y <i>Bacteroides fragilis</i> grupos 	<ul style="list-style-type: none"> — La disminución de las concentraciones de acetato de SCFA y propionato

Tabla tomada y modificada de: Tidjani Alou M, Lagier J-C, Raoult D. Diet influence on the gut microbiota and dysbiosis related to nutritional disorders. Hum Microbiome J [Internet]. 2016;1:3–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humic.2016.09.001>

Anexo 2:

Efectos de los diferentes aditivos alimentarios en la microbiota intestinal (GM)

Aditivo	La principal conclusión
Splenda	— <i>Anaerobios totales, Bifidobacterium, Lactobacillus, Bacteroides, clostridios, y bacterias aeróbicas totales se redujeron de manera significativa.</i>
Carboximetilcelulosa y polisorbato-80	— <i>Reducción de la diversidad microbiana, Bacteroidales, phyla Verrucomicrobia (particularmente Akkermansia muciniphila) y enriquecido asociado a la mucosa promotora de inflamación Proteobacteria</i>
El aspartamo	— <i>Aumento de bacterias totales asociados con la adición aspartamo, y las reducciones en Lactobacillus y Bacteroides</i>
Sacarina	— <i>La sacarina + neoesperidin dihidrochalcona aumentó dramáticamente la abundancia de la población cecal de Lactobacillus</i>
El aspartamo	— <i>Aspartame aumentó bacterias, Enterobacteriaceae y el total de Clostridium leptum en las heces, y atenuó el aumento de la relación Firmicutes / Bacteroidetes</i>
La sucralosa	— <i>La sucralosa tuvo poco efecto en E. faecalis y C. sordellii, mientras que no hubo una inhibición dependiente de la concentración del crecimiento de Bacteroides, B. fragilis y B. uniformis</i>
Sacarina	— <i>Sacarina indujo un aumento de los Bacteroidetes y la reducción en Firmicutes</i>
El timol, nerolidol, eugenol, isoeugenol metilo y geraniol	— <i>El timol y geraniol suprimida patógenos, tales como C. difficile.</i>

Tabla tomada y modificada de: Roca-Saavedra P, Mendez-Vilabril V, Miranda JM, Nebot C, Cardelle-Cobas A, Franco CM, et al. Food additives, contaminants and other minor components: effects on human gut microbiota—a review. J Physiol Biochem [Internet]. 2017; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13105-017-0564-2>

Anexo 3:

Efectos de los diferentes micronutrientes en la microbiota intestinal (GM)

micronutrientes	La principal conclusión
Hierro	— Fecales <i>Lactobacillus</i> fueron significativamente inferiores en las mujeres anémicas
Los ácidos linoleicos conjugados (CLA)	— Acción prebiótica en <i>Bacteroidetes / Prevotella</i> y <i>Akkermansia muciniphila</i> . Sin embargo, no fue capaz de anular los efectos negativos de una dieta alta en grasa en <i>Bifidobacterium</i> spp.
Las proantocianidinas	— El dramático aumento en las heces <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Clostridiales</i> , <i>Lactobacillus</i> y <i>Ruminococcaceae</i>
Los polifenoles	— La quercetina atenuó la <i>Firmicutes / Bacteroidetes</i> relación e inhibió el crecimiento de <i>Erysipelotrichaceae</i> , <i>Bacillus</i> y <i>cylindroides Eubacterium</i> . <i>Trans</i> -resveratrol suplementación solo o en combinación con quercetina apenas se modificó el GM
Pterostilbene	— Pterostilbene disminución de los niveles Firmicutes y aumentó Verrucomicrobia, <i>A. muciniphila</i> y <i>Odoribacter</i> spp.
Malvidina-3-glucosa y otras antocianinas	— Todas las antocianinas probados mejoraron de forma significativa el crecimiento de <i>Bifidobacterium</i> spp. y <i>Lactobacillus-Enterococcus</i> spp.
Los flavonoides (quercetina, catequina, puerarin)	— Catequina y puerarina presentan diferentes actividades en la regulación de la GM, pero todos aumentaron la diversidad de la microbiota intestinal
L-carnitina	— la suplementación de L-carnitina se asoció a una composición cecal microbiana significativamente alterada, con una notable mejora de la síntesis de óxido de trimetilamina / trimetilamina, y con el aumento de la aterosclerosis
elagitaninos	— Elagitaninos de granada estimuladas <i>A. muciniphila</i> , <i>Butyrivibrio</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Lactobacillus</i> y <i>Prevotella</i> y inhibieron <i>Collinsella</i>
Los flavonoles	— Flavonoles del cacao aumentaron la abundancia relativa de <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i> a expensas de bacterias potencialmente patógenas, en particular el <i>histolyticum</i> C. grupo
esfingomielina	— Disminución de las bacterias Gram-negativas, tales como <i>Bacteroidetes</i> o <i>Tenericutes</i> phyla y el aumento de las bacterias Gram-positivas, tales como <i>Firmicutes</i> y <i>Actinobacteria</i> phyla
El resveratrol	— Resveratrol aumentó dysbiosis GM inducida por una dieta alta en grasas, con un aumento en la FBR, <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i> crecimiento y una disminución significativa en <i>Enterococcus faecalis</i>
Zinc	— El grupo zinc-deficientes presentó una diversidad microbiana cecal significativamente menor. Reducciones pronunciadas de <i>Enterobacteriaceae</i> .
flavonoles del cacao	— Aumentó significativamente el <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i> poblaciones, pero disminuyó significativamente la <i>Clostridia</i> cuenta en muestras fecales

Tabla tomada y modificada de: Roca-Saavedra P, Mendez-Vilabril V, Miranda JM, Nebot C, Cardelle-Cobas A, Franco CM, et al. Food additives, contaminants and other minor components: effects on human gut microbiota—a review. *J Physiol Biochem* [Internet]. 2017; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13105-017-0564-2>