

microbioma 1

microbiota, genes y ambiente

Microbioma humano y su vinculación con la salud - Dra. Maria Lorena Keller

¿Puede el microbioma intestinal ser responsable del peso corporal y de la salud metabólica? - Dr. Iván Francisco Pérez Herrera.

Relevancia de la dieta como principal modulador de la microbiota intestinal y el impacto de los diferentes patrones de alimentación.- Lic. Guadalupe Benavídez



*25 años dedicados a divulgar el conocimiento
médico con ética y excelencia académica.*
1999-2024

microbioma

microbiota, genes y ambiente

Sumario

Artículos y revisiones

04 Editorial

MSc. Bq. Lorena Keller

05 Microbioma humano y su vinculación con la salud

Bq. MSc. Lorena Keller

13 Relevancia de la dieta como principal modulador de la microbiota intestinal y el impacto de los diferentes patrones de alimentación

Lic. Guadalupe Benavídez

20 ¿Puede el microbioma intestinal ser responsable del peso corporal y de la salud metabólica?

Dr. Iván Francisco Pérez Herrera

DIRECCIÓN GENERAL

Bq. MSc. Lorena Keller

DIRECTOR ASOCIADO

Dr. Pablo Terrens

DIRECCIÓN DE COMITE

MSc. Dr. Iván Pérez Herrera

COMITE EDITORIAL

Lic. Guadalupe Benavídez

PhD. Laura Sierra Zapata

MSc. Lic. Ivana Lavanda

PhD. Md. Jorge Iván Marín Uribe

Lic. Paula Mendive

COMITE CIENTIFICO

Dr. Luis Miguel Becerra, Colombia

Dr. Juan Gabriel Vargas Asensio, Costa Rica

Dr. Vicente Navarro-López, España

Dr. Martín Vázquez, Argentina

MSc. Iván Francisco Pérez Herrera, Colombia

Lic. Guadalupe Benavídez, Argentina

Dr. Jorge Ramírez Antolin, España

SCIENS EDITORIAL

Jfci 3569 - Piso 2 - Dto. C - CABA (C1429DEB), Argentina. www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista Microbioma representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto.

Editorial

Nuestra comprensión del vínculo entre el microbioma humano y ciertas enfermedades crónicas está expandiéndose rápidamente. Los avances en el estudio del genoma de estas complejas comunidades microbianas, constituidas por billones de microorganismos que han coevolucionado con la especie humana, junto con el análisis de transcriptomas, proteomas y metabolomas, han mejorado enormemente nuestra capacidad para entender la estructura y función del microbioma en estados de salud y enfermedad. En los últimos años se ha avanzado muchísimo en el conocimiento del microbioma, sus funciones y los factores que lo modulan, tanto en la primera infancia como en la vida adulta. Asimismo, el uso de probióticos y prebióticos como estrategia terapéutica ha mostrado resultados favorables en el tratamiento y prevención de muchas enfermedades. Sin embargo, aún persisten muchos desafíos.

Esta publicación surge a partir de la idea de un grupo de hombres y mujeres profesionales estudiosos y apasionados por el microbioma y sus implicancias en la salud humana, que notamos la necesidad de difundir su conocimiento mediante la publicación de revisiones en español, de la más alta calidad científica, con los últimos avances en la investigación del microbioma en distintas áreas de la medicina, la bioquímica, la microbiología y la nutrición.

El estudio del microbioma está emergiendo como una parte integral del enfoque de la medicina de precisión, ya que no sólo contribuye a la variabilidad interindividual en todos los aspectos de una enfermedad, sino que también representa un factor potencialmente modulable que puede ser objeto de estrategias terapéuticas. Específicamente, el microbioma intestinal desempeña un papel importante en la respuesta de un individuo a las intervenciones terapéuticas, que van desde cambios en la dieta y el estilo de vida hasta el uso de probióticos, suplementos y medicamentos. De manera que, además de la genética, actualmente es imprescindible considerar el papel del microbioma intestinal en la selección de la terapia adecuada.

Es nuestro más profundo anhelo que esta revista "Microbioma" que lanzamos hoy, sea de interés para la comunidad médica, y que aporte conocimiento y herramientas útiles para el abordaje multidisciplinario de muchas enfermedades crónicas de la vida moderna. El futuro de la medicina estará fuertemente relacionado con la calidad de nuestro microbioma. Enfrentar la disbiosis microbiana será un gran desafío.

Bq. MSc. María Lorena Keller
Directora

Bq. MSc. María Lorena Keller

Bioquímica M.P. 4.579 y M.N. 8.500, egresada de la Universidad Nacional de La Plata, Argentina.

Especializada en Microbiología Clínica (Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñoz, Buenos Aires, Argentina).

Magíster en Microbiota, Probióticos y Prebióticos por la Universidad Europea de Madrid, España.

Miembro de la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMiPyP).

Miembro de la Asociación Argentina de Microbiología (AAM). Miembro de la Asociación Bioquímica Argentina (ABA).

Secretaria del Grupo Iberoamericano de Estudio del Microbioma y la Nutrición (GIEMyN).

Responsable del Área Microbioma Humano de Fares Taie Biotecnología, Mar del Plata, Argentina.

Representante científica en Argentina de PronaceraTherapeutics, Sevilla, España.

Microbioma humano y su vinculación con la salud

Resumen

El microbioma humano, una compleja comunidad de microorganismos que colonizan la piel y mucosas del cuerpo, está implicado en funciones metabólicas y nutricionales, en la protección contra patógenos, en el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal y en la modulación de la respuesta inmune, tanto a través de interacciones directas con estructuras celulares del hospedador y con otros microorganismos, como mediante la producción de metabolitos que ejercen efectos locales y sistémicos. El objetivo de esta revisión es realizar una actualización de los conceptos relevantes sobre la composición y funciones de la microbiota intestinal, analizar los factores que modulan su establecimiento en la vida temprana y cuáles influyen en su conformación en la vida adulta, y conocer la relación entre disbiosis y enfermedad. Asimismo, se describen las principales técnicas utilizadas para el estudio del microbioma, y finalmente algunos conceptos sobre probióticos y su uso preventivo o terapéutico en enfermedades caracterizadas por alteraciones de la microbiota intestinal.

Palabras Claves

Microbioma - Microbiota intestinal - Eje microbiota-intestino-cerebro - Disbiosis - Probióticos

Keller M L. "Microbioma humano y su vinculación con la salud". Microbioma1 2024

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista Microbioma en sciens.com.ar

Introducción

La microbiota es el conjunto de microorganismos que coloniza nuestro cuerpo, principalmente bacterias, pero también virus, hongos (sobre todo levaduras), protozoos y arqueas. Se define como microbioma a todo el hábitat en que éstos se encuentran, incluyendo los microorganismos, sus genomas y las condiciones ambientales circundantes (metabolitos, elementos genéticos móviles, estructuras microbianas, moléculas de señalización, etc).^{1,2}

La microbiota intestinal, especialmente la localizada en el colon, llega a alcanzar densidades de 10^{11} - 10^{12} células/ml.^{3,4} Está compuesta principalmente por dos filos bacterianos, Firmicutes y Bacteroidetes (que constituyen el 90% de la microbiota intestinal) y, en menor medida, Actinobacteria, Proteobacteria y Verrucomicrobia.⁴ El filo Firmicutes incluye un gran número de géneros, siendo algunos de los más importantes *Lactobacillus*, *Clostridium* y *Ruminococcus*. El filo Bacteroidetes incluye bacterias pertenecientes a los géneros *Bacteroides* y *Prevotella*. El género principal del filo Actinobacteria es *Bifidobacterium*. Las proteobacterias están representadas fundamentalmente por miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, mientras que el filo Verrucomicrobia contiene un único integrante llamado *Akkermansia muciniphila*. Recientemente se ha realizado una revisión taxonómica, que ha modificado los nombres del filo Firmicutes por Bacillota, Bacteroidetes por Bacteroidota, Actinobacteria por Actinomycetota y Proteobacteria por Pseudomonadota, además de cambiar la nomenclatura de algunos géneros y especies.⁵

Las bacterias de la microbiota intestinal ejercen numerosas funciones, tales como la metabolización de alimentos que el organismo no puede procesar, como fibra dietética y carbohidratos complejos, la protección contra patógenos, la síntesis de metabolitos esenciales, como algunas vitaminas y neurotransmisores, el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal y la modulación de la respuesta inmune, incluyendo la tolerancia oral a los alimentos.^{6,7}

La microbiota intestinal se establece, diversifica y madura desde el nacimiento hasta los 2-3 primeros años de vida.^{7,8} En su formación intervienen componentes genéticos, epigenéticos y ambientales. El establecimiento de la microbiota intestinal comienza por la exposición a microorganismos a través del canal de parto, y por el contacto con la piel materna y la microbiota del entorno.⁹ Los primeros colonizadores consisten en una mezcla de microorganismos cutáneos y entéricos, dominados por *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* y *Staphylococcus* coagulasa negativa. medida que éstos consumen el oxígeno del medio intestinal, son reemplazados por anaerobios obligados tales como *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium* y *Eubacterium* entre otros. Existen evidencias de que la microbiota intestinal evoluciona en forma simultánea con el sistema inmunitario y con la programación metabólica y neurológica del bebé.⁸ En esta coevolución, las

bacterias comensales juegan un papel fundamental en el desarrollo de la inmunidad innata y adaptativa, contribuyen a la integridad y función de la barrera intestinal, inhiben la colonización por patógenos e intervienen en las respuestas linfocitarias de tipo B y T regulatoria.⁶

Factores que modulan la conformación de la microbiota intestinal en la vida temprana

Se han descrito varios factores que modulan el establecimiento de la microbiota intestinal en la vida temprana, y que son determinantes para la salud de un individuo durante toda su vida. Entre estos destacan dos factores clave que son el tipo de parto -vaginal o por cesárea-, y el tipo de lactancia -materna o artificial-.

El tipo de parto puede producir profundas diferencias en los patrones de colonización intestinal de los bebés. El parto vaginal le permite entrar en contacto con la microbiota vaginal y fecal, lo cual resulta en una colonización neonatal dominada por *Lactobacillus* y *Prevotella*.⁷ El parto por cesárea se ha asociado con menor abundancia y diversidad de los filos Actinobacteria y Bacteroidetes, y mayor abundancia y diversidad del filo Firmicutes, en los primeros 3 meses de vida.⁵ A nivel de género, *Bifidobacterium* y *Bacteroides* son más frecuentes en niños nacidos por parto vaginal, a diferencia de los nacidos por cesárea, que presentan mayor colonización por *Clostridium* y *Lactobacillus* hasta los 3 meses de vida. Otros trabajos evidencian menor abundancia de *Escherichia coli*, *Bifidobacterium* y *Bacteroides* en niños nacidos por cesárea, posiblemente por efecto del uso de antibióticos en esta práctica quirúrgica. Estos bebés presentan típicamente una microbiota enriquecida en *Staphylococcus* y *Streptococcus*, comparable con la microbiota de la piel materna,⁷ junto con mayor abundancia de patógenos oportunistas como *Enterococcus*, *Enterobacter* y *Klebsiella*.¹⁰

Con respecto a la lactancia, hay numerosas evidencias que muestran que la leche materna contribuye al desarrollo de un microbioma saludable, ya que aporta no sólo micronutrientes y compuestos prebióticos que estimulan la colonización por bacterias comensales, sino también factores inmunológicos activos, oligosacáridos y bacterias, los cuales modulan las respuestas inmunes. Hace algunos años se pensaba que la leche materna era estéril. Sin embargo, Jiménez et al demostraron por primera vez, en un experimento en ratones con *Enterococcus* marcados genéticamente, que las bacterias pueden transferirse a los hijos a través de la leche materna¹¹, resultados que fueron confirmados en ensayos posteriores en humanos.¹²

Ventana de oportunidad para la modulación de la microbiota >

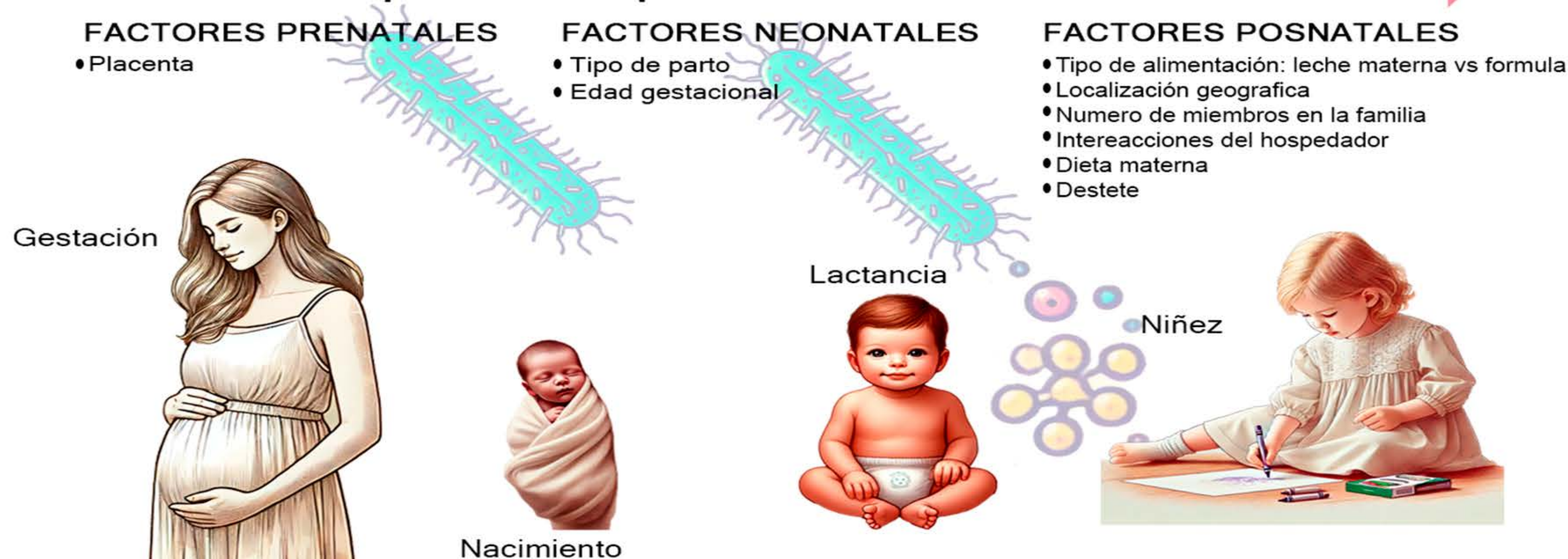


Figura 1. Modulación de la microbiota en la vida temprana

La microbiota intestinal de lactantes alimentados con leche materna es menos diversa, pero contiene altos niveles de especies del género *Bifidobacterium*, como *B. breve*, *B. bifidum* y *B. longum*, capaces de metabolizar los oligosacáridos de la leche humana (HMO), así como también menor presencia de patógenos potenciales que los niños alimentados con fórmula.⁷ Los HMO son polisacáridos complejos, que alcanzan el colon sin ser digeridos, y estimulan el crecimiento de ciertas bacterias comensales, como las bifidobacterias, actuando de esta manera como prebióticos. Han sido identificadas más de 200 estructuras de HMO diferentes, que dan cuenta de un tercio de los componentes sólidos de la leche materna, siguiendo en abundancia a la lactosa y los lípidos, y hallándose en mayor concentración (20 g/l) en el calostro humano.⁹ La suplementación de fórmulas infantiles con galacto-oligosacáridos (GOS) y fructo-oligosacáridos (FOS) en una proporción 9:1, parece simular en cierto grado el efecto de los HMO sobre la microbiota intestinal, estimulando el desarrollo de bifidobacterias. La cesación de la lactancia materna, más que la introducción de alimentos sólidos, es el principal factor que produce un cambio de la microbiota de los lactantes.⁸

Es por estas razones que los niños nacidos por parto vaginal y alimentados con leche materna en forma exclusiva presentan el microbioma más saludable y beneficioso, con altas concentraciones de *Bifidobacterium* y baja abundancia de *Clostridioides difficile* y *E. coli*.¹⁰

La **edad gestacional** es otro factor que afecta el establecimiento de la microbiota, ya que los bebés nacidos pretérmino (con menos de 37 semanas de gestación) tienen un sistema inmunitario inmaduro y frecuentemente afrontan largas estancias hospitalarias y alimentación artificial o parenteral, factores que interfieren con el establecimiento de una microbiota saludable.⁷

Otros factores relevantes que modulan la microbiota intestinal en la infancia temprana son: el uso de antibióticos prenatales o durante los primeros meses de la vida del bebé, la vida en ambientes rurales, el tamaño de la familia, el número de hermanos y la presencia de mascotas.⁷ Las alteraciones

de la microbiota a causa del uso de antibióticos en niños han sido documentadas en varios estudios, observándose incluso hasta 2 años después de su utilización, con disminución de bifidobacterias y aumento de enterobacterias, sumado a una disminución en la diversidad.⁸ También se ha reportado que los niños cuyas madres reciben profilaxis intraparto por colonización vaginal por *Streptococcus* grupo B, ruptura prematura de membranas o bien por cesárea, exhiben alteraciones en la diversidad y riqueza de su microbiota intestinal.¹³

Varios estudios han reportado una aparente estabilización de la microbiota intestinal hacia una configuración de adulto dentro de los 3 primeros años de vida. Uno de los mayores estudios realizados incluyó 903 niños de 4 países (Alemania, Finlandia, Suecia y EEUU) seguidos durante 3 años, en el cual se observó que después de los 31 meses los filos dominantes y la diversidad permanecían estables, con predominio del filo Firmicutes.⁸ En forma similar, Odamaki *et al* en 2016 estudiando 367 individuos japoneses sanos entre 0 y 104 años, reportaron que la microbiota intestinal cambia con la edad. Firmicutes fue el filo predominante en la población adulta, mientras Actinobacteria fue el más abundante en menores de 1 año. La abundancia relativa de actinobacterias en niños fue disminuyendo después del destete, y la composición de la microbiota intestinal fue acercándose a la de adulto cerca de los 3 años de edad.⁹

Dado que el establecimiento y la maduración del microbioma intestinal ocurre en los llamados “1.000 días”, que van desde la concepción hasta los primeros 2 años de vida del niño, éste período se considera una ventana crítica de oportunidad para realizar intervenciones que contribuyan a la conformación de una microbiota saludable.⁸

Funciones de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal está implicada en funciones metabólicas y nutricionales, la protección contra patógenos, el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal y la modulación de la respuesta inmune.¹⁴

Una de las **funciones metabólicas** más importantes de la microbiota intestinal es la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) -butirato, propionato y acetato- que son el producto final de la fermentación de carbohidratos complejos no digeribles, tales como almidón resistente, oligosacáridos y componentes de la pared celular de plantas. Los principales productores de AGCC son *Ruminococcus spp*, *Coprococcus spp*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* y *Roseburia spp*. Estos metabolitos se absorben en la mucosa intestinal y cumplen funciones locales y sistémicas, modulando la respuesta inmune, estimulando la producción de ciertas hormonas e interviniendo en el metabolismo de la glucosa y los lípidos. El **butirato** o ácido butírico es el principal combustible de los colonocitos, incrementa la expresión de proteínas de oclusión de las uniones estrechas de la barrera intestinal (*Tight Junctions*), ejerce efectos antiinflamatorios al inhibir ciertas citoquinas proinflamatorias, e inclusive puede inducir apoptosis de células malignas en cáncer de colon. La mayor parte del **propionato** es metabolizado en el hígado, donde actúa reduciendo los niveles séricos de colesterol y glucosa. El **acetato** alcanza la circulación periférica, ejerciendo efectos en órganos como cerebro, músculo, tejido adiposo, donde induce la producción de leptina que estimula el apetito, y en hígado, donde promueve la lipogénesis.^{14,15}

La microbiota también interviene en el metabolismo de la colina (nutriente esencial presente en carnes, huevos, pollo, pescado, etc), conduciendo a la acumulación de trimetilamina (TMA), la cual es convertida en el hígado a N-óxido de trimetilamina (TMAO). Los niveles circulantes de TMAO se han asociado a incremento de riesgo cardiovascular y diabetes tipo 2. Los ácidos biliares (AB) secundarios son generados por la microbiota del intestino delgado y del colon, a partir de los AB primarios provenientes del metabolismo del colesterol. A través de la unión con distintos receptores, los AB secundarios sirven como moléculas señalizadoras. Por ejemplo, el ácido tauro- β -muricólico interviene en el desarrollo de obesidad, esteatosis y alteración de la tolerancia a la glucosa.^{14,16}

Desde el punto de vista nutricional, la microbiota sintetiza **vitaminas esenciales**, como la vitamina K y varios componentes de la vitamina B, incluida la B12, y **aminoácidos**, algunos de los cuales son precursores para la síntesis de neurotransmisores, como serotonina y ácido gamma-aminobutírico (GABA), indicando una vinculación directa de la microbiota con el sistema nervioso central (SNC). Por último, algunas bacterias de la microbiota intestinal son capaces de metabolizar xenobióticos y fármacos, lo cual tiene impacto en la respuesta terapéutica en varias enfermedades.¹⁴

El cuanto a la **protección contra patógenos**, la microbiota actúa mediante varios mecanismos, siendo uno de ellos el mantenimiento de la capa de mucus principalmente a nivel de intestino grueso. Esta capa de mucina es secretada por las *globet cells*, y tiene dos partes, una interna más densa que no contiene microorganismos, y una externa, más dinámica que permite el establecimiento de la microbiota intestinal.¹⁷ Otro mecanismo importante es la producción de péptidos antimicrobianos, como catelicidinas, lectinas de tipo C y prodefensinas, producidas por las células de Paneth a través de mecanismos mediados por los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) como los tipo Toll (TLR) o tipo NOD (NLR). Ciertas bacterias como los *Lactobacillus*, producen ácidos orgánicos, como el ácido láctico, que disminuyen el pH del medio inhibiendo el desarrollo de patógenos e incrementan la actividad de la lisozima producida por el hospedador. Por último, la microbiota intestinal también produce inmunoglobulina A secretora (IgAs) de manera local, a través de la estimulación de las células dendríticas por parte de especies Gram negativas como *Bacteroides spp*.¹⁴

En la figura 2 se esquematiza la barrera intestinal, constituida por varias capas: la más externa es la **capa de mucus**, en el centro están las células epiteliales intestinales o enterocitos y la capa más interna está representada por las células inmunes. La capa de mucus es vital para el mantenimiento de la salud intestinal y varios factores contribuyen en su metabolis

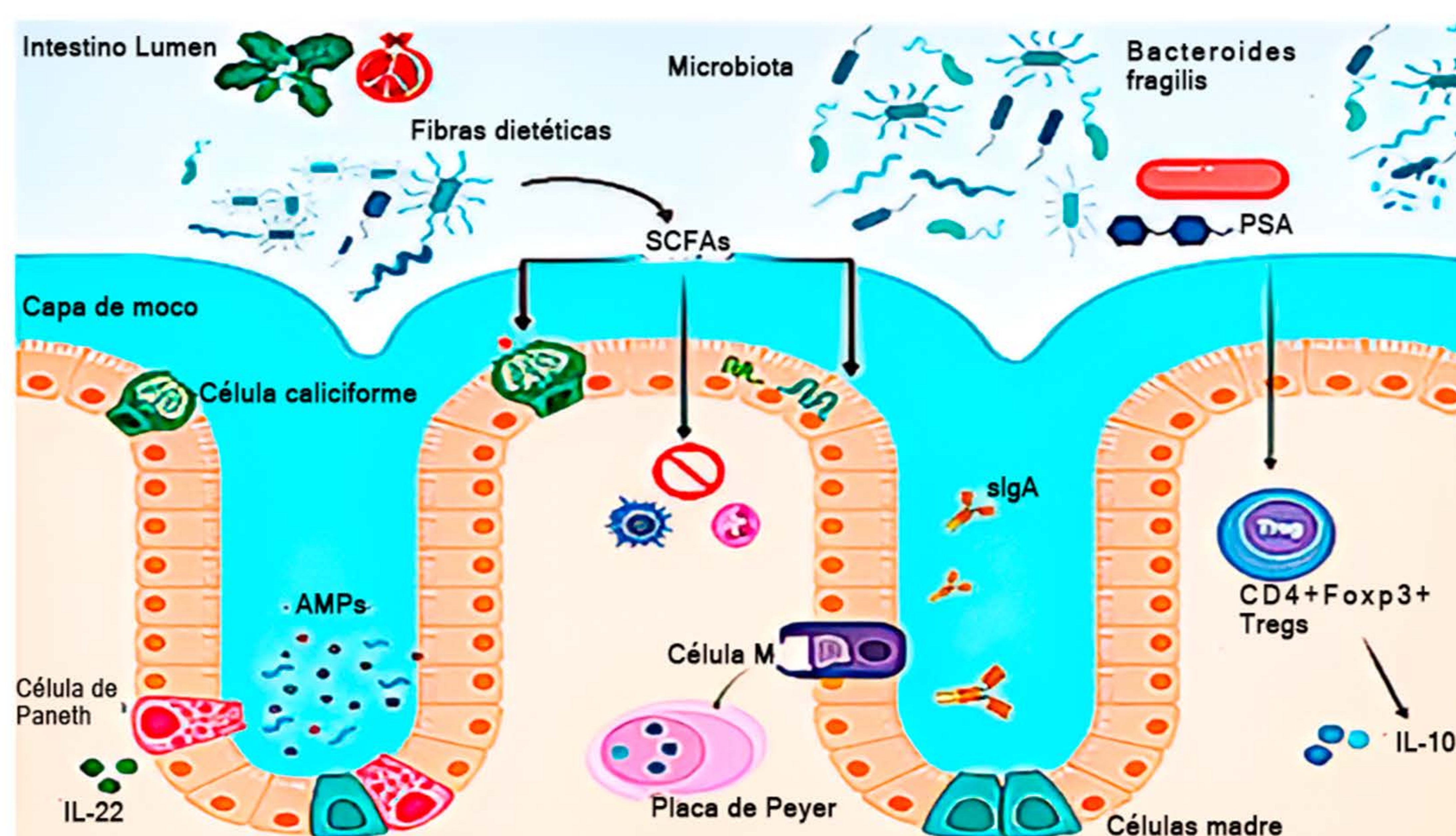


Figura 2. Estructura de la barrera intestinal (Modificada de Di Tomasso et al, 2021)

mo, entre ellos la microbiota, que puede regular en ambiente intestinal influenciando la integridad y función de la capa más externa. Existe una compleja interacción bidireccional entre los glicanos que la constituyen y la microbiota. Por un lado el butirato estimula la síntesis de mucina por las *globet cells*, y por otra parte algunas bacterias como *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bifidobacterium bifidum* entre otras, pueden degradarla regulando su espesor y función. Además, el butirato es responsable del mantenimiento de las uniones estrechas entre los enterocitos como se mencionó anteriormente.¹⁵ Todos estos mecanismos contribuyen al mantenimiento de la **integridad de la barrera intestinal**.

En relación al **sistema inmunológico**, la microbiota intestinal interviene en el correcto desarrollo del tejido linfóide asociado al intestino (GALT por sus siglas en inglés) en la vida temprana, que está constituido fundamentalmente por las placas de Peyer y los folículos aislados. El GALT es el principal sitio inductor del sistema inmune de mucosas, y estudios en modelos animales libres de gérmenes (*germ free*) evidencian que este tejido no se desarrolla adecuadamente, observándose menor número y tamaño de las placas de Peyer. Por otra parte, la inmunidad innata y adquirida son moduladas por la microbiota intestinal a través de varios mecanismos.¹⁴ En el sujeto sano la microbiota está en simbiosis homeostática con el hospedador gracias a un diálogo complejo que involucra a los enterocitos de la barrera epitelial. Esta comunicación puede ser de manera directa, mediada por la interacción entre los patrones moleculares asociados a microbios (MAMP) y los PRR mencionados, aunque la vía principal es indirecta, a través de los AGCC, neurotransmisores, hormonas y microvesículas generados por la microbiota comensal. Estas interacciones promueven la diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas productoras de IgAs, localizadas en las placas de Peyer y en la lámina propia. Los inmuno-complejos generados son presentados a las células dendríticas, las cuales promueven la producción de interleuquina 10 (IL-10) antiinflamatoria, proceso en cual interviene el butirato induciendo la diferenciación de linfocitos T regulatorios. Todo ello asegura una comunicación efectiva entre la microbiota y el sistema inmune, induciendo un ambiente tolerogénico hacia la microbiota comensal.^{15,19}

A todas estas funciones hay que añadir la existencia de un **eje microbiota-intestino-cerebro**, que es un sistema bidireccional de comunicación entre estos dos órganos, en el cual interviene la microbiota. En una dirección, el cerebro puede afectar indirectamente la microbiota intestinal mediante cambios en la secreción, motilidad y/o permeabilidad intestinal, o bien puede influenciar directamente la microbiota por vía neuronal mediante la liberación de sustancias por parte de las células enterocromafines y células inmunes. En la otra dirección, la microbiota intestinal se comunica con el cerebro mediante la estimulación directa de ciertos receptores a través de aferentes vagales o de una vía humoral. Todo ello puede alterar la morfología y la neuroquímica cerebrales, en concreto, los niveles de GABA y serotonina. Esta comunicación microbiota-intestino-cerebro está implicada en la percepción del dolor visceral y en la modulación de la respuesta inmune y de las emociones.¹⁹

Factores que afectan la composición de la microbiota intestinal

La **dieta** es el principal factor que afecta la composición de la microbiota intestinal. Los componentes mayoritarios de la dieta como carne o fibras, tienen efectos durables y generan “firmas” típicas caracterizadas por el predominio de determinados grupos bacterianos.²⁰

Intervenciones bruscas en la dieta han demostrado alterar la diversidad de la microbiota, aunque estas alteraciones son transitorias y no persisten más de unos pocos días. Inclusive aunque ocurran cambios más duraderos en la dieta, la microbiota de un individuo mantiene una composición única sugiriendo que las fuerzas que controlan su homeostasis se extienden a otros factores más allá de la dieta. Sin embargo, cuando se analizan poblaciones de manera transversal, los patrones dietarios se corresponden con la composición microbiana, dando lugar a la descripción de los **enterotipos**.²¹ Las dietas ricas en grasas y carne animal incrementan la abundancia relativa de *Bacteroides*, (enterotipo 1) mientras que la ingesta de alta cantidad de carbohidratos incrementa la presencia de *Prevotella* (enterotipo 2).²¹

Aparte de la dieta, la microbiota es influenciada por una combinación de factores extrínsecos (como la ingesta de medicamentos y el estilo de vida), e intrínsecos (genética, regulaciones metabólicas e inmunes). La genética tiene un papel limitado, con una implicancia menor al 10 % en la composición de la microbiota, según estudios realizados en gemelos.²⁰

La estabilidad de este “core microbiano” en la vida adulta que es resiliente a las perturbaciones ha sido vinculada de manera inversa con un número de enfermedades crónicas de la vida moderna.²¹ La ausencia de alimentos en el intestino, como ocurre en el caso de pacientes con alimentación parenteral, aumenta la abundancia del filo Proteobacteria, que promueve inflamación y alteración de la barrera intestinal. El exceso de ingesta en la obesidad disminuye la diversidad microbiana y aumenta la relación Firmicutes/Bacteroidetes, promoviendo la liberación de LPS a circulación que contribuye a la inflamación crónica de bajo grado.²⁰

En relación a los **medicamentos**, los antibióticos orales alteran transitoriamente la microbiota intestinal, aunque algunos pueden inducir cambios a largo plazo. La exposición repetida puede desestabilizar la microbiota y promover un sobrecrecimiento de bacterias patógenas, como ocurre en la diarrea asociada a *C. difficile*. La ingesta prolongada de antiinflamatorios no esteroideos genera cambios permanentes, caracterizados por aumento de *Bacteroides* y enterobacterias. Los inhibidores de la bomba de protones también generan modificaciones negativas a largo plazo.²⁰

En cuanto al **estilo de vida**, los principales factores que afectan la composición de la microbiota intestinal son el estrés, tanto físico como psicológico, y la actividad física, con diferentes efectos dependiendo de su intensidad.²²

Relación entre disbiosis y enfermedad

Hasta la fecha, numerosos estudios y revisiones han re-
marcado la importancia crucial de esta simbiosis entre micro-
biota y hospedador para la salud, y sus consecuencias duran-
te toda la vida. Este equilibrio es conocido como **eubiosis**.⁸
Se definen como **disbiosis** a las alteraciones en la com-
posición y/o función de los miembros de la microbiota intesti-
nal, y su detección en la vida temprana ha sido asociada con
desórdenes en la salud en niños y adultos.^{23,24,25,26} Actual-
mente se sabe que la microbiota intestinal está implicada en
la regulación de la homeostasis de muchos órganos y que la
disbiosis juega un papel relevante en el desarrollo y pro-
gresión de enfermedades dermatológicas, cardiovasculares,
respiratorias, neurodegenerativas, trastornos del neurodesa-
rrollo, desórdenes metabólicos, disfunción mitocondrial e in-
clusively ciertos tipos de cáncer, como se muestra en la figura
3.²⁷

han sido identificados, como el incremento de los partos por
cesárea, el uso de antibióticos y un alto consumo de dietas
ricas en grasas y bajas en fibra. El hecho de que todos estos
factores a su vez modulan la microbiota intestinal, sugiere un
papel de la misma en el desarrollo de las alergias, sobre todo
por su importante función en la regulación de la respuesta
inmune y la tolerancia oral en la vida temprana.^{23,24}

Varios factores exógenos y endógenos afectan la com-
posición de la microbiota intestinal y los efectos pueden ser
transitorios o de largo plazo. Con frecuencia un único factor
no es suficiente para inducir disbiosis ya que la microbiota
posee una propiedad denominada **resiliencia**, que es la ca-
pacidad para adaptarse a variaciones en la disponibilidad de
nutrientes y a cambios en las condiciones del entorno.²⁰

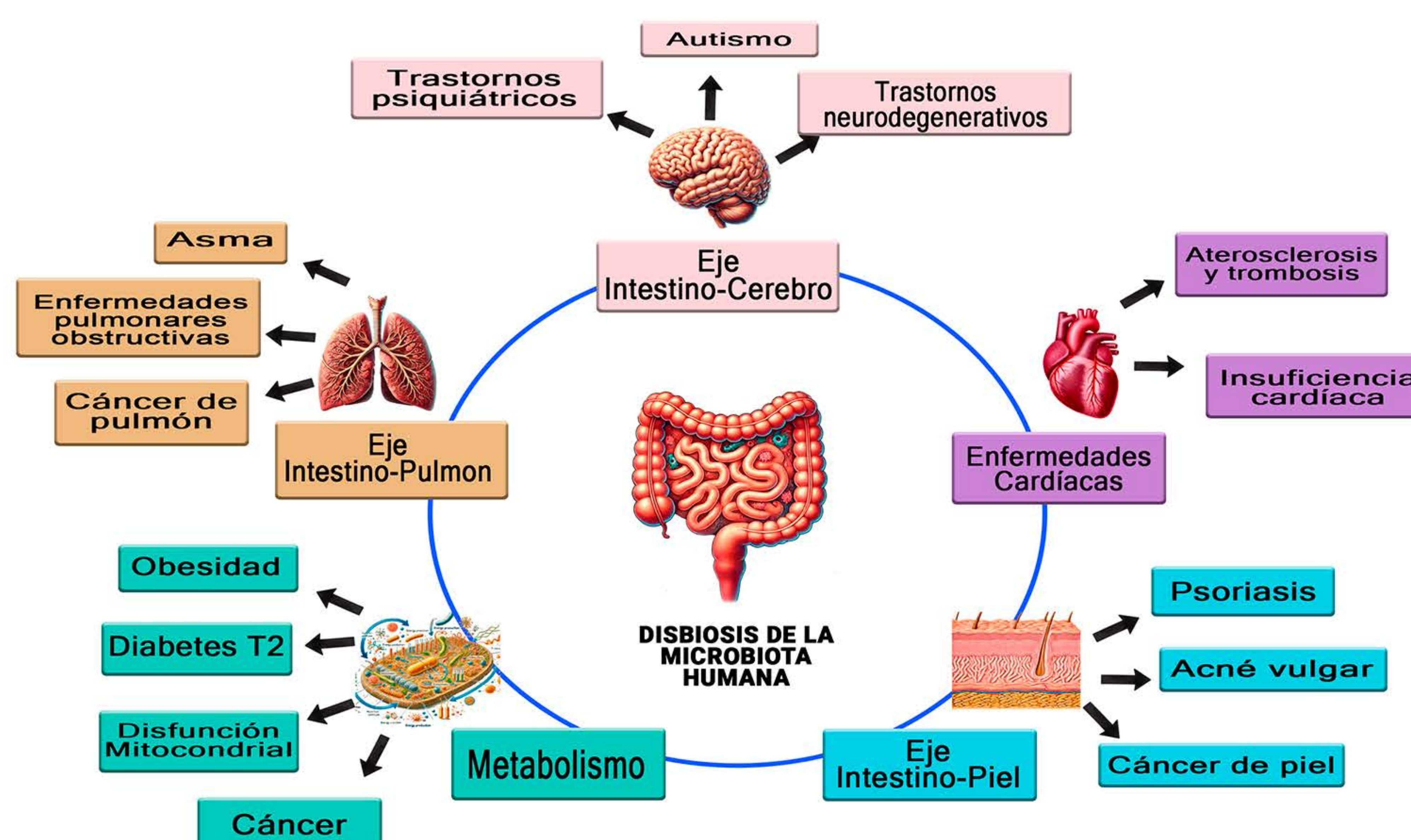


Figura 3. Disbiosis intestinal en enfermedades humanas (Modificado de Gebrayel et al, 2022)

Muchas de estas enfermedades crónicas propias de la
“vida moderna”, conocidas como **enfermedades crónicas no
transmisibles**, están asociadas de forma similar con factores
de riesgo medioambientales modernos, y se han incrementa-
do en las últimas décadas. En las enfermedades metabólicas
existe una inflamación crónica de bajo grado, que podría ser
inducida y perpetuada por estados de disbiosis intestinal, a
través de varios mecanismos. Por ejemplo, el paso del lipopo-
lisacárido (LPS) de bacterias patógenas al torrente sanguíneo
a causa de una barrera intestinal hiperpermeable (“*leaky gut*”)
genera una endotoxemia metabólica que contribuye al estado
proinflamatorio. Las dietas ricas en grasas y bajas en fibras, el
sedentarismo y el consumo de azúcares refinados contribu-
yen a la disbiosis intestinal y al aumento de la permeabilidad
intestinal que perpetúa este estado inflamatorio.²⁶ En el caso
de las enfermedades alérgicas, aunque factores genéticos
pueden afectar la tendencia actual del desarrollo de las
mismas, el rápido incremento observado en los últimos 20
años, especialmente en países industrializados, sugiere que
deben existir factores ambientales. Algunos de ellos

Los principales factores que influyen la composición
de la microbiota son la dieta, ciertos fármacos, la integridad
de la mucosa intestinal, el sistema inmune y la propia micro-
biota. El estrés oxidativo, los bacteriófagos y las bacteriocinas
son factores que pueden disparar cambios que generan dis-
biosis. Sin embargo, el umbral requerido para promover un
estado de disbiosis depende del grupo bacteriano afectado.
Un cambio en grupos mayoritarios como Firmicutes o Bacte-
roidetes puede no generar consecuencias patológicas, mien-
tras que bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* pueden
expandirse rápidamente ante modificaciones en las condi-
ciones oxidativas del medio como las que ocurren en la in-
flamación.²⁰

Métodos de estudio del microbioma

Durante el siglo XX las técnicas utilizadas para el estudio de
comunidades bacterianas se basaban en su crecimiento en
medios de cultivo y la microscopía óptica. Con el advenimien-
to de las técnicas moleculares, en primer lugar la reacción en

cadena de polimerasa (PCR) y posteriormente los métodos de secuenciación genómica, o *Next Generation Sequencing* (NGS), el microbioma intestinal actualmente puede ser caracterizado en casi su totalidad. Sin embargo, existen varias técnicas, conocidas como “ómicas”, dependiendo de qué se quiere evaluar.^{1,23}

La **metagenómica** estudia el ADN, es decir brinda información sobre cuáles microorganismos están presentes y su abundancia relativa. Ésto puede realizarse bien a través de la secuenciación del gen que codifica para el ARN ribosomal 16S, la cual provee un detalle de los taxones presentes (metataxonómica), o bien mediante la metagenómica total o *shotgun*, analizando todo el ADN presente en una muestra (bacterias, arqueas y eucariotas), que también brindará información funcional de los microorganismos analizados. La **metatranscriptómica** evidencia la expresión génica, detectando el ARN mensajero de las vías activadas. La interpretación de los datos genómicos obtenidos luego de la secuenciación, se realiza mediante complejos análisis bioinformáticos. La **metaproteómica** permite detectar las proteínas que se están traduciendo y cómo interactúan con el hospedador, y la **metabolómica** analiza los metabolitos producidos por una comunidad microbiana en un momento dado, por ejemplo la cuantificación de ácidos grasos de cadena corta en heces, como butirato, propionato o acetato.^{1,23,29}

Modulación del microbioma intestinal a través del uso de probióticos

Según la Organización de la Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), los probióticos son “microorganismos vivos, que cuando son administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio en la salud”.

Si bien existen cada vez más ensayos clínicos dirigidos a investigar su uso preventivo o terapéutico en numerosas enfermedades caracterizadas por alteraciones de la microbiota intestinal, aún no conocemos totalmente sus mecanismos de acción, dosificación y efectividad. Por otra parte, los requerimientos regulatorios difieren entre países, así como las formulaciones, ya que pueden comercializarse como suplementos dietarios, que no requieren ensayos clínicos de eficacia y seguridad, o como medicamentos, que sí los requieren.³⁰ La definición asume la viabilidad de la cepa hasta el momento del consumo, es decir durante la manufactura, el transporte y el almacenamiento. Sin embargo, durante el tránsito a través del tracto gastrointestinal, los probióticos pueden sufrir pérdida de células viables, debido a barreras físicas y químicas, como el pH, los ácidos biliares, enzimas digestivas, o la presencia de componentes antimicrobianos provenientes de los alimentos, de microbios endógenos o del hospedador.

Las cepas más utilizadas como probióticos incluyen miembros de los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacillus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Propionibacterium* y *Saccharomyces* entre otros. Los probióticos multicepa contienen más de una cepa de las mismas especies o géneros, y a veces incluyen tanto bacterias como levaduras.

Los mecanismos a través de los cuales los probióticos pueden producir un beneficio en la salud son varios, y pueden ser comunes a ciertos géneros, frecuentes en cepas de la misma especie o excepcionales de algunas cepas. Entre los mecanismos generales más estudiados se encuentra la capacidad de adherencia a las mucosas, la actividad antagonista frente a patógenos, la capacidad moduladora de la microbiota y la mejora de la función de barrera intestinal. Algunas actividades más específicas incluyen la capacidad antioxidante, la producción de vitaminas, el metabolismo de la lactosa y la reducción del colesterol plasmático. Por otra parte, poseen una importante capacidad inmunorreguladora a través de la interacción con receptores presentes en células dendríticas y epiteliales, y tienen efectos neuromoduladores a través de la producción de metabolitos y neurotransmisores, que intervienen en la señalización del eje intestino-cerebro.³¹

Conclusiones y Perspectivas futuras

El tracto gastrointestinal humano está habitado por la mayor comunidad microbiana que existe, consistente en billones de microorganismos denominados en su conjunto microbiota intestinal. Esta compleja comunidad lleva a cabo muchas funciones fisiológicas, como modular la inmunidad del hospedador, participar en la absorción de nutrientes, proteger el cuerpo contra microorganismos patógenos y mantener la integridad de la barrera intestinal. Numerosas investigaciones han mostrado una interacción bidireccional entre la microbiota intestinal y muchos órganos del cuerpo humano, como el cerebro, los pulmones, el tracto genital y la piel. Desde inicios de este siglo, una gran cantidad de evidencia ha demostrado que la alteración microbiana intestinal, conocida como disbiosis, es un factor clave en la patogénesis de muchos trastornos locales y sistémicos. En este sentido, una comprensión profunda de los mecanismos involucrados en la simbiosis y la disbiosis microbiana intestinal es crucial para la salud. El futuro de la medicina estará fuertemente vinculado con la calidad de nuestro microbioma, y enfrentar la disbiosis microbiana será un desafío multidisciplinario de gran magnitud, convirtiéndose el estudio del microbioma en una parte integral del enfoque de la medicina de precisión.

Bibliografía

- 1- Berg, Rybakova, Schlöter. Microbiome definition revisited: old concepts and new challenges. *Microbiome* 2020, 8:103
- 2- Allaband C, Mc Donald D, Vázquez-Baeza Y, Minich J, Tripathi A, Brenner D et al. Studying, analyzing and interpreting gut microbiome data for clinicians. *ClinGastroenterolHepatol* 2019, 17(2): 218-230
- 3- Ley, Peterson and Gordon. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006, 124: 837-854
- 4- Rutayisire, Huang, Liu and Tao. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2016, 16:86
- 5- Oren A., G.M. Garrity. Valid publication of the names of forty-two phyla of prokaryotes. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2021, 71: 005056. DOI 10.1099/ijsem.0.005056.
- 6- Bridgman, Kozyrskyj, Scott, Becker and Azad. Gut microbiota and allergic disease in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016, 116: 99-105
- 7- Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J et al. The first colonizers of the human gut: composition, activities and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol and Biol Molecular Rev* 2017; 81: e00036-17
- 8- Derrien, Alvarez and de Vos. The gut microbiota in the first decade of life. *Trends in Microbiology* 2019, 27(12): 997-1008
- 9- Akagawa et al. Development of the gut microbiota and dysbiosis in children. *Bioscience of Microbiota* 2021, 40(1): 12-18.
- 10- Peroni, Nuzzi, Trambusti, Di Cicco and Comberiati. Microbiome composition and its impact on the development of allergic diseases. *Front Immunol* 2020, 11:700
- 11- Jiménez, Marín, Martín. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol* 2008, 51:270-274
- 12- Martín et al. Sharing of bacterial strains between breast milk and infant feces. *J Human Lactation* 2012, 28(1): 36-44
- 13- Shu et al. Microbiota and food allergy. *Clin Rev Allerg and Immunol* 2019, 57(1): 83-97
- 14- Jandhyala M, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M and D Reddy. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015; 21(29): 8787-8803
- 15- Di Tomasso N, Gasbarrini A and Ponziani F. Intestinal barrier in human health and disease. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 12836
- 16- Domingo JS y Sánchez Sánchez C. De la flora intestinal al microbioma. *RevEspEnfermDigest* 2018; 110(1):51-56
- 17- Adak K and Khan M. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences* (2019) 76:473-493
- 18- Morrison D and Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut microbes* 2016; 7(3): 189-200
- 19- De la Fuente del Rey M, Caraveo V y Pacheco López G. Capítulo 44. *Psiconeuroinmunología: El eje microbiota-intestino-cerebro*. En: Álvarez Calatayud G y Guarner F. *Microbiota, probióticos y prebióticos. Evidencia científica*. 2022. Editorial Ergon
- 20- Weiss G and Hennot T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017; 74:2959-2977
- 21- Leeming E, Johnson A, Spector T and Le Roy C. Effect of diet on the gut microbiota: rethinking intervention duration. *Nutrients* 2019, 11, 2862
- 22- Redondo-Useros N, Nova E, González-Zancada N, Díaz L, Gómez-Martínez S and Marcos A. Microbiota and lifestyle: A special focus on diet. *Nutrients* 2020, 12, 1776
- 23- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2018. *Environmental Chemicals, the Human Microbiome, and Health Risk: A Research Strategy*. Washington, DC: The National Academies Press. doi: <https://doi.org/10.17226/24960>.
- 24- Iweala and Nagler. The microbiome and food allergy. *Annu Rev Immunol* 2016 37: 377-403
- 25- Berni Canani et al. Gut microbiome composition and butyrate production in children affected by non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Scientific reports* 2018, 8:12500
- 26- Sestito et al. The role of prebiotics and probiotics in prevention of allergic diseases in infants. *Front Pediatr* 2020; 8:583946
- 27- Gebrayel P, Nicco C, Al Khodor S, Bilinski J, Caselli E, Comelli E et al. Microbiota Medicine: towards clinical revolution. *Journal of Translational Medicine* 2022; 20:111
- 28- Noce et al. Impact of Gut microbiota on onset and progression of chronic non-communicable diseases. *Nutrients* 2019; 11:1073.
- 29- Goodrich et al. Conducting a microbiome study. *Cell* 2014, 158(2): 250-262
- 30- Rodríguez Gómez J.M y Requena Rolania T. Probióticos: conceptos generales y aspectos tecnológicos. Capítulo 28. En: Álvarez Calatayud G y Guarner F. *Microbiota, probióticos y prebióticos. Evidencia científica*. 2022. Editorial Ergon
- 31- Requena Rolania T y Suárez Fernández E. Mecanismos de acción de los probióticos. Capítulo 34. En: Álvarez Calatayud G y Guarner F. *Microbiota, probióticos y prebióticos. Evidencia científica*. 2022. Editorial Ergon

Lic. Guadalupe Benavídez

Licenciada en Nutrición por la UBA (M.N. 2922),
Posgrado en microbiota intestinal, prebióticos y probióticos.
Especializada en el estudio de la microbiota intestinal y su modulación a través de la dieta.
Secretaria académica del grupo de trabajo “Microbiota y enfermedades crónicas” de la Sociedad Argentina de Nutrición (SAN).
Vicepresidente del XXII Congreso Argentino de Nutrición 2023 de la SAN.
Integrante de la Junta Directiva de GIEMYN - Grupo Iberoamericano de Estudio de Microbioma y Nutrición.
Speaker en simposios nacionales e internacionales.
Head Coach nutricional e integrante del equipo de ciencia del programa de prevención de genética y microbioma Rewell del Laboratorio Héritas.
Escritora independiente, autora del libro Personas Saludables, Organizaciones Saludables.

Relevancia de la dieta como principal modulador de la microbiota intestinal y el impacto de los diferentes patrones de alimentación.

Resumen

El objetivo de este artículo fue realizar una revisión sobre el efecto de la dieta en la composición del microbioma intestinal y profundizar sobre las principales estrategias para su modulación, debido a que la microbiota intestinal es considerada uno elemento accionable clave que puede contribuir a la salud. Pareciera ser indudable que los potenciales efectos tanto beneficiosos como perjudiciales de los diferentes tipos de dietas, están mediados por ella.

Este ecosistema intestinal tiene una gran plasticidad y la dieta cumple un rol esencial y prioritario en ese sentido, ya que optar por una alimentación saludable, sostenible y de calidad brinda la oportunidad de modificar su composición y favorecer la salud tanto intestinal como global.

Uno de los patrones de alimentación más estudiados y que cuenta con el mayor grado de evidencia sobre la modulación positiva del ecosistema intestinal es el patrón de dieta mediterráneo tradicional.

Los cambios abruptos en el estilo de vida moderno producto de la urbanización han llevado a modificar de manera drástica la manera de alimentarse. Como consecuencia, la dieta resulta monótona, poco diversa, con una escasa cantidad de alimentos frescos y microorganismos vivos y muchas veces con un mayor aporte de productos listos para consumir, de alimentos empaquetados cargados de azúcares, sal, grasas de mala calidad y desprovistos de fibra y proteínas, lo que se correlaciona con una microbiota intestinal empobrecida, poco diversa y en disbiosis.

Palabras Claves

alimentación, dieta, dieta occidental, dieta mediterránea, fibra alimentaria, variedad, disbiosis.

Benavídez G. “Relevancia de la dieta como principal modulador de la microbiota intestinal y el impacto de los diferentes patrones de alimentación”. Microbioma1 2024

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista Microbioma en sciens.com.ar

Existe multiplicidad de factores que pueden modificar el ecosistema intestinal y van desde la geografía (el lugar donde vivimos), la alimentación, el estilo de vida, el consumo de antibióticos, la forma de nacimiento, la genética del huésped y la edad, entre otros.

Desde el ámbito científico, es creciente el interés por comprender cada vez mejor los mecanismos a través de los cuáles la dieta colabora en la modulación de la microbiota intestinal. Resulta necesario poder traducir ese conocimiento en iniciativas e indicaciones claras para promover la salud y prevenir enfermedades a través de la modificación del microambiente intestinal. Hay que considerar que los efectos de la dieta comienzan desde el nacimiento y dependen en gran medida del tipo de alimentación recibida a lo largo de la vida.

Aunque la dinámica y las actividades de los microorganismos intestinales pueden estar impulsadas por una serie de factores; cada vez es más evidente que la alimentación tiene un **rol prioritario** y un papel dominante, influyendo fuertemente en la configuración de la composición y la actividad metabólica del microbioma intestinal. Sus diferentes componentes como ser el contenido de macronutrientes (carbohidratos, proteínas y grasas) y micronutrientes (vitaminas y minerales) pueden alterar significativamente las funciones gastrointestinales (Santos Aleman y col. 2023), lo que a su vez tiene un impacto tanto a nivel de la salud del intestino como de la salud general.

Para comprender aún más a nuestros microorganismos intestinales, una de las funciones principales, es complementar las funciones humanas y proveernos un marcado aumento de la **capacidad metabólica**, particularmente con lo que respecta a degradar los carbohidratos complejos (fibra alimentaria) aportados por los alimentos que consumimos. Como es sabido, en respuesta a esa actividad fermentativa, llamada fermentación sacarolítica, un amplio rango de metabolitos son producidos a nivel intestinal y pueden impactar en nuestra salud. Algunos ejemplos de ellos son: ácidos grasos de cadena corta, vitaminas, flavonoides, entre otros (Duncan y col. 2023).

Los microorganismos intestinales presentes en el colon se alimentan de diferentes fuentes de energía disponible, que dependen en gran medida del tipo y disponibilidad de compuestos dietéticos provenientes de los alimentos que ingerimos y que no han sido digeridos en el tracto gastrointestinal superior (intestino delgado). Los compuestos dietéticos que están disponibles para su utilización por la microbiota colónica incluyen una variedad de componentes: los carbohidratos no digeribles, el almidón resistente, los polifenoles, las proteínas, entre otros (Duncan y col. 2023).

Es sabido que los cambios en la dieta pueden alterar nuestra microbiota intestinal y es marcado el creciente interés por comprender precisamente cómo la alimentación puede influir en la composición y funcionalidad de la microbiota. Contamos

con estudios de investigación en humanos que proporcionan evidencia de este impacto no solo en períodos largos de tiempo, si no en intervalos de tiempo relativamente cortos (Singh y col. 2017). También hay que considerar que ciertas especies microbianas responden más a la dieta que otros miembros más generalistas de la microbiota (Duncan col. 2023).

Es importante destacar que como mencionamos anteriormente los diferentes componentes de la dieta pueden producir marcados cambios en la microbiota intestinal y en el sistema inmunológico, pero estos cambios dependen en gran medida de la composición inicial individual del ecosistema intestinal (Walker y col. 2011). Asimismo, esta gran variabilidad interindividual en relación a la respuesta a los diferentes tipos de dieta, depende de una amplia gama de factores, que incluyen además la edad, el estado nutricional, los relojes circadianos, la genética y otros aspectos del estilo de vida (ILSI Europe 2022).

Se considera que la genética del huésped solo representaba alrededor del 2% de la variación de la microbiota intestinal entre poblaciones, lo que demuestra que puede desempeñar un papel menor en su configuración, siendo la dieta y el estilo de vida los principales factores dominantes que dan forma a la composición de la microbiota intestinal (Rothschild D 2018).

El tipo de relación que mantenemos con nuestros microorganismos es crucial y mutualista, relación que puede verse alterada por los hábitos dietéticos. Los humanos alojan a estos microorganismos brindándoles diferentes fuentes de energía, y ellos, proveen de innumerables beneficios, adaptando su composición a los diferentes componentes dietarios recibidos.

Aunque al momento no está del todo claro si los cambios en la composición de la microbiota son causa o consecuencia de una enfermedad determinada, se ha demostrado asociación entre la riqueza y diversidad de la microbiota intestinal y la salud (Rinninella y col. 2019). La diversidad de microorganismos es uno de los parámetros más representativos a considerar ya que se relaciona con un ecosistema más resistente y resiliente. Para comprenderlo mejor, cada tipo de bacteria tiene sus propias funciones que a menudo son complementarias. Contar con una alta variedad de especies bacterianas diferentes puede ser considerado un indicador de salud y bienestar. Además, lograr una buena diversidad nos protegerá frente a diferentes condiciones en relación a nuestro sistema digestivo, inmune y metabólico. En contraposición, una microbiota intestinal poco diversa se asocia ha asociado con diferentes condiciones como: enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades respiratorias crónicas y diabetes, entre otras.

En ese sentido los componentes de los alimentos y **los hábitos alimentarios** tienen un impacto considerable, influyendo en la composición del microbioma intestinal en términos de

riqueza y diversidad de microorganismos. De esta manera podemos decir que es evidente el potencial impacto y la relación entre la dieta, la microbiota y el estado de salud.

La microbiota intestinal es considerada uno de los elementos clave que contribuye a la salud del huésped y pareciera ser indudable que los efectos beneficiosos y perjudiciales para la salud de las diferentes dietas, están mediados por ella. La manera de alimentarnos afecta nuestra salud y es una herramienta validada por la ciencia, de gran impacto en la etiología de las enfermedades crónicas no transmisibles que han alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial.

En síntesis, resulta destacable el rol que puedan ejercer los educadores, los profesionales de la salud y las políticas de estado en promover una alimentación de calidad, variada y saludable. Resulta crucial y un gran desafío identificar cuáles son los alimentos y patrones dietéticos que promueven la salud o son perjudiciales y traducir esta evidencia en pautas dietéticas concretas.

Diferentes patrones de alimentación y su impacto en el microbioma intestinal.

Occidental versus Mediterráneo

Se entiende por patrón alimentario a los hábitos cotidianos que se dan en poblaciones o culturas dadas, siendo influenciados por estilos de vida no solo relacionados con la ingesta de alimentos si no también aquellos como la actividad física, los factores estrés, etc., además de la economía de los sectores, recursos alimentarios disponibles, geografía, costumbres y cultura, entre otros factores (Elizabeth M Cespedes y col. 2015).

La conexión que existe entre la microbiota intestinal, la salud y la enfermedad, al mismo tiempo se relaciona con diferentes patrones alimentarios. Hay que considerar que las bacterias intestinales se especializan en la fermentación (degradación) de diferentes sustratos, por lo que los diferentes tipos de dieta pueden proporcionar una gama de factores promotores o inhibidores del crecimiento de diferentes filos bacterianos específicos (Carlos Alberto Padrón Pereira 2019).

A continuación, analizaremos el papel de la dieta como componente de los patrones alimentarios de la dieta occidental y la dieta mediterránea y su impacto en la microbiota intestinal, entendiendo que los hábitos alimentarios son el resultado de una mezcla específica de cantidades de micro y macronutrientes suministrados de forma continua a nuestro ecosistema intestinal (Rinninella y col. 2019).

Como se ha demostrado en diversos trabajos de investigación, los hábitos de alimentación de diferentes países y culturas correlacionan con diferencias en la composición del microbioma intestinal (Santos Aleman y col. 2023). La dieta y el estilo de vida moderna, entre otros, ha contribuido fuertemente a generar un cambio en los patrones de colonización

microbianos alterando la composición del ecosistema intestinal.

A pesar de los desafíos en la realización de estudios nutricionales, una variedad de rigurosos estudios prospectivos de cohortes y estudios aleatorizados y controlados han brindado una validación sólida para las características distintivas de una alimentación saludable: por ejemplo, los beneficios de las verduras, las frutas y los granos integrales, y los efectos perjudiciales de los alimentos ultraprocesados. Sin embargo, todavía existen muchas controversias sobre lo que constituye una dieta saludable (Armet y col 2022).

Según diversas investigaciones, un aumento en el consumo de fibras fermentables típicamente resulta en una producción elevada de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que podría ser beneficioso para la salud regulando numerosas vías metabólicas en el intestino y a distancia como el hígado, el tejido adiposo, los músculos y el cerebro (Willem M de Vos y col 2022). Asimismo, se han descubierto muchos de los mecanismos moleculares por los cuales una dieta enriquecida en fibras dietéticas fermentables (por ejemplo: prebióticos) puede disminuir la ganancia de peso, el desarrollo de masa grasa, la resistencia a la insulina y el consumo de energía (Willem M de Vos y col 2022).

Cuando uno compara los hábitos alimentarios de la vida moderna en relación a los ancestrales, es destacable que las dietas ancestrales se caracterizaban por contener más plantas, mayor aporte de fibra y menor contenido de carbohidratos refinados como el azúcar (Konner y col. 2010).

Para comprender mejor las diferencias entre los distintos patrones alimentarios y su relación con la salud, cabe destacar que los alimentos de plantas integrales son la única fuente natural relevante de fibras dietéticas (como verduras, frutas, granos integrales, legumbres y frutos secos) en contraposición de los alimentos industrializados que suelen contener agregados de azúcar, sal o grasas de mala calidad (Armet y col. 2022). Otro de los componentes beneficiosos clave, además de la fibra alimentaria, de las plantas, son los fitoquímicos como es el caso de polifenoles.

Dieta occidental (WD, por sus siglas en inglés)

Un claro testimonio de los profundos efectos de la dieta en la salud humana es el aumento constante de enfermedades crónicas en poblaciones no industrializadas que hacen la transición a una dieta de estilo occidental (Armet y col 2022). Este patrón alimentario enriquecido en grasas totales, proteínas animales y alimentos refinados como azúcares, acompañado de un bajo aporte de alimentos frescos (frutas, verduras, cereales de grano entero), un consumo excesivo de carnes rojas y bebidas azucaradas es sostenido por muchas personas en los países desarrollados y cada vez más en países en desarrollo.

Es notoria la gran cantidad de investigaciones que respalda la hipótesis de que la WD, al causar disbiosis en la composición de la microbiota intestinal, se asocia a obesidad y

enfermedades metabólicas (Rinninella y col. 2019). Por otro lado, los casos de hiperpermeabilidad intestinal suelen localizarse en países de cultura occidental donde predomina una alimentación rica en grasas y carbohidratos refinados (Santos Aleman y col. 2023).

En condiciones normales, una barrera intestinal sana evita que elementos tóxicos entren al torrente sanguíneo. Sin embargo, factores como el estrés, una dieta poco saludable, el exceso de alcohol, antibióticos y el consumo de ciertos medicamentos pueden comprometer la composición de la microbiota intestinal y la homeostasis de la función de barrera intestinal del intestino, conduciendo a un aumento de la permeabilidad intestinal. La hiperpermeabilidad intestinal puede permitir la entrada de agentes nocivos a través de las uniones del epitelio intestinal, que pasan al torrente sanguíneo y afectan diversos órganos y sistemas. El síndrome del intestino permeable y la disfunción de la barrera intestinal están asociados con enfermedades intestinales, como la enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome del intestino irritable, así como con enfermedades extraintestinales, incluidas enfermedades cardíacas, obesidad, diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad celíaca. El impacto de los nutrientes de la dieta sobre la función de barrera puede ser crucial y debe ser tenido en cuenta a la hora de diseñar nuevas estrategias para pacientes con enfermedades relacionadas con el intestino permeable y asociadas con disfunciones de la barrera epitelial. (Santos Aleman et al. 2023).

Retomando con las elecciones dietéticas, el consumo de dietas ricas en proteínas y grasas animales puede dar lugar a la formación de productos microbianos potencialmente nocivos, incluidos los compuestos nitrosos, el sulfuro de hidrógeno y la trimetilamina (Duncan y col. 2023).

Cabe aclarar que, a pesar del beneficio aportado por el consumo de una adecuada cantidad y variedad de plantas, su ingesta en países industrializados se encuentra consistentemente por debajo de lo que se recomienda, a expensas del mayor consumo de alimentos empaquetados con diferente grado de procesamiento que pueden contener alta cantidad de azúcares refinados, sal y aditivos como los edulcorantes no calóricos y los emulsionantes (Armet y col. 2022).

David y col. 2014, por ejemplo, demostraron que el cambio de una dieta basada en plantas a una rica en grasas y proteínas animales condujo a una reducción significativa de las especies de Firmicutes y un aumento de las especies de Bacteroides.

Por otro lado, la alta proporción de ácidos grasos poliinsaturados omega-6 (presente en aceites vegetales) por sobre los omega-3, (situación que suele reflejarse en la WD), se ha relacionado con una mayor permeabilidad de la barrera intestinal y endotoxemia metabólica a través de un mecanismo impulsado por la microbiota intestinal. Restaurar esta proporción hacia una absorción importante de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (presentes por ejemplo en pescados de mar) podría mejorar la composición de la microbiota intestinal y, en

consecuencia, reducir la endotoxemia metabólica una de las causas de la inflamación sistémica de bajo grado (Bibbó y col. 2016).

Dieta Mediterránea (DM)

Este patrón alimentario típico de los habitantes de la cuenca mediterránea considera el consumo de verduras, frutas, cereales integrales, legumbres, frutos secos, aceite de oliva y alimentos fermentados como alimentos básicos, la ingesta moderada de pescado, aves, huevos y productos lácteos, y la limitación de la ingesta de carnes rojas y procesadas y alimentos procesados (Davis y col. 2015). Respecto a los nutrientes se basa en el aporte regular de carbohidratos altamente complejos, de ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados con propiedades antiaterogénicas y antiinflamatorias, vitaminas, minerales, polifenoles y otros compuestos bioactivos con propiedades antioxidantes, una alta ingesta de fibra prebiótica, carbohidratos de bajo índice glucémico, y un mayor consumo de proteínas de origen vegetal (como es el caso de las legumbres), en relación con las proteínas animales (Rinninella y col. 2019).

Podemos decir que el modelo de dieta mediterránea tradicional combina muchos de los grupos de alimentos mencionados anteriormente, además del aporte de microorganismos vivos, que tienen efectos favorables en las interacciones huésped-microbio (Armet y col. 2022), además, se vincula con la reducción del riesgo de mortalidad, la prevención de enfermedades como las cardiovasculares, la diabetes, el síndrome metabólico, el deterioro cognitivo y la depresión (Rinninella y col. 2019).

Respecto al impacto en el ecosistema intestinal, una mayor relación de Firmicutes a Bacteroidetes se relacionó con una menor adherencia a la Dieta Mediterránea (García Mantrana y col. 2018). Además, los recuentos más altos de bifidobacterias y de AGCC se relacionaron con un mayor consumo de alimentos del reino vegetal (proteínas vegetales derivadas por ejemplo de las legumbres y polisacáridos) con el consecuente beneficios para la salud intestinal y global. Por otro lado, la DM se asoció con mejoras en la diversidad y riqueza de la microbiota intestinal (Mitsou y col. 2017).

Podemos decir, que la el perfil de dieta mediterráneo tradicional se correlaciona con el restablecimiento de la eubiosis de la microbiota a medida que crecen Bacteroidetes y ciertos grupos beneficiosos de Clostridium, mientras que los filos de Proteobacteria y Bacillaceae disminuyen. (Cielo García-Montero y col 2021).

Así, como la microbiota intestinal representa un factor indicativo del estado de salud del individuo, también es un factor que denota la adherencia a un tipo de dieta saludable, como la DM. (Cielo García-Montero y col 2021).

Existe evidencia robusta que demuestra el vínculo entre este patrón de alimentación y sus beneficios para la salud mediados por su impacto en la microbiota intestinal. En ese sentido resulta propicio adaptar la representación gráfica visual de la DM que se comparte a continuación a los diferentes

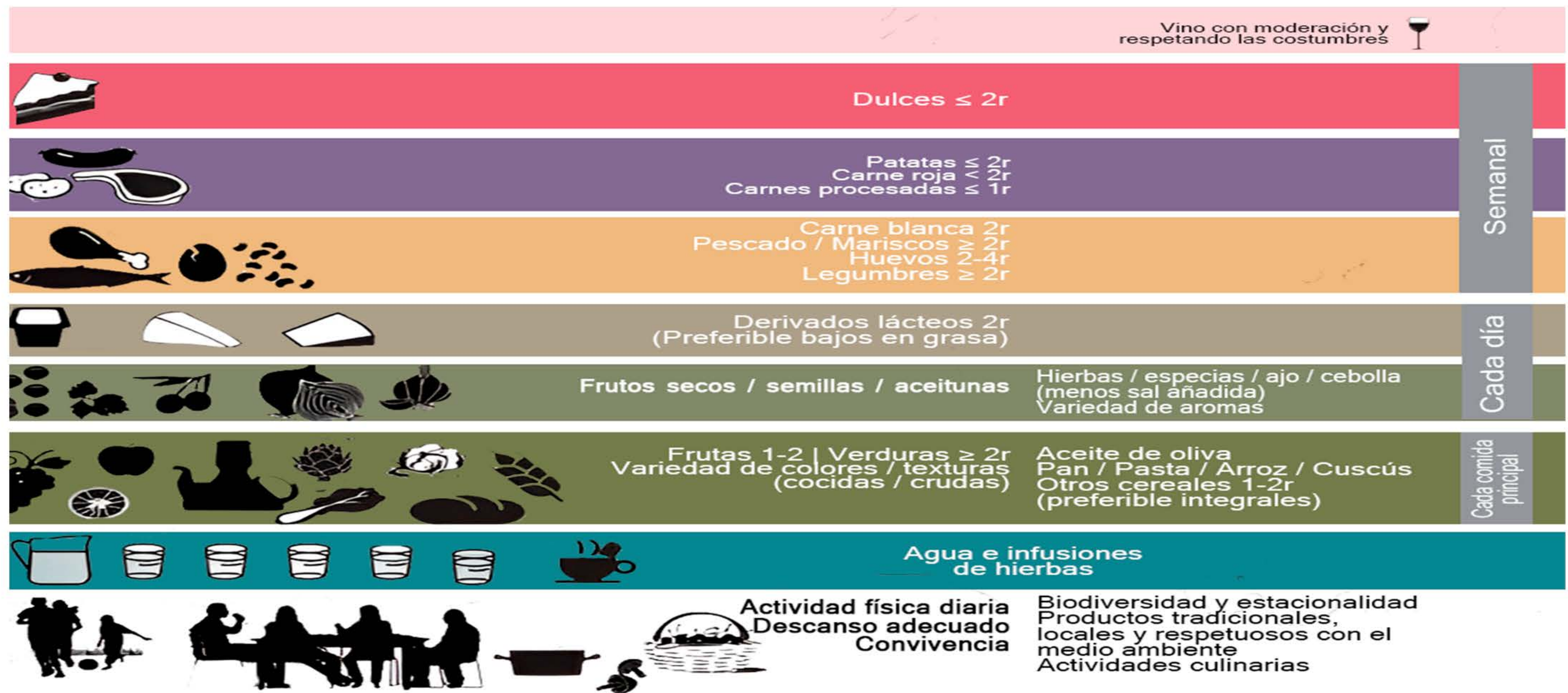


Figura1. Pirámide de la dieta mediterránea (Modificado de Bach-Faig y col 2011)

contextos tanto nutricionales como socioeconómicos, a los gustos y hábitos, considerando los desafíos actuales de estilo de vida, socioculturales, ambientales y de salud que enfrentan las poblaciones e individuos. (Bach-Faig y col 2011)

Más allá de los patrones de alimentación, la importancia de la fibra alimentaria, la variedad y estacionalidad.

Uno de los grandes desafíos a nivel poblacional respecto al cumplimiento de las recomendaciones nutricionales, es lograr cumplir con el consumo mínimo diario de fibra alimentaria y la variedad de alimentos. Esto nos lleva a tener que repensar los hábitos alimentarios para promover un microbioma intestinal robusto y resiliente.

Mejorar la calidad de dieta de la población implica asegurar no solo la cantidad sino también diversificar el consumo de alimentos protectores como las legumbres, los cereales integrales, las hortalizas no feculentas (donde se incluyen a todas menos aquellas con alto aporte de almidón como la papa), las frutas y los lácteos (Britos 2023). Por dar un ejemplo, el patrón alimentario argentino se caracteriza por su obtener la energía de pocos alimentos (80 % de la energía proviene de no más de 40 productos), con una ingesta de alimentos protectores (a promover) inferior a las recomendaciones, particularmente en poblaciones de menores ingresos (Gómez y col 2022).

Diferentes artículos resaltan la importancia de mejorar la diversidad de la dieta, que es baja en más de la mitad de la población urbana argentina (Gómez y col 2022). Hay que destacar que una dieta variada y de calidad se asocia a una mayor probabilidad de incorporar micronutrientes esenciales y esto a su vez, como mencionamos, se correlaciona con una mayor diversidad de microorganismos de la microbiota intestinal. Se considera una dieta de buena calidad nutricional a aquella que aporta alimentos variados que permiten satisfa-

cer las necesidades nutricionales de la población, impactando directamente sobre todos los parámetros de salud y bienestar.

Asimismo, recientemente se ha evaluado la calidad y la diversidad de la dieta en 8 países de América Latina, encontrándose que Argentina presenta uno de los indicadores más bajos de la región (Gómez y col. 2019), informando el menor consumo de pescado y de fibra dietética (10,89 ± 3,36 g de fibra/d), así como el segundo menor consumo de nueces y semillas. También, se mostró un muy bajo consumo de legumbres, siendo, por ejemplo, 41 veces menor que el de Costa Rica (Gómez y col. 2019). Adicionalmente, fue el mayor consumidor de carnes rojas no procesadas y de energía derivada de grasas trans (grasas comúnmente utilizadas en los productos industrializados), y el primer consumidor de bebidas azucaradas, colesterol y energía derivada de grasas saturadas (de origen animal). Así también, se ha observado que la Argentina posee la dieta menos diversa de la región en las mujeres en edad reproductiva (Gómez y col. 2019).

Analizando en profundidad la calidad de la dieta de la población argentina de 1 a 69 años, las legumbres (porotos, garbanzos, lentejas), los granos y cereales integrales (como el trigo y arroz integral, entre otros), las hortalizas no feculentas, las frutas y los lácteos (leche, yogur, quesos) presentaron las mayores brechas respecto a la calidad nutricional en relación con el estándar (Britos 2023).

En términos generales, el consumo de hortalizas no feculentas, legumbres y frutas es muy inferior a lo propuesto en las Guías Alimentarias para la Población Argentina (GAPA), que promueven un patrón de alimentación saludable (Britos 2021).

Reafirmando aún más esta situación alimentaria argentina, los resultados obtenidos en la última encuesta nacional de nutrición y salud realizada en 2018-2019 también reflejan esta

brecha respecto a la calidad de la alimentación. Por citar algunos ejemplos concretos, bajo consumo de frutas, verduras y de lácteos (ENNYS 2 2019).

El proyecto de investigación denominado “American Gut”, el estudio más grande publicado hasta la fecha sobre el microbioma humano encontró que las personas que comían regularmente más de 30 tipos diferentes de alimentos vegetales cada semana (entre variedad de frutas, verduras, granos, legumbres, nueces y semillas) tenían un microbioma significativamente más diverso que aquellos que comían 10 o menos alimentos vegetales diferentes a la semana (American Gut 2018).

Algunas de las estrategias que pueden favorecer el consumo de plantas y promover una diversidad adecuada, incluyen:

- Cumplir con las recomendaciones establecidas en las Guías Alimentarias del país de referencia. En el caso de Argentina utilizar el recurso de las GAPA que detallan de manera simple los requisitos de un patrón saludable a través del modelo visual que se comparte debajo (Gráfica de la Alimentación Saludable) y mensajes concretos sobre cómo alcanzar la variedad de alimentos, la forma de incluir un mínimo de 5 porciones de frutas y verduras al día, la necesidad de consumir diariamente lácteos (entre ellos yogur y quesos como alimentos fermentados y aporte de microorganismos vivos), favorecer la incorporación frecuente de legumbres y cereales preferentemente integrales, entre otros. El modelo visual que encuentra a continuación resulta un material útil para espacios donde se realice educación alimentaria.
- Elegir frutas y verduras de estación y de colores variados, los alimentos de estación resultan más accesibles y de mejor calidad nutricional, además de promover naturalmente la mayor variedad según la estacionalidad.

- Conocer el punto de partida de cada persona, para entender cuáles son las oportunidades de mejora. Una alternativa es encontrar la manera de registrar y contar cuántos alimentos de origen vegetal diferente se están consumiendo en 1 semana (entre las diferentes variedades de frutas, verduras, legumbres, semillas, cereales) y a partir de allí plantear metas alcanzables tendientes a mejorar gradualmente esa cantidad inicial.
- Incluir al menos una opción de fruta o verdura en cada una de las comidas (desayuno, almuerzo, merienda, cena) ya que a lo largo del día la mayor parte de la alimentación debería estar compuesta por estos alimentos. A modo de referencia sería adecuado consumir al menos medio plato variado de verduras en el almuerzo, medio plato en la cena y 2 o 3 frutas por día.

Elegir alimentos fuente de fibra alimentaria (como es el caso de los alimentos del reino vegetal) conlleva a la elección de alimentos de mayor calidad nutricional, resultando ser un reemplazo adecuado del consumo frecuente de alimentos industrializados, muchas veces desprovistos de este nutriente esencial.

Desde el punto de vista nutricional y educativo, representa un gran desafío poder contar con guías alimentarias que incluyan recomendaciones precisas sobre cómo cuidar y promover un microbioma saludable. En relación a las guías alimentarias a nivel mundial, salvo algunas excepciones como es el caso de las Guías Alimentarias para Sudáfrica 2012 y las Guías Alimentarias para Americanos 2020-2025, estos documentos no hacen mención alguna a la microbiota intestinal y a las recomendaciones asociadas para favorecer este ecosistema intestinal (Armet y col 2022).



Figura 2. Gráfica de la Alimentación Saludable. Modificado de GAPA.

Bibliografía

1. Aleman RS, Moncada M, Aryana KJ. Leaky gut and the ingredients that help treat it: A review. *Molecules* [Internet]. 2023 [citado el 29 de abril de 2024];28(2):619. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/2/619>
2. Duncan SH, Conti E, Ricci L, Walker AW. Links between diet, intestinal anaerobes, microbial metabolites and health. *Biomedicines* [Internet]. 2023 [citado el 29 de abril de 2024];11(5):1338. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37239009/>
3. Singh RK, Chang H-W, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J TranslMed* [Internet]. 2017 [citado el 29 de abril de 2024];15(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28388917/>
4. Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J* [Internet]. 2011 [citado el 29 de abril de 2024];5(2):220-30. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ismej2010118>
5. ILSI Europe releases freely available, updated Concise Monograph on Dietary Probiotics, Prebiotics and the Gut Microbiota in Human Health in seven languages [Internet]. Ilsi.eu. [citado el 29 de abril de 2024]. Disponible en: <https://ils.eu/2023/01/31/ils-europe-releases-freely-available-updated-concise-monograph-on-dietary-probiotics-prebiotics-and-the-gut-microbiota-in-human-health-in-seven-languages/>
6. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, Kurilshikov A, Korem T, Zeevi D, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* [Internet]. 2018 [citado el 29 de abril de 2024];555(7695):210-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29489753/>
7. Rinninella, Cintoni, Raoul, Lopetuso, Scaldaferri, Pulcini, et al. Food components and dietary habits: Keys for a healthy gut Microbiota composition. *Nutrients* [Internet]. 2019 [citado el 29 de abril de 2024];11(10):2393. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31591348/>
8. Cespedes EM, Hu FB. Dietary patterns: from nutritional epidemiologic analysis to national guidelines. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2015 [citado el 29 de abril de 2024];101(5):899-900. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25832336/>
9. Bibbò S, Ianiro G, Giorgio V, Scaldaferri F, Masucci L, Gasbarrini A, et al. The role of diet on gut microbiota composition. *EurRevMedPharmacolSci* [Internet]. 2016 [citado el 29 de abril de 2024];20(22). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27906427/>
10. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean diet; A literature review. *Nutrients* [Internet]. 2015 [citado el 29 de abril de 2024];7(11):9139-53. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/7/11/5459>
11. García-Montero C, Fraile-Martínez O, Gómez-Lahoz AM, Pekarek L, Castellanos AJ, Noguerales-Fraguas F, et al. Nutritional components in western diet versus Mediterranean diet at the gut Microbiota-immune system interplay. *García-Montero C, Fraile-Martínez O, Gómez-Lahoz AM, Pekarek L, Castellanos AJ, Noguerales-Fraguas F, et al. Nutritional components in western diet versus Mediterranean diet at the gut Microbiota-immune system interplay. Implications for health and disease. Nutrients* [Internet]. 2021 [citado el 29 de abril de 2024];13(2):699. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/2/699>
12. Mitsou EK, Kakali A, Antonopoulou S, Mountzouris KC, Yannakoulia M, Pannagiotakos DB, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the gut microbiota pattern and gastrointestinal characteristics in an adult population. *Br J Nutr* [Internet]. 2017 [citado el 29 de abril de 2024];117(12):1645-55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28789729/>
13. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr* [Internet]. 2011 [citado el 29 de abril de 2024];14(12A):2274-84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22166184/>
14. Güiraldes C, Centro de Estudios sobre Políticas y Economía de la Alimentación (CEPEA), Argentina, Albornoz M, Britos S. ANÁLISIS DE BRECHAS EN LA CALIDAD DE DIETA DE LA POBLACIÓN ARGENTINA DE 1 A 69 AÑOS. ESTUDIO ABCDIETA. *ActNut* [Internet]. 2023;24(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.48061/san.2022.24.2.83>
15. Gómez G, Cavagnari BM, Brenes JC, Quesada D, Guajardo V, Kovalskys I. Diet quality and diversity in the urban population of Argentina. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2022 [citado el 29 de abril de 2024];82(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35037865/>
16. Gómez G, Fisberg R, Nogueira Previdelli Á, Hermes Sales C, Kovalskys I, Fisberg M, et al. Diet quality and diet diversity in eight Latin American countries: Results from the Latin American study of nutrition and health (ELANS). *Nutrients* [Internet]. 2019 [citado el 29 de abril de 2024];11(7):1605. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31311159/>
17. de dieta y Tarjeta Alimentar C. HOGARES ARGENTINOS CON NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES: [Internet]. Com.ar. [citado el 29 de abril de 2024]. Disponible en: <https://cepea.com.ar/wp-content/uploads/2022/07/DOC-TECNICO-2021-HOGARES-ARGENTINOS-CON-NINOS-NINAS-Y-ADOLESCENTES-Calidad-de-dieta-y-Tarjeta-Alimentar.pdf>
18. 2° Encuesta Nacional de Nutrición y Salud ENNYS 2. Resumen ejecutivo [Internet]. Cesni-biblioteca.org. [citado el 29 de abril de 2024]. Disponible en: <https://cesni-biblioteca.org/2-encuesta-nacional-de-nutricion-y-salud-ennys-2-resumen-ejecutivo/>
19. McDonald D, Hyde E, Debelius JW, Morton JT, Gonzalez A, Ackermann G, et al. American gut: An open platform for citizen science microbiome research. *mSystems* [Internet]. 2018 [citado el 29 de abril de 2024];3(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29795809/>
20. Banco de Recursos de Comunicación del Ministerio de Salud de la Nación [Internet]. Gob.ar. [citado el 29 de abril de 2024]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/guias-alimentarias-para-la-poblacion-argentina>

Dr. Iván Francisco Pérez Herrera

Seguidor de Jesucristo.

Md. Pediatra.

CEO y Founder de Pediahome y El Holobionte.

Magister en microbiota humana, probióticos y prebióticos de la Universidad Europea de Madrid.

Coordinador y docente del diplomado de microbiota humana y curso de microbiota humana, Universidad de los Andes (Colombia).

Director de la consulta de modulación del microbioma para el manejo de enfermedades.

Asesor científico para la industria farmacéutica

Asesor Médico-científico para el estudio metagenómico del microbioma y su aplicación clínica.

Fundador y presidente de GIEMyN (Grupo Iberoamericano de Estudio del Microbioma y la Nutrición).

Expresidente de ACoPyP (Asociación Colombiana de Probióticos y Prebióticos)

Miembro de la SIAMPyP (Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos), SEMiPyP (Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos) y SCP (Sociedad Colombiana de Pediatría).

Speaker internacional.

¿Puede el microbioma intestinal ser responsable del peso corporal y de la salud metabólica?

Resumen

La obesidad y el sobrepeso son patologías que afectan a más de la mitad de la población mundial y cuya morbilidad asociada a enfermedades crónicas no transmisibles, golpea fuertemente los sistemas de salud de todo el mundo. Desde el descubrimiento de la asociación de estas enfermedades con patologías que cursan con inflamación crónica de bajo grado, como Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) o Hipertensión arterial (HTA), los esfuerzos encaminados a disminuir su incidencia, han sido infructuosos. El microbioma es el conjunto de microorganismos que viven en nuestro cuerpo, en relación con nuestras mucosas y los factores bióticos y abióticos que los rodean. En recientes años el estudio del microbioma intestinal ha encontrado relaciones causales entre alteraciones en este microbioma o disbiosis y patologías de múltiples etiologías, hecho que ha sido ampliamente documentado en el caso de la obesidad y el sobrepeso, abriendo la posibilidad de poder modular el microbioma intestinal de los pacientes afectados, mediante diferentes tipos de estrategias y así lograr reducir la incidencia de ambas patologías y su carga de enfermedad.

Palabras Claves

Microbiota, microbioma, disbiosis, obesidad, síndrome metabólico, inflamación de bajo grado, barrera intestinal, Lipopolisacárido

Pérez Herrera I. F. "¿Puede el microbioma intestinal ser responsable del peso corporal y de la salud metabólica?". Microbioma1 2024

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista Microbioma en sciens.com.ar

Antecedentes, generalidades, definiciones y epidemiología

Una **sindemia** es la suma de dos o más epidemias concurrentes o secuenciales en una población con interacciones biológicas, que exacerban el pronóstico y la carga de enfermedad. El término, que es un neologismo creado con la unión de las palabras sinergia y epidemia, fue acuñado por Merrill Singer a mediados de la década de 1990 y cobra gran relevancia en la actualidad, cuando la pandemia por COVID-19, el cambio climático y la desnutrición, se suman a la obesidad, desencadenando consecuencias catastróficas para la población mundial. El 27 de enero de 2019, una publicación realizada por 40 expertos en la revista *The Lancet* acuñó el término de “**sindemia global**” para referirse a tres pandemias que afectan a la mayoría de las personas en todos los continentes: obesidad, malnutrición y cambio climático. Las dos primeras son impulsadas por un sistema alimentario “poco saludable e incluso insalubre”, que tiene consecuencias tanto en el primer mundo (obesidad) como en el tercer mundo (malnutrición). En concreto, la obesidad está relacionada con numerosas alteraciones metabólicas, como hiperglicemia (mayor a 100mg/dl en ayunas), hipertrigliceridemia (mayor a 150 mg/dl), colesterol HDL bajo (menor de 50 mg/dl en mujeres y 40 mg/dl en hombres), HTA (mayor a 130/85 mmHg) y resistencia a la insulina, constituyendo el denominado síndrome metabólico, factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas como la DMT2 y enfermedades cardiovasculares.

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud), el sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla utilizado frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona expresado en kilos, entre el cuadrado de su talla expresada en metros (kg/m^2) y se considera obesidad un valor igual o superior a 30. Según el IMC, la OMS clasifica la obesidad de la siguiente manera: **Obesidad grado 1** (de bajo riesgo), si el IMC es de 30 a 34,9, **obesidad grado 2** (riesgo moderado), si el IMC es de 35 a 39,9, **obesidad grado 3** (de alto riesgo, obesidad severa), si el IMC es igual o mayor a 40, **obesidad grado 4** (obesidad extrema), si el IMC es igual o mayor a 50. La OMS considera que el IMC proporciona la medida más útil para catalogar el sobrepeso y la obesidad en la población, pues es la misma para ambos sexos y para adultos de todas las edades. Sin embargo, hay que considerarla como un valor aproximado porque puede no corresponderse con el mismo nivel de masa grasa en diferentes personas y en ocasiones, un individuo clasificado con sobrepeso podría tener niveles de grasa corporal y visceral en rangos saludables. Esta situación ocurre frecuentemente en hombres, principalmente atletas. Es importante entonces realizar medidas de antropometría para conocer los valores de grasa del organismo.

La obesidad se puede clasificar también de acuerdo con la presencia o no de alteraciones en los perfiles metabólicos y en la bioquímica sanguínea de las personas que la padecen y en este sentido se clasifica en **obesidad metabólicamente sana y no sana**, esta última, asociada al ya descrito síndrome metabólico y sus consecuencias y es precisamente a la que haremos referencia en esta revisión.

En el caso de los niños menores de 5 años, la obesidad se define como el peso para la estatura con más de tres desviaciones standard por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS. En niños de 5 a 19 años la obesidad se define como el peso ubicado sobre dos desviaciones standard de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS. En 2016 el 39% de las personas adultas en todo el mundo tenían sobrepeso, y el 13% eran obesas (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres). La mayoría de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad cobran más vidas de personas que la desnutrición. En 2016, 41 millones de niños menores de cinco años en todo el mundo, tenían sobrepeso u obesidad. En África, el número de menores de 5 años con sobrepeso ha aumentado cerca de un 50% desde el año 2000. En 2016, cerca de la mitad de los niños menores de cinco años con sobrepeso u obesidad vivían en Asia y había más de 340 millones de niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad. El estado actual de la obesidad y el sobrepeso, para América Latina es preocupante, al igual que en otras regiones en el mundo, teniendo casos como México, que ocupa el segundo lugar a nivel mundial en este rubro y Argentina, ambos con prevalencias superiores al 28% en el 2016. Aunque la relación entre el exceso de peso y el nivel de ingresos está ampliamente documentada, no es tan lineal como en el caso de la desnutrición (1).

Todos los datos epidemiológicos nos muestran que la obesidad y el sobrepeso, constituyen una pandemia en aumento, que no ha podido ser detenida con las medidas de salud pública instauradas hasta la fecha y que representan una carga de enfermedad y morbilidad muy alta, para todos los países del mundo. Por esta razón, buscar alternativas de tratamiento y prevención en torno a estas patologías, genera un enorme impacto sanitario a nivel mundial y es el objetivo fundamental de esta revisión de tema.

Sin desconocer lo multifactorial del problema y la necesidad consecuente de un abordaje multidisciplinario, se hace necesario buscar alternativas a las terapias ya existentes, que coadyuven al manejo, no solo de la obesidad y el sobrepeso, sino también del síndrome metabólico asociado. Es así que la modulación de la microbiota podría cumplir esta condición, por lo que resulta de interés verificar el impacto que, a la luz de la evidencia científica actual, puede tener esta intervención y sus posibles usos a futuro.

Factores predisponentes para sobrepeso y obesidad

Diferentes factores favorecen el desarrollo del sobrepeso y la obesidad. Inicialmente tenemos factores sociales, dentro de los que se destacan el desempeño de trabajos de menor cualificación, ser viudo o la maternidad en edades tempranas. En relación con los factores económicos, encontramos mayor prevalencia entre las clases sociales más bajas en países desarrollados, en contraposición de las clases sociales más altas de los países en vías de desarrollo. Existen factores ambientales como el aumento de la edad en la mujer, asociado a los cambios hormonales producidos como consecuencia de la menopausia, que favorecen tanto el aumento de la ingesta como la disminución del consumo energético (2). Es importante destacar el ambiente obesogénico que puede favorecerse en el hogar, donde las figuras parentales (principalmente la materna), pueden reforzar hábitos de vida incorrectos, como la sobrealimentación y el sedentarismo (3).

Uno de los factores más importantes en el desarrollo de la obesidad es el estilo de vida, asociado a una alimentación inadecuada con consumo frecuente de alimentos de elevada densidad energética, un consumo superior a las necesidades y hábitos relacionados con el tamaño de las raciones o el número de porciones a lo largo del día. Por ejemplo, la ausencia o realización de un desayuno incompleto en edades tempranas, se ha relacionado con la presencia de obesidad(4). Otras alteraciones de la conducta alimentaria como comer rápido (no masticar suficientemente los alimentos), de manera compulsiva, la presencia de atracones o picar entre horas, también se ven relacionados con la aparición de sobrepeso y obesidad (5). Recientemente también se ha encontrado relación con otros factores como la alteración del sistema de relojes circadianos (6). Durante el embarazo un índice de masa corporal (IMC) $\geq 25\text{kg/m}^2$, multiparidad, Diabetes Mellitus (DM) o hábito tabáquico(7), un insuficiente aporte calórico los primeros 2 trimestres del embarazo, ausencia de lactancia materna, parto por cesárea y el uso de antibióticos, son factores predisponentes de obesidad en el bebé y en la materna(8). Haciendo referencia a estos 2 últimos, la cesárea electiva acompañada de tratamiento antibiótico dificulta el establecimiento de la microbiota intestinal de forma más o menos transitoria, lo que aumenta el riesgo de obesidad en el recién nacido (9). Factores de riesgo en el periodo perinatal son, un elevado peso al nacer y microbiotas con alta abundancia de *Estreptococo* a los 6 meses, este último factor, conlleva al aumento de adiposidad a los 18 meses de vida (10). También se asoció mayor riesgo de obesidad cuando existía exceso de adiposidad previo los 5 años de vida o menarquía precoz (9). La aparición de la obesidad también puede deberse a una enfermedad de origen endocrino. Las principales alteraciones de este tipo se encuentran en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, hormona del crecimiento o hipotálamo-hipófisis-gonadal. Los factores genéticos juegan un importante papel y puede estar implicado un solo gen o varios. Entre los genes relacionados con la obesidad se destacan

los genes FTO y MC4R (11). Otro factor que recientemente ha entrado a jugar un papel importante en el desarrollo de obesidad y sobrepeso, es el microbioma intestinal, el cual cobra día a día más relevancia en el contexto de diversas enfermedades caracterizada por la presencia de inflamación sistémica de bajo grado.

Dentro de todos los factores anteriormente mencionados, existen factores modificables y no modificables para el manejo de la obesidad y el sobrepeso. Dentro de los modificables tenemos la cantidad de ingesta calórica y el microbioma intestinal del hospedador, el cual interviene en procesos que regulan la acumulación de energía y la sensación de saciedad, tales como el metabolismo de los nutrientes que aportan alto grado de contenido calórico, la producción de metabolitos antiinflamatorios y productos que puedan imitar moléculas implicadas en la sensación de saciedad y la disminución de la ingesta de calorías totales, por lo que analizaremos el papel de este microbioma, en el desarrollo de obesidad (12).

Generalidades de la microbiota intestinal y su relación con la obesidad

En este aparte de la revisión, me centraré en el importante papel que juega el microbioma intestinal en la fisiopatología de la obesidad, qué perfiles fenotípicos y metabólicos del microbioma, se han asociado a obesidad y factores predisponentes de desarrollo de dichos perfiles.

Todas las superficies del organismo humano expuestas al medio ambiente, están colonizadas por microorganismos. A estas comunidades bacterianas, virales y fúngicas, relacionadas con las mucosas, se les denomina microbiota y a su relación con los factores bióticos y abióticos del hospedador, se le denomina microbioma (13, 14), por eso observaremos en el transcurso de la lectura de este artículo, la utilización del término adecuado para cada situación contextual. La microbiota más abundante reside en el tracto gastrointestinal (TGI) y en menor concentración, en casi todas las ubicaciones anatómicas del organismo. La microbiota intestinal varía a lo largo de las diferentes porciones del TGI. Estos microorganismos aumentan en cantidad y complejidad a medida que avanzan en el tubo digestivo. El mayor número de bacterias en el TGI reside en el colon, debido a factores que facilitan el desarrollo de estas comunidades, tales como la elevación del pH luminal, disminución de las secreciones pancreáticas y sales biliares y bajas concentraciones de oxígeno, entre otros. El tiempo que permanece el contenido colónico en éste, favorece la proliferación de microorganismos que fermentan los sustratos accesibles derivados de las secreciones endógenas o de la dieta (15).

Proyectos a gran escala como MetaHIT y Human Microbiome Project, han liderado el estudio intensivo de la composición

bacteriana de la microbiota en los últimos años (16, 17). Durante la última década, mucha información acerca de la diversidad del ecosistema microbiano intestinal, se ha obtenido con la introducción de técnicas de detección bacteriana, independientes de cultivos, como la identificación del ARN ribosómico 16s bacteriano (16S rRNA) y la secuenciación completa del genoma (WGS) (18), que proporcionan un esquema de comunidades microbianas y su capacidad funcional. Como resultado de estos estudios, se descubrió una gran diversidad bacteriana en la microbiota de sujetos sanos. Es tan alta la diversidad bacteriana de la microbiota intestinal entre individuos, que menos del 50% de los taxones bacterianos a nivel de especie son compartidos por gemelos (19), por lo que se cree que cada firma de microbiota intestinal es única e irrepetible, al igual que una huella dactilar. A pesar de esto, la genética puede participar en el establecimiento y conformación de la microbiota intestinal, ya que locis específicos del hospedador influyen la composición de sus comunidades bacterianas (20).

A pesar de la amplia variabilidad interindividual en la población bacteriana, hay grupos de bacterias que comparten las mismas funciones biológicas, aportando redundancia funcional, como ha sido demostrado por estudios metagenómicos (18, 21). Las principales bacterias de la microbiota del TGI humano, corresponden a tres filos principales: Bacteroidetes (Bacteroidota), Firmicutes (Bacilota), y Actinobacterias (Actynomicetota). Los Firmicutes son el filo más común (60%), incluyendo alrededor de 200 géneros. Los filos Bacteroidetes y Actinobacterias representan el 10% de la microbiota intestinal. El resto de los microorganismos pertenecen a los filos Proteobacteria (Pseudomonadota), Verrucomicrobia (Verrucomicrobiota), Cyanobacteria y Fusobacteria.

El establecimiento de poblaciones microbianas que colonizan el intestino, acompaña el desarrollo del ser humano, iniciando en la vida in utero (aunque algunos autores consideran que solo se inicia la colonización en el momento del parto). Los cambios más drásticos en la composición ocurren durante el paso por el canal del parto y durante la primera infancia (22, 23). La madre es probablemente la más importante influencia para el establecimiento de la microbiota del lactante, debido a todas las bacterias transmitidas durante el parto al recién nacido, el contacto cercano y permanente y la alimentación temprana (24-26). El establecimiento de la microbiota intestinal del lactante, se ve afectada por muchos variables que incluyen el tipo de dieta (lactancia materna o alimentación con fórmula, con variaciones circadianas), tipo de parto (vaginal o por cesárea), ambiente, factores culturales, geográficos y entorno familiar (24 -27). Los bebés nacidos por vía vaginal tienen comunidades bacterianas similares a las que se encuentran en vagina de la madre, mientras que los nacidos por cesárea, tienen poblaciones bacterianas similares en composición, a la microbiota de la piel, dominada por los géneros *Propionibacterium* y *Staphylococcus* (25). Uno de los principales determinantes en el desarrollo del microbioma intestinal neonatal es la lactancia materna, asegurando un suministro continuo de bacterias y oligosacáridos fermentables

(HMO), durante todo el período de duración de ésta (25-28). Los siguientes cambios importantes en la composición de la microbiota intestinal ocurren después de la introducción de alimentos sólidos y el destete, cuando una microbiota de mayor riqueza y diversidad se desarrolla.

Al mismo tiempo, el sistema inmunológico "aprende" a distinguir entre bacterias patógenas y comensales. La composición bacteriana comienza a dibujar un perfil de microbiota adulta al final de los 2 años y medio de vida (24). Firmicutes y Bacteroidetes predominan en esta etapa, mientras que en los primeros días después del parto, los filo predominantes correspondieron a las Proteobacterias y Actinobacterias. Cuando la microbiota es madura, se mantiene en gran medida estable durante la edad adulta. Sin embargo, en la vejez, esta estabilidad se reduce (29).

Los cambios en la dieta tienen efectos importantes en la composición de la microbiota, pudiendo estar relacionados con el hecho de que diferentes especies bacterianas están genéticamente mejor equipadas para utilizar diferentes sustratos. Muchos estudios han demostrado que un aumento de la ingesta de grasa conduce a una mayor concentración de gramnegativos y disminución de bacterias grampositivas en la microbiota intestinal. La asociación entre el tipo de dieta y los diferentes grupos microbianos todavía no está clara (30), pero se sabe que, la microbiota de las comunidades occidentales, caracterizada por una mayor ingesta de grasas y proteínas animales y menor contenido de fibra, parece contener una menor concentración de Bacteroidetes y menos Firmicutes, en comparación con los de las comunidades orientales (31). Una dieta alta en grasas está relacionada con una disminución en el género *Lactobacillus*, y un aumento en las poblaciones microbianas que secretan metabolitos proinflamatorios, como el Lipopolisacárido (LPS) que lesiona la barrera intestinal. Un alto contenido de grasa en la dieta favorece un aumento de la endotoxemia sistémica e inflamación de bajo grado, y aumenta el almacenamiento de energía, con un equilibrio energético positivo, induciendo resistencia a la insulina y obesidad (32).

De Filippo et al. 2010 encontraron diferencias importantes en la composición de la microbiota intestinal de los niños africanos rurales, en comparación con los niños europeos (30). Observaron una proporción aumentada de Firmicutes/ Bacteroidetes y de la relación gramnegativos/ grampositivos en los pobladores de occidente. Esto se atribuyó a una baja ingesta de alimentos ricos en fibras fermentables en los niños europeos. Los niños africanos tuvieron mayor riqueza microbiana con una mayor proporción de Bacteroidetes mientras que los europeos con estilos de vida occidentalizada, presentaban aumento de Firmicutes (30). Otro estudio demostró cómo dentro de los 3 enterotipos de microbiota descritos (*Bacterioides*, *Prevotella* y *Ruminococcus*), el enterotipo *Bacterioides* se asoció fuertemente a dietas ricas en proteínas y grasas animales y aquellos con dietas ricas en plantas y fibra, se asociaron al enterotipo *Prevotella* (33). Se postula que la microbiota intestinal desarrollada con una dieta basada en vegetales, maximiza la extracción de energía y, al mismo tiempo, protege contra la inflamación (figura 2).

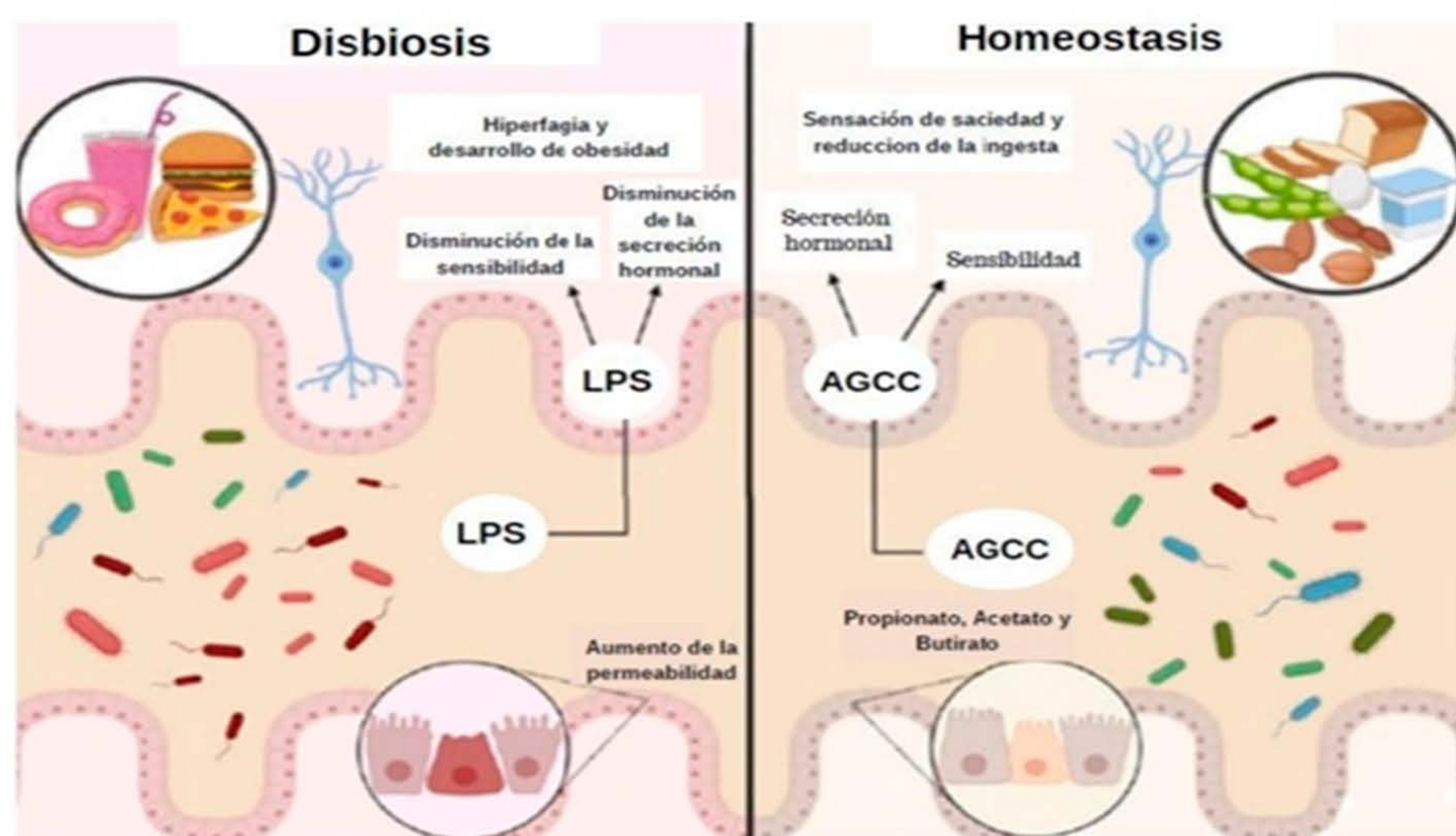


Figura 1. Esquema ilustrativo del efecto de los nutrientes y el microbioma sobre la salud del hospedador. Figura modificada de Pizarroso et al 2021(143). AGCC (Ácidos Grasos de Cadena Corta), LPS (Lipopolisacárido).

Ciertas dietas predisponen a adquirir enfermedades, y esta relación entre la dieta y la enfermedad podría estar mediada por el microbioma (34,35). Existen intervenciones dietéticas y estrategias de modulación nutricional que pueden cambiar el microbioma intestinal, mejorando la integridad de la barrera intestinal y disminuyendo la endotoxemia metabólica. Estos factores son importantes por su relación con la resistencia a la insulina, la inflamación sistémica de bajo grado y el aumento de masa grasa, aspectos clave en el desarrollo de enfermedades como la diabetes tipo 2 o la obesidad.

La modificación de las poblaciones microbianas después de dietas hipocalóricas, ricas en fibras vegetales, bajas en grasas y azúcares refinadas, supone una mayor abundancia bacteriana en el intestino de moduladores de la función de barrera, como son los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y una importante reducción de los patógenos oportunistas como las familias *Enterobacteriaceae*, *Desulfovibrionaceae*, *Streptococcaceae* (36).

Fenotipos de microbiota intestinal, asociados a obesidad

La denominada disbiosis intestinal, que corresponde a la alteración en la composición de la microbiota normal o eubiótica, ya sea en su diversidad, cantidad o función, puede contribuir de manera importante en la pandemia de la obesidad. En un documento de referencia, Backhed et al. 2007, demostraron que ratones genéticamente predispuestos a la obesidad, se desarrollaban delgados cuando se criaron sin microbiota intestinal (37). Estos ratones sin gérmenes eran transformados en ratones obesos cuando se les administraba una transferencia fecal de un ratón obeso convencionalmente alimentado. La inoculación en ratones libres de gérmenes de microbioma de un ser humano obeso producía resultados similares (38,39). Este hallazgo abrió las puertas a una gran cantidad de estudios que buscaron identificar el papel del micro-

bioma intestinal, en el desarrollo y perpetuación de la obesidad, por su posible relación causal (40). También se ha determinado que la microbiota de los humanos obesos es menos diversa que la microbiota de sus gemelos delgados, consistente con la hipótesis de que una menor diversidad de la microbiota, puede afectar el comportamiento alimentario y la saciedad.

En referencia a la obesidad, esta condición se vincula a alteraciones en la proporción relativa de diferentes grupos microbianos, una reducción general de la diversidad microbiana y representación alterada de genes y vías metabólicas bacterianas (41). Diferentes estudios en modelos animales de obesidad, informaron sobre el aumento de niveles de Firmicutes y reducción de Bacteroidetes, aumento de los recuentos de arqueas y reducción de *Bifidobacterium*, *Halomonas* y *Sphingomonas* (42). Alteraciones similares ocurren en la microbiota de los humanos obesos. Sin embargo, no todos los estudios encontraron interacción entre los filos intestinales dominantes Bacteroidetes y Firmicutes (43-45). Un estudio reciente concluye que la obesidad está probablemente relacionada con una mayor proporción de los filos bacterianos como Actinobacteria y Firmicutes y la disminución de Bacteroidetes, Verrucomicrobia, y determinadas especies bacterianas como *Faecalibacterium prausnitzii* (46). Otro estudio ha descrito que el 75% de los genes microbianos asociados con la obesidad pertenecen al filo Actinobacteria y el 25% al filo Firmicutes, mientras que el 42% de los genes asociados a delgadez, pertenecen al filo Bacteroidetes (47). La representación de *Lactobacillus* es mayor en individuos obesos en comparación con individuos delgados. Sin embargo, los adolescentes con sobrepeso que pierden peso debido a la restricción calórica y al aumento de la actividad física, expresan aumento en la concentración de dichos *Lactobacillus*. Por lo tanto el uso de cepas específicas de *Lactobacillus* como probióticos, no aumenta e incluso reducen los trastornos metabólicos que se producen en la obesidad.

Niveles reducidos de *Akkermansia muciniphila*, una bac-

teria degradadora de la mucina, se han relacionado con mayor riesgo de diabetes y obesidad (48,49). También se ha descrito mayor proporción de *Bifidobacterium* y menor número de *Staphylococcus aureus* en niños de peso normal en comparación con los niños con sobrepeso, proponiendo que *S. aureus* puede desencadenar inflamación de bajo grado y aumento del riesgo de obesidad (50). Algunos estudios han observado un aumento de *Klebsiella*, *Escherichia/Shigella*, *Megasphaera* y *Actinomyces* asociando estos perfiles a obesidad (51-53). En particular la relación *Escherichia/Shigella* se ha asociado con resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 (54). Por otro lado, los ensayos que combinan una restricción de la ingesta calórica con actividad física demostraron aumento en los niveles de *Bacteroides/Prevotella* y una disminución de *Clostridium* asociado a la pérdida de peso (55).

La dieta es el factor principal en la modulación de la composición de la microbiota intestinal, al proporcionar fuentes de nutrientes específicas e inducir cambios ambientales en el ecosistema intestinal. Una dieta alta en grasas y carbohidratos simples (azúcares refinados), reduce la diversidad, el número total de microbios y aumenta las bacterias potencialmente patógenas, asociadas con la obesidad, como *Proteobacterias* y *Deferribacteres* (57). El aumento de estas bacterias perjudiciales conduce a mayor producción y circulación de LPS, que es un factor desencadenante para la inflamación de bajo grado en obesidad (56, 57). La inflamación inducida por bacterias se deriva del aumento de LPS pero también por el aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal, produciendo reacciones en cadena con efectos nocivos (58).

Los LPS, junto con la flagelina y los peptidoglicanos (MAMPs o antígenos bacterianos), se translocan del lumen intestinal a la lámina propia a través del epitelio intestinal en pacientes obesos. Este LPS puede desensibilizar los nervios aferentes vagales en la lámina propia y produce atenuación en la acción anorexígena de la colecistoquinina (CCK) y de la relación saciedad/hambre, estimulando la hiperfagia y el desarrollo de obesidad, tema que revisaré en una próxima entrega.

Con base en toda la información anterior podemos tener cierta certeza de que la composición y función de nuestro microbioma intestinal, juega un papel determinante tanto en el mantenimiento de nuestro peso como en la salud metabólica, mediante múltiples funciones que incluyen producción de metabolitos, salvaguarda de la barrera intestinal, inducción de la producción de hormonas relacionadas con el apetito y muchas más. También podemos inferir que no existe una composición de la microbiota intestinal que se ajuste específicamente a perfiles de obesidad o sobrepeso, pero sí es claro que múltiples alteraciones en la conformación y función de esta, se asocian a aparición de dichas patologías y que existe una relación causal directa entre disbiosis y obesidad y/o sobrepeso.

No te pierdas la próxima entrega, donde expondré la importante función del eje microbiota-cerebro-intestino, en la regulación de la saciedad y el hambre y por ende en la aparición de obesidad y/o sobrepeso.

Bibliografía

- Obesidad y sobrepeso, junio 21, <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Pavón de Paz I, Alameda CH, Olivar JR. Obesidad y menopausia. *NutrHosp*. 2006; 21(6):633- 37.
 3. Schrempft S, Van Jaarsveld C, Fisher A, Fildes A, Wardle J. Maternal characteristics associated with the obesogenic quality of the home environment in early childhood. *Appetite*. 2016;(107):392-97.
 4. Manios Y, Moschonis G, Androutsos O, Filippou C, Van Lippevelde W, Vik FN, et al. Family sociodemographic characteristics as correlates of children's breakfast habits and weight status in eight European countries. The ENERGY (European Energy balance Research to prevent excessive weight-Gain among Youth) project. *Public Health Nutr*. 2015; 18(5):774-83.
 5. O' Connor L, Brage S, Griffin SJ, Wareham NJ, Forouhi NG. The cross-sectional association between snacking behaviour and measures of adiposity: the Fenland Study, UK. *Brit J Nutr*. 2015; 114(8):1286-96.
 6. Szewczyk-Golec K, Wozniak A, Reiter RJ. Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity. *J Pineal Res*. 2015; 59(3): 277-91.
 7. Kaar JL, Crume T, Brinton JT, Bischoff KJ, McDuffie R, Dabelea D. Maternal obesity, gestational weight gain, and offspring adiposity: the exploring perinatal outcomes among children study. *J Peds*. 2014; 165(3):509-15.
 8. Serra-Majem L, Bautista-Castano I. Etiology of obesity: two "key issues" and other emerging factors. *Nutr Hosp*. 2013; 28(Supl 5):32-43.
 9. Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; 9(9):565-576.
 10. Dogra S, Sakwinska O, Soh SE, et al; GUSTO Study Group. Dynamics of infant gut microbiota are influenced by delivery mode and gestational duration and are associated with subsequent Adiposity. *MBio*. 2015; 6(1):e02419-14.
 11. Corella D, Ortega-Azorin C, Sorli JV, Covas MI, Carrasco P, Salas-Salvado J, et al. Statistical and biological gene-lifestyle interactions of MC4R and FTO with diet and physical activity on obesity: new effects on alcohol consumption. *PLoS ONE*. 2012; 7(12):e52344.
 12. Rodrigo-Cano S, Soriano del Castillo J, Merino-Torres J. Cusos y tratamiento de la obesidad. *Nutr. clín. diet. Hosp*. 2017; 37(4):87-92.
 13. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009; 326: 1694-7.
 14. Robinson CJ, Bohannan BJ, Young VB. From structure to function: the ecology of host-associated microbial communities. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010; 74: 453-76.
 15. Guamer F. Role of intestinal flora in health and disease. *Nutr Hosp*. 2007; 22(Supl 2): 14-19.
 16. Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, et al. NIH HMP working group. The NIH human microbiome project. *Genome Res*. 2009; 19(23):17-23.
 17. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature*. 2007; 449: 804-10.
 18. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009; 457:480-4.
 19. Turnbaugh PJ, Quince C, Faith JJ, McHardy AC, Yatsunenko T, Niaz F, et al. Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107:7503-8.
 20. Benson AK, Kelly SA, Legge R, Ma F, Low SJ, Kim J, et al. Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107:18933-8.
 21. Burke C, Steinberg P, Rusch D, Kjelleberg S, Thomas T. Bacterial community assembly based on functional genes rather than species. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108:14288-93.
 22. Adlerberth I, Wold AE. Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr*. 2009; 98: 229-38.
 23. Jiménez E, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol*. 2008; 159:187-93.
 24. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007; 5:e177.
 25. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci Usa*. 2010; 107: 11971-5.
 26. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La, Cochetiere M-F. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol*. 2013; 21:167-73.
 27. Vaishampayan PA, Kuehl JV, Froula JL, Morgan JL, Ochman H, Francino MP. Comparative metagenomics and population dynamics of the gut microbiota in mother and infant. *Genome Biol Evol*. 2010; 2:53-66.
 28. Le Huërou-Luron I, Blat S, Boudry G. Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev*. 2010; 23, 23-36.
 29. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108(Suppl 1):4586-91.
 30. 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 USA*. 2010; 107:14691-6.
 31. Harakeh SM, Khan I, Kumosani T, Barbour E, Almasaudi SB, Bahijri SM, et al. Gut microbiota: a contributing factor to obesity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016; 6:95.

32. Shen W, Gaskins HR, McIntosh MK. Influence of dietary fat on intestinal microbes, inflammation, barrier function and metabolic outcomes. *J Nutr Biochem.* 2014;(25):270-80.
33. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011;(334):105-8.
34. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des.* 2009;(15):1546-58.
35. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia.* 2007;(50):2374-83.
36. Xiao S, Zhao L. Gut microbiota-based translational biomarkers to prevent metabolic syndrome via nutritional modulation. *FEMS Microbiology Ecology.* 2014;87(2):303-314.
37. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;(102):11070-5.
38. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanism underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;(104):979-84.
39. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;(101): 15718-23.
40. Delzenne, N.M.; Neyrinck, A.M.; Bäckhed, F.; Cani, P.D. Targeting gut microbiota in obesity: Effects of prebiotic at birth, the human colon is rapidly colonized by gut microbes. Owing to their vast number and their capacity to ferment nutrients and secrete bioactive compounds, these gastrointestinal microbes act. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011;(7):639-646.
41. Neyrinck A.M, Van Hée V.F, Piront N, De Backer F, Toussaint O, Cani P.D, Delzenne N.M. Wheat-derived arabinoxylan oligosaccharides with prebiotic effect increase satietyogenic gut peptides and reduce metabolic endotoxaemia in diet-induced obese mice. *Nutr. Diabetes.* 2012;(2):e28.
42. Sanz Y, Santacruz A, Gauffin P. Gut microbiota in obesity and metabolic disorders. *Proc. Nutr. Soc.* 2010;(69):434-441.
43. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011;(334):105-8.
44. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr.* 2011;(94):58-65.
45. Hold GL, Smith M, Grange C, Watt ER, El-Omar EM, Mukhopadhyay, I. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? *World J Gastroenterol.* 2014;(20):1192-210.
46. Chakraborti CK. New-found link between microbiota and obesity. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015;(6):110-9.
47. Turnbaugh P, Ridaura V, Faith J, Rey F, Knight R, Gordon J. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med.* 2009;(1):6-14.
48. Walsh CJ, Guinane CM, O'Toole PW, Cotter PD. Beneficial modulation of the gut microbiota. *FEBS Lett.* 2014;(588):4120-30.
49. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;(27):73-83.
50. Cornejo-Pareja I, Muñoz-Garach A, Clemente-Postigo M, Tinahones F. Importance of gut microbiota in obesity. *Eur J Clin Nutr.* 2019;(72):26-37.
51. Guohong L, Qingxi Z, Hongyun W. Characteristics of intestinal bacteria with fatty liver diseases and cirrhosis. *Ann Hepatol.* 2019;(18):796- 803.
52. Thingholm LB, Ruhlemann MC, Koch M, Fuqua B, Laucke G, Boehm R, et al. Obese individuals with and without type 2 diabetes show different gut microbial functional capacity and composition. *Cell Host Microbe.* 2019;(26):252-64.e10.
53. Del Chierico F, Abbatini F, Russo A, Quagliarello A, Reddel S, Capocchia D, et al. Gut microbiota markers in obese adolescent and adult patients: age-dependent differential patterns. *Front Microbiol.* 2018;(9):1210.
54. Dong TS, Luu K, Lagishetty V, Sedighian F, Woo S-L, et al. The Intestinal Microbiome Predicts Weight Loss on a Calorie-Restricted Diet and Is Associated With Improved Hepatic Steatosis. *Front. Nutr.* 2021;(8):718661.
55. Nadal I, Santacruz A, Marcos A, Warnberg J, Garagorri M. Moreno L.A, et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int. J. Obes.* 2009;(33):758-767.
56. Portune K.J, Benítez-Páez A, Del Pulgar E, Cerrudo V, Sanz, Y. Gut microbiota, diet, and obesity-related disorders—The good, the bad, and the future challenges. *Mol. Nutr. Food Res.* 2017;(61):1600252.
57. Hamilton M, Raybould H. Bugs, guts and brains, and the regulation of food intake and body weight. *Int. J. Obes. Suppl.* 2016;(6):S8-S14.
58. Lam Y, Ha C, Campbell C.R, Mitchell, A, Dinudom A, et al. Increased gut permeability and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet-induced obese mice. *PLoS ONE.* 2012;(7):e34233.