



**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**LA MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA Y SUS  
MODIFICADORES: EL PODER DE LA DIETA.**

---

**HUMAN GUT MICROBIOTE AND ITS MODIFIERS:  
THE POWER OF DIET.**

**FACULTAD DE ENFERMERÍA**

**Grado en Enfermería  
Junio 2018**

**Autora: BÁRBARA SAINZ CANTERO  
Director: FRANCISCO JOSÉ AMO SETIÉN**



Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido. Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición. Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido.

Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros.

La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.

# ÍNDICE

RESUMEN .....	1
ABSTRACT .....	1
1. INTRODUCCIÓN .....	2
1.1. Justificación.....	2
1.2. Objetivos .....	3
1.3. Metodología.....	3
1.4. Estructura.....	4
2. LA MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA .....	5
2.1. Clasificación de la microbiota intestinal.....	5
2.2. La función de la microbiota intestinal.....	7
3. LA DIETA COMO PRINCIPAL MODIFICADOR DE LA MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA .....	9
3.1. Formación y cambios de la microbiota intestinal en la infancia .....	9
3.1.1. Lactancia materna y artificial.....	9
3.1.2. Introducción de los alimentos .....	10
3.2. Respuesta de la microbiota intestinal ante los macronutrientes .....	10
3.2.1. Hidratos de carbono .....	10
3.2.2. Grasas .....	11
3.2.3. Proteínas.....	13
3.3. Respuesta de la microbiota intestinal ante otros nutrientes.....	14
3.3.1. Probióticos y prebióticos .....	14
3.3.2. Polifenoles .....	14
4. OTROS MODIFICADORES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA.....	16
4.1. Modo de nacimiento.....	16
4.1.1. La hipótesis higiénica.....	16
4.2. Antibióticos .....	17
4.3. Obesidad .....	18
4.4. Diabetes Mellitus .....	18
5. CONCLUSIONES .....	20
6. REFERENCIAS .....	21

## LISTADO DE SIGLAS

AA: Aminoácidos

AB: Antibióticos

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AMP: *Antimicrobial Proteins* (Proteínas antimicrobianas)

DM: Diabetes Mellitus

FOS: Fructo-oligosacáridos

GOS: Galacto-oligosacáridos

HGC: *High Genetic Count* (Alto recuento genético)

LDL: *Low Density Lipoproteins* (Lipoproteínas de baja densidad)

LGC: *Low Genetic Count* (Bajo recuento genético)

LPS: Lipopolisacáridos

MI: Microbiota Intestinal.

SCFAs: *Short Chain Fatty Acids* (Ácidos grasos de cadena corta)

## **RESUMEN**

En condiciones normales, en nuestro tracto intestinal existen más de mil tipos de microorganismos que en conjunto componen la microbiota intestinal humana. En adultos ésta puede alcanzar un peso de hasta casi 2 kg, y es tan única y diferente como puede ser su huella dactilar. La relación de simbiosis que mantenemos con estos microorganismos está vinculada a nuestra salud, ya que perturbaciones en la microbiota, como descensos en la densidad y diversidad de bacterias intestinales, están asociados con ciertas enfermedades y viceversa.

La composición del microbioma gastrointestinal puede estar condicionada por numerosos factores como el uso de antibióticos, el tipo de parto, algunas enfermedades crónicas como la obesidad, y la dieta. Ésta última es considerada uno de los factores más relevantes desde el nacimiento, partiendo del modo de alimentación inicial con lactancia materna o leche de fórmula, pasando por la introducción de los alimentos, hasta llegar al estilo de dieta en el adulto.

Como recomendaciones principales para mantener una microbiota intestinal sana se han encontrado: llevar una dieta equilibrada, la lactancia materna frente a la artificial, el parto vaginal y la disminución del consumo de antibióticos.

**PALABRAS CLAVE:** Microbioma gastrointestinal, Dieta, Lactancia materna, Obesidad.

## **ABSTRACT**

Under normal conditions, there are thousands of microorganisms in our gut which together create the human gut microbiote. In adults, it can reach 2 kilograms and it is as unique as anyone's fingerprint. The symbiotic relationship we have with these microorganisms is fully relevant to our health. Any disturbance in it, such as drops in gut bacterial diversity or density, is related to diseases and vice versa.

It is considered that gastrointestinal microbiome's composition is determined by numerous factors such as the use of anti-bacterial agents, mode of delivery, some diseases like obesity and diet. The last is deemed to be the most relevant since birth, starting from the type of lactation, formula feed or breastfeeding, through complementary feeding to an established adult diet.

The main recommendations to have a healthy gut microbiote are: a balance diet, breastfeeding, natural delivery and a reduction in the consumption of antibiotics.

**KEY WORDS:** Gastrointestinal Microbiome, Diet, Breast Feeding, Obesity.

# 1. INTRODUCCIÓN

El ser humano vive en una relación de simbiosis con múltiples organismos alojados en su piel, boca, intestinos y, en el caso de las mujeres, vagina. Al conjunto de estos microorganismos se lo conoce como microbiota o microbioma humano. Este vínculo de simbiosis entre el ser humano y su microbiota beneficia a ambas partes. Es por esto que se hace uso del término “*superorganismo*” para referirse a la suma de ambos simbioses (1–3). Algunos autores incluso consideran el metabolismo de la comunidad microbiana como parte del metabolismo humano (4). El número total de microorganismos que reside en nosotros es tal que su recuento genético puede llegar a superar 100 veces el recuento genómico humano (5).

La existencia de los microorganismos que habitan dentro del tracto intestinal humano se viene estudiando desde hace varias décadas, así como el impacto que tienen sobre la salud y la enfermedad de los humanos. Sin embargo, en la actualidad el número de investigaciones relativas a este tema ha aumentado de forma notable.

Con este trabajo se pretende relacionar el funcionamiento de la microbiota intestinal (MI) humana con la dieta y salud de los individuos. Para ello, además de presentar qué es y cómo funciona la MI humana, se exponen algunos de los modificadores de la misma: tipo de parto, antibióticos (AB) y enfermedades que pueden ser a la vez causa y efecto de alteraciones en la microbiota intestinal. Entre ellos, la literatura apunta a que el más importante de los modificadores es la dieta, por lo que se explica cómo evoluciona la microbiota intestinal durante los primeros años de vida con la lactancia, la introducción de los alimentos y cómo responde ésta a los diferentes nutrientes una vez establecida una dieta adulta.

## 1.1. Justificación

Este trabajo es una revisión narrativa en la que se desarrolla un tema en auge en el ámbito de la investigación sanitaria: la MI humana.

La MI está fuertemente ligada a la dieta de su huésped, pues es por medio de ésta como consigue el alimento y es a él a quien va a aportar beneficios o perjuicios. Así mismo, conforme va evolucionando nuestra dieta con el paso de los años, desde recién nacidos hasta adultos, nuestra MI evoluciona con nosotros.

Se sabe que enfermedades con alta prevalencia como la obesidad y la Diabetes Mellitus (DM) pueden estar relacionadas con la MI. La sintomatología de estas enfermedades puede verse mejorada con cambios en la dieta, no sólo dirigidos a la disminución de la ingesta de calorías en el caso de la obesidad y el correcto mantenimiento de los niveles plasmáticos de glucosa en la DM, sino también con cambios que promuevan el aumento de la diversidad y densidad la MI.

Así mismo, existen numerosos estudios que han aportado evidencia científica al respecto y que pueden ayudarnos a ampliar nuestros conocimientos, pero aún quedan por resolver muchas cuestiones puesto que los resultados y conclusiones son a veces contradictorios.

Si entendemos que parte del papel de la enfermería como profesionales sanitarios consiste en estar capacitados a poder dar pautas recomendaciones higiénico-dietéticas, comprender cómo funciona y cómo es posible modular la microbiota intestinal, es una ventaja tanto para nosotros como para nuestros pacientes a la hora de mejorar su estado de salud.

## 1.2. Objetivos

Objetivo principal:

- Describir la relación entre el funcionamiento de la microbiota intestinal humana y la dieta y la salud de los individuos.

Objetivos específicos:

- Describir la microbiota intestinal humana con sus características y sus funciones.
- Detallar la evolución de la microbiota intestinal humana desde el nacimiento por medio de la alimentación.
- Mostrar la respuesta de la microbiota intestinal humana a los macronutrientes y otros nutrientes.
- Reseñar otros tipos de modificadores de la microbiota intestinal humana y su relación con la salud.

## 1.3. Metodología

Este trabajo es una revisión narrativa para la cual se ha realizado una búsqueda bibliográfica con el fin de dar con aquellos estudios más recientes y de mayor fiabilidad sobre el tema a tratar, priorizando los artículos publicados en las revistas de mayor impacto.

Como criterios de inclusión, se han tenido en cuenta los siguientes:

- Artículos entre 1990 y 2018.
- Idioma: Inglés, español.
- Con alguna de las palabras clave contenidas en la Tabla 1.

MeSH	DeCS
Anti-Bacterial Agents	Antibacterianos
Breast Feeding	Lactancia Materna
Cesarean Section	Cesárea
Delivery, Obstetric	Parto Obstétrico
Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus
Diet	Dieta
Gastrointestinal Microbiome	Microbioma Gastrointestinal
Infant Formula	Fórmulas Infantiles
Obesity	Obesidad
Prebiotics	Prebióticos
Probiotics	Probióticos

Tabla 1. MeSH y DeCS utilizados en estrategia de búsqueda.

También se utilizaron las listas de referencias de las revisiones sistemáticas y metaanálisis como fuentes de información secundaria.

Las bases de datos utilizadas para ello han sido PubMed y PubMed Health, ambas pertenecientes al NCBI (*National Center for Biotechnology Information*).

La estrategia de búsqueda en la base de datos ha sido llevada a cabo a través de los MeSH (*Medical Subject Headings*), y con la ayuda de los operadores lógicos AND, OR y NOT. En caso de

las búsquedas en idioma castellano, la estrategia de búsqueda en la base de datos ha sido llevada a cabo a través de los DeCS (Descriptor en Ciencias de la Salud)

Los MeSH y DeCS utilizados están representados en la Tabla 1.

#### **1.4. Estructura.**

El trabajo ha sido estructurado en una introducción, tres capítulos principales y conclusiones.

Los capítulos se estructuran en tres partes diferentes. El primer capítulo titulado “La microbiota intestinal humana” expone las principales características y funciones de la MI.

En el siguiente capítulo titulado “La dieta como principal modificador de la microbiota intestinal humana” es el capítulo que más peso tiene del trabajo, ya que en él se exponen los tres puntos más importantes: la formación de la microbiota, la respuesta ante macronutrientes y la respuesta a otros nutrientes.

El punto “3.1. Formación de la microbiota intestinal a partir de la evolución de la dieta” habla sobre las dos fases previas por las que pasa la MI humana antes de tomar su forma adulta: la MI del lactante y las diferencias entre la lactancia materna y artificial y la etapa de desarrollo que supone la introducción de los alimentos hasta conferir una MI adulta. Los puntos “3.2. Respuesta de la microbiota intestinal ante los macronutrientes” y “3.3. Respuesta de la microbiota intestinal ante otros nutrientes” hablan de cómo la MI responde a los diferentes alimentos que ingerimos, cómo las bacterias producen metabolitos a partir de éstos y cómo algunos tipos de dietas benefician o no a la salud del huésped.

Por último, en el capítulo “Otros modificadores de la microbiota intestinal humana” se exponen sobre otros factores que, aunque algunos de ellos están interrelacionados con la dieta, influyen también en la estructura de la MI. Intentando seguir un orden, se ha decidido primero tratar el punto “4.1. Modo de nacimiento” y hablar de las diferencias que existen en la MI dependiendo del tipo de parto (vaginal o cesárea) que tuviese el individuo. Más tarde se habla en el punto “4.2. Antibióticos” de la repercusión que el uso de AB tiene en las bacterias que conforman la MI. Por último, los puntos “4.3. Obesidad” y “4.4. Diabetes Mellitus” reflejan la relación de ambas enfermedades con la diversidad y densidad de la MI.

## 2. LA MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA

La MI está formada en su mayoría por bacterias, hongos, virus y protozoos –estos tres últimos en menor medida (2). El conjunto de todos ellos alcanza una población de entre  $10^{13}$  y  $10^{14}$  microorganismos (4).

Existen más de 35000 especies diferentes de bacterias que en condiciones normales, no son patógenas para el ser humano (6). Durante el desarrollo del trabajo se nombrarán diferentes bacterias, por lo que se ha desarrollado un árbol filogenético (recogido en el Anexo 1), para disponer de una idea ordenada sobre su filogenia. Las bacterias predominantes en una MI sana son las gram positivo Firmicutes (60–80%) y las gram negativo Bacteroidetes (15-30%). En menor cantidad le siguen las Actinobacterias y Verrucomicrobia (7,8).

### 2.1. Clasificación de la microbiota intestinal

Existen varios métodos de clasificación del microbioma intestinal: en función del recuento genético, de su localización en el tracto intestinal o del Enterotipo del huésped.

Varios proyectos, como el *Human Microbiome Project* y *MetaHit*, se basaron en el número de genes de los microorganismos de la MI humana para poder diferenciar entre dos grupos: aquellos con un bajo recuento genético (por sus siglas en inglés, LGC: *Low Genetic Count*), y aquellos con un alto recuento genético (HGC: *High Genetic Count*) (9). En el grupo de HGC se observa una MI sana y normofuncionante, con una incidencia menor de alteraciones metabólicas y obesidad. Sin embargo, en el grupo de LGC se observa una mayor proporción de bacterias proinflamatorias relacionadas con la enfermedad inflamatoria intestinal, como las Bacteroidetes, los *Ruminococcus* y los *Staphylococcus* (10,11).

En cuanto a su distribución, los microorganismos se encuentran en diferente densidad tanto a lo largo como a través de las diferentes capas del tracto gastrointestinal.

En cuanto a lo largo del tracto intestinal, existen diferencias en la diversidad y número de bacterias, que se deben a las diferentes propiedades fisiológicas de cada lugar (12). Por ejemplo, en el estómago, donde el pH es cercano a dos, conviven *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Enterococcus* y *Helicobacter pylori* entre otros, ya que son bacterias capaces de adaptarse a entornos ácidos (13). En el intestino delgado, donde existe un tránsito rápido, podemos encontrar ácidos provenientes de la digestión y oxígeno. Su microbiota, por lo tanto, es capaz de adaptarse a estas condiciones del medio, como por ejemplo presentando mayor capacidad de adherencia a la fina capa de moco de las paredes. En el intestino grueso existe una capa de moco más gruesa que en el resto del tracto intestinal. Esta capa mucosa está formada en su mayor parte por mucina, una proteína altamente glicosilada, que sirve de adherencia y asentamiento a un gran número y diversidad de bacterias (14,15).

Centrándonos ahora en distribución según las capas del tracto gastrointestinal, cabe destacar que el peso de la microbiota intestinal se haya en el intestino grueso, por lo que es del intestino grueso y no del delgado sobre el que se habla a continuación.

En intestino grueso, existe una marcada diferencia en la microbiota. Las capas de la pared del intestino grueso, de más externa a más interna, son: capa serosa, capa muscular, capa submucosa y capa mucosa. Ésta última está formada por la capa muscular de la mucosa, la

lámina propia y el epitelio. Adyacente a este epitelio se encuentra la capa de moco interna, y unida a ésta, la externa. La capa de moco interna está firmemente adherida al epitelio y es más densa que la externa. En condiciones normales permanece estéril, por lo que no permite acceder a las bacterias al tejido epitelial.

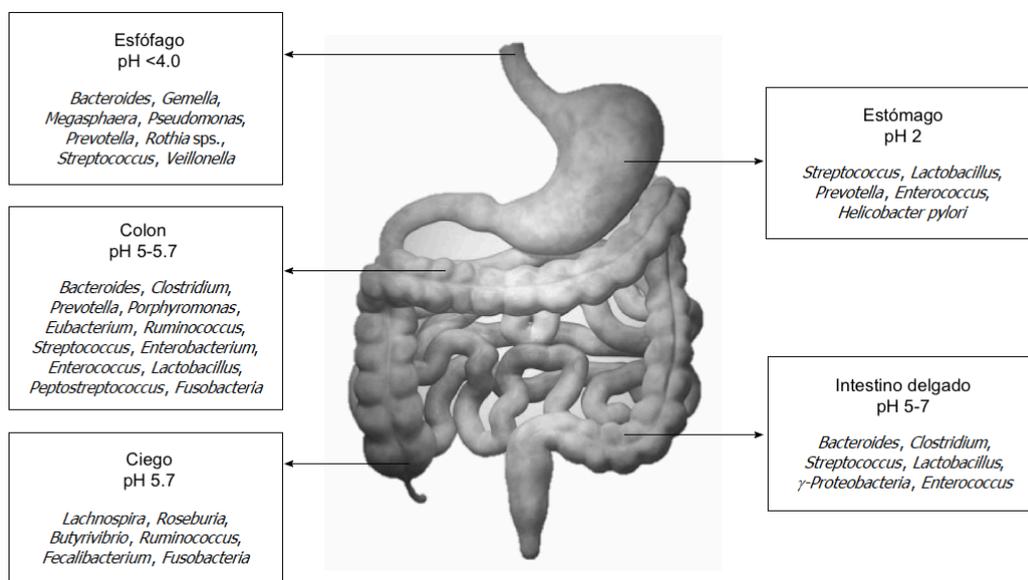


Imagen 1: Localización de las bacterias de la microbiota intestinal humana a lo largo del aparato digestivo. Fuente: Jandhyala SM, 2015 (16).

La capa de moco externa, menos densa, se caracteriza por estar colonizada por la comunidad microbiana. Algunas de las bacterias presentes en la capa de moco externa son capaces de degradar la mucina y obtener energía en el proceso. Parte de esa energía la absorbe el intestino para poder producir más mucina. Además, durante el proceso, las bacterias producen ácidos grasos de cadena corta (por sus siglas en inglés SCFA: *Short Chain Fatty Acids*). Los SCFAs se filtran por la capa interna de moco y llegan hasta las células epiteliales que los absorben. Sin embargo, el número de bacterias capaces de llevar este proceso de forma individual es muy escaso, por lo que comúnmente este proceso se lleva a cabo por la cooperación de varias especies microbianas (14,17). En la capa de moco externa predominan las bacterias *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* y *Akkermansia*; mientras que en la luz del intestino encontramos *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* y *Enterococcus* (18). Así mismo, la capa mucosa del intestino y sus dos capas de moco tienen la capacidad de permitir el desarrollo de bacterias a la vez que previene el sobrecrecimiento de las mismas. El sobrecrecimiento bacteriano intestinal puede ser resultado de alteraciones en la anatomía intestinal, su motilidad o el déficit de secreción de ácidos gástricos. Esto puede causar problemas de malabsorción de lípidos, deficiencias vitamínicas y malnutrición (17,19).

Otra forma de clasificar la MI fue propuesta por el *MetaHit Consortium* (20). Este estudio compara las especies que predominan en la composición de la MI sana intestinal estable de un grupo que denomina Enterotipo. Diferenciaron tres Enterotipos diferentes:

- El Enterotipo 1. Predominan los *Bacteroides* obteniendo su energía principalmente de la fermentación de carbohidratos y proteínas.
- El Enterotipo 2. Predominan las *Prevotella*, las cuales presentan gran capacidad para degradar la mucina (glicoproteínas) de la capa de mucosa.

- El Enterotipo 3. Predominan las *Romminococcus*, con igual capacidad para degradar la mucina al actuar junto con las *Akkermansia*, también presentes en este Enterotipo.

Cada uno de estos Enterotipos posee diferentes funciones metabólicas (21), pero con una misma redundancia funcional: aunque la estructura de la MI sea diferente, su función principal como MI se mantiene (22).

## 2.2. La función de la microbiota intestinal

La densidad y diversidad de la MI es diferente entre huéspedes ya que se forma a partir de factores ambientales, como la dieta (23,24), y posiblemente también de factores genéticos (9). Sin embargo, la uniformidad funcional del microbioma existe independientemente de las diferencias de edad, sexo, índice de masa corporal o país de residencia de los huéspedes (25).

Una MI se considera “sana” cuando se encuentra en simbiosis con el ser humano, es decir, cuando existe una relación biológica entre dos especies distintas, saliendo las dos beneficiadas. Las funciones principales de la MI que benefician al ser humano son las siguientes (26–33):

- Metabólicamente ayuda a la digestión de carbohidratos y proteínas que se encuentran en la dieta y que no pueden ser digeridos, o al menos parcialmente, por el ser humano.
- Sintetiza vitaminas tales como la vitamina K y varios componentes de la vitamina B. Así mismo, se ha observado que algunas bacterias del género *Bacteroidete* son capaces de sintetizar ácido linoleico conjugado, el cual tiene propiedades antidiabéticas, hipolipemiantes e inmunomoduladoras.
- Otros compuestos que la MI es capaz de metabolizar son los xenobióticos, que son aquellos cuya estructura química no existe en la naturaleza, sino que ha sido desarrollada por el ser humano de forma sintética.
- Tiene un papel en la protección antimicrobiana ya que especies como las *Bacteroidete* y los *Lactobacillo* son capaces de sintetizar proteínas antimicrobianas (por sus siglas en inglés AMP: *Antimicrobial Proteins*)
- Contribuye a la homeostasis del epitelio intestinal reforzándolo y remodelándolo, ya que hace que la capa mucosa del intestino sea tolerante con las bacterias comensales pero prevenga el sobrecrecimiento de las mismas: en simbiosis, el intestino tolera a las bacterias comensales de la microbiota cuando su número está en rangos normales y cuando éstas crecen por encima de esos rangos de normalidad, limita su crecimiento.
- Juega un importante papel en el desarrollo del sistema inmune y en la protección del huésped ante posibles patógenos oportunistas (mediante la síntesis de AMP por *Bacteroidetes* y *Lactobacillos*).

La uniformidad funcional se refiere a la característica de ser redundante en su función (22,34), es decir, siempre que se encuentre en simbiosis con el huésped, las diferentes comunidades microbianas que conforman la MI pueden llevar a cabo sus funciones principales.

Una comunidad sana de microorganismos es esencial para el bienestar del huésped. Sin embargo, ante diferentes factores, la relación entre huésped y MI puede verse alterada, creando una situación de disbiosis. Se entiende como disbiosis a la alteración de la estructura de la MI (1,35). Un tipo de alteración de la estructura del microbioma puede ser la disminución en densidad de microorganismos o una disminución o cambio en su diversidad. Un factor clave en el funcionamiento de la MI es la relación de Bacteroidetes:Firmicutes. Por ejemplo, en personas

obesas esta ratio se inclina hacia un mayor número de Firmicutes y un menor número de Bacteroidetes. La coexistencia de ambas bacterias en el tracto intestinal sano minimiza la competitividad por los recursos, ya que trabajan cooperando entre ellas o se especializan (36).

### 3. LA DIETA COMO PRINCIPAL MODIFICADOR DE LA MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA

Aunque se sabe que la estructura y diversidad de la MI humana depende en parte del sexo, la edad y factores genéticos (9) y que puede ser modificada por medio de medicamentos y otros factores externos, varios estudios y autores coinciden en afirmar que la dieta es uno de los mayores modificadores (23,27,35,37,38).

Es a partir de la dieta donde la MI encuentra los sustratos para llevar a cabo la síntesis de vitaminas y ciertos aminoácidos (AA) esenciales necesarios para el ser humano (39). De igual forma, la MI es capaz de digerir nutrientes, como por ejemplo algunos carbohidratos, que no han podido ser anteriormente digeridos por el huésped. Gracias a esta digestión se aporta energía al huésped (26–28).

Tal es el impacto que tiene la dieta sobre nuestro microbioma que cambios en nuestros hábitos dietéticos pueden conllevar un cambio en la MI en un plazo de tan solo 24 horas (40). Así mismo, aunque se ha supuesto que cambios de estación o geográficos suponían un cambio en la comunidad microbiana, varios estudios asociaron estos cambios a patrones dietéticos diferentes. Por ejemplo, el consumo de una dieta rica en proteínas y grasas en invierno frente a una dieta más variada, con frutas, verduras y rica en fibra en verano (41,42).

#### 3.1. Formación y cambios de la microbiota intestinal en la infancia

##### 3.1.1. Lactancia materna y artificial

Tras el nacimiento, el modo de alimentación del niño es un punto clave en el desarrollo de su MI. Hasta los 2 o 3 años de edad, la MI está caracterizada por una baja diversidad de especies bacterianas, siendo la mayoría Actinobacterias y Firmicutes (43).

De forma natural, la leche materna es el primer y único alimento que el niño va a incluir en su dieta hasta más o menos los 9 meses de edad en función de la voluntad de la madre en el mantenimiento de la lactancia materna y de su capacidad de producir leche. En la MI de los lactantes, las Actinobacterias están representadas por diferentes especies de *Bifidobacterias*: *B. breve*, *B. longum*, *B. dentium*, y *B. infantis*. Por otro lado, las Firmicutes están representadas por bacterias productoras de ácido láctico: *Lactobacillus*, *Enterococcus* y *Clostridium*. Son estas Bifidobacterias quienes utilizan los oligosacáridos de la leche materna (43,44).

Sin embargo, hoy en día muchos padres optan por la lactancia artificial o mixta, la cual combina la leche materna y la leche de fórmula, para alimentar a su hijo, ya sea por motivos médicos, laborales o psicológicos. La MI de los niños alimentados con fórmula clásica está formada por un gran número de *Bifidobacterias*, al igual que se ha observado en niños bajo lactancia materna exclusiva. Sin embargo, la lactancia artificial con fórmula clásica implica un mayor número de *Bacteroides* y bacterias del género *Enterobacteriaceae* (45).

Donde radica la verdadera diferencia entre la lactancia materna y la artificial es en el tipo de fórmula seleccionada. Las fórmulas actuales son de igual calidad para el niño y su MI que la leche materna, ya que están enriquecidas con prebióticos como los galacto-oligosacáridos (GOS) y fructo-oligosacáridos (FOS), que sirven de alimento a las bacterias de la MI (46). Gracias a este tipo de fórmulas actuales mejoradas, los niveles de *Bifidobacterium* son similares a los que

genera la lactancia materna. Sin embargo, cuando se trata de fórmulas tradicionales, los niños con lactancia artificial muestran un descenso del 20% en los niveles de *Bifidobacterium*. Niveles adecuados de *Bifidobacterium*, al igual que de *Lactobacillus*, están relacionados con la protección del epitelio intestinal y su protección ante la colonización de patógenos oportunistas. (47).

### 3.1.2. Introducción de los alimentos

La introducción de los alimentos en la dieta del niño es progresiva y se inicia habitualmente a los 6 meses. Este inicio supone una eclosión en la MI y entre el año de edad y los dos años de edad se empieza a formar lo que se convertirá en la MI adulta. Una vez se empiezan a introducir alimentos sólidos en la dieta, la cantidad y calidad de las bacterias del intestino cambia drásticamente. Mientras que las especies de Bacteroidetes aumentan en cantidad, el *Bifidobacterium* y el *Lactobacillus* disminuyen, debido a que su fuente de alimentación principal, leche materna o la fórmula, es ingerida en menor medida (44).

Un estudio realizado por De Filippo et al. comparó la MI de dos grupos de niños procedentes de Europa (Florencia, Italia) y África rural (Boulpon, Burkina Faso) y su evolución. Durante la lactancia, la MI era similar en ambos grupos con niveles de elevados de *Bifidobacterium* dominando sobre el resto de bacterias. Sin embargo, una vez comenzaron a introducir alimentos sólidos, ambos grupos empiezan a colonizar su MI con especies diferentes, debido a una diferencia entre la dieta de Boulpon, muy parecida a la dieta neolítica, prácticamente vegetariana con un pobre aporte de grasas y proteínas, y rica en fibra, y la dieta de Florencia, propia de una sociedad de la cuenca del mediterráneo. Una vez introducidos los alimentos sólidos, ambos grupos presentaban una MI colonizada por los filos Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes y Proteobacteria. Sin embargo, los niños de Burkina Faso mostraban predominancia de Actinobacteria y Bacteroidetes mientras que en los niños italianos predominaban las Firmicutes y Proteobacterias. Así mismo, los niños de Burkina Faso incluían en su MI la bacteria *Prevotella*, característica de dietas altas en fibra por su capacidad de descomponer polisacáridos complejos de origen vegetal. Con estos resultados no sólo se sugiere la diferente evolución de una MI al introducir alimentos sólidos, sino que las características de la dieta influyen en el desarrollo de unas bacterias frente a otras (41).

En términos generales, la MI del niño empieza a estabilizarse entre los 18 y 36 meses de edad, siendo Firmicutes y Bacteroidetes las principales bacterias, al igual que en el adulto. Cuanto antes se empiecen a incorporar los alimentos sólidos variados en la dieta del niño, antes empezará su MI a parecerse a la del adulto y a mostrar mayor diversidad y resiliencia. La malnutrición en el niño será, por lo tanto, la principal causa de un retraso en la maduración de su MI y, por lo tanto, de todas las ventajas que una MI sana proporciona al huésped (41,44).

## 3.2. Respuesta de la microbiota intestinal ante los macronutrientes

### 3.2.1. Hidratos de carbono

Los carbohidratos son el componente alimenticio más estudiado en relación a la MI. Numerosos estudios han descrito tanto su metabolismo por las bacterias del intestino como su capacidad de modificar la densidad y diversidad de la MI (48,49).

La digestión de los carbohidratos es un complicado proceso que requiere numerosas enzimas y depende en gran medida del tipo de carbohidratos incluidos en la dieta. Podemos diferenciar así entre dos tipos de carbohidratos: digeribles y no digeribles. Los carbohidratos digeribles por el huésped son los carbohidratos simples y algunos complejos, como los almidones o el glucógeno. Dentro de los carbohidratos simples encontramos disacáridos –maltosa, lactosa y sacarosa- y monosacáridos -fructosa, glucosa y galactosa-. Estas moléculas son fácilmente digeridas y absorbidas por el aparato intestinal humano. La digestión de los carbohidratos complejos digeribles comienza en la cavidad bucal, con una digestión casi exclusivamente mecánica, para continuar en el estómago y el intestino delgado, con una digestión mecánica y química, donde los carbohidratos serán absorbidos (50).

Una de las medidas actuales para reducir la ingesta de calorías relacionadas con el consumo de azúcares simples es el uso de los edulcorantes artificiales como el aspartamo, la sacarina y la sucralosa. Un estudio investigó la repercusión que el uso de estos edulcorantes como sustitutivos del azúcar tenía sobre el metabolismo humano. En el estudio se observó cómo el uso de estas sustancias puede potenciar el desarrollo de una intolerancia a la glucosa en mayor medida que el consumo de glucosa o sacarosa. De igual manera se observó el impacto que tenían sobre la MI, puesto que inducían una disbiosis intestinal y aumentaban el número de *Bacteroides* y disminuía los *Lactobacillus reuteri* (51).

En cuanto a los carbohidratos no digeribles, éstos alcanzan el intestino grueso por no ser digeridos por las enzimas pancreáticas en el intestino delgado, y allí se convierten en el alimento de elección de los microorganismos residentes. Los carbohidratos no digeribles son conocidos como fibra dietética, y pueden dividirse en fibra dietética insoluble (celulosa) y fibra dietética soluble (pectinas y gomas). La fibra dietética es fermentada por las bacterias intestinales y produce metabolitos que, entre otras funciones, aportan energía adicional al huésped (52). Es considerada un tipo de prebiótico, componente que se desarrollará en el apartado “4.3.1. Probióticos y prebióticos”.

La repercusión que tienen los carbohidratos no digeribles de la dieta sobre la MI y la salud de los individuos ha sido estudiada por muchos autores (53–57), que coinciden en el beneficio potencial de los mismos: el número de bacterias aumenta, lo que supone una mayor riqueza genética para el huésped. Las bacterias asociadas con la fermentación de la fibra dietética son las *Lactobacillus* y *Bifidobacteria* (53). Los metabolitos más importantes resultantes de esta fermentación más importantes son los SCFAs: acetato, butirato y propionato, que son absorbidos por las células del intestino y utilizados por el huésped como fuente de energía. También juegan un importante papel en la regulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos. Por otro lado, el butirato está relacionado con una acción antiinflamatoria a nivel intestinal al inducir la función de las células T reguladoras para modular la acción de los macrófagos y otras células del sistema inmunitario (54). Los metabolitos acetato y propionato son usados a nivel del hígado durante la gluconeogénesis y lipogénesis (55,56). Así mismo, el propionato está relacionado con la inhibición de la producción de colesterol y reduce el número de triglicéridos hepáticos (57).

### **3.2.2. Grasas**

Las grasas son compuestos orgánicos, formados principalmente por carbono, hidrógeno y oxígeno, cuyo principal papel es el aporte energético y la función estructural. Son el

macronutriente que aporta más calorías por gramo, aproximadamente 9 kcal/gr. Dependiendo del número de enlaces que unan sus moléculas, podemos encontrar (50):

- Grasas saturadas: no presentan dobles enlaces, ya que todas sus moléculas están unidas por enlaces simples y a temperatura ambiente suelen encontrarse en estado sólido. La mayoría de ellas son de origen animal pero también pueden encontrarse en vegetales como el aceite de coco o de palma.
- Grasas insaturadas: presentan enlaces dobles uniendo sus moléculas, por lo que a temperatura ambiente son líquidos. Son de origen vegetal. Dependiendo del número de dobles enlaces que presenten pueden ser:
  - Monoinsaturadas (solo presentan un doble enlace).
  - Poliinsaturadas (con dos o más dobles enlaces).

La MI varía dependiendo de la cantidad y del tipo de grasa que el huésped incluya en su dieta. Una dieta con alto contenido de grasa supone una disminución en el número de *Lactobacillus* y *Streptococcus*, y un aumento de Bacteroidetes. Al contrario, una dieta pobre en grasa aumenta el número de *Bifidobacteria* y mantiene el resto de bacterias en niveles no patógenos para el huésped.

En cuanto al tipo de grasas, una dieta rica en grasas saturadas aumenta el número de *Bacteroides*, *Bilophila*, *Akkermansia muciniphila* y *Faecalibacterium prausnitzii*. Estas bacterias se asocian con la inflamación del tejido adiposo blanco y con una menor sensibilidad a la insulina. Por otro lado, una dieta rica en grasas insaturadas está relacionada con el aumento de *Streptococcus*, *Lactobacillus* y *Bifidobacteria*, las cuales minimizan la activación de los receptores tipo Toll, responsables en parte de la inflamación del tejido adiposo. Así mismo, bajan los niveles de colesterol total del cuerpo, y en especial, de las lipoproteínas de baja densidad (por sus siglas en inglés LDL: *Low Density Lipoproteins*) (58,59). El hecho de reducir los niveles de LDL es beneficioso para el huésped.

Aunque una dieta saludable lleva asociada el consumo de grasas (aproximadamente un 25-30% del consumo calórico diario), una dieta con un alto contenido de las mismas está asociada a una mayor adiposidad del tejido, inflamación moderada crónica, resistencia a la insulina y un aumento en la producción de ácido biliar. La inflamación de los diferentes tejidos puede desencadenar enfermedades como la obesidad, el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2 o el cáncer de colon (58,60). La función proinflamatoria de la MI provocada por una dieta alta en grasas, está caracterizada por un aumento en la concentración de lipopolisacáridos (LPS) de origen bacteriano y aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal. Los LPS son compuestos que se encuentran en las membranas de algunas bacterias gram-negativas que forman parte de la MI –como por ejemplo el filo Bacteroidetes. Los LPS son responsables de inducir una respuesta inflamatoria (61).

De igual manera, la barrera intestinal puede volverse más permeable ante la acción de ciertas bacterias que degradan la mucina de la capa mucosa del intestino. Este es el caso de la bacteria *Akkermansia muciniphila*, que aumenta su número a consecuencia de una dieta alta en grasas saturadas (62).

Por otro lado, la inclusión de ácidos grasos en la dieta estimula la producción de ácidos biliares por el hígado para ser secretados en el intestino delgado (50). Los ácidos biliares junto a los ácidos grasos introducidos en la dieta tienen cierto potencial citotóxico y genotóxico, dañan tanto a las células como a su material genético. Este daño que tienen sobre las células del aparato digestivo hace que estén implicados en ciertos tipos de cáncer gastrointestinal (63).

### 3.2.3. Proteínas

Las proteínas son compuestos químicos formados por las moléculas de AA en cadena que adoptan estructuras tridimensionales. Los AA están compuestos principalmente por carbono, oxígeno, hidrógeno y nitrógeno, así como otros elementos—hierro, zinc o fósforo. Los AA pueden ser esenciales, cuando han de ser introducidos en el organismo a través de los alimentos, y no esenciales, cuando el organismo es capaz de sintetizarlos.

Podemos diferenciar entre dos tipos de proteínas: las proteínas de origen animal y las proteínas de origen vegetal. Aunque en la sociedad occidental predomina el consumo de proteínas de origen animal (vacuno, pollo, salmón...), muchos alimentos de origen vegetal que incluimos en nuestra dieta son una excelente fuente de proteína (guisantes, legumbres, frutos secos...). Como norma general, la fuente de proteína animal es de alto valor biológico porque contiene toda la gama de AA esenciales, mientras que muchas proteínas de origen vegetal no presentan esta característica. El riesgo que conlleva un aporte alto de proteínas de origen animal, y más si se trata de carnes rojas o procesadas, es el aporte de grasas saturadas que trae consigo (50). Las proteínas que ingerimos son digeridas hasta AA por las enzimas pancreáticas en el intestino delgado donde después son absorbidas en su mayoría. Alrededor de un 10% de las proteínas digeridas no son absorbidas y pasan al intestino grueso antes de excretarse (38,64).

La microbiota del intestino grueso también tiene capacidad de romper las moléculas de proteínas hasta convertirlas en AA. Otra de sus funciones es la fermentación de los AA, lo que produce una gran variedad de metabolitos diferentes, que pueden ser absorbidos para utilizar por las células del intestino grueso o excretados en las heces. Estos metabolitos son principalmente ácido sulfhídrico, gases ( $H_2$ ,  $CO_2$  y  $CH_4$ ), amoníaco, fenoles, poliaminas, SCFAs, etanol, ácidos orgánicos como el lactato y algunos compuestos neuroactivos como la serotonina o L-DOPA (64). Las principales bacterias con actividad proteolítica del intestino grueso son *Bacteroides*, *Clostridium*, *Streptococcus* y *Lactobacillus*, así como algunas *Enterobacterias* (65). Sin embargo, pueden verse alteradas en número dependiendo del tipo de dieta del huésped.

Una dieta basada en proteínas de origen animal aumenta el número de *Bacteroides* y *Bilophila*, y disminuye el número de *Ruminococcus* y *Bifidobacterium* total. Esta ratio de bacterias está asociada a una menor producción de SCFAs, y trae consigo un mayor riesgo de padecer enfermedad cardiovascular o enfermedad inflamatoria intestinal. Por otro lado, una dieta basada en proteínas de origen vegetal provoca un aumento en *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, y un descenso en *Bacteroides* y *Clostridium perfringens*. Este tipo de MI produce un aumento del metabolito SCFA, el cual ayuda a mejorar la barrera intestinal y posee propiedades antiinflamatorias (41,66,67). Según la mayoría de los estudios, el consumo de proteínas en general está relacionado con un aumento de la diversidad de la MI humana (38).

La relación entre algunos metabolitos resultantes de la fermentación de AA y los beneficios que pueden conceder al huésped aún está siendo estudiada, aunque ya se han nombrado posibles asociaciones. Un potencial beneficio es la regulación neurológica relacionada con la ansiedad, la cognición, la saciedad y el comportamiento. Esta relación se establece a través de los metabolitos resultantes de la MI en el intestino, que son compuestos neuroactivos (serotonina, histamina, L-DOPA, óxido nítrico...) que provocan un impacto en el sistema nervioso central del huésped (68). Sin embargo, un aporte alto de proteínas en la dieta hace que un mayor aporte residual de las mismas llegue al intestino grueso, donde también serán fermentadas hasta sus metabolitos (64). Esto puede ser nocivo ya que una alta actividad de fermentación proteica está

relacionada con problemas en la mucosa intestinal, ya que muchos de los metabolitos resultantes, como los AA aromáticos (fenoles, p-cresol e indoles), han sido asociados con un deterioro de la barrera mucosa intestinal y del ácido desoxirribonucleico (ADN) de las células del epitelio (69). Otros problemas con los que se relaciona son el cáncer colorrectal y la colitis ulcerosa (37).

Otros metabolitos más peligrosos por su genotoxicidad y potencial carcinógeno son los sulfuros, las poliaminas y el amoníaco. Se les ha relacionado con el cáncer colorrectal y un consumo prolongado de carnes rojas y procesadas (70).

### **3.3. Respuesta de la microbiota intestinal ante otros nutrientes**

#### **3.3.1. Probióticos y prebióticos**

Los probióticos son organismos vivos que, cuando se ingieren en cantidades adecuadas, aportan al huésped un beneficio para su salud (71), por su impacto en la flora intestinal. Sus funciones son las mismas que las de la MI y consiguen aumentar la salud del huésped (72).

Las especies de probióticos más conocidas son cuatro: Bacterias que producen ácido láctico (*Bifidobacteria*, *Lactobacillus* y *Streptococcus*); bacterias que no producen ácido láctico (*Bacillus* y *Propionibacterium*); levaduras no patógenas y cocobacilos. Las más conocidas son las *Bifidobacteria* y *Lactobacillus*, conociéndose más de 30 especies de la primera y más de 100 de la segunda (71,73). Está demostrado que el uso de productos probióticos y suplementos que contienen *Bifidobacteria* y/o *Lactobacillus* puede resultar en un aumento de su densidad en el intestino y en una disminución de microorganismos patógenos existentes (74).

Los prebióticos son, según la definición establecida por Gibson and Roberfroid en 1995, “ingredientes no digeribles que benefician al huésped estimulando selectivamente el crecimiento y/o la actividad de una o de un limitado número de bacterias residentes en el colon (bifidobacterias y lactobacilos, principalmente)” (75). Más tarde, en 2004, estos autores actualizaron la definición a “ingredientes selectivamente fermentados que permiten cambios específicos en la composición de la microbiota gastrointestinal y que confieren beneficios en el bienestar y la salud del huésped” (76). Algunos alimentos que contienen prebióticos son las semillas, los productos integrales, la cebolla y el ajo, las legumbres y ciertas verduras. Así mismo, algunos prebióticos pueden ser producto de reacciones enzimáticas a nivel gastrointestinal, como resultado de reacciones químicas por el consumo de alcohol o por cocinar los alimentos.

La combinación de los probióticos y los prebióticos se conoce como simbióticos, y está científicamente demostrado que su uso en conjunto es más efectivo que el uso aislado de probióticos o prebióticos y que constituyen una herramienta nutricional para modificar la MI (77).

#### **3.3.2. Polifenoles**

Los polifenoles son antioxidantes que podemos encontrar comúnmente en nuestra dieta. Los productos más ricos son las frutas, las verduras, semillas, té, productos a base de cacao y el vino. Se caracterizan por estar formado por una parte glucosada unida a uno o varios grupos fenoles

(78). Los polifenoles generalmente se encuentran inactivos en los alimentos y son biotransformados en compuestos activos al ser fermentada su parte glucosada por la MI del colon, juntos con otros factores.

Las propiedades que confieren estos principios activos como es la prevención de la aparición de enfermedades crónicas ligadas al estrés oxidativo (78) (enfermedades cardiovasculares, cáncer, DM tipo 2...), dependen de la capacidad de la MI para generar metabolitos a partir del polifenol, y no tanto de compuesto original (16,79).

## 4. OTROS MODIFICADORES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA

La MI humana está en continuo desarrollo y está condicionada por múltiples factores que la modifican. Un microbioma sano es capaz de soportar el impacto de muchos de estos modificadores, adaptándose y evolucionando.

Algunos de los modificadores que encontramos son el modo de nacimiento, el uso de AB, enfermedades como la obesidad y la DM, y la dieta, aunque a ésta última se le dedica el apartado “3. La dieta como principal modificador de la microbiota intestinal humana” por su relevancia como reguladora de la MI humana.

### 4.1. Modo de nacimiento

La total maduración del tracto intestinal y el correcto desarrollo de la inmunidad, el cerebro y el metabolismo de un ser humano adulto recae en la temprana colonización del tracto intestinal durante su infancia.

Se ha creído que el tracto intestinal de los bebés no era colonizado por bacterias hasta su nacimiento. Estudios recientes han encontrado bacterias o ADN bacteriano en muestras de sangre de cordón umbilical, meconio y placenta, lo cual lleva a creer que el primer contacto se produce *in utero* (80–82).

Sin embargo, es cierto que la primera y más importante colonización del tracto intestinal está condicionada por el modo de parto. Cuando el parto ha sido eutócico, es decir, por vía vaginal, la MI del niño está formada prácticamente por bacterias del género *Lactobacillus* y *Prevotella*, procedentes de la microbiota vaginal de la madre, y *Escherichia coli* presente en las heces de la madre. Por otro lado, aquellos niños nacidos por cesárea, su tracto intestinal se coloniza mayoritariamente por la microbiota de la piel de la madre y del entorno estéril del hospital: *Streptococcus*, *Clostridium* y *Propionibacterium* (83). Aunque esta diferencia en la microbiota se ve compensada por la alimentación, puede tener impacto a largo plazo debido al desarrollo inicial del sistema inmune, haciendo a los niños nacidos por cesárea más proclives a padecer asma, alergias y enfermedades autoinmunes (84).

#### 4.1.1. La hipótesis higiénica

La hipótesis higiénica mantiene que los cambios medioambientales y sociales que han ido sucediéndose en la historia debido a la industrialización del mundo moderno, nos han llevado hoy en día a reducir el contacto con microbios incluso antes del nacimiento: embarazo, parto... Se sabe que la temprana exposición a microbios está relacionada con un menor riesgo de padecer alergias en un futuro, ya sea durante la infancia como en la edad adulta (85,86).

Un entorno menos estéril parece favorecer la colonización del tracto intestinal por bacterias diversas. Aunque el mecanismo exacto por el que se produce esta relación no está del todo claro, se ha observado cómo un contacto temprano con bacterias del entorno es el responsable de desencadenar el desarrollo y maduración del sistema inmunológico y la colonización del tracto intestinal del ser humano (85).

Uno de los determinantes es la presencia de hermanos mayores. Se ha reconocido que existe una relación entre un mayor número de hermanos mayores y una mayor riqueza bacteriana de la MI. Se cree que los primeros hijos son colonizados por *Enterobacterias* y *Clostridium*, mientras que los siguientes hijos son colonizados por *Bifidobacterias*, *Bacteroides* y *Lactobacillus*, lo cual les dota de una MI más diversa (86).

## 4.2. Antibióticos

El uso de AB en nuestra sociedad es frecuente en el tratamiento de infecciones de origen bacteriano o como profilaxis en determinados procesos. Sin embargo, con mucha frecuencia se prescriben AB para procesos infecciosos de los que no se ha determinado su naturaleza, que puede ser vírica.

Los tratamientos con AB alteran la estructura de la MI, reduciendo la diversidad y distribución de las bacterias que la componen. Algunas de estas consecuencias son persistentes en el tiempo. Una de las repercusiones que puede tener la disminución del número y diversidad de bacterias endógenas es la aparición de espacios vacíos que pueden ser colonizados por bacterias patógenas para el huésped, lo cual compromete la simbiosis del microbioma (87). Las consecuencias que tiene el consumo de AB sobre la MI humana han sido estudiadas por varios autores con el fin de determinar el impacto en la densidad y diversidad de las bacterias afectadas y su resiliencia.

Dethlefsen et al. hizo un estudio sobre el impacto que el ciprofloxacino tenía sobre la MI. El ciprofloxacino es un agente antimicrobiano de la clase de las fluoroquinolonas activo frente a bacterias gram positivo y gram negativo. El estudio se realizó con adultos sanos que no habían consumido ningún tipo de AB en el último año y se les administró una dosis de 500mg de ciprofloxacino, dos veces al día durante 5 días, la dosis habitual en la prescripción de este AB. Al finalizar el estudio se observó que la MI bacteriana había disminuido un tercio de su población y que en apenas unos días de tratamiento la diversidad había sido afectada. La mayoría de los sujetos, gracias a la resiliencia del microbioma, recuperaron la simbiosis en un periodo de cuatro semanas, aunque en algunos casos ciertos efectos duraron hasta seis meses (88).

Así mismo, el uso de clindamicina se ha relacionado con un sobrecrecimiento de la bacteria *Clostridium difficile*. Esta bacteria se puede encontrar en pequeñas cantidades en población sana, pero debido al uso de AB puede tomar el papel de patógeno oportunista y aumentar su población, pudiendo provocar una colitis pseudomembranosa (89).

La mayoría de los estudios sobre el uso de AB coinciden en que la perturbación de la simbiosis del microbioma y el tiempo necesario para su restauración dependen de la susceptibilidad individual.

Otro aspecto importante sobre el impacto de los AB sobre la MI humana es el uso de los mismos durante la infancia. Al igual que en adultos, su uso conlleva un cambio en la MI, pero, en etapas tempranas de la vida, este cambio puede tener mayor repercusión al tratarse de una etapa clave en el desarrollo del MI. El sobreuso de AB de amplio espectro en niños puede comprometer la simbiosis de su MI, alterando las proporciones de las bacterias residentes y haciéndolos más proclives hacia ciertas enfermedades (90,91). Un estudio realizado por Shaw et al. relacionó el uso de AB durante el primer año de vida con la incidencia del síndrome del intestino irritable años más tarde en niños. El 58% de los niños que padecían este síndrome habían consumido

uno o más AB durante su primer año de vida. Así mismo, el 75% de los sujetos que sufrían síndrome de colon irritable fueron diagnosticados más tarde de la enfermedad de Crohn (92).

### 4.3. Obesidad

La tendencia de la sociedad occidental al sedentarismo y a mantener una dieta alta en grasas y proteínas y baja en fibra, ha favorecido que la prevalencia de sobrepeso y obesidad hayan aumentado progresivamente en las últimas décadas en todo el mundo. Solamente en España la obesidad afecta a un 19,9% de la población y el sobrepeso a un 35,8%, lo cual supone una fuerte carga para la salud pública (93).

La MI de los individuos con obesidad es conocida como microbiota obesogénica. Como ya se explicó en el apartado “3.2.1. Hidratos de carbono”, las bacterias de la MI producen, entre otros, metabolitos como los SCFAs, que toman un importante papel en el metabolismo de los macronutrientes. Aunque SCFAs como el butirato, propionato y acetato no tienen un claro papel obesogénico o antiobesogénico, sí que es cierto que guardan relación con el metabolismo del huésped pudiendo propiciar o no la aparición de la obesidad, ya que actúan a nivel del hígado y desempeñan funciones en la gluconeogénesis y lipogénesis.

Un estudio realizado por Le Chatelier et al. relacionó que los individuos obesos presentan una menor diversidad de bacterias en su MI. (10) Se ha observado un cambio en la relación de Bacteroidetes:Firmicutes y un alto número de Proteobacterias. Esta última característica ha sido considerada propia de esta disbiosis en adolescentes y adultos obesos (36,94). En cuanto a la familia de las Firmicutes, las bacterias *Lactobacillus reuteri* fueron halladas en cantidades mayores y las *Lactobacillus casei* y *paracasei* en cantidades menores, cuando se compararon con individuos cuyo índice de masa corporal era normal (95). La alteración de la diversidad de la MI está ligada a la alteración en la producción de los metabolitos SCFAs y la inflamación del tejido adiposo. (96)

Por otro lado, es importante destacar el rol que la MI puede tener en la sensación de saciedad del huésped. La producción de ciertos metabolitos por parte de la MI y su absorción puede provocar un efecto anorexigénico, es decir, de saciedad, lo cual puede resultar ventajoso para aquellos individuos que busquen una pérdida de masa corporal (68).

### 4.4. Diabetes Mellitus

La DM es una enfermedad metabólica con gran prevalencia en la sociedad actual. Aproximadamente 422 millones de personas sufren esta enfermedad en todo el mundo, y para 2030 se prevé que será la séptima causas de mortalidad (97). La DM está relacionada a largo plazo con neuropatías, retinopatías, nefropatías y enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares (98,99). Aunque existen muchos tipos de DM (gestacional, monogénica...), los dos tipos de DM que se van a tratar en este trabajo son la DM tipo 1 y la DM tipo 2.

La DM tipo 1 está caracterizada por una escasa producción de insulina y, por consiguiente, elevados niveles de azúcar en sangre. Esta enfermedad debuta habitualmente en la infancia y adolescencia (100). Recientemente se observó que el desarrollo de esta enfermedad estaba relacionado con una disbiosis inespecífica de la MI humana (101). Así mismo, Brown et al., en

un estudio en el que se analizaba el material genético de muestras fecales, comparó la MI de individuos sanos e individuos con DM tipo 1. En el primer grupo se encontró mayor prevalencia de bacterias de las familias Firmicutes y Verrucomicrobia, entre otras. En el grupo con DM tipo 1 se encontraron un mayor número de bacterias de las familias Actinobacteria, Bacteroidetes y Proteobacteria, consideradas bacterias más delicadas que provocan diversidad funcional menor de la MI. Esto quiere decir que necesitan un mayor aporte de nutrientes por parte del huésped para su mantenimiento y crecimiento (102).

Por otro lado, la DM tipo 2 se caracteriza por la resistencia y la secreción alterada de insulina. Este tipo de DM normalmente se desarrolla en adultos cuyo estilo de vida es sedentario y representa el 90% de los casos de DM conocidos (100). Los individuos con DM tipo 2 presentan una disbiosis del tracto intestinal caracterizada por una baja diversidad y densidad de especies. Hay una disminución en el número de bacterias productoras del metabolito butirato resultante de la fermentación de hidratos de carbono no digeribles como los *Lactobacillus* y *Bifidobacterias*. Esta disminución en el número de bacterias y el aumento de la permeabilidad de la barrera mucosa puede crear espacios que pueden ser colonizados por patógenos oportunistas (103). Así mismo, los individuos con DM tipo 2 muestran una disminución en el número de las *Faecalibacterium prausnitzii* (104), bacterias que, junto a las *Bifidobacterias*, tienen poder antiinflamatorio en el huésped.

Sin embargo, existe un número limitado de estudios y algunos de ellos muestran resultados contradictorios. Sigue siendo incierto si la disbiosis de la MI o si un tipo concreto de MI es realmente un condicionante para el desarrollo de DM tipo 1 o tipo 2, por lo que más estudios sobre el tema son necesarios.

## 5. CONCLUSIONES

La MI está formada por microorganismos, mayoritariamente bacterias, que en estado de simbiosis pueden aportarnos grandes beneficios, y en estado de disbiosis causar enfermedades.

La MI humana puede ser modificada por el huésped a partir de la dieta. Una dieta saludable con el correcto aporte de macronutrientes y otros nutrientes hace que la MI crezca en densidad y diversidad de microorganismos lo cual nos aporta infinidad de beneficios: genera metabolitos aprovechables por el huésped y lo protege de posibles patógenos oportunistas.

La dieta infantil juega también un importante papel en el desarrollo de la MI. La lactancia materna confiere una colonización más natural del tracto intestinal y con niveles altos de *Bifidobacterium*, frente a lactancia artificial, la cual puede presentar una MI con un 20% menos de esta bacteria. La introducción de los alimentos en la infancia supone una explosión en el número y tipo de especies de bacterias de la MI hasta consolidarse como la MI adulta alrededor de los 3 años de edad.

Otros modificadores del MI son el tipo de parto, el uso de AB y enfermedades como la DM y la obesidad: un parto vaginal produce una colonización natural con bacterias de mayor calidad que en el caso de las cesáreas; el uso de antibióticos crea situaciones de disbiosis y hiere las bacterias que forman parte de la MI humana; las enfermedades como la DM y la obesidad son a la vez causa y efecto de posibles alteraciones en la MI, es decir, la MI está condicionada por estas enfermedades y, al mismo tiempo, éstas pueden desarrollarse por una MI en disbiosis.

## 6. REFERENCIAS

1. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823–36.
2. Sekirov I, Russell S, Antunes L. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859–904.
3. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med*. 2013;34(1):39–58.
4. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006 Jun;312(5778):1355–9.
5. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JL. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005 Mar;307(5717):1915–20.
6. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Aug;104(34):13780–5.
7. Flint HJ, Duncan SH, Scott KP, Louis P. Interactions and competition within the microbial community of the human colon: links between diet and health. *Environ Microbiol*. 2007 May;9(5):1101–11.
8. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhman R, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*. 2014 Nov;159(4):789–99.
9. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol*. 2014 Aug;32(8):834–41.
10. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013 Aug;500(7464):541–6.
11. Swidsinski A, Weber J, Loening-Baucke V, Hale LP, Lochs H. Spatial Organization and Composition of the Mucosal Flora in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Microbiol*. 2005 Jul 29;43(7):3380–9.
12. Macpherson AJ, McCoy KD. Stratification and compartmentalisation of immunoglobulin responses to commensal intestinal microbes. *Semin Immunol*. 2013 Nov;25(5):358–63.
13. Andersson AF, Lindberg M, Jakobsson H, Backhed F, Nyren P, Engstrand L. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *PLoS One*. 2008 Jul;3(7):e2836.
14. Tailford LE, Crost EH, Kavanaugh D, Juge N. Mucin glycan foraging in the human gut microbiome. *Front Genet*. 2015;6:81.
15. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol*. 2016 Jan;14(1):20–32.
16. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8836–47.
17. Johansson ME V, Larsson JMH, Hansson GC. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar;108 Suppl:4659–65.
18. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, Hale L-P. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World J Gastroenterol*. 2005 Feb;11(8):1131–40.
19. Saltzman JR, Russell RM. Nutritional consequences of intestinal bacterial overgrowth. *Compr Ther*. 1994;20(9):523–30.
20. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011 May;473(7346):174–80.
21. Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and Functional Features of the Gastrointestinal Microbiome and Their Effects on Human Health. *Gastroenterology*. 2014 May 29;146(6):1449–58.

22. Moya A, Ferrer M. Functional Redundancy-Induced Stability of Gut Microbiota Subjected to Disturbance. *Trends Microbiol.* 2016 May;24(5):402–13.
23. Flint HJ, Duncan SH, Louis P. The impact of nutrition on intestinal bacterial communities. *Curr Opin Microbiol.* 2017 Aug;38:59–65.
24. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.* 2017;15(1):1–17.
25. Kurokawa K, Itoh T, Kuwahara T, Oshima K, Toh H, Toyoda A, et al. Comparative metagenomics revealed commonly enriched gene sets in human gut microbiomes. *DNA Res.* 2007 Aug;14(4):169–81.
26. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud D-J, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res.* 2013 Sep;54(9):2325–40.
27. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the gut microbiome, and immune system: envisioning the future. *Nature.* 2011 Jun 15;474(7351):327–36.
28. Devillard E, McIntosh FM, Duncan SH, Wallace RJ. Metabolism of Linoleic Acid by Human Gut Bacteria: Different Routes for Biosynthesis of Conjugated Linoleic Acid . *J Bacteriol.* 2007 Mar 5;189(6):2566–70.
29. Natividad JMM, Verdu EF. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications. *Pharmacol Res.* 2013 Mar;69(1):42–51.
30. Hooper L V, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science.* 2012 Jun;336(6086):1268–73.
31. Hooper L V. Do symbiotic bacteria subvert host immunity? *Nat Rev Microbiol.* 2009 May;7(5):367–74.
32. Jia W, Li H, Zhao L, Nicholson JK. Gut microbiota: a potential new territory for drug targeting. Vol. 7, *Nature reviews. Drug discovery.* England; 2008. p. 123–9.
33. Holmes E, Kinross J, Gibson GR, Burcelin R, Jia W, Pettersson S, et al. Therapeutic modulation of microbiota-host metabolic interactions. *Sci Transl Med.* 2012 Jun;4(137):137rv6.
34. Mahowald MA, Rey FE, Seedorf H, Turnbaugh PJ, Fulton RS, Wollam A, et al. Characterizing a model human gut microbiota composed of members of its two dominant bacterial phyla. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Apr;106(14):5859–64.
35. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.* 2014;5(SEP):1–9.
36. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Aug;102(31):11070–5.
37. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients.* 2014 Dec;7(1):17–44.
38. Scott KP, Gratz SW, Sheridan PO, Flint HJ, Duncan SH. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacol Res.* 2013 Mar;69(1):52–60.
39. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010 Mar;464(7285):59–65.
40. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014 Jan;505(7484):559–63.
41. 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 U S A.* 2010 Aug;107(33):14691–6.
42. Davenport ER, Mizrahi-Man O, Michelini K, Barreiro LB, Ober C, Gilad Y. Seasonal Variation in Human Gut Microbiome Composition. Quintana-Murci L, editor. *PLoS One.* 2014 Mar 11;9(3):e90731.

43. Turrone F, Peano C, Pass DA, Foroni E, Severgnini M, Claesson MJ, et al. Diversity of bifidobacteria within the infant gut microbiota. *PLoS One*. 2012;7(5):e36957.
44. Bergstrom A, Skov TH, Bahl MI, Roager HM, Christensen LB, Ejlerskov KT, et al. Establishment of intestinal microbiota during early life: a longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Appl Environ Microbiol*. 2014 May;80(9):2889–900.
45. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000 Jan;30(1):61–7.
46. Oozeer R, van Limpt K, Ludwig T, Ben Amor K, Martin R, Wind RD, et al. Intestinal microbiology in early life: specific prebiotics can have similar functionalities as human-milk oligosaccharides. *Am J Clin Nutr*. 2013 Aug;98(2):561S–71S.
47. Knol J, Boehm G, Lidestri M, Negretti F, Jelinek J, Agosti M, et al. Increase of faecal bifidobacteria due to dietary oligosaccharides induces a reduction of clinically relevant pathogen germs in the faeces of formula-fed preterm infants. *Acta Paediatr Suppl*. 2005 Oct;94(449):31–3.
48. Eid N, Enani S, Walton G, Corona G, Costabile A, Gibson G, et al. The impact of date palm fruits and their component polyphenols, on gut microbial ecology, bacterial metabolites and colon cancer cell proliferation. *J Nutr Sci*. 2014 Oct 8;3:e46.
49. Francavilla R, Calasso M, Calace L, Siragusa S, Ndagijimana M, Vernocchi P, et al. Effect of lactose on gut microbiota and metabolome of infants with cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012 Aug;23(5):420–7.
50. Salas-Salvado J, Bonada A, Salò M. *Nutrición y dietética clínica*. 2ª. Barcelona, España: Masson; 2000.
51. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*. 2014 Oct;514(7521):181–6.
52. Lozupone C, Stombaugh J, Gordon J, Jansson J, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489(7415):220–30.
53. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013 Aug;500(7464):585–8.
54. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 2013 Dec;504(7480):446–50.
55. Blaut M. Gut microbiota and energy balance: role in obesity. Vol. 74, *The Proceedings of the Nutrition Society*. England; 2015. p. 227–34.
56. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012 Sep;489(7415):242–9.
57. Wright RS, Anderson JW, Bridges SR. Propionate inhibits hepatocyte lipid synthesis. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1990 Oct;195(1):26–9.
58. Fava F, Gitau R, Griffin BA, Gibson GR, Tuohy KM, Lovegrove JA. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome “at-risk” population. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Feb;37(2):216–23.
59. Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, Cani PD, Backhed F. Crosstalk between Gut Microbiota and Dietary Lipids Aggravates WAT Inflammation through TLR Signaling. *Cell Metab*. 2015 Oct;22(4):658–68.
60. Van der Meer R, Lapre JA, Govers MJ, Kleibeuker JH. Mechanisms of the intestinal effects of dietary fats and milk products on colon carcinogenesis. *Cancer Lett*. 1997 Mar;114(1–2):75–83.
61. Erridge C, Attina T, Spickett CM, Webb DJ. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am J Clin Nutr*. 2007 Nov;86(5):1286–92.

62. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 May 28;110(22):9066–71.
63. Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorak K. Bile acids as endogenous etiologic agents in gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol*. 2009 Jul 21;15(27):3329–40.
64. Davila A, Blachier F, Gotteland M, Andriamihaja M, Benetti P, Sanz Y, et al. Intestinal luminal nitrogen metabolism: role of the gut microbiota and consequences for the host. *Pharmacol Res*. 2013;68(1):95–107.
65. Phillips SF, Pemberton JH, Shorter R. The large intestine Physiology, pathophysiology and disease. *Acta Endoscópica*. 1991;21(2):XVIII–XVIII.
66. Swiatecka D, Narbad A, Ridgway KP, Kostyra H. The study on the impact of glycated pea proteins on human intestinal bacteria. *Int J Food Microbiol*. 2011 Jan;145(1):267–72.
67. Kim CH, Park J, Kim M. Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids, T Cells, and Inflammation. *Immune Netw*. 2014 Dec 22;14(6):277–88.
68. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012 Oct;13(10):701–12.
69. Hughes R, Kurth MJ, McGilligan V, McGlynn H, Rowland I. Effect of colonic bacterial metabolites on Caco-2 cell paracellular permeability in vitro. *Nutr Cancer*. 2008;60(2):259–66.
70. Windey K, De Preter V, Verbeke K. Relevance of protein fermentation to gut health. *Mol Nutr Food Res*. 2012 Jan;56(1):184–96.
71. Saraf K, Shashikanth MC, Priy T, Sultana N, Chaitanya NCSK. Probiotics--do they have a role in medicine and dentistry?. *J Assoc Physicians India*. 2010 Aug;58:488-490,495-496.
72. He M, Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics. *Cell Biosci*. 2017;7:54.
73. Bermudez-Brito M, Plaza-Diaz J, Munoz-Quezada S, Gomez-Llorente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(2):160–74.
74. Toward R, Montandon S, Walton G, Gibson GR. Effect of prebiotics on the human gut microbiota of elderly persons. *Gut Microbes*. 2012;3(1):57–60.
75. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995 Jun;125(6):1401–12.
76. Gibson GR, Probert HM, Loo J Van, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev*. 2004 Dec;17(2):259–75.
77. Flesch AGT, Poziomyck AK, Damin DC. The therapeutic use of symbiotics. *Arq Bras Cir Dig*. 2014;27(3):206–9.
78. Perez-Jimenez J, Neveu V, Vos F, Scalbert A. Identification of the 100 richest dietary sources of polyphenols: an application of the Phenol-Explorer database. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Nov;64 Suppl 3:S112-20.
79. Duenas M, Munoz-Gonzalez I, Cueva C, Jimenez-Giron A, Sanchez-Patan F, Santos-Buelga C, et al. A survey of modulation of gut microbiota by dietary polyphenols. *Biomed Res Int*. 2015;2015:850902.
80. Jimenez E, Marin ML, Martin R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol*. 2008 Apr;159(3):187–93.
81. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014 May;6(237):237ra65.
82. Jimenez E, Fernandez L, Marin ML, Martin R, Odriozola JM, Nueno-Palop C, et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol*. 2005 Oct;51(4):270–4.
83. Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr*. 1999 May;69(5):1035S–1045S.
84. Stinson LF, Payne MS, Keelan JA. A Critical Review of the Bacterial Baptism Hypothesis

- and the Impact of Cesarean Delivery on the Infant Microbiome. *Front Med.* 2018;5:135.
85. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the “hygiene hypothesis”. *Thorax.* 2000 Aug;55 Suppl 1:S2-10.
  86. Laursen MF, Zachariassen G, Bahl MI, Bergstrom A, Host A, Michaelsen KF, et al. Having older siblings is associated with gut microbiota development during early childhood. *BMC Microbiol.* 2015 Aug;15:154.
  87. Modi SR, Collins JJ, Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4212–8.
  88. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol.* 2008 Nov;6(11):e280.
  89. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med.* 2002 Jan;346(5):334–9.
  90. Arrieta M-C, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol.* 2014;5:427.
  91. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, Tateyama A, Tsubouchi M, Kiyohara C, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009 Jun;56(1):80–7.
  92. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2010 Dec;105(12):2687–92.
  93. Lopez-Sobaler AM, Aparicio A, Aranceta-Bartrina J, Gil A, Gonzalez-Gross M, Serra-Majem L, et al. Overweight and General and Abdominal Obesity in a Representative Sample of Spanish Adults: Findings from the ANIBES Study. *Biomed Res Int.* 2016;2016:8341487.
  94. Zhao L. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. Vol. 11, *Nature reviews. Microbiology.* England; 2013. p. 639–47.
  95. Million M, Maraninchi M, Henry M, Armougom F, Richet H, Carrieri P, et al. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. *Int J Obes (Lond).* 2012 Jun;36(6):817–25.
  96. de Clercq NC, Groen AK, Romijn JA, Nieuwdorp M. Gut Microbiota in Obesity and Undernutrition. *Adv Nutr An Int Rev J.* 2016;7(6):1080–9.
  97. Mathers C, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442.
  98. Aiello LP. Diabetic retinopathy and other ocular findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care.* 2014;37(1):17–23.
  99. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care.* 2014;37(1):31–8.
  100. Sohail MU, Althani A, Anwar H, Rizzi R, Marei HE. Role of the Gastrointestinal Tract Microbiome in the Pathophysiology of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2017;2017.
  101. Musso G, Gambino R, Cassader M. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. *Annu Rev Med.* 2011;62:361–80.
  102. Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Mukherjee N, et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS One.* 2011;6(10):e25792.
  103. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012 Oct;490(7418):55–60.
  104. Furet J-P, Kong L-C, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot J-L, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic

and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 2010 Dec;59(12):3049–57.

## 7. ANEXO.

### Anexo. Árbol filogenético de las principales bacterias.

#### GRAM NEGATIVO

Filo	Clase	Género	Especie
BACTEROIDETES	Bacteroidia	Bacteroide	B. Acidifaciens B. Barnesiae B. Caccae
		Prevotellaceae	Prevotella
	Cytophagia		
	Flavobacteria Sphingobacteria		
VERRUCOMICROBIA	Verrucomicrobiae	Akkermansia	
	Opitutae		
	Spartobacteria		
PROTEOBACTERIA	Alphaproteobacteria		
	Betaproteobacteria		
	Gammaproteobacteria	Enterobacteria	
		Legionellales	
	Zetaproteobacteria		
	Deltaproteobacteria	Desulfovibrionales	Bilophila
Epsilonproteobacteria			

**GRAM POSITIVO**

Filo	Clase	Género	Especie
FIRMICUTES	Bacilli	Bacillales	Lactobacillus Enterococcus Streptococcus Lactococcus
		Lactobacillales	
	Clostridia	Clostridium	C. Argentinense C. Aerotolerans C. Baratii
		Halanaerobiales	
ACTINOBACTERIA	Mollicutes		
	Acidimicrobidae	Actinomycetales Bifidobacteriales	Bifidobacterium Bombiscardovia Gardnerella
	Actinobacteridae		