



REPERCUSIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL ESTADO DE SALUD: LA INFLUENCIA DE LA DIETA Y EL EJERCICIO.

Impact of gut microbiota on health status: the
influence of diet and exercise.

AUTORA: CARMEN ROGINA DEL POZO.

TUTORA: AROA DELGADO URÍA.

Curso académico: 2023/2024.

AVISO RESPONSABILIDAD UC.

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

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.	4
RESUMEN.	5
ABSTRACT.	5
INTRODUCCIÓN.	6
OBJETIVOS.	7
METODOLOGÍA.	7
DESCRIPCIÓN DE LOS CAPÍTULOS.	8
CAPÍTULO 1. LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SUS FUNCIONES.	9
1.1. Composición de la microbiota intestinal a lo largo de la vida.	9
1.2. Función digestiva y metabólica de la microbiota intestinal.	10
1.3. Función protectora de barrera de la microbiota intestinal.	11
1.4. Función inmunológica de la microbiota intestinal.	13
1.5. Función de la microbiota sobre el sistema neuroendocrino.	14
CAPÍTULO 2. ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA DISBIOSIS INTESTINAL.	16
2.1. Obesidad.	16
2.2. Diabetes mellitus tipo 2.	17
2.3. Trastorno depresivo mayor.	18
2.4. Enfermedad de Parkinson.	19
2.5. Enfermedad inflamatoria intestinal.	20
2.6. Cáncer colorrectal.	21
CAPÍTULO 3. FACTORES MODIFICADORES DE LA MICROBIOTA.	22
3.1. Alimentación.	22
3.1.1. Hidratos de carbono.	22
3.1.2. Proteínas.	23
3.1.3. Grasas.	23
3.1.4. Tipos de dietas.	23
3.2. Probióticos.	25
3.3. Ejercicio físico.	25
3.4. Antibióticos.	26
CAPÍTULO 4. EL PAPEL DE LA ENFERMERA EN LOS HÁBITOS ALIMENTICIOS Y ESTILOS DE VIDA.	27
CONCLUSIONES.	29
BIBLIOGRAFÍA.	30
AGRADECIMIENTOS.	36

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.

Por orden alfabético:

5-HT	Serotonina.
AB	Ácidos biliares.
AGCC	Ácidos grasos de cadena corta.
AGMI	Ácidos grasos monoinsaturados.
AGPI	Ácidos grasos poliinsaturados.
BFET	<i>Bacteroides fragilis enterotoxigénicos.</i>
BHE	Barrera hematoencefálica.
CCR	Cáncer colorrectal.
CEE	Células enteroendocrinas.
CEI	Células del epitelio intestinal.
CU	Colitis ulcerosa.
DAA	Diarrea asociada a antibióticos.
DM2	Diabetes mellitus tipo 2.
EA	Enfermedad de Alzheimer.
EC	Enfermedad de Crohn.
ECAI	<i>Escherichia coli</i> adherente invasiva.
EII	Enfermedad intestinal inflamatoria.
EP	Enfermedad de Parkinson.
GABA	Ácido gamma-aminobutírico.
GLP1	Péptido 1 similar al glucagón.
H₂S	Ácido sulfhídrico.
IgA	Inmunoglobulina A.
LPS	Lipopolisacáridos.
PAM	Péptidos antimicrobianos.
PYY	Péptido tirosina-tirosina.
RHA	Receptor de hidrocarburos arilo.
RRP	Receptores de reconocimiento de patrones.
RXP	Receptor X de pregnano.
SNC	Sistema nervioso central.
SNE	Sistema nervioso entérico.
TMAO	N-óxido de trimetilamina.
TNF α	Factor de necrosis tumoral α .
TPH1	Triptófano hidroxilasa 1.
TGI	Tracto gastrointestinal.
Treg	Células T reguladoras.

RESUMEN.

La microbiota intestinal está compuesta por numerosos microorganismos como bacterias, hongos, levaduras y virus que se encuentra a lo largo del intestino en diferentes proporciones, siendo las bacterias los microorganismos predominantes. Se ha demostrado que la microbiota tiene distintas funciones (como digestiva, metabólica, inmunológica o estructural) que influyen en la salud y la enfermedad del ser humano.

La microbiota intestinal va a tener una composición distinta en cada individuo. Esta también va a variar en función de diferentes factores modificables como la dieta, el ejercicio o la exposición a antibióticos.

En condiciones de eubiosis, los microorganismos de la microbiota pueden interactuar con el huésped de manera mutuamente beneficiosa, estableciendo una relación simbiótica. Sin embargo, cuando el equilibrio se ve perturbado, surge una disbiosis que puede ser responsable de diversos trastornos y enfermedades.

Este estudio se enfocará en describir la composición y las funciones de la microbiota, así como las enfermedades asociadas con la disbiosis. Además, se estudiarán cuáles son los factores que influyen en la microbiota y se explorarán las posibles intervenciones enfermeras que se podrán realizar en la consulta de atención primaria para mejorar el estado de la microbiota de los pacientes y prevenir enfermedades.

Palabras clave: “microbiota gastrointestinal”, “disbiosis”, “inflamación”, “dieta”

ABSTRACT.

The intestinal microbiota is composed of numerous microorganisms such as bacteria, fungi, yeast, and viruses, which are found throughout the intestine in varying proportions, with bacteria being the predominant microorganisms. It has been demonstrated that the microbiota serves various functions (such as digestive, metabolic, immunological or structural) that influence human health and disease.

The composition of the intestinal microbiota differs in each individual and also varies depending on various modifiable factors such as diet, exercise, or exposure to antibiotics.

Under conditions of eubiosis, the microorganisms of the microbiota can interact with the host in a mutually beneficial manner, establishing a symbiotic relationship. However, when this balance is disrupted, dysbiosis occurs, which can be responsible for various disorders and diseases.

This study will focus on describing the composition and functions of the microbiota, as well as the diseases associated with dysbiosis. Additionally, it will examine the factors that influence the microbiota and explore potential nursing interventions that can be implemented in primary care settings to improve the state of patients' microbiota and prevent diseases.

Key words: “gastrointestinal microbiome” “dysbiosis” “Inflammation” “diet”

INTRODUCCIÓN.

La microbiota es un conjunto de microorganismos que desempeña un papel fundamental en la vida del ser humano. Dentro de este conjunto de microorganismos encontramos principalmente bacterias, aunque también está compuesta por hongos, arqueas y virus, los cuales interactúan entre sí y con el propio cuerpo humano, que es su huésped. La microbiota es un modulador muy importante de la salud humana, motivo por el cual esta se considera un órgano más del cuerpo humano. ^{(1) (2)}

Estos microorganismos forman un ecosistema complejo en el que encontramos tanto microorganismos patógenos como comensales. La microbiota mantiene una relación simbiótica con el huésped, es decir, en su interacción ambos organismos son beneficiados. Cuando la microbiota se encuentra en un estado de eubiosis, es decir, hay un equilibrio entre los microorganismos comensales y patógenos, el huésped puede beneficiarse de los efectos de la microbiota. Sin embargo, cuando nos encontramos con un desequilibrio bacteriano que perjudica al huésped lo denominamos disbiosis. Esta disbiosis produce una alteración de la barrera intestinal y conducirá a una inflamación. ^{(3) (4)}

La variación y viabilidad de la microbiota es muy dinámica y depende, entre otros factores, del tejido en el que se encuentre. De esta manera, la microbiota vaginal va a tener una composición muy diferente a la microbiota oral o a la intestinal. Este trabajo se va a centrar en la microbiota intestinal y va a estudiar su composición y variabilidad a lo largo de la vida, así como las funciones que desempeña la misma en el correcto funcionamiento del cuerpo humano. ⁽⁵⁾

Enfermedades como el cáncer colorrectal, la enfermedad inflamatoria intestinal, la obesidad, la diabetes y algunas enfermedades mentales están relacionadas de manera directa con la microbiota intestinal. ^{(5) (6)}

El estilo de vida, la alimentación o el entorno en el que se encuentra el huésped condicionan la composición y la vitalidad de la microbiota. Saber qué factores afectan a la microbiota va a ser fundamental a la hora de intentar modificarla, ya que esta influye en gran medida en la salud y la enfermedad del individuo. ⁽⁶⁾

Como profesionales sanitarios, es interesante comprender la repercusión que tiene la microbiota en la salud general de los individuos, así como las estrategias para mejorar la salud de esta. A lo largo de este trabajo de fin de grado vamos a estudiar la composición y las funciones principales de la microbiota intestinal con el objetivo de comprender la fisiopatología de las diferentes enfermedades que puede producir la disbiosis en el huésped.

Una vez comprendidos cuáles son los motivos por los que se produce la enfermedad, vamos a estudiar cuales son los factores que pueden modificar la microbiota intestinal y cómo la figura de la enfermera de atención primaria puede prevenir la aparición de alguna de estas enfermedades o incluso tratarlas.

OBJETIVOS.

Objetivos generales:

- Identificar el papel de la microbiota intestinal en el estado de salud de los individuos.

Objetivos específicos:

- Describir las funciones que desempeña la microbiota intestinal en el cuerpo humano.
- Identificar las repercusiones de una microbiota intestinal patológica.
- Describir cuáles son los factores que modifican la microbiota intestinal.
- Determinar qué tipo de recomendaciones dietéticas y de estilo de vida se pueden realizar para mejorar la salud de la microbiota desde Atención Primaria.

METODOLOGÍA.

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica con el objetivo de sintetizar la información científica encontrada de acuerdo con los objetivos propuestos en el apartado anterior.

Para realizar esta búsqueda se han utilizado diferentes fuentes de información, encontrándose casi toda ella en bases de datos electrónicas como: PubMed-Medline y Google académico. También se han utilizado páginas oficiales como la Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (siamp&p). ⁽⁷⁾ En esta búsqueda se han tenido en cuenta el idioma, incluyendo únicamente los artículos escritos en inglés y español, y el año de publicación, utilizándose solo los artículos publicados en los últimos 5 años: entre 2019 y 2024.

Primero se ha realizado una primera búsqueda utilizando los siguientes Descriptores en Ciencias de la Salud (DecS): “microbioma gastrointestinal”, “dieta”, “disbiosis” “inflamación”, así como los siguientes MeSH (Medical subject Headings): “gastrointestinal microbiome” “diet” “dysbiosis” “inflammation”, lo que ha hecho posible una búsqueda extensa de artículos científicos. Más adelante se realizó una búsqueda adicional utilizando los siguientes términos: “obesity” “diabetes” “depression” “parkinson’s disease” “cancer” y “probiotics”. Se utilizaron los operadores booleanos “AND” y “OR”.

Se realizó una lectura crítica de la información y finalmente se incluyeron 65 publicaciones, con el objetivo de tener una visión global de las últimas evidencias científicas sobre la relación entre el estado de la microbiota intestinal y los problemas en la salud.

DESCRIPCIÓN DE LOS CAPÍTULOS.

CAPÍTULO 1. LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SUS FUNCIONES: Se estudia la composición de la microbiota dependiendo del momento del momento vital en el que se encuentre el individuo. También se explican las diferentes funciones de la microbiota en el intestino.

CAPÍTULO 2. ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA DISBIOSIS INTESTINAL: Se analizan seis de las principales enfermedades relacionadas con el desequilibrio en la microbiota. Se exponen los diferentes microorganismos implicados en cada una de ellas, así como los mecanismos que favorecen estas enfermedades.

CAPÍTULO 3. FACTORES MODIFICADORES DE LA MICROBIOTA: Se explican los diferentes macronutrientes y su papel en la diversidad microbiana. Se describen los diferentes tipos de dietas y su repercusión en la microbiota. Se analiza el papel de los probióticos, el ejercicio y los antibióticos en la biodiversidad de la microbiota.

CAPÍTULO 4. EL PAPEL DE LA ENFERMERA EN LOS HÁBITOS ALIMENTICIOS Y ESTILOS DE VIDA: Se expone el tipo de dieta remendada, haciendo énfasis en que alimentos priorizar y cuales reducir el consumo. También se explican los diferentes tipos de ejercicios recomendados y la importancia de no llevar un estilo de vida sedentario.

CAPÍTULO 1. LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SUS FUNCIONES.

1.1. Composición de la microbiota intestinal a lo largo de la vida.

El desarrollo de la microbiota intestinal comienza en el nacimiento, ya que es el primer momento en el que el individuo se encuentra expuesto a microorganismos del exterior. Estas primeras fases de colonización van a depender de multitud de factores como el tipo de parto, la edad gestacional o la alimentación inicial.

Lo individuos nacidos mediante un parto natural tendrán una microbiota inicial muy semejante a la microbiota vaginal de la madre, mientras que los individuos nacidos mediante cesárea tendrán una microbiota inicial más parecida a la microbiota de la piel. Si nos fijamos en la edad gestacional, los bebés prematuros tendrán unos niveles reducidos de microorganismos anaerobios (como *Bifidobacterium* o *Bacteroides*) y niveles más elevados de enterobacterias (como *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae*), que son patógenos potenciales.⁽⁶⁾

A medida que el bebé va creciendo, la microbiota va cambiando debido a que este se encuentra expuesto a gran número de nuevos microorganismos. Aquí empezamos a observar diferencias notables entre la microbiota de los bebés que son alimentados con lactancia materna exclusiva y aquellos que son alimentados con leche de fórmula.

La leche materna está compuesta de lactosa, lípidos, proteínas y gran número de oligosacáridos diferentes que proporcionan los nutrientes necesarios para el correcto crecimiento y desarrollo del bebé. Estos oligosacáridos no son hidrolizados por las enzimas gastrointestinales, por lo que llegan al colon intactos, pudiendo ser utilizados por las bifidobacterias en el intestino. Estas bacterias poseen transportadores de membrana y diversas enzimas que se encargan de dividir e internalizar los oligosacáridos, produciendo como resultado los siguientes metabolitos: lactato, acetato, formiato y propanodiol. Estos productos finales del metabolismo de los oligosacáridos tienen efectos beneficiosos para la salud del individuo, ya que suprimen el crecimiento de patógenos oportunistas (como *Clostridiaceae*, *Enterobacteriaceae* y *Staphylococcaceae*) y aumentan la concentración de las bifidobacterias beneficiosas, que favorecen el adecuado desarrollo del sistema inmunológico.

Por el contrario, los bebés alimentados con leche de fórmula tienen una microbiota diferente, con un mayor número de especies de *Clostridiaceae* y *Enterobacteriaceae* y un menor número de bifidobacterias. Esto se debe a la falta de oligosacáridos propios de la leche humana y a un mayor contenido de proteínas presentes en la leche de fórmula.^{(8) (9)}

Con la introducción de la alimentación complementaria y la retirada finalmente de la lactancia materna o artificial, se producen cambios importantes a nivel de la microbiota. Los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes* comienzan a ser dominantes y lo serán el resto de la vida. La diversidad microbiana va aumentando y con ella la capacidad para degradar, entre otros, hidratos de carbono complejos y de producir vitaminas. A los 3 años, la microbiota de los niños es muy similar a la de los adultos, aunque no es hasta la adolescencia cuando se consiguen niveles definitivos de algunos grupos microbianos.^{(6) (8)}

En el individuo adulto encontramos que el 90% de su microbiota pertenecen a los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes* (los principales géneros que componen el filo *Firmicutes* son *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* y *Ruminococcus* y los principales géneros del filo *Bacteroidetes* son *Prevotella* y *Bacteroides*.)⁽¹⁰⁾, mientras que el otro 10% está formado por *Proteobacterias*, *Actinobacterias*, *Fusobacterias* y *Arqueas*. También podemos encontrar levaduras, protistas y bacteriófagos, que juegan un papel importante en la microbiota intestinal, ya que se encargan del control de la proliferación de las especies dominantes.⁽⁶⁾ Mientras que el tracto gastrointestinal (TGI) contiene entre 500 y 1000 especies diferentes de bacterias⁽¹⁰⁾,

solo encontramos unas 20 especies de levaduras en el intestino, aunque estas poseen un tamaño celular y genómico que las hace realmente importantes ⁽⁶⁾.

Cada individuo presenta un patrón distinto de cepas microbianas, con cepas únicas en cada individuo. También encontramos distintas proporciones de cepas dependiendo del lugar del tracto gastrointestinal en el que nos encontremos. Además, la dieta, los antibióticos, los viajes e incluso el tiempo del tránsito gastrointestinal son capaces de modificar la composición de la microbiota en un mismo individuo. No obstante, la microbiota intestinal tiene la capacidad de volver al estado previo con facilidad, por lo que las diferencias entre individuos son mayores que las variaciones intraindividuales, siempre y cuando los factores modificadores sean de duración limitada, como por ejemplo episodios de diarrea aguda, cambios de hábitos alimentarios durante un viaje o después de un tratamiento antibiótico.

Aunque hay gran variabilidad entre individuos, podemos observar unos patrones denominados enterotipos que están condicionados principalmente por la dieta. Encontramos 3 enterotipos diferentes: el enterotipo 1, en el que predominan los *Bacteroidetes*; el enterotipo 2, en el que predomina la *Prevotella*; y el enterotipo 3, en el que predomina el *Ruminococcus* o *Bifidobacterium*.

Con el envejecimiento del individuo, la diversidad microbiana va disminuyendo. Los microorganismos beneficiosos como las bifidobacterias se encontrarán disminuidos, así como aquellos con capacidad antiinflamatoria. Esto favorecerá el estado inflamatorio y las respuestas inmunitarias serán menores. ⁽⁶⁾

La composición de la microbiota también varía a lo largo del tubo digestivo. En el estómago e intestino delgado encontramos una menor variedad de microorganismos, mientras que en el colon la microbiota es mucho más diversa, con aproximadamente 10^{12} células por cada gramo de sustancia intestinal, lo que constituye hasta el 60% de la masa de las heces secas. ⁽¹¹⁾

Una vez comprendida la composición de la microbiota intestinal, vamos a estudiar cuáles son sus diferentes funciones.

1.2. Función digestiva y metabólica de la microbiota intestinal.

En el tracto gastrointestinal se digieren los carbohidratos, las proteínas y las grasas procedentes de la dieta. Aproximadamente el 85% de los hidratos de carbono y entre el 60 y el 95% de las proteínas son digeridas antes de llegar al colon. Parte de los alimentos que no se degradan por las enzimas humanas llegan al colon, donde la microbiota intestinal es capaz de obtener entre un 10 y un 30% de energía y el resto se excreta en forma de heces. ⁽¹²⁾

Lo que hace la microbiota en el colon es metabolizar parte de los componentes de la dieta que no han sido degradados y convertirlos en componentes bioactivos. Esto es posible gracias a que las bacterias de la microbiota tienen la capacidad de utilizar hidratos de carbono no digeribles como celulosa, almidón resistente, pectina, oligosacáridos y lignina (que se encuentran principalmente en la pared celular de las células vegetales) y metabolizarlos en ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como acetato, butirato y propionato. ⁽¹¹⁾ Estos productos metabólicos son producidos principalmente por los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes* y se absorben mediante difusión pasiva o intercambio iónico, llegando a satisfacer el 10% de la demanda calórica del individuo. ⁽¹²⁾

Estos tres metabolitos principales tienen diferentes funciones: El butirato (o ácido butírico) sirve como principal fuente de energía para el epitelio del colon, teniendo un impacto importante en el sistema inmunitario de la mucosa. ⁽¹³⁾ También reduce el efecto nocivo de los metabolitos de los ácidos biliares y regula la producción de leptina, una hormona involucrada en el control del peso. El acetato (o ácido acético) pasa a la sangre y es utilizada por los tejidos periféricos como fuente energética. También participa en la lipogénesis y en la síntesis de colesterol. El

propionato (o ácido propionico) atraviesa el epitelio intestinal y viaja hasta el hígado, donde funciona como el acetato. ⁽¹²⁾ Estos dos últimos, acetato y propionato, intervienen en el metabolismo de la glucosa, reduciendo la glucemia postprandial y la respuesta de la insulina. Esto aumenta la sensibilidad a la insulina, por lo que están implicados en la prevención del desarrollo de la resistencia a la insulina o de algún tipo de diabetes. ⁽¹³⁾

Con respecto a las proteínas, la microbiota también se encarga de descomponer la proteína no digerida en péptidos, aminoácidos y otros metabolitos que las proteasas y peptidasas endógenas no son capaces de metabolizar. Algunos de estos metabolitos están relacionados con las enfermedades inflamatorias intestinales o con el cáncer colorrectal.

Las dietas altas en grasas inducen la disbiosis, favoreciendo respuesta proinflamatorias. Este tipo de dietas producen una disminución de los filos *Bacteroidetes* y un aumento de los *Firmicutes* y *Proteobacterias*. ⁽¹²⁾

La microbiota también está implicada en la producción de algunas vitaminas, especialmente la vitamina K, involucrada en la coagulación de la sangre, y vitaminas del grupo B. ⁽¹⁴⁾

1.3. Función protectora de barrera de la microbiota intestinal.

Antes de hablar de la función protectora de la microbiota intestinal debemos tener en cuenta la histología de la pared intestinal. La pared intestinal posee las siguientes capas: Capa mucosa, submucosa, muscular propia y serosa o peritoneo. De estas 4 capas, vamos a centrarnos en la primera, la capa mucosa, que a su vez se dividirá en 3: epitelio intestinal, lámina propia y muscular de la mucosa.

La capa mucosa es la que se encuentra en contacto con los alimentos. Como podemos observar en la figura 1, el epitelio intestinal es un epitelio cilíndrico simple formado por diferentes tipos de células como: enterocitos o células absorbentes, células caliciformes, células de Paneth, células neuroendocrinas o enteroendocrinas y células madre pluripotenciales.

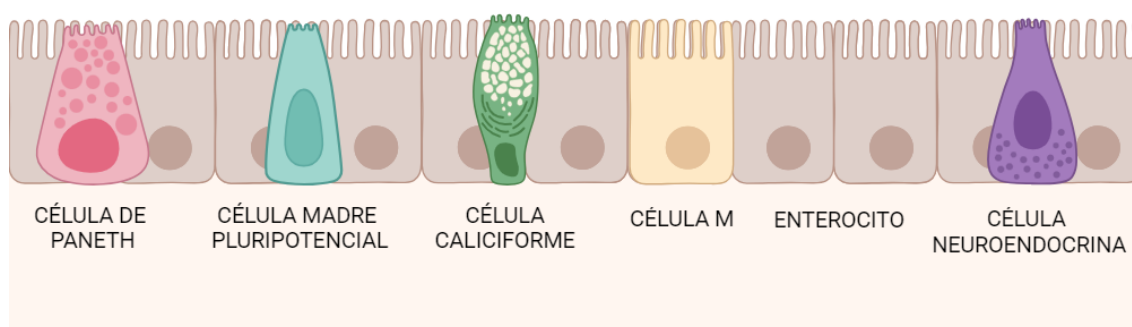


Figura 1. Epitelio cilíndrico simple con diferentes tipos celulares. Fuente: Elaboración propia mediante el software BioRender.

Por debajo de este epitelio está la lámina propia, que es un tejido conectivo compuesto por fibras elásticas y de colágeno. En la lámina propia encontramos linfocitos y células plasmáticas aisladas, así como agregados linfoides conocidos como placas de Peyer.

Por último, encontramos una muscular de la mucosa, responsable del movimiento de las vellosidades intestinales. ⁽¹⁵⁾

Una vez explicada la composición de la pared intestinal, vamos a estudiar la interacción entre la microbiota y las células del epitelio intestinal (CEI).

La pared intestinal es una barrera que se encarga, entre otras cosas, de limitar el contacto entre los microorganismos que se encuentran en la luz del TGI y las células inmunitarias de la lámina propia, así como de la propagación sistémica de estos microorganismos. Como hemos

comentado anteriormente, esta barrera está formada por enterocitos, que suponen entre el 90 y el 95% de todas las CEI. Encontramos también células microfold o células M, que son enterocitos especializados que están involucrados en la captura de antígenos y la presentación de estos a las células inmunitarias. Las células caliciformes secretan glicoproteínas de mucina, que son las encargadas de formar el moco intestinal. Este moco atrapa gran cantidad de microorganismos y se encarga de expulsarlos en las heces, evitando que entren en contacto con la pared intestinal. Por otra parte, las células de Paneth producen péptidos antimicrobianos (PAM), que se encargan de inhibir el crecimiento de algunas de las bacterias de la microbiota. ⁽⁶⁾

El epitelio intestinal es un tejido dinámico que proporciona barreras tanto físicas como químicas para proteger a la mucosa intestinal y al resto de los órganos del cuerpo de los microorganismos comensales y patógenos que se encuentran en la microbiota. ⁽¹⁶⁾

Las CEI captan señales de los microorganismos de la microbiota y se adaptan al entorno realizando algunas modificaciones. Estas señales están producidas por: los **componentes bacterianos, los metabolitos microbianos y la adhesión de bacterias a la pared intestinal**. ⁽¹⁷⁾

Comenzaremos hablando de las señales inducidas por **componentes bacterianos**. Las CEI poseen diferentes mecanismos para detectar y responder de manera adecuada a la presencia de los microorganismos. Estas células poseen unos receptores de reconocimiento de patrones (RRP) que detectan específicamente los patrones moleculares de los microorganismos comensales y patógenos, como por ejemplo los lipopolisacáridos (LPS) o la flagelina de la microbiota intestinal. Estas señales contribuyen a la proliferación de CEI, la producción de citoquinas y el aumento de la producción de moco y de PAM como mecanismo de defensa. ⁽¹⁷⁾ Con respecto a la secreción de mucina que forma el moco, se ha demostrado que las bacterias comensales estimulan la producción de este, mientras que microorganismos patógenos, como la *Escherichia coli*, disminuyen la producción, facilitando que las bacterias entren en contacto con el epitelio intestinal más fácilmente. ⁽¹⁶⁾

Los **metabolitos microbianos** que son producidos en el intestino por la fermentación de los alimentos, son también detectados por las CEI. Como metabolitos microbianos destacan los metabolitos del triptófano, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y los ácidos biliares (AB) secundarios. ^{(16) (17)}

Ejemplo de ello son los metabolitos del triptófano. Estos son detectados por el receptor X de pregnano (RXP) de las CEI e impulsan funciones antiinflamatorias y protectoras. La detección de estos metabolitos del triptófano favorece el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal ya que induce la diferenciación de las CEI y se encarga de disminuir las respuestas inflamatorias. Las personas que tienen déficit del RXP presentan un aumento de la lesión inflamatoria del epitelio, así como una disminución de la expresión de la proteína de unión estrecha de las CEI. ⁽¹⁶⁾ Las CEI también expresan el receptor de hidrocarburos arilo (RHA), que reconoce estos metabolitos del triptófano y aumenta la resistencia a padecer una infección bacteriana patológica. ⁽¹⁷⁾

Los AGCC están implicados en la regulación de muchas de las funciones de las CEI, como la expresión de proteínas de unión estrecha, el recambio celular o la producción de citoquinas encargadas de la eliminación de bacterias patógenas. Como hemos comentado anteriormente, los principales AGCC que se producen gracias al papel de la microbiota intestinal son acetato, propionato y butirato. Estos AGCC, además de actuar como fuente de energía para el individuo, son moduladores de la función de las CEI y de las células inmunitarias. El butirato facilita la proliferación de las CEI, desempeñando un papel importante en la reparación y la integridad del epitelio. El butirato estimula que las CEI expresen citoquinas proinflamatorias que va a proteger al colon de la inflamación y los procesos cancerígenos. También está involucrado en la formación de moco activando diferentes promotores celulares. Además, las CEI tienen la capacidad de

reconocer otros AGCC que son producidos por microorganismos patógenos y desencadenar reacciones para la eliminación de estos patógenos. ^{(16) (17)}

Para comprender el papel de los AB secundarios, antes hay que entender cómo se producen. Los ácidos biliares primarios se sintetizan en el hígado a partir del colesterol y se almacenan en la vesícula biliar. Estos van a ser liberados al intestino delgado para facilitar la absorción de los lípidos y el 95% de estos AB primarios serán reabsorbidos por las células epiteliales del íleon y regresarán al hígado. El resto de los AB no absorbidos serán convertidos en AB secundarios gracias a la microbiota. Parte de estos AB secundarios pueden ser perjudiciales para el intestino y contribuir a enfermedades intestinales, mientras que otros son beneficiosos y favorecen la cicatrización de las heridas, estimulando la migración y proliferación de las CEI. Estos AB secundarios también favorecen el peristaltismo colónico.

Por último, vamos a hablar de la **adhesión bacteriana** como productora de señales en las CEI. Generalmente, los microorganismos no se encuentran en contacto directo con las CEI debido a la capa de moco que encontramos, sin embargo, algunas bacterias pueden adherirse a la superficie de la mucosa e inducir la expresión de genes en las CEI. Algunos microorganismos, como las bacterias filamentosas segmentadas, son bacterias comensales que al adherirse a la pared bacteriana generan una reacción en las CEI por la que se producen citoquinas que inducen la secreción de PAM, favoreciendo la resistencia a infecciones. ⁽¹⁷⁾

En conclusión, las CEI son estimuladas constantemente por los componentes bacterianos, sus metabolitos y la unión bacteriana, siendo estos factores realmente importantes para la integridad del epitelio intestinal, la proliferación de la CEI y la protección frente a infecciones.

1.4. Función inmunológica de la microbiota intestinal.

En la lámina propia, bajo el epitelio intestinal, encontramos células inmunitarias. Uno de los mecanismos por los cuales las CEI son capaces de dirigir respuestas inmunitarias adaptativas a los microorganismos presentes en la luz intestinal es por la presentación de antígenos a las células inmunitarias. Las células M son células especializadas del epitelio intestinal que se encuentran en relación con las placas de Peyer y los folículos linfoides aislados a lo largo del intestino. Estas células son capaces de captar los antígenos de estos microorganismos y transportarlos hacia el interior para presentárselos a las células inmunitarias de la lámina propia. Además de las células M, las células caliciformes y los enterocitos también participan en la presentación de antígenos desde la luz intestinal a las células dendríticas de la lámina propia. ⁽¹⁶⁾

Como podemos observar en la Figura 2, las células dendríticas reconocen estas bacterias o sus antígenos, los capturan e interaccionan con las células B y T naive de las placas de Peyer e inducen la producción de células B de memoria, células plasmáticas y células T efectoras. Las células plasmáticas comenzarán a producir inmunoglobulina A (IgA), que será transportada hacia la luz del tubo digestivo, donde se unirán a las bacterias de la microbiota favoreciendo el control de los microorganismos patógenos, neutralizando las toxinas de estos y favoreciendo su eliminación. Estas IgAs también van a ser secretadas a la sangre, pudiendo ejercer una protección a nivel sistémico. ^{(6) (17)}

En estados de eubiosis, las barreras físicas se encuentran intactas, manteniendo las uniones estrechas entre las células y las moléculas como las IgAs y las PAM proporcionan un control que imposibilita la propagación de los microorganismos patógenos. ⁽⁴⁾ Sin embargo, los microorganismos patógenos desencadenan la liberación de diferentes citoquinas proinflamatorias que van a alterar las uniones estrechas de las CEI, comprometiendo la integridad de la barrera intestinal. Se producirá un incremento de la permeabilidad intestinal, favoreciendo el paso de los patógenos a través de las CEI. ⁽¹⁸⁾

No obstante, en la lámina propia encontramos macrófagos que fagocitan los microorganismos que puedan penetrar a través de las uniones de las CEI. Los antígenos o las bacterias también

pueden ser capturados por las células dendríticas y ser llevados hasta los ganglios linfáticos del mesenterio, donde intervienen en la diferenciación de los linfocitos T en células T efectoras, como las células Th1 (que migran al epitelio para convertirse en linfocitos intraepiteliales), las células Th17 y las células T reguladoras (Treg) (que migran al torrente sanguíneo). De esta manera, las bacterias comensales están implicadas en el desarrollo de las células T, así como de la ausencia de respuesta de las T efectoras, evitando la inflamación crónica y las enfermedades autoinmunes, mientras que los organismos patógenos que penetran a través de las uniones celulares favorecen la inflamación. ^{(6) (18)}

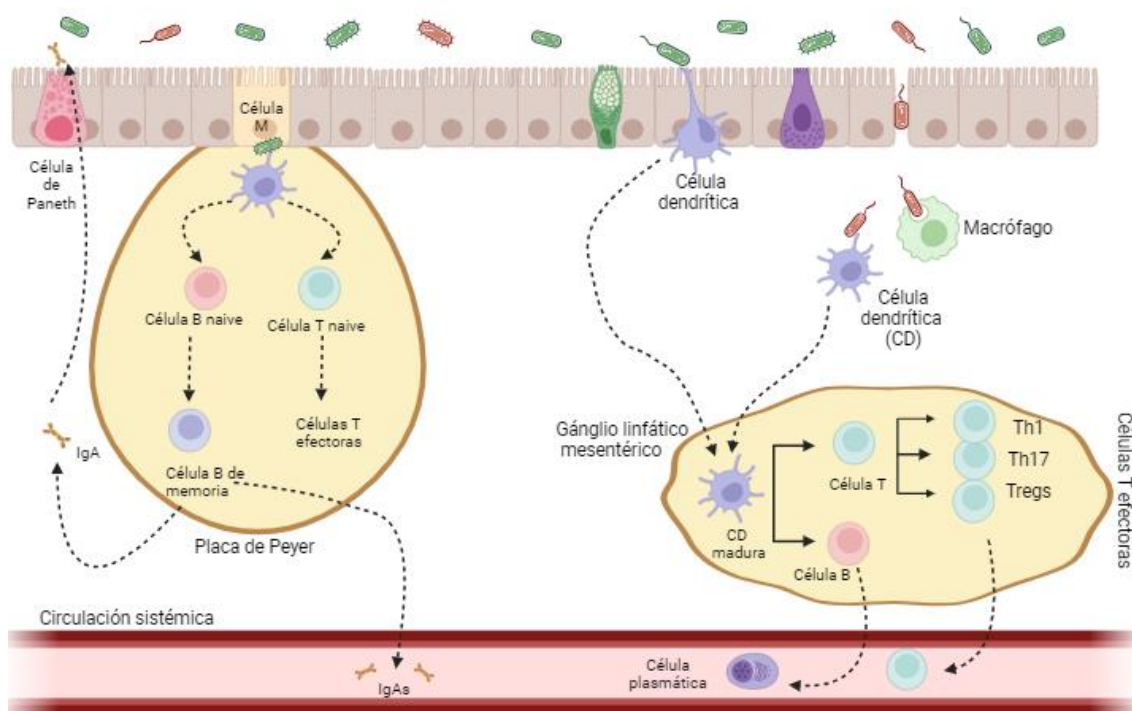


Figura 2. Representación de la influencia de la microbiota en el sistema inmunitario. Fuente: Elaboración propia mediante el software BioRender.

Las interacciones entre los microorganismos de la microbiota y las células inmunitarias se producen también a través de los metabolitos producidos por la microbiota, como el triptófano o el butirato. Estos activan funciones de barrera y mediadores como las citoquinas, que regulan la respuesta inmune evitando la invasión de microorganismos patógenos y favoreciendo el desarrollo de la tolerancia a antígenos no patógenos. ⁽⁶⁾

1.5. Función de la microbiota sobre el sistema neuroendocrino.

La microbiota y sus metabolitos son capaces de configurar señales neurales y endocrinas que van a influir en el funcionamiento de órganos periféricos. La microbiota está implicada tanto en la regulación del balance energético (como la ingesta o el metabolismo de la glucosa) como en funciones cognitivas, del comportamiento o del estado de ánimo. Por todo esto, se considera que hay un eje microbiota-intestino-cerebro que tiene diferentes funciones.

Con respecto a la parte endocrina, la microbiota, a través de la producción de AGCC, estimula la secreción de hormonas neuroendocrinas por parte de las células enteroendocrinas (CEE). Entre estos compuestos encontramos el péptido 1 similar al glucagón (GLP1) y el péptido tirosina-tirosina (PYY). Estos péptidos, junto a los AGCC, van a actuar modulando el metabolismo de la glucosa, la sensibilidad a la insulina o el apetito. Por todo esto, el estado de la microbiota intestinal se puede relacionar trastornos metabólicos, obesidad o resistencia a insulina. ⁽⁶⁾

Por otra parte, los antígenos de los microorganismos, como se ha visto en el apartado anterior, estimulan la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas productoras de IgAs, que pasan al torrente sanguíneo y atraviesan la barrera hemato-encefálica (BHE), teniendo un papel importante en las enfermedades autoinmunes del sistema nervioso. ⁽¹⁸⁾

Por último, hay que mencionar el papel de la microbiota intestinal en la producción de neurotransmisores y de señales neuronales. La serotonina, la dopamina, la noradrenalina y el ácido gamma-aminobutírico (GABA) son los principales neurotransmisores que intervienen en el eje microbiota-intestino-cerebro. La síntesis de estos neurotransmisores se produce tanto en el sistema nervioso central (SNC) como en las CEE. Estas CEE, bajo la influencia de la microbiota intestinal, así como de sus metabolitos, es capaz de sintetizar estos neurotransmisores en mayor o menor medida. ⁽⁴⁾

Las CEE solo suponen el 1% de todas las CEI, sin embargo, sintetizan aproximadamente el 90% de la serotonina producida en el cuerpo humano. ⁽¹⁸⁾ Como podemos observar en la figura 3, las bacterias de la microbiota intestinal producen AGCC que estimulan una enzima llamada triptófano hidroxilasa 1 (TPH1), que da como resultado la síntesis de serotonina (5HT) y la secreción de esta por parte las CEE. Esta serotonina va a ser liberada a través de la membrana basal de las CEE y va a unirse a receptores de las neuronas del sistema nervioso entérico (SNE), que va a modular principalmente la motilidad intestinal, aunque también va a influir en el desarrollo y la diferenciación neuronal del SNE. Esta serotonina entra en contacto con neuronas aferentes que envían señales a ciertas zonas del cerebro que se relacionan con la regulación de las emociones y que ejercen influencia sobre el estado de ánimo. ⁽¹⁹⁾

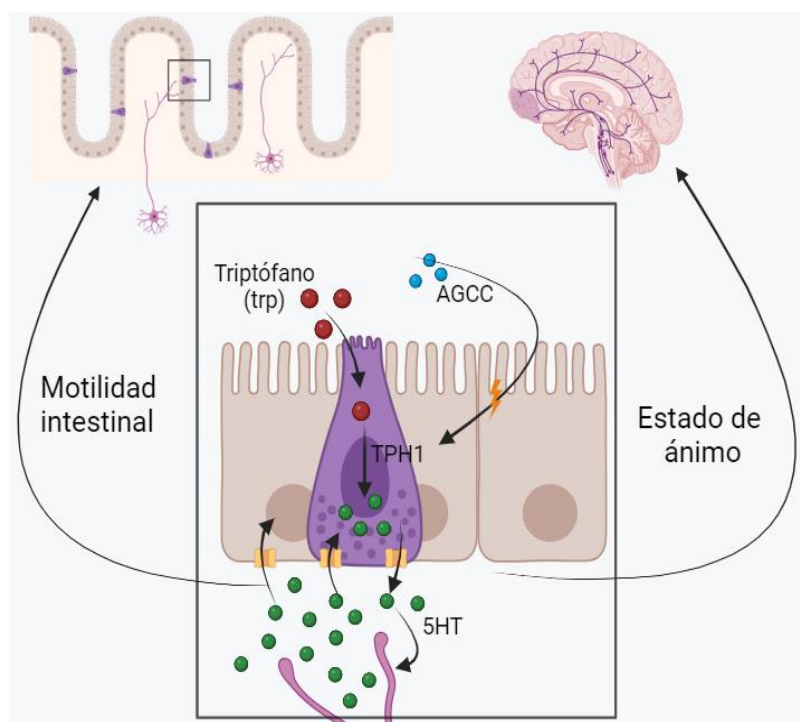


Figura 3. Representación de la señalización a través de la serotonina. Fuente: Elaboración propia mediante el software BioRender.

Por todo esto, la microbiota intestinal juega un papel importante en determinadas enfermedades mentales.

CAPÍTULO 2. ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA DISBIOSIS INTESTINAL.

La disbiosis intestinal se ha asociado con numerosas enfermedades, desde la obesidad hasta enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson. ⁽⁶⁾ En este capítulo, estudiaremos algunas de las enfermedades más relevantes y cuál es la relación entre la microbiota y estas patologías.

2.1. Obesidad.

La obesidad es la consecuencia de un desequilibrio entre la ingesta de alimentos y el gasto energético de manera prolongada, ⁽²⁰⁾ aunque también se encuentra determinada por el medio ambiente y la genética. ⁽²¹⁾ Aproximadamente el 10% de la población mundial es obesa y estas cifras están aumentando rápidamente. La obesidad supone un riesgo importante para la salud, ya que está asociada a trastornos en el metabolismo de lípidos y glucosa y tiene un papel muy importante en enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer. ⁽²²⁾

Como hemos visto en el capítulo anterior, en una microbiota saludable hay dos filos bacterianos que predominan: *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, suponiendo el 90% de las bacterias intestinales, mientras que el 10% de los microorganismos restantes serían *Proteobacterias*, *Actinobacterias*, *Fusobacterias* y *Verrucomicrobia*. ⁽⁶⁾

Se ha visto que en pacientes obesos la relación entre *Bacteroidetes* y *Firmicutes* se encuentra alterada, produciéndose una disminución en los *Bacteroidetes* y un aumento proporcional en los *Firmicutes* con respecto a los individuos con una microbiota normal. El filo *Firmicutes* tiene mayor facilidad para utilizar la energía de los alimentos, por lo que, al no necesitarse toda la energía obtenida, esta se almacena en forma de lípidos, aumentando el tejido adiposo en personas con este cambio en la microbiota.

Aparte de esta alteración en la relación *Bacteroidetes/Firmicutes*, también se pueden observar diferentes concentraciones de bacterias más específicas como las bacterias de la familia *Christensenellaceae* o del género *Akkermansia muciniphila*, que están asociadas a la pérdida de peso y que se encuentran disminuidas en pacientes con obesidad. Otros como los *Lactobacillus* se correlacionan de manera positiva o negativa dependiendo del género del que se trate. Mientras que la abundancia del *Lactobacillus paracasei* se relaciona negativamente con la obesidad (es decir, la presencia de un número elevado de *Lactobacillus paracasei* favorecería la pérdida de peso), la abundancia de *Lactobacillus reuteri* y *Lactobacillus gasseri* se relacionan de manera positiva con la misma. ⁽²¹⁾

Para entender adecuadamente la relación entre microbiota y obesidad debemos saber cuál es el papel de la microbiota en la absorción de energía en el intestino y su papel en el apetito.

La microbiota intestinal se encarga de metabolizar AGCC que son absorbidos en el intestino, como el acetato, propionato y butirato. Estos tienen efectos beneficiosos sobre el metabolismo y se encargan de secretar GLP1, el PYY y otras hormonas intestinales que van a reducir la lipólisis sistémica y las citoquinas proinflamatorias. El acetato es el que se encuentra en mayor cantidad, seguido del propionato y el butirato, que es el que encontramos en una menor proporción en condiciones normales. Este último es el principal sustrato energético para las células del colon y cuando nos encontramos en estados de eubiosis tiene numerosos efectos positivos. Sin embargo, un aumento en las bacterias productoras de butirato puede causar un efecto negativo y favorecer la obesidad, ya que la acumulación excesiva de energía conllevaría un aumento de peso en el individuo. ^{(21) (23) (24)}

Con respecto al apetito, el eje microbiota-intestino-cerebro tiene un papel importante en su control. La microbiota se comunica con el cerebro mediante señales endocrinas, inmunes y neuronales (a través del nervio vago). ⁽²⁰⁾ En las CEE se producen diferentes péptidos como el PYY, el GLP1 o el polipéptido pancreático gracias a las bacterias de la microbiota. Estos péptidos

tienen la función de comunicar el intestino con el cerebro. Tanto el PYY como el polipéptido pancreático son hormonas anorexigénicas, es decir, hormonas supresoras del apetito. Por otro lado, el GLP1 reduce los niveles de glucagón, retarda el vaciado gástrico, estimula la síntesis de insulina y, en consecuencia, reduce la ingesta.⁽²¹⁾ La alteración de la secreción de estas hormonas tras la ingesta va a afectar al control del apetito, pudiendo causar hiperfagia en el paciente que va a favorecer el exceso de energía y el consecuente aumento de la grasa corporal.⁽²⁰⁾

La obesidad está relacionada también con la inflamación crónica, favoreciendo la aparición de complicaciones metabólicas, como la diabetes mellitus tipo 2.⁽²⁰⁾

2.2. Diabetes mellitus tipo 2.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica que se caracteriza por la elevación de la glucosa en sangre como resultado de una disminución de la producción de la insulina en el páncreas o por la incapacidad de los tejidos para hacer un uso adecuado de esta insulina producida.^{(25) (26)}

La relación entre la microbiota y la DM2 está siendo actualmente estudiada y aunque hay bastante literatura al respecto, hay muchos estudios contradictorios en los que se observan resultados opuestos con respecto a la participación de diferentes géneros bacterianos en la DM2.⁽²⁷⁾

La DM2 va a estar relacionada con la producción de AGCC, en especial del butirato. Mientras que el acetato y el propionato son producidos principalmente por *Bacteroidetes*, el butirato está producido por el filo *Firmicutes*. Este butirato está relacionado con la mejora de la sensibilidad y la secreción de insulina, ya que estimula la producción del GLP1. Diferentes estudios han apreciado una disminución en las bacterias productoras de butirato en pacientes con DM2. Esto sugiere que el aumento de las bacterias productoras de butirato, al aumentar los niveles de AGCC, son capaces de disminuir los síntomas de la DM2.⁽²⁶⁾

Se observa en pacientes con DM2 un aumento del número de microorganismos patógenos oportunistas y una disminución de las bacterias productoras de AGCC. En diversos estudios se ha observado que la relación entre *Bacteroidetes*/*Firmicutes* se correlaciona de manera positiva con la concentración de glucosa en sangre, es decir, cuanto mayor sea la concentración de *Bacteroidetes* frente a la de *Firmicutes*, mayor va a ser el nivel de glucosa en sangre.⁽²⁸⁾

Se ha estudiado también que la DM2 se asocia con niveles de citoquinas y proteínas proinflamatorias elevados. Mientras que algunos microorganismos intestinales y sus metabolitos promueven la inflamación, otros estimulan la producción de sustancias antiinflamatorias.^{(27) (29)}

La disbiosis en individuos con DM2 produce un aumento de la permeabilidad intestinal y una respuesta inmune alterada. Los LPS o endotoxinas son componentes de la membrana de las bacterias gram negativas que tienen un papel importante en la activación del sistema inmune. Estos LPS pueden actuar liberando citoquinas proinflamatorias y activando diversas vías que se relacionan con la resistencia a insulina.^{(26) (27)}

El aumento de la permeabilidad intestinal es otra característica de la DM2. Los microorganismos son capaces de atravesar la barrera intestinal, que se encuentra debilitada por la disbiosis, provocando la llegada de microorganismos intestinales a la sangre. Hay especies como *Bacteroides vulgatus* y *Bacteroides dorei* que actúan aumentando la expresión de genes de unión, reduciendo así la permeabilidad. El butirato también tiene potencial para reducir la permeabilidad intestinal.^{(27) (29)}

La microbiota intestinal y sus productos pueden modular la producción de enzimas y hormonas intestinales para así mejorar la resistencia a insulina y la tolerancia a la glucosa. El butirato se une a unos receptores de las CEE y estimula la producción de GLP1 y PYY. ⁽²⁷⁾

Por último, aunque algunos estudios sean contradictorios, se pueden asociar diferentes géneros de manera negativa o positiva con la DM2. Los géneros *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* y *Roseburia* se encuentran disminuidos en pacientes con DM2, lo que sugiere una relación negativa con la enfermedad. La *Akkermansia muciniphila*, por ejemplo, es una bacteria con un efecto beneficioso en el metabolismo de la glucosa del huésped que se encuentra disminuida en estos pacientes. Por otra parte, la abundancia de géneros bacterianos como *Fusobacteria*, *Ruminococcus* y *Blautia* en pacientes con DM2 sugiere una relación positiva con la misma. ^{(27) (28)}

2.3. Trastorno depresivo mayor.

Pese a que las enfermedades mentales siempre se han considerado enfermedades del SNC, la comunicación intestino-cerebro es muy importante y hace que la sintomatología intestinal esté relacionada de manera muy estrecha con diferentes patologías mentales. ⁽³⁰⁾

El trastorno depresivo mayor (TDM) es un trastorno mental incapacitante que afecta a millones de personas, caracterizado por un bajo estado de ánimo persistente. Muchos estudios asocian la disbiosis con la aparición y la progresión de la depresión. Sin embargo, la microbiota al mismo tiempo que está implicada en la patogénesis puede ser una diana terapéutica.

Aunque actualmente no se ha demostrado una causa-efecto especialmente clara, hay diferentes factores que intervienen en el estado de la microbiota y que se han relacionado con la aparición de síndromes depresivos. Mediante trasplantes fecales en ratones se ha podido observar que la introducción de materia fecal con disbiosis producía conductas depresivas en estos ratones, demostrando que disbiosis puede ser la causa de un TDM.

En los últimos años se ha observado como trastornos mentales como la depresión o la ansiedad aumentan después del uso de antibióticos, incluso varios años después de haber finalizado el tratamiento. Esto se puede deber a que los antibióticos reducen la diversidad microbiana e inducen estados de disbiosis. Una dieta poco saludable, así como la exposición continuada a diferentes factores ambientales, también participan en la pérdida de diversidad y, en consecuencia, se asocian a una mayor incidencia de la depresión. ⁽³¹⁾

El mecanismo por el cual la disbiosis participa en el TDM no es del todo conocido, pero algunos estudios ponen el foco en el desequilibrio entre las bacterias con propiedades proinflamatorias y aquellas con propiedades antiinflamatorias. En pacientes con depresión se puede observar un aumento del filo *Bacteroidetes* y una disminución del *Firmicutes*, lo que va a favorecer la inflamación. ^{(31) (32) (33)}

Algunos de los mediadores entre la microbiota intestinal y el individuo son los metabolitos microbianos como los AGCC y los AB secundarios. Los cambios en la microbiota conducen a un cambio en estos metabolitos y estos tienen un papel importante en la patogénesis del TDM.

Los AGCC están implicados de manera estrecha en la depresión. Estos AGCC tienen efectos antidepresivos, especialmente el butirato. Estos AGCC no solo se encargan de mantener la integridad de la BHE, sino que también son capaces de cruzarla y regular el desarrollo cerebral, la neuroplasticidad o la síntesis de neurotransmisores. Además, se ha comprobado que el butirato previene comportamientos depresivos en ratones. ⁽³²⁾

Los neurotransmisores como la serotonina o el GABA son producidos gracias a la participación de la microbiota. Estos neurotransmisores tienen funciones tanto a nivel local (en el intestino), como a nivel periférico, ya que pasan al torrente sanguíneo. Los AGCC son metabolitos necesarios para la producción de serotonina en la CEE, por lo que una disminución de estos

produce una disminución de la serotonina producida en el intestino. En pacientes con TDM se ha visto un descenso considerable de los AGCC en comparación con individuos sanos. ^{(19) (31) (34) (35)}

El lactato es producido por los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* a través de la fermentación de fibra dietética y también tiene un papel importante en el SNC. Este lactato parece que puede cruzar la BHE y ser un sustrato energético para las neuronas, favoreciendo también la plasticidad. Anomalías en la producción del lactato y disminuciones en la concentración de estos géneros concretos están asociadas a la aparición del TDM. ^{(32) (34)}

Se ha visto que existe una relación entre los AB secundarios y la depresión, ya que niveles altos de AB secundarios parecen tener un efecto protector frente a la depresión. Por tanto, una microbiota rica en bacterias que aumentan la producción de AB secundarios podría ser uno de los tratamientos para la depresión.

También se ha estudiado el papel del N-óxido de trimetilamina (TMAO). Este es un derivado del metabolismo de la colina que tiene la capacidad de cruzar la BHE, pudiendo relacionarse con trastornos neuropsiquiátricos. Se ha observado que niveles elevados de TMAO se relaciona con una mayor gravedad de la depresión. ⁽³¹⁾

2.4. Enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad caracterizada por una degeneración de las neuronas productoras de dopamina de la sustancia negra del encéfalo. En esta enfermedad se produce una agregación anormal de fibrillas de α -sinucleína, también conocidos como cuerpos de Lewy, que se van a diseminar hasta áreas corticales y subcorticales, especialmente a los ganglios basales. La EP es un trastorno motor en el que los pacientes presentan rigidez muscular, alteraciones en la marcha y temblores en reposo, entre otros síntomas. Aparte de síntomas motores, gran parte de los pacientes con EP presentan síntomas gastrointestinales, como hinchazón abdominal, disfagia o estreñimiento. Personas con un estreñimiento crónico tienen un riesgo entre 3 y 11 veces mayor de desarrollar EP. Se ha observado como diferentes enfermedades inflamatorias intestinales aumentan la incidencia de la EP hasta en un 35%.

Para comprender como las alteraciones de la microbiota pueden repercutir en el SNC, debemos recordar que las CEI (especialmente las CEE) realizan sinapsis directas con neuronas del nervio vago. De esta manera, el intestino queda comunicado con diferentes zonas del SNC, por lo que algunas hipótesis plantean que la presencia de patógenos en el TGI puede favorecer la producción de cuerpos de Lewy, que viajarán desde el SNE, a través del nervio vago, hasta el SNC de forma priónica. ^{(36) (37)}

Varios estudios han informado que pacientes con EP tienen la microbiota con una diversidad bacteriana reducida en comparación con individuos sanos. De esta manera se podría relacionar la disbiosis con la aparición de la EP mucho antes de la aparición de sus síntomas. También se observan diferencias sustanciales entre la microbiota de pacientes con EP temprana y EP avanzada. ⁽³⁷⁾

En pacientes con EP encontraremos niveles más elevados de bacterias proinflamatorias como el género *Ralstonia* o la familia de las *Enterobacteriaceae*. En contraposición, bacterias antiinflamatorias como la *Prevotella* se encuentra disminuidas. Estas bacterias gram negativas tienen un papel importante en la formación de AGCC y en la producción de folato y tiamina, que juntos favorecen una microbiota saludable. La disminución de *Prevotella* también se asocia con una disminución de la producción de mucina, lo que conlleva un aumento de la permeabilidad intestinal. ^{(37) (38) (39)}

También se ha observado que los niveles elevados de *Lactobacillus* junto a la disminución de *Prevotella* tienen relación con una disminución de la grelina. Aunque no se comprende del todo

bien cuál es el papel de la grelina en la EP, se cree que esta está implicada en el mantenimiento correcto de la vía dopaminérgica alterada en la EP. Niveles elevados de *Lactobacillus* también pueden ser una de las causas de estreñimiento en estos pacientes. ^{(37) (38)}

Bacterias antiinflamatorias como las del género *Blautia*, *Coprococcus*, *Faecalibacterium* y *Roseburia* están implicadas en el metabolismo de los AGCC y la formación de butirato, que estimula la producción de mucina y regulan la unión estrecha entre las CEI, manteniendo un revestimiento intestinal adecuado y disminuyendo la permeabilidad intestinal. El butirato también está implicado en la producción de citoquinas antiinflamatorias. Todas estas bacterias se encuentran disminuidas en pacientes con EP mientras que la *Akkermansia muciniphila*, que degrada la mucina intestinal y aumenta la permeabilidad intestinal, se encuentra aumentada. ^{(36) (37) (38) (40)}

2.5. Enfermedad inflamatoria intestinal.

La enfermedad intestinal inflamatoria (EII) es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema digestivo que consta de dos subtipos, la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). La aparición de la EII es idiopática y está influenciada por factores genéticos, inmunitarios y por el estado de la microbiota intestinal. ⁽⁴¹⁾

Tanto la CU como la EC se pueden relacionar con un desequilibrio en la microbiota intestinal. En pacientes con EII observamos una menor abundancia de *Bacteroidetes* y *Firmicutes* junto a un aumento de las *Proteobacterias*, como la *Escherichia coli*, y las *Actinobacterias*. ^{(41) (42) (43)}

Se puede observar un aumento de *Atopobium parvulum*, bacteria productora de ácido sulfhídrico (H₂S) que se relaciona con la gravedad de los síntomas de los pacientes con EC. La *Klebsiella pneumoniae* es capaz de invadir las CEI, llegar a la capa submucosa e interactuar con los macrófagos, que favorecerán la secreción de citoquinas. ⁽⁴¹⁾

En la EC más del 50% de los pacientes están colonizados por *Escherichia coli* adherente invasiva (ECAI). Esta ECAI es una bacteria patógena que tiene la capacidad de penetrar la mucosa intestinal y adherirse a las CEI hasta colonizar la mucosa, favoreciendo la inflamación. ⁽⁴²⁾

Dentro de las bacterias patógenas encontramos *Mycobacterium avium*, presente en pacientes con EC. Las *Fusobacterium* son bacterias capaces de invadir las células epiteliales del colon y se encuentran elevadas en la microbiota de pacientes con EII. Se ha observado una correlación positiva entre la cantidad de *Fusobacterium* y la gravedad del EII (a mayor cantidad, mayor gravedad), por lo que se puede utilizar como biomarcador de la enfermedad. ^{(43) (44)}

Infecciones como la provocada por la *Salmonella* o el *Campylobacter* aumentan el riesgo de aparición de EII según algunos estudios. ⁽⁴³⁾

En pacientes con EII encontramos un desequilibrio en la producción de metabolitos bacterianos. Se observa una disminución en la concentración de AGCC debido a la menor cantidad de bacterias productoras de butirato, como la *Faecalibacterium prausnitzii*. Esta disminución de AGCC afecta a la diferenciación de las células Treg y desencadena una pérdida de homeostasis intestinal. Otra de las funciones de la microbiota es la producción de vitaminas, que en pacientes con EII se encuentra disminuida. ^{(42) (45)}

Los AB son capaces de modular la inmunidad del individuo activando células Tregs y células Th17, que pueden inhibir o favorecer la inflamación. El desequilibrio en la microbiota es capaz de modificar los AB e influir en la secreción de células Treg. La microbiota desempeña un papel importante en el paso de AB primarios a AB secundarios, por lo que, en estados de disbiosis se produce un desequilibrio entre los AB primarios y secundarios. En la EII se puede observar como la producción de AB secundarios se encuentra disminuida. ⁽⁴¹⁾

2.6. Cáncer colorrectal.

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más común y la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo. Este tipo de cáncer es más frecuente en países occidentales, lo que se relaciona con la mayor incidencia de la obesidad, así como con el tipo de dieta y el estilo de vida occidental. ⁽⁴²⁾

El CCR está estrechamente vinculado con la EII, de manera que la EII es uno de los factores de riesgo principales en el desarrollo del CCR. Los pacientes con EII tienen una probabilidad hasta 6 veces mayor de desarrollar un CCR que las personas sanas. ^{(46) (47)}

Diversos estudios han relacionado la aparición y progresión del CCR con la microbiota intestinal. Entre los factores modificadores de la microbiota destacan la obesidad, la dieta rica en grasas, el tabaquismo y el consumo de alcohol. Todos estos favorecen la disbiosis y están relacionados con la aparición del CCR. ⁽⁴²⁾

Se cree que cerca del 35% de los casos de CCR están relacionados con una mala alimentación basada en carbohidratos refinados, grasas, azúcares añadidos y, especialmente, carne procesada. ⁽⁴⁸⁾

Se ha observado que la diversidad microbiana en pacientes con CCR es inferior a la del individuo sano. En pacientes con CCR encontramos los filos *Firmicutes*, *Fusobacteria* y *Bacteroidetes* elevados con respecto a la población sana, mientras que bacterias productoras de lactato como *Bifidobacterium animalis*, *Streptococcus mutans* y *Streptococcus thermophilus* se encuentran disminuidas, ya que la producción de lactato favorece el recambio celular y la homeostasis intestinal. ^{(47) (48)}

Hay bacterias específicas, como *Fusobacterium nucleatum*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus gallolyticus* y *Bacteroides fragilis enterotoxigénico* (BFET) que se pueden relacionar con la aparición y progresión del CCR. ⁽⁴²⁾

El *Fusobacterium nucleatum* es un patógeno oportunista que se encuentra aumentado en pacientes con CCR. Se relaciona tanto con la presencia de tumores primarios como de metástasis. La utilización de metronidazol (fármaco que actúa contra la *Fusobacteria*) ha demostrado disminuir el crecimiento tumoral de este tipo de cánceres. Por todo esto, el *Fusobacterium nucleatum* se relaciona con el mal pronóstico del CCR, por lo que se puede considerar un biomarcador para predecir el pronóstico en este tipo de pacientes. ⁽⁴⁷⁾

El *Streptococcus gallolyticus* penetra en las CEI y es capaz de interferir en los factores de transcripción asociados con el desarrollo del CCR. ⁽⁴²⁾

El BFET es un microorganismo anaerobio que se encuentra comúnmente en casos de diarrea, peritonitis o sepsis y que está estrechamente vinculado con la aparición de EII y CCR. Además, la colonización al mismo tiempo por *Escherichia coli toxigénica* y BFET tiene como resultado una mayor producción de citoquinas, lo que produce una mayor respuesta inflamatoria y daño en el ADN, que acelera el desarrollo del CCR. ^{(42) (47) (49)}

Como hemos comentado anteriormente, el buen estado de la microbiota es imprescindible para el mantenimiento de la función de barrera del epitelio intestinal. La disbiosis aumenta la permeabilidad intestinal, favoreciendo la EII y, por ende, el CCR. *Bacteroides fragilis* y *Enterococcus faecalis* son bacterias productoras de enterotoxinas, que producen daño en el ADN e inducen la inflamación. Además, en estos individuos con disbiosis, se produce un aumento de sustancias como el factor de necrosis tumoral α (TNF α). ^{(50) (51)}

CAPÍTULO 3. FACTORES MODIFICADORES DE LA MICROBIOTA.

Modular la composición de la microbiota intestinal va a ser uno de nuestros objetivos como enfermeras de atención primaria, tanto en el individuo sano como en el enfermo.

Esta modulación de la microbiota se puede llevar a cabo haciendo intervenciones dietéticas, incluyendo probióticos. Estudiaremos también cual es el papel del ejercicio en el estado de la microbiota y como los antibióticos influyen en su diversidad. ⁽⁶⁾

3.1. Alimentación.

Los hábitos alimentarios tienen un papel muy relevante en la composición de la microbiota intestinal. La cantidad, calidad y el tipo de alimentos que ingerimos va a modificar la microbiota, influyendo en la composición y la función de esta. La variabilidad de la microbiota intestinal humana depende en un 20% de la dieta, mientras que en ratones es responsable del 50% de la variabilidad.

Anteriormente hemos hablado de los distintos enterotipos más presentes en humanos. En el enterotipo 1, el género más abundante es el *Bacteroides*. Este enterotipo es típico de países industrializados con una dieta rica en grasas y pobre en fibra, donde las carnes rojas y los alimentos ultraprocesados tienen una gran relevancia. En el enterotipo 2 predomina la *Prevotella*. Este enterotipo es típico de países menos industrializados, donde la dieta es rica en fibra y pobre en carnes y lácteos. Por último, el enterotipo 3 es el menos común, cuyo componente más importante es el *Ruminococcus*, es propio de dietas ricas en grasas y proteínas. De esta manera vemos como diferentes tipos de dieta pueden influir en la diversidad bacteriana. ⁽⁵²⁾

3.1.1. Hidratos de carbono.

Los hidratos de carbono se pueden dividir en hidratos de carbono digeribles y resistentes.

Los hidratos de carbono digeribles son los monosacáridos, disacáridos y polisacáridos. Estos se degradan en el intestino delgado liberando glucosa directamente al torrente sanguíneo. Las dietas con un elevado contenido de hidratos de carbono digeribles (dietas altas en azúcares) se relacionan con el aumento de la presencia de *Escherichia coli* en la microbiota, que favorece la inflamación y el aumento en la permeabilidad intestinal. Además, las dietas altas en azúcares también disminuyen la producción de AGCC. ⁽⁵³⁾

Los hidratos de carbono resistentes, también conocidos como fibra dietética, son la celulosa, pectinas, almidón resistente y oligosacáridos no digeribles. Esta fibra será fermentada en el colon por los microorganismos de la microbiota y actuarán como el sustrato necesario para la formación de AGCC. Esta va a promover la proliferación de familias microbianas específicas y la encontramos en cereales, frutas y verduras, así como en la leche materna. La inulina y la oligofructosa (oligosacáridos no digeribles), que se encuentran en el ajo, cebolla, alcachofa o espárrago, tienen un papel importante como prebióticos y favorecen el crecimiento de *Lactobacillus* y *Faecalibacterium prausnitzii* (bacterias productoras de AGCC). Otra característica de la fibra dietética es que tiene efecto supresor de tumores. ^{(48) (53) (54)}

Las dietas ricas en fibra van a aumentar la sensibilidad a la insulina y mejorar el perfil lipídico de los individuos mientras que en las dietas bajas en fibra encontraremos un aumento de *Bacteroides*, lo que conlleva un aumento de la degradación del moco y un aumento de la inflamación y permeabilidad intestinal. ⁽⁵³⁾

Se ha constatado que un mayor aporte de hidratos de carbono resistentes en la dieta tiene efectos protectores en el intestino, favorece la diversidad de la microbiota y mejora los niveles de glucosa, incluso en pacientes con DM2. ⁽⁵⁵⁾

3.1.2. Proteínas.

Parte de las proteínas también se digieren en el colon gracias a los microorganismos de la microbiota. Se produce una fermentación proteolítica que da lugar a AGCC (aunque en menor cantidad que con la fermentación de la fibra dietética), ácidos grasos de cadena ramificada y sustancias tóxicas como amoníaco o TMAO. Esta producción de metabolitos va a depender del tipo de proteína digerida por la microbiota, pudiendo diferenciar entre proteínas de origen animal y vegetal.

Las dietas ricas carne roja y productos lácteos aumentan los filos *Bacteroides*, *Alistipes* y *Bilophila*. Estas bacterias producen un aumento de la TMAO, compuesto con un papel clave en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Además, el elevado consumo de proteínas animales aumenta el crecimiento de bacterias productoras de H₂S, que pueden aumentar la inflamación intestinal.

En contraposición, la proteína vegetal aumenta la abundancia de bacterias como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* y disminuye la de *Bacteroides fragilis* y *Clostridium perfringens*. Esta proteína la encontramos en lentejas, alubias, garbanzos y guisantes y favorecen cambios en la microbiota intestinal, aumentando el crecimiento de *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium* y *Roseburia*, que son bacterias productoras de AGCC que influyen de manera positiva en el equilibrio de la microbiota. ⁽⁵³⁾

3.1.3. Grasas.

Los ácidos grasos poseen un papel imprescindible en la respuesta inmunitaria. La dieta rica en grasa favorece el aumento del tejido adiposo que lleva consigo un aumento en la inflamación de bajo grado. En el TGI, las grasas estimulan la secreción de AB que promueven la inflamación e incluso la formación de tumores. La disminución de los ácidos grasos en las dietas mejora la inflamación, pero también es interesante diferenciar los distintos tipos de ácidos grasos que podemos encontrar y cuál es el papel de cada uno de ellos en la homeostasis microbiana. ^{(48) (56)}

La alimentación rica en grasas saturadas se relaciona con la disminución de filos como *Bacteroidetes* y el aumento de *Firmicutes*, lo que da lugar a resistencia a la insulina, aumento de la permeabilidad intestinal y estados inflamatorios. Dietas altas en grasas también se han relacionado con el aumento de *Proteobacterias*, que son bacterias proinflamatorias, y una disminución de *Bifidobacterium*, lo que favorece la permeabilidad intestinal. ^{(53) (57)}

Las dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) se relacionan con el aumento de *Parabacteroides*, *Prevotella* y *Enterobacteriaceae*. Este tipo de grasas favorecen una mayor diversidad en la microbiota y las encontramos, por ejemplo, en el sésamo y en el aceite de oliva virgen extra.

Los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) son denominados también ácidos grasos esenciales, ya que solo se obtienen a través de la dieta, no son sintetizados por el cuerpo humano. Estos AGPI se encuentran en los aceites de semillas, las semillas, los frutos secos y el pescado graso. Los AGPI omega-3 son capaces de restaurar el equilibrio entre *Bacteroidetes* y *Firmicutes* y aumentar la población de bacterias productoras de butirato. Hay que destacar que el aumento de omega-6 y la disminución de omega-3 puede favorecer la disbiosis, y con ella aumentar la permeabilidad intestinal. Este aumento en la proporción de omega-6 con respecto al omega-3 es típico de la dieta occidental. ⁽⁵³⁾

3.1.4. Tipos de dietas.

Los diferentes tipos de dieta son capaces de modular la microbiota y la producción de metabolitos, pudiendo tener efectos protectores y antiinflamatorios o efectos perjudiciales y proinflamatorios. ⁽⁴⁸⁾

Dieta occidental.

La dieta occidental es típica de los países industrializados y se basa en un elevado consumo de grasas saturadas, proteínas de origen animal, hidratos de carbono refinados y alimentos ultraprocesados. Son dietas poco saludables, pobres en frutas y verduras y, por tanto, en micronutrientes como vitaminas A y D. ^{(53) (58)}

Este tipo de dieta favorece la obesidad y la disbiosis, así como los trastornos metabólicos. En la dieta occidental vemos géneros como la *Prevotella* que están en menor proporción con respecto a pacientes con dietas ricas en fibra. También aumentan bacterias que favorecen la disbiosis, como los *Firmicutes*, *Proteobacterias* o *Enterobacteriaceae*. Además, encontraremos disminuidas las bacterias beneficiosas como *Lactobacillus* o *Bifidobacterias*. ⁽⁵³⁾

Dieta mediterránea.

La dieta mediterránea está basada en carbohidratos complejos (como cereales, legumbres, verduras y frutas), AGMI y AGPI con propiedades antiinflamatorias (como aceite de oliva y frutos secos) y compuestos ricos en antioxidantes. Este tipo de alimentación asegura una correcta cantidad de vitaminas y minerales en el organismo y previene al mismo tiempo la desnutrición y las inmunodeficiencias. ⁽⁵⁸⁾

La ingesta de alimentos de origen vegetal, AGMI y AGPI produce un aumento de la diversidad microbiana y disminuye las familias potencialmente patógenas, favoreciendo el aumento de la producción de AGCC (especialmente butirato) que van a prevenir la aparición de inflamación y de diversas patologías como el CCR o enfermedades cardiometabólicas. ^{(58) (59)}

La dieta mediterránea se asocia a una menor proporción *Firmicutes/Bacteroidetes*. También se relaciona con un aumento de las *Prevotella* y *Bifidobacteria* y una disminución de filos como la *Proteobacteria* o la *Escherichia coli*, que son potencialmente perjudiciales. ^{(58) (53)}

Los diferentes alimentos que encontramos en la dieta mediterránea se pueden asociar con el aumento de diferentes cepas bacterias. Por ejemplo, el consumo de cereales se relaciona con un aumento de *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium*. El aceite de oliva se relaciona con la presencia de *Faecalibacterium*. El consumo de vegetales se relaciona con la *Rikenellaceae*, *Dorea*, *Alistipes* y *Ruminococcus*. Las legumbres se relacionan con la presencia de *Coprococcus*. ⁽⁵⁹⁾

Dieta vegetariana/vegana.

La dieta vegetariana es aquella en la que se evita el consumo de carnes, pescados y mariscos y la dieta vegana es aquella en la que no se consumen tampoco otros productos derivados de los animales, como los huevos, la leche o la miel. Pacientes con dietas basadas en alimentos de origen vegetal tienen una mayor proporción de *Prevotella* con respecto a *Bacteroides*. Estas dietas suelen ser ricas en hidratos de carbono no digeribles como los cereales integrales, provocando un aumento de bacterias beneficiosas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. ^{(52) (53)}

Sin embargo, algunos estudios han observado que los AGCC fecales encontrados en personas con dietas omnívoras y personas vegetarianas/veganas no son muy diferentes. ⁽⁵³⁾

Como conclusión, diversos estudios sugieren que la intervención alimentaria debe estar enfocada a inclusión de diferentes tipos de alimentos. Aumentar la variedad de alimentos de origen vegetal y no excluir los alimentos de origen animal favorece el aumento de la diversidad microbiana. ⁽⁶⁾

3.2. Probióticos.

La microbiota intestinal está muy influenciada por el consumo de probióticos en la dieta. Los probióticos son microorganismos vivos capaces de resistir el pH ácido del estómago y llegar al colon intactos, crecer en él y ser metabólicamente activos.^{(59) (60)}

Estos microorganismos vivos lo podemos encontrar en alimentos fermentados como el kéfir, el yogurt o el chucrut. Además de poder obtenerlos a través de la dieta, los probióticos los podemos encontrar como suplementos dietéticos.⁽⁶¹⁾

Los probióticos son microorganismos que en cantidades adecuadas pueden ser capaces de producir un beneficio en la salud del huésped. Estos se utilizan para mejorar la homeostasis de la microbiota intestinal, pudiendo disminuir el número de bacterias perjudiciales y aumentando el número de bacterias beneficiosas.

Dado que la microbiota se puede ver afectada de manera negativa por factores como una dieta poco saludable o la ingesta de antibióticos, la suplementación de probióticos puede utilizarse como herramienta para prevenir o tratar diferentes enfermedades, especialmente las intestinales. Estos probióticos son capaces de restablecer el equilibrio en la microbiota intestinal y prevenir infecciones producidas por la disbiosis.

En enfermedades como la CU se ha visto que los probióticos pueden utilizarse para inducir la remisión y también como terapia de mantenimiento, siendo la suplementación de probióticos un tratamiento adyuvante en la CU. En otras enfermedades como en el CCR también se han visto efectos positivos gracias a la suplementación de probióticos. En el CCR concretamente se observó que tras el uso de probióticos la estructura de la mucosa había cambiado, mejorando su función de barrera.

Aunque diversos estudios han obtenido resultados prometedores, aún queda mucho por estudiar sobre los probióticos, especialmente sobre su suplementación. Se sabe que la ingesta de probióticos es capaz de mejorar la salud y la inmunidad general, así como mejorar el pronóstico y prevenir diferentes enfermedades causadas por la disbiosis intestinal.⁽⁶²⁾

3.3. Ejercicio físico.

El ejercicio físico se puede relacionar con una modulación positiva de la microbiota, siendo capaz de aumentar la biodiversidad de esta. Esto sucede gracias a que con el ejercicio físico se modifica el tiempo de tránsito gastrointestinal, el perfil de los AB y la producción de AGCC, entre otros, disminuyendo las vías de señalización inflamatorias. Los efectos beneficiosos del ejercicio van a depender también de la intensidad del mismo.

Los efectos del ejercicio físico pueden verse desde antes de la edad adulta. Aumentos de *Bacteroidetes* y disminución de *Firmicutes* pueden asociarse con la realización de ejercicio físico.^{(63) (64)}

La producción de AGCC, especialmente de butirato, aumenta después de del ejercicio. Se ha visto también que mujeres que realizaban 3 horas de ejercicio semanal tenía aumentadas algunas especies como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis*, *Akkermansia muciniphila* y *Coprococcus*, en comparación con mujeres de la misma edad que no realizaban ejercicio físico. En apartados anteriores hemos visto como la *Akkermansia muciniphila* se encontraba disminuida en diferentes patologías como la obesidad y la diabetes, por lo que aumentar la actividad física en estos pacientes va a ser importante para mejorar estas patologías.⁽⁶³⁾

El ejercicio físico de resistencia, como correr largas distancias, provoca un aumento en la familia *Coriobacteriaceae*, que tiene un papel importante en el metabolismo de los AB y de las hormonas esteroideas. Esta familia se relaciona de manera positiva con la producción de

metabolitos que pueden participar en la prevención de enfermedades y la mejora del estado de salud general. ^{(52) (63)}

3.4. Antibióticos.

Los antibióticos son medicamentos utilizados para combatir infecciones bacterianas. Estos antibióticos pueden producir efectos negativos en la microbiota intestinal, como la disminución de la biodiversidad, alteraciones en la actividad metabólica y la aparición de bacterias resistentes a los antibióticos. También pueden producir diarrea asociada a antibióticos (DAA) e infecciones de manera recurrentes por *Clostridioides difficile*. ^{(65) (66)}

La combinación de diferentes antibióticos de amplio espectro como el meropenem, la gentamicina o la vancomicina aumentan la prevalencia de microorganismos patógenos como *Enterobacteriaceae* mientras que se produce una disminución en bacterias productoras de butirato como las *Bifidobacterium*. En individuos adultos, la microbiota intestinal tarda aproximadamente un mes y medio en restaurarse tras la exposición a un tratamiento con antibióticos, aunque algunas de las especies tardan hasta 180 días en restaurarse.

Aunque hablamos de una reducción de la biodiversidad, esto no quiere decir que la cantidad de bacterias totales se vea reducida. Los antibióticos van a eliminar aquellas bacterias que sean sensibles, quedando intactas las bacterias resistentes a antibióticos. Estas bacterias resistentes se van a multiplicar y van a ocupar el espacio de las bacterias beneficiosas, produciendo la disbiosis.

La exposición a antibióticos y la reducción de determinados microorganismos pueden disminuir la secreción de PAM, favoreciendo el crecimiento de microorganismos patógenos. También hay antibióticos que son capaces de alterar la mucosa y las uniones estrechas entre las CEI, facilitando el paso de patógenos a través de epitelio intestinal. ⁽⁶⁵⁾

La DAA es un efecto adverso del tratamiento con antibióticos que puede ocurrir durante el tratamiento y hasta 8 semanas después de acabarlo. La prevalencia de la DAA en pacientes con tratamiento antibiótico es de hasta el 35%. Se ha comprobado que administrar diferentes cepas bacterianas de los géneros como *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus* o *Streptococcus* pueden prevenir y tratar la DAA. ^{(62) (65) (66)}

CAPÍTULO 4. EL PAPEL DE LA ENFERMERA EN LOS HÁBITOS ALIMENTICIOS Y ESTILOS DE VIDA.

Uno de los trabajos más importante de la profesión enfermera es la prevención de enfermedades y la promoción de la salud. Desde atención primaria, se realizan intervenciones dietéticas para bajar de peso, controlar la diabetes o la hipertensión arterial. El conocimiento sobre qué es una dieta equilibrada va a poder ayudar a cualquier tipo de paciente con su patología, pero entender cuál es el papel de la microbiota en la salud general y qué intervenciones pueden mejorar la homeostasis de la microbiota intestinal, va a ser clave en las consultas de atención primaria.

Varias de las enfermedades que se han comentado en los apartados anteriores, como la diabetes o la obesidad, son enfermedades que se ven a diario en las consultas de atención primaria. Recomendar una dieta baja en calorías o baja en azúcares refinados muchas veces resulta insuficiente. Entender qué es la disbiosis y qué alimentos son más adecuados para las diferentes patologías relacionadas con esta, será importante a la hora de recomendar unas dietas u otras.

Para comenzar, habrá que enseñarle al paciente que es un plato saludable, como son las raciones y las proporciones de comida adecuadas. En el plato saludable, en términos generales, las verduras deben constituir dos cuartas partes del plato, una cuarta parte serían cereales y otra, proteínas. Estas cantidades puede precisar adaptaciones en base a la etapa vital del individuo o a las patologías asociadas de este, entre otros.

Como se ha visto a lo largo de este trabajo, el consumo de fibra es vital para el mantenimiento de la microbiota, así como para la producción de diversos metabolitos que son los responsables de muchos de los beneficios de tener una microbiota saludable. Debemos recomendar comer frutas y verduras todos los días, a poder ser de temporada.

Sería interesante también hablar a los pacientes sobre los diferentes métodos de cocinado de los alimentos. Las verduras y hortalizas crudas mantienen mucho mejor sus propiedades y se asocian con una disminución del riesgo de padecer cáncer. Es importante saber también que hornear a más de 200°C y freír a altas temperaturas no es saludable, ya que se producen sustancias tóxicas y potencialmente cancerígenas. ⁽⁶⁷⁾

Las legumbres van a ser una opción muy recomendable de consumir proteína. Estas son una fuente de fibra y, además, son muy saciantes. Se aconsejará comer proteínas animales en cantidad moderada, priorizando el pescado pequeño y azul, ya que aparte de ser una fuente de proteínas es rico en omega-3. Deberá fomentarse un consumo muy moderado de carne roja, ya que es rica en grasas saturadas. ^{(67) (68)}

Con respecto a las grasas, el aceite de olive virgen extra deberá ser el empleado en cualquier preparación, ya que se trata de un AGMI beneficioso para la salud. Este mantiene mejor sus propiedades crudo y se recomienda no someterlo a temperaturas muy altas. Otras grasas saludables serían el aguacate, los frutos secos, las semillas y el pescado. Con respecto a los frutos secos, habrá que consumirlos crudos o tostados, evitando aquellos fritos y salados. Los frutos secos, además de ser una fuente saludable de grasas aportan fibra y minerales. ⁽⁶⁷⁾

Los productos fermentados como el yogurt, el kéfir o el chucrut son muy interesantes para la homeostasis microbiana, ya que contienen probióticos que favorecerán al mantenimiento y la recuperación de la microbiota. ^{(67) (68)}

Se recomendará reducir al máximo el consumo de alimentos procesados y de azúcares refinados, así como las bebidas azucaradas. Se recomienda también no consumir margarinas ni aceites vegetales refinados y disminuir el consumo de productos elaborados a partir de harinas refinadas, como la bollería industrial. ⁽⁶⁸⁾

Como hemos visto en el capítulo anterior, la mejor dieta para la microbiota es aquella equilibrada y variada. La ingesta de diferentes tipos de alimentos va a hacer que aumente la

biodiversidad, por lo que fomentaremos el consumo no solo de verduras, si no de diferentes tipos de verduras, así como de carnes, pescados y fuentes de grasas saludables. Para ello, incentivaremos a las personas a realizar comidas diferentes, utilizando distintos alimentos y preparaciones.⁽⁶⁾

Por otra parte, en la consulta de atención primaria deberemos fomentar el ejercicio físico, que cobra un papel importante en la salud de la microbiota, ya que el sedentarismo puede provocar una inflamación crónica de bajo grado, aumentando el riesgo de padecer enfermedades.

Se recomendará aumentar cualquier actividad habitual que no sea hacer ejercicio físico planificado. Por ejemplo, subir a casa por las escaleras y evitar el ascensor, ir a trabajar andando, realizar alguna tarea domestica que suponga esfuerzo o cultivar el huerto.

También se recomendará realizar ejercicio físico planificado, tanto aeróbico como anaeróbico.

El ejercicio aeróbico sería correr, caminar, nadar o andar en bici. Estos ejercicios pueden hacerse al aire libre, sirviendo al mismo tiempo para disminuir el estrés y aumentar los niveles de vitamina D, vitamina involucrada en el correcto estado del sistema inmune. Este tipo de ejercicios también sirve para aumentar la capacidad cardiorrespiratoria y se recomienda hacer a diario.

El ejercicio anaeróbico o de fuerza como levantar pesas, hacer abdominales o correr series cortas muy intensas es muy recomendable para prevenir lesiones, caídas y la osteoporosis y deberá hacerse al menos dos veces por semana.

Por últimos, se podrá recomendar hacer ejercicios de estiramiento y practicar técnicas de relajación para disminuir el estrés.⁽⁶⁸⁾

Todo esto, además de mejorar la salud de la microbiota va a mejorar el envejecimiento saludable de nuestros pacientes de atención primaria.

Es fundamental tener en cuenta siempre hacia quién van dirigidas nuestras informaciones, atendiendo a la edad, el estado físico y mental, así como las patologías asociadas, tratamientos o posibles contraindicaciones asociadas. Adaptar nuestras intervenciones de manera individual atendiendo a todas estas cuestiones será imprescindible.

CONCLUSIONES.

Como hemos podido ver a lo largo de este trabajo, la microbiota intestinal tiene un papel muy importante en la digestión y el metabolismo de los alimentos, así como funciones inmunológicas, neuroendocrinas o protectoras de la pared intestinal. Todas estas funciones son realizadas de manera adecuada siempre que nos encontramos en estados de eubiosis.

Cuando se produce un desequilibrio en diversos filos bacterianos, estas funciones propias de la microbiota se ven alteradas, favoreciendo la aparición de diferentes enfermedades gastrointestinales e incluso otras como trastornos mentales o metabólicos, como la depresión o la diabetes.

Algunas de estas variaciones en la composición de la microbiota están producidas por factores modificables, como la dieta o el ejercicio, que van a ser claves para el mantenimiento de una microbiota intestinal saludable. El consumo de frutas y verduras varias veces al día y la disminución del consumo de alimentos procesados, harinas refinadas o carnes rojas van a ser esenciales para mantener un adecuado equilibrio microbiano.

Una de las intervenciones más importantes dentro de la consulta de atención primaria va a ser la educación para la salud, con el objetivo de prevenir las enfermedades derivadas de la disbiosis. En estas consultas, las personas mayores y/o aquellos con enfermedades crónicas como la obesidad o la diabetes van a ser los que más se van a ver beneficiados de este tipo de intervenciones nutricionales.

Hacer hincapié en la importancia de llevar a cabo una dieta variada y saludable y de hacer ejercicio con regularidad, no solo va a ayudar a nuestros pacientes a mantener una microbiota saludable, sino que mejorará el estado de otras de sus patologías.

En conclusión, es esencial que los profesionales de enfermería tengan conocimiento sobre qué es la microbiota, cuáles son sus funciones y cuáles son las enfermedades con las que se relaciona; además, saber cuál es el papel de la dieta y el ejercicio en la prevención y el pronóstico de dichas enfermedades es de gran importancia, ya que podremos realizar intervenciones individualizadas para que se puedan prevenir o tratar muchas patologías.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Chen, Y., Zhou, J., & Wang, L. (2021). Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 625913. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.625913>
2. Ding, R. X., Goh, W. R., Wu, R. N., Yue, X. Q., Luo, X., Khine, W. W. T., Wu, J. R., & Lee, Y. K. (2019). Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease. *Journal of food and drug analysis*, 27(3), 623–631. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.12.012>
3. Saffouri, G. B., Shields-Cutler, R. R., Chen, J., Yang, Y., Lekatz, H. R., Hale, V. L., Cho, J. M., Battaglioli, E. J., Bhattarai, Y., Thompson, K. J., Kalari, K. K., Behera, G., Berry, J. C., Peters, S. A., Patel, R., Schuetz, A. N., Faith, J. J., Camilleri, M., Sonnenburg, J. L., Farrugia, G., ... Kashyap, P. C. (2019). Small intestinal microbial dysbiosis underlies symptoms associated with functional gastrointestinal disorders. *Nature communications*, 10(1), 2012. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09964-7>
4. Kasarello, K., Cudnoch-Jedrzejewska, A., & Czarzasta, K. (2023). Communication of gut microbiota and brain via immune and neuroendocrine signaling. *Frontiers in microbiology*, 14, 1118529. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1118529>
5. El-Sayed, A., Aleya, L., & Kamel, M. (2021). Microbiota's role in health and diseases. *Environmental science and pollution research international*, 28(28), 36967–36983. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14593-z>
6. Álvarez, J., Fernández Real, J. M., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J. M., Saenz de Pipaon, M., & Sanz, Y. (2021). Gut microbes and health. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y hepatología*, 44(7), 519–535. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
7. Badia, M. (s. f.). Sociedad iberoamericana de microbiota, probióticos y prebióticos. <https://siampyp.org/>
8. Di Profio, E., Magenes, V. C., Fiore, G., Agostinelli, M., La Mendola, A., Acunzo, M., Francavilla, R., Indrio, F., Bosetti, A., D'Auria, E., Borghi, E., Zuccotti, G., & Verduci, E. (2022). Special Diets in Infants and Children and Impact on Gut Microbioma. *Nutrients*, 14(15), 3198. <https://doi.org/10.3390/nu14153198>
9. Berger, B., Porta, N., Foata, F., Grathwohl, D., Delley, M., Moine, D., Charpagne, A., Siegwald, L., Descombes, P., Alliet, P., Puccio, G., Steenhout, P., Mercenier, A., & Sprenger, N. (2020). Linking Human Milk Oligosaccharides, Infant Fecal Community Types, and Later Risk To Require Antibiotics. *mBio*, 11(2), e03196-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.03196-19>
10. Morán-Ramos, S., Siliceo-Bernardi, M. T., Villalpando-Carrión, S., Canizales-Quinteros, S., Frigolet, M. E., & Gutiérrez-Aguilar, R. (2022). Gut microbiota composition after a dietary and physical activity intervention: a pilot study in Mexican children with obesity. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 79(5). <https://doi.org/10.24875/BMHIM.22000008>
11. Goma E. Z. (2020). Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie van Leeuwenhoek*, 113(12), 2019–2040. <https://doi.org/10.1007/s10482-020-01474-7>
12. Adak, A., & Khan, M. R. (2019). An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 76(3), 473–493. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>

13. Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (2024). *Anales de Microbiota, Probióticos y Prebióticos*. 2024;5(1):35-39 <https://semipyp.es/wp-content/uploads/2024/02/AMPP-5-1.pdf>
14. Volland, L., Le Roy, T., Debédát, J., & Clément, K. (2022). Gut microbiota and vitamin status in persons with obesity: A key interplay. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 23(2), e13377. <https://doi.org/10.1111/obr.13377>
15. Geneser F. (2014) Tracto digestivo. Panamericana, editor. Histología 4ª ed. p. 471-496.
16. Soderholm, A. T., & Pedicord, V. A. (2019). Intestinal epithelial cells: at the interface of the microbiota and mucosal immunity. *Immunology*, 158(4), 267–280. <https://doi.org/10.1111/imm.13117>
17. Kayama, H., Okumura, R., & Takeda, K. (2020). Interaction Between the Microbiota, Epithelia, and Immune Cells in the Intestine. *Annual review of immunology*, 38, 23–48. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-070119-115104>
18. Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (2024). *Anales de Microbiota, Probióticos y Prebióticos*. 2024;5(1):151-152 <https://semipyp.es/wp-content/uploads/2024/02/AMPP-5-1.pdf>
19. Margolis, K. G., Cryan, J. F., & Mayer, E. A. (2021). The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology*, 160(5), 1486–1501. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.066>
20. Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (2024). *Anales de Microbiota, Probióticos y Prebióticos*. 2024;5(1):151-152 <https://semipyp.es/wp-content/uploads/2024/02/AMPP-5-1.pdf>
21. Liu, B. N., Liu, X. T., Liang, Z. H., & Wang, J. H. (2021). Gut microbiota in obesity. *World journal of gastroenterology*, 27(25), 3837–3850. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i25.3837>
22. Bendor, C. D., Bardugo, A., Pinhas-Hamiel, O., Afek, A., & Twig, G. (2020). Cardiovascular morbidity, diabetes and cancer risk among children and adolescents with severe obesity. *Cardiovascular diabetology*, 19(1), 79. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01052-1>
23. Cani, P. D., Van Hul, M., Lefort, C., Depommier, C., Rastelli, M., & Everard, A. (2019). Microbial regulation of organismal energy homeostasis. *Nature metabolism*, 1(1), 34–46. <https://doi.org/10.1038/s42255-018-0017-4>
24. Van Hul, M., & Cani, P. D. (2023). The gut microbiota in obesity and weight management: microbes as friends or foe?. *Nature reviews. Endocrinology*, 19(5), 258–271. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00794-0>
25. Iatcu, C. O., Steen, A., & Covasa, M. (2021). Gut Microbiota and Complications of Type-2 Diabetes. *Nutrients*, 14(1), 166. <https://doi.org/10.3390/nu14010166>
26. Salgaço, M. K., Oliveira, L. G. S., Costa, G. N., Bianchi, F., & Sivieri, K. (2019). Relationship between gut microbiota, probiotics, and type 2 diabetes mellitus. *Applied microbiology and biotechnology*, 103(23-24), 9229–9238. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10156-y>

27. Gurung, M., Li, Z., You, H., Rodrigues, R., Jump, D. B., Morgun, A., & Shulzhenko, N. (2020). Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*, 51, 102590. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>
28. Bielka, W., Przekaz, A., & Pawlik, A. (2022). The Role of the Gut Microbiota in the Pathogenesis of Diabetes. *International journal of molecular sciences*, 23(1), 480. <https://doi.org/10.3390/ijms23010480>
29. Zhou, Z., Sun, B., Yu, D., & Zhu, C. (2022). Gut Microbiota: An Important Player in Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 12, 834485. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.834485>
30. McGuinness, A. J., Davis, J. A., Dawson, S. L., Loughman, A., Collier, F., O'Hely, M., Simpson, C. A., Green, J., Marx, W., Hair, C., Guest, G., Mohebbi, M., Berk, M., Stupart, D., Watters, D., & Jacka, F. N. (2022). A systematic review of gut microbiota composition in observational studies of major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 27(4), 1920–1935. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01456-3>
31. Liu, L., Wang, H., Chen, X., Zhang, Y., Zhang, H., & Xie, P. (2023). Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *EBioMedicine*, 90, 104527. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104527>
32. Souza, P. B., de Araujo Borba, L., Castro de Jesus, L., Valverde, A. P., Gil-Mohapel, J., & Rodrigues, A. L. S. (2023). Major Depressive Disorder and Gut Microbiota: Role of Physical Exercise. *International journal of molecular sciences*, 24(23), 16870. <https://doi.org/10.3390/ijms242316870>
33. Kunugi H. (2021). Gut Microbiota and Pathophysiology of Depressive Disorder. *Annals of nutrition & metabolism*, 77 Suppl 2, 11–20. <https://doi.org/10.1159/000518274>
34. Generoso, J. S., Giridharan, V. V., Lee, J., Macedo, D., & Barichello, T. (2021). The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Revista brasileira de psiquiatria* (Sao Paulo, Brazil : 1999), 43(3), 293–305. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0987>
35. Bear, T. L. K., Dalziel, J. E., Coad, J., Roy, N. C., Butts, C. A., & Gopal, P. K. (2020). The Role of the Gut Microbiota in Dietary Interventions for Depression and Anxiety. *Advances in nutrition* (Bethesda, Md.), 11(4), 890–907. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa016>
36. Hirayama, M., & Ohno, K. (2021). Parkinson's Disease and Gut Microbiota. *Annals of nutrition & metabolism*, 77 Suppl 2, 28–35. <https://doi.org/10.1159/000518147>
37. Yemula, N., Dietrich, C., Dostal, V., & Hornberger, M. (2021). Parkinson's Disease and the Gut: Symptoms, Nutrition, and Microbiota. *Journal of Parkinson's disease*, 11(4), 1491–1505. <https://doi.org/10.3233/JPD-212707>
38. Romano, S., Savva, G. M., Bedarf, J. R., Charles, I. G., Hildebrand, F., & Narbad, A. (2021). Meta-analysis of the Parkinson's disease gut microbiome suggests alterations linked to intestinal inflammation. *NPJ Parkinson's disease*, 7(1), 27. <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00156-z>
39. Zhu, M., Liu, X., Ye, Y., Yan, X., Cheng, Y., Zhao, L., Chen, F., & Ling, Z. (2022). Gut Microbiota: A Novel Therapeutic Target for Parkinson's Disease. *Frontiers in immunology*, 13, 937555. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.937555>

40. Fan, H. X., Sheng, S., & Zhang, F. (2022). New hope for Parkinson's disease treatment: Targeting gut microbiota. *CNS neuroscience & therapeutics*, 28(11), 1675–1688. <https://doi.org/10.1111/cns.13916>
41. Qiu, P., Ishimoto, T., Fu, L., Zhang, J., Zhang, Z., & Liu, Y. (2022). The Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 12, 733992. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.733992>
42. Quaglio, A. E. V., Grillo, T. G., De Oliveira, E. C. S., Di Stasi, L. C., & Sasaki, L. Y. (2022). Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *World journal of gastroenterology*, 28(30), 4053–4060. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i30.4053>
43. Dong, L. N., Wang, M., Guo, J., & Wang, J. P. (2019). Role of intestinal microbiota and metabolites in inflammatory bowel disease. *Chinese medical journal*, 132(13), 1610–1614. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000290>
44. Zhang, Y., Si, X., Yang, L., Wang, H., Sun, Y., & Liu, N. (2022). Association between intestinal microbiota and inflammatory bowel disease. *Animal models and experimental medicine*, 5(4), 311–322. <https://doi.org/10.1002/ame2.12255>
45. Sugihara, K., & Kamada, N. (2021). Diet-Microbiota Interactions in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*, 13(5), 1533. <https://doi.org/10.3390/nu13051533>
46. Keller, D. S., Windsor, A., Cohen, R., & Chand, M. (2019). Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: review of the evidence. *Techniques in coloproctology*, 23(1), 3–13. <https://doi.org/10.1007/s10151-019-1926-2>
47. Silva, M., Brunner, V., & Tschurtschenthaler, M. (2021). Microbiota and Colorectal Cancer: From Gut to Bedside. *Frontiers in pharmacology*, 12, 760280. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.760280>
48. Rebersek M. (2021). Gut microbiome and its role in colorectal cancer. *BMC cancer*, 21(1), 1325. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-09054-2>
49. Song, M., Chan, A. T., & Sun, J. (2020). Influence of the Gut Microbiome, Diet, and Environment on Risk of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, 158(2), 322–340. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.048>
50. Saus, E., Iraola-Guzmán, S., Willis, J. R., Brunet-Vega, A., & Gabaldón, T. (2019). Microbiome and colorectal cancer: Roles in carcinogenesis and clinical potential. *Molecular aspects of medicine*, 69, 93–106. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.05.001>
51. Kim, J., & Lee, H. K. (2022). Potential Role of the Gut Microbiome In Colorectal Cancer Progression. *Frontiers in immunology*, 12, 807648. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.807648>
52. Campaniello, D., Corbo, M. R., Sinigaglia, M., Speranza, B., Racioppo, A., Altieri, C., & Bevilacqua, A. (2022). How Diet and Physical Activity Modulate Gut Microbiota: Evidence, and Perspectives. *Nutrients*, 14(12), 2456. <https://doi.org/10.3390/nu14122456>
53. Rinninella, E., Tohumcu, E., Raoul, P., Fiorani, M., Cintoni, M., Mele, M. C., Cammarota, G., Gasbarrini, A., & Ianiro, G. (2023). The role of diet in shaping human gut microbiota. Best practice

& research. *Clinical gastroenterology*, 62-63, 101828.
<https://doi.org/10.1016/j.bpg.2023.101828>

54. Suriano, F., Nyström, E. E. L., Sergi, D., & Gustafsson, J. K. (2022). Diet, microbiota, and the mucus layer: The guardians of our health. *Frontiers in immunology*, 13, 953196.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.953196>

55. Chen, L., Liu, B., Ren, L., Du, H., Fei, C., Qian, C., Li, B., Zhang, R., Liu, H., Li, Z., & Ma, Z. (2023). High-fiber diet ameliorates gut microbiota, serum metabolism and emotional mood in type 2 diabetes patients. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 13, 1069954.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1069954>

56. Gill, P. A., Inniss, S., Kumagai, T., Rahman, F. Z., & Smith, A. M. (2022). The Role of Diet and Gut Microbiota in Regulating Gastrointestinal and Inflammatory Disease. *Frontiers in immunology*, 13, 866059. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.866059>

57. Malesza, I. J., Malesza, M., Walkowiak, J., Mussin, N., Walkowiak, D., Aringazina, R., Bartkowiak-Wieczorek, J., & Mądry, E. (2021). High-Fat, Western-Style Diet, Systemic Inflammation, and Gut Microbiota: A Narrative Review. *Cells*, 10(11), 3164.
<https://doi.org/10.3390/cells10113164>

58. García-Montero, C., Fraile-Martínez, O., Gómez-Lahoz, A. M., Pekarek, L., Castellanos, A. J., Nogueras-Fraguas, F., Coca, S., Guijarro, L. G., García-Honduvilla, N., Asúnsolo, A., Sanchez-Trujillo, L., Lahera, G., Bujan, J., Monserrat, J., Álvarez-Mon, M., Álvarez-Mon, M. A., & Ortega, M. A. (2021). Nutritional Components in Western Diet Versus Mediterranean Diet at the Gut Microbiota-Immune System Interplay. Implications for Health and Disease. *Nutrients*, 13(2), 699.
<https://doi.org/10.3390/nu13020699>

59. Merra, G., Noce, A., Marrone, G., Cintoni, M., Tarsitano, M. G., Capacci, A., & De Lorenzo, A. (2020). Influence of Mediterranean Diet on Human Gut Microbiota. *Nutrients*, 13(1), 7.
<https://doi.org/10.3390/nu13010007>

60. Wieërs, G., Belkhir, L., Enaud, R., Leclercq, S., Philippart de Foy, J. M., Dequenne, I., de Timary, P., & Cani, P. D. (2020). How Probiotics Affect the Microbiota. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 9, 454. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00454>

61. Ng, Q. X., Lim, Y. L., Yaow, C. Y. L., Ng, W. K., Thumboo, J., & Liew, T. M. (2023). Effect of Probiotic Supplementation on Gut Microbiota in Patients with Major Depressive Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*, 15(6), 1351. <https://doi.org/10.3390/nu15061351>

62. Kim, S. K., Guevarra, R. B., Kim, Y. T., Kwon, J., Kim, H., Cho, J. H., Kim, H. B., & Lee, J. H. (2019). Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *Journal of microbiology and biotechnology*, 29(9), 1335–1340. <https://doi.org/10.4014/jmb.1906.06064>

63. Donati Zeppa, S., Agostini, D., Gervasi, M., Annibalini, G., Amatori, S., Ferrini, F., Sisti, D., Piccoli, G., Barbieri, E., Sestili, P., & Stocchi, V. (2019). Mutual Interactions among Exercise, Sport Supplements and Microbiota. *Nutrients*, 12(1), 17. <https://doi.org/10.3390/nu12010017>

64. Aragón-Vela, J., Solis-Urra, P., Ruiz-Ojeda, F. J., Álvarez-Mercado, A. I., Olivares-Arancibia, J., & Plaza-Díaz, J. (2021). Impact of Exercise on Gut Microbiota in Obesity. *Nutrients*, 13(11), 3999.
<https://doi.org/10.3390/nu13113999>

65. Ramirez, J., Guarner, F., Bustos Fernandez, L., Maruy, A., Sdepanian, V. L., & Cohen, H. (2020). Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 572912. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.572912>
66. Mekonnen, S. A., Merenstein, D., Fraser, C. M., & Marco, M. L. (2020). Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Current opinion in biotechnology*, 61, 226–234. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.01.005>
67. Usan, N. C., Mediavilla, M. B., Incera, C. B., Gómez, F. C., Arellano, M. J. F., Torralbo, I. G., Solana, D. G., Cordero, F. J. G., Romero, M. A. G., & Viadero, R. M. (2019). Guía básica para la prevención del cáncer y otras enfermedades crónicas: apostando por estímulos de vida saludables. Disponible en: [guiacancer.pdf \(cuidadosintegralesdesalud.com\)](#)
68. Cardeñoso Herrero R., Cossio Gómez F., Costanzo Usan N., Menezo Viadero R. (2020). Guía básica para el cuidado del sistema inmune. Disponible en: [guia_sistema_inmune.pdf \(cuidadosintegralesdesalud.com\)](#)

AGRADECIMIENTOS.

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi tutora, Aroa Delgado Uria, por su labor y ayuda, gracias a la cual ha sido posible realizar este trabajo.

Gracias a todas las personas que ha participado de alguna manera en la elaboración de este TGF. A María, por enseñarme a utilizar el Software BioRender y por ayudarme siempre que ha podido y a Ángel, por mostrarse siempre dispuesto a solucionar cualquier problema tecnológico que me ha surgido en el camino.

A todos los amigos de medicina que han formado parte del cambio, que me han visto caer y que me han animado a descubrir todo lo que soy capaz de hacer, sin dejar de confiar en mí en ningún momento. A todas las compañeras de enfermería, a las que se han convertido en grandes amigas, con las que he compartido prácticas y hemos podido aprender las unas de las otras. A mis amigos de siempre, a los que llevan en mi vida tantos años que ni recuerdo.

A Lucía y a Paula, por haberme guiado a lo largo de la carrera con su experiencia enfermera.

A Inés, con la que he vivido los últimos 8 años y de la que he aprendido mucho de lo que sé.

A toda mi familia, por estar ahí siempre, por ser referentes. A mi abuela Carmen, por tener siempre una palabra de cariño para mí y a mi abuelo Caito, porque con su sonrisa es capaz de expresar todo lo que no sabe decir con palabras.

A mis dos pilares fundamentales, Belén y María. Gracias por quererme tal y como soy. Por hacerme crecer como persona, por disfrutar conmigo de los momentos buenos y permitirme tener ratos malos. Con vosotras el concepto de amistad ha cobrado un nuevo sentido. Gracias por escogerme para formar parte de vuestra familia. Os quiero muchísimo.

A mis padres, que me han apoyado en cada decisión que he tomado en mi vida. Sin vuestro apoyo incondicional no hubiera llegado hasta aquí. GRACIAS.

Para acabar, quiero dedicar este trabajo de fin de grado a mi tía Clara Luz. Desde bien pequeña ha dedicado su vida al cuidado de los demás, desde su abuela hasta sus nietos. Gracias por el trabajo tan difícil que has hecho para que güelita tuviera los mejores cuidados posibles hasta el último momento. Aunque no haya ningún título que lo confirme, has sido la mejor enfermera que güelita podía tener.