



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: EL IMPACTO DE LA MICROBIOTA
SOBRE LA SALUD.**

Autor: Claudia Sanz González

Fecha:

Tutor: Fernando Escrivá Pons

RESUMEN.

La microbiota que reside en nuestro intestino nos acompaña a lo largo de toda la vida actuando como un órgano más de nuestro cuerpo. Los estudios de las últimas décadas nos han permitido esbozar la composición existente y cuál es su comportamiento. Desempeñan numerosas funciones gracias a la síntesis de metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta, derivados de triptófano, ácidos biliares secundarios, entre otros. Su acción es crucial en el mantenimiento de la homeostasis del hospedador, no solo a nivel intestinal, también del sistema inmune y metabólico. Además juega un papel primordial en el eje intestino-cerebro modulando la comunicación y función de ambos. Debido a su participación en tantos procesos su implicación en distintas enfermedades es evidente. Numerosos estudios han demostrado su impacto y tratan de conocerla de forma más detallada para que pueda ser aprovechada en beneficio de la salud.

INTRODUCCIÓN.

En los últimos años está aumentando el interés en la investigación de la microbiota. Desde hace tiempo existía la suposición de que estos microorganismos jugaban un papel primordial en el mantenimiento de la salud humana. Actualmente esta hipótesis se encuentra confirmada gracias a numerosas investigaciones realizados en humanos y ratones. Dos de los estudios más importantes, debido a la cantidad de muestras usadas y a la tecnología empleada, son: "Human Microbiome Project" en Estados Unidos y "Metagenomics of the Human Intestinal Tract" a nivel europeo. El avance en técnicas de secuenciación han supuesto un salto para el estudio y han permitido conocer numerosos géneros que no habían podido ser identificados mediante el cultivo¹.

La microbiota juega un papel muy importante en el desarrollo y evolución del ser humano. Influye en la expresión genética, en el metabolismo y en el sistema inmune del hospedador, existiendo una coevolución entre ambos. En consecuencia a esta fuerte unión, ha surgido el concepto de holobionte, que integra a ambos en una única entidad desde el punto de vista funcional, ecológico y de organismo^{2,3}. Los macrobios no son considerados individuos autónomos, si no unidades biológicas organizadas compuestas de las células eucariotas y la microbiota que en ellos albergan³. Lo que lleva a la nueva concepción del genoma en la que poseen igual de importancia los genes de estos microorganismos que los propios, lo que se conoce como hologenoma².

OBJETIVOS.

Este trabajo busca conocer los microorganismos que componen la microbiota y su acción en el hospedador. Analiza la producción de distintos metabolitos explicando su acción local, sobre el sistema inmune y su papel en el eje intestino-cerebro. Una vez comprendida su acción se relacionará con distintas enfermedades poniendo de manifiesto su repercusión e idoneidad para tenerlas en cuenta en la prevención, diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la misma.

METODOLOGÍA.

El trabajo se ha realizado mediante una revisión bibliográfica a través PubMed y Google Académico. Los artículos empleados, tanto en inglés como en español, respondían a la búsqueda con palabras claves como: "gut microbiota", "microbiota metabolites", "microbiota gut-brain axis", "microbiota disease", "microbiota obesity" "microbiota neurologic diseases" "IBD"

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

1 Concepto y composición de la microbiota.

La microbiota se entiende como la comunidad de microorganismos que residen en un nicho ecológico determinado, en este caso, el ser humano. El microbioma incluye los genes y metabolitos de estos dentro del nicho³. La interacción que existe supone una ventaja para la supervivencia de ambos⁴.

La microbiota tiene una amplia distribución por el organismo e incluye, no solo bacterias, también hongos, virus y arqueas⁴. En este trabajo nos vamos a centrar en la microbiota intestinal, en especial en las bacterias;

este es el campo de estudio más desarrollado, pero no por ello debemos restarle importancia al resto de componentes y localizaciones.

El tracto gastrointestinal es el nicho con mayor abundancia y diversidad de microbiota. La mayoría de los residentes son bacterias anaerobias. Dentro de los filos bacterianos presentes en el tracto intestinal, destacan dos que constituyen el 90% de la composición: **Bacteroidetes**, destacando los géneros *Bacteroides* y *Prevotella*; y **Firmicutes**, los géneros *Lactobacillus* *Clostridium*, *Enterococcus* y *Ruminococcus*, siendo el primer filo más abundante y con mayor diversidad en las muestras. Podemos encontrar también bacterias pertenecientes al filo *Actinobacteria* (género *Bifidobacterium*) y otros como *Proteobacteria*, *Fusobacteria* y *Verrucomicrobia*^{2,3,5,6}.

La composición varía a lo largo del intestino por factores como la motilidad, pH, concentración de O₂, velocidad de flujo y disponibilidad de sustratos que determinan que el intestino grueso sea más fácil de poblar, en especial el colon donde residen alrededor del 90% de bacterias del cuerpo humano^{3,5}. Además, otros factores como la edad o los antibióticos, entre otros, son capaces de alterarla. La variabilidad que existe dentro de un mismo individuo se conoce como **diversidad alfa**⁷.

El desarrollo de la microbiota se produce principalmente en los primeros años de vida. Algunos de los factores que influyen son:

- **Tiempo de gestación.** Los niños pretérmino (nacidos antes de las 37 semanas) presentan alterada la microbiota debido a las dificultades a las que están expuestos durante su desarrollo: un entorno más agresivo y menor capacidad para enfrentarse a él. La microbiota que desarrollan puede afectar de forma negativa a la maduración del intestino y del sistema inmune, de modo que se active una respuesta proinflamatoria y se faciliten las infecciones^{5,7}.
- **Forma de nacimiento:** los niños nacidos por parto vaginal se exponen a la microbiota vaginal y fecal de la madre, y tienen una composición rica en *Lactobacillus spp.* y *Bifidobacterium spp.* (similar a la del canal del parto). Sin embargo, los nacidos por cesárea la adquieren gracias al contacto con la piel de la madre y con el personal y el ambiente del hospital, por ello presentan una distinta composición; inicialmente *Proteobacteria* y *Firmicutes*, y al cabo de una se introduce *Actinobacteria*; son menos ricos en *Bacteroides* y *Bifidobacterium*. Aunque las diferencias disminuyen con el paso del tiempo el nacimiento por cesárea tiene implicaciones en la salud durante la edad adulta^{5,7,8}.
- **Alimentación:** la leche materna contiene compuestos muy importantes para el desarrollo del bebé como nutrientes, inmunoglobulina A (IgA), sustancias antimicrobianas. Además, los niños amamantados tienen favorecida la transcripción de genes metabólicos y del sistema inmune. Gracias a los oligosacáridos de la leche humana (HMO) se regula la composición y función de la microbiota. Presentan una composición rica en los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Por otro lado, los alimentados con leche de fórmula presentan una composición distinta, con *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Bacteroides*, *Clostridium* y la familia *Enterobacteriaceae*. En estos niños es más común que se den infecciones por bacterias oportunistas^{5,7}.
- **Destete:** durante la transición a la alimentación con comida sólida se observa un aumento de la diversidad alfa y un cambio de la composición con mayor abundancia de los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. Además, aumenta la síntesis de ácidos grasos de cadena corta y se desarrolla una microbiota aún más compleja capaz de metabolizar polisacáridos y otros compuestos que supondrán un beneficio al hospedador^{5,7}.

La evolución de estas poblaciones durante la infancia junto con otros factores como el estilo de vida, la dieta, el medioambiente, la genética o el estado fisiológico llevan a una determinada y más diversa microbiota que será estable durante la edad adulta. A partir de los 65-70 años esta diversidad se ve mermada debido a alteraciones en la absorción de nutrientes, sistema inmune, dieta y por la toma de medicamentos. Se produce un cambio que favorece el aumento *Bacteroides*, *Clostridium spp.* y *Proteobacterias* y disminuyen *Bifidobacterium spp.* que tienen un importante papel en la regulación del sistema inmune y metabólico⁵⁻¹⁰.

Hay factores ambientales, como la terapia con antibióticos, que pueden producir alteraciones en la diversidad alfa. Estos cambios suelen ser temporales debido a la resiliencia; aunque la microbiota cambie temporalmente tiene la capacidad de volver a su estado inicial. En la exposición sucesiva al daño sí que se pueden producir cambios permanentes que conlleven a una disbiosis persistente^{5,9,10}.

Por otro lado, la **diversidad beta** hace referencia a la diferencia de población entre los distintos individuos. Se ve influenciada por el IMC, el estilo de vida, ejercicio, raza, dieta y hábitos culturales que dan lugar a distintos patrones en la composición de la microbiota. Estos patrones se investigaron y en 2011 se agruparon en tres **enterotipos** caracterizado por las variaciones en tres géneros bacterianos^{3,6,7,9,11}.

- **Enterotipo I:** predominantes en **Bacteroides** y asociados a una dieta rica en proteína y grasa. Es el más abundante en la población europea.
- **Enterotipo II:** el género más abundante es **Prevotella**. Está asociado a la ingesta de hidratos de carbono y alta en fibra.
- **Enterotipo III:** existe una sobreexpresión **Firmicutes**, representados por el género *Ruminococcus*. Es el que mayor diversidad presenta y el menos abundante entre la población.

Los enterotipos no están del todo delimitados, pero generalmente son estables dentro de un mismo individuo y se pueden restaurar si se modifican. En la mayoría de las personas se pueden observar distintas proporciones de los géneros *Bacteroides* y *Prevotella* (Bacteroidetes), cuya abundancia es inversamente proporcional^{6,7,10}.

Los enterotipos determinan la forma de obtención de energía de los sustratos fermentables en el colon. El **enterotipo I** la obtiene principalmente de carbohidratos usando la glucólisis y la ruta de las pentosas fosfato. Mientras que los **enterotipos II y III** pueden degradar la mucina de las glicoproteínas de la capa mucosa del intestino^{6,7}.

Existen diferentes factores que determinan el enterotipo:

- Se definen principalmente por la **dieta**. Una alimentación rica en carbohidratos y vegetales y baja en lípidos de origen animal y proteínas conlleva al desarrollo de un enterotipo II; el género *Prevotella* posee una hidrolasa capaz de degradar la fibra vegetal y menor capacidad lipolítica y proteolítica. Una ingesta más rica en lípidos y proteínas (dieta occidental) conduce a un enterotipo I; la alimentación basada en alimentos de origen animal supone un aumento de microorganismos tolerantes a la bilis y un descenso de *Firmicutes*. Los cambios temporales en la dieta no producen modificaciones, deben permanecer a lo largo del tiempo para que tengan un impacto notable sobre el enterotipo^{5,9,10,11}.
- El **índice de masa corporal** afecta a la diversidad en niños, que es mayor en obesos que en aquellos con bajo peso, y también al ratio *Firmicutes/Bacteroidetes*, que es más elevado en niños con sobrepeso. Por otro lado, la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) es mayor en niños obesos que en bajo peso debido a la composición que presenta y supone un mejor aprovechamiento metabólico⁶.
- El **ejercicio físico** favorece la diversidad y la producción de ácidos grasos de cadena corta, así como un aumento en el número de *Firmicutes*⁵.

Sin embargo, la división en los diferentes enterotipos no es aceptado por todos los investigadores debido a la elevada diversidad beta que existe y a que en ocasiones la composición taxonómica del individuo no se corresponde al fenotipo presentado. Estos defienden que la determinación de la microbiota se debe hacer por la **funcionalidad** que esta desempeña y es lo que determinará el estado de salud^{11,12}.

Los genes de la microbiota complementan a los humanos permitiéndoles la obtención de sustancias que las células humanas no son capaces de sintetizar. Independientemente de la composición de la microbiota existen unos genes que son comunes entre los distintos individuos. La mayoría de ellos son constitutivos, contienen información genética para procesos básicos para la vida del microorganismo. También existen genes específicos de asociación con el hombre (adhesión a células humanas, moléculas de interacción como la vitamina K, compuestos inmunoestimuladores) y genes de funciones especializadas que varían según el hábitat. Estos últimos, aunque sean menos abundantes se dan en un gran porcentaje de la población. Tienen

gran importancia en la caracterización de las funciones biomoleculares y metabólicas y son los que nos pueden ayudar a comprender la relación de la microbiota con la salud y la enfermedad. En todas estas rutas existe también una gran influencia de la dieta, el estilo de vida, la genética del individuo y las exposiciones durante la infancia¹¹⁻¹⁴.

Los compuestos generados por la microbiota interfieren en funciones metabólicas, nutricionales, protección frente a patógenos, mantenimiento de la mucosa intestinal y regulación del sistema inmune, entre otras. La importancia de todas estas funciones hace que estos microorganismos puedan ser considerados un órgano capaz de interactuar con distintos sistemas del cuerpo humano y determinar, en gran medida, su estado^{2,8}.

2 Función en el organismo. Producción de metabolitos.

La modulación que ejercen los microorganismos en el metabolismo y el sistema inmune se realiza a través de la producción de metabolitos. La síntesis puede darse de distintas formas^{15,16}:

- Digestión o fermentación de componentes de alimentos ingeridos.
- Modificaciones de los metabolitos secretados por el hospedador.
- Síntesis *de novo*.

Los metabolitos participan en la comunicación entre las distintas bacterias que habitan en el nicho. También pueden difundir a través de la capa mucosa del intestino y alcanzar receptores específicos activando distintas rutas de transcripción. La localización de estos receptores es amplia entre las que se incluyen las células epiteliales del intestino (IECs) y del sistema inmune tanto innato como adaptativo^{15,16}.

2.1 Ácidos grasos de cadena corta (short-chain fatty acids - SCFAs)

Son ácidos grasos volátiles con un esqueleto de 1-6 carbonos, se producen gracias a la **fermentación de polisacáridos no digeribles** (almidón resistente, fibra) y, minoritariamente, de algunos aminoácidos, principalmente en el colon. Entre estos destacan el acetato, propionato y butirato, que constituyen alrededor del 95% de la producción, pero también existen otros como el formiato o el valerato^{15,17,18,19}.

- **Acetato**: es el más abundante y sus principales productores son *Bacteroidetes*, aunque la mayoría de las bacterias pueden sintetizarlo. Puede actuar como sustrato para la síntesis de colesterol en el hígado.
- **Butirato**: se sintetiza por *Firmicutes* en el colon y el ciego gracias a dos moléculas de acetil Coenzima A. Se trata de una ruta más específica que la anterior que parte de almidón resistente.
- **Propionato**: se genera fundamentalmente por *Bacteroidetes* (vía del succinato), aunque hay más bacterias capaces de generarlo como *Firmicutes* (vía del lactato). Se encuentra tanto en el intestino delgado como en el grueso. También es una ruta conservada que requiere de mucina o desoxiazúcares. Además, puede emplearse como sustrato hepático en la gluconeogénesis, mejora la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina al igual que aumenta el número de HDL^{15,17-20}.

Los SCFAs modulan diferentes funciones en el intestino, sistema inmune (SI), endocrino y nervioso y la actividad metabólica gracias al papel del propionato y butirato como **inhibidores de la histona deacetilasa** (HDAC) y a la **activación** de receptores acoplados a proteínas G que se encuentran en el epitelio intestinal, células del SI y adipocitos^{15,17,20}:

- **GPR41** o receptor 3 de ácidos grasos libres (FFAR3): está asociado con un aumento del gasto energético, expresión de leptina y con ello a una menor ingesta de comida. Se encuentran en monocitos, células dendríticas, eosinófilos, neutrófilos, y células T, también en IECs.
- **GPR43** o FFAR2: tiene papel antilipolítico entre otros. Está en los mismos tipos celulares que el anterior
- **GPR109A** o receptor 1 de niacina: se activa por butirato y niacina e impide la inflamación colónica. Además, inhibe la lipólisis en los adipocitos disminuyendo triglicéridos y LDL en sangre, lo que supone un menor riesgo para la formación de ateromas. Este receptor se expresa en macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, células linfoides innatas y células T

Los **IECs** componen la superficie del intestino y forman la barrera que separa el lumen de la lámina propia¹⁴. Los SCFAs, sirven como sustratos para la **obtención de energía** en estas células, en especial el butirato. Este compuesto puede inhibir la proliferación de células madres gracias a la acción como inhibidor de HDAC que provoca la promoción de genes que regulan negativamente el ciclo celular. Sin embargo, al ser usado como sustrato en la obtención de energía apenas llega cantidad suficiente para este efecto^{15,16}.

Los SCFAs ayudan al **mantenimiento de la barrera intestinal** por su actividad inhibidora de HDAC que disminuye la expresión de promotores de la permeabilidad como la claudina-2 y la acelera la formación de proteínas de unión estrecha. Mediante la activación de GPR41 Y 43 favorece la funcionalidad y proliferación de las células¹⁵. Estos ácidos grasos promueven la **producción de mucina** en las células de goblet y gracias a estudios con ratones sin microbiota o "germ free" (GF) se ha visto que promueven la diferenciación celular hacia células caliciformes y secretoras de mucus¹⁵.

El butirato induce la diferenciación de las IECs y mejora el proceso de apoptosis y junto con el acetato incrementa la **secreción de péptido similar al glucagón** (GLP-1) por las células L¹⁶.

En las IECs se encuentra el **inflammasoma**, un complejo del sistema inmune innato que regula la interacción microbiota-hospedador gracias a la secreción de IL-18, promoviendo los péptidos antimicrobianos y la secreción de mucus. De esta forma también se ayuda a reparar y mantener la función de las IECs. La activación de este complejo se da por la acción del butirato sobre los receptores GPR43 y GPR109A¹⁵.

Las **células dendríticas** (DCs) actúan como presentadoras de antígenos profesionales lo que les hace tener un papel muy importante en la respuesta inmune adaptativa además de en la innata. Son capaces de producir distintas citoquinas y determinan la polarización y diferenciación de los linfocitos T CD4⁺. Su actividad y supervivencia depende de distintos metabolitos producidos por la microbiota. Los SCFAs, en especial el butirato, actúa como inhibidor de HDAC produciendo una **inhibición del factor nuclear κ B** (NF- κ B) y del **factor α de necrosis tumoral** (TNF- α). Viene acompañado del **descenso** de producción de **citoquinas proinflamatorias** IL-12 y IFN- γ y un aumento de IL-10 e IL-23. Además, el propionato y el butirato actúan inhibiendo su diferenciación a nivel medular¹⁵.

Los **neutrófilos** son las primeras células en actuar en caso de inflamación o infección. Para ello deben migrar atravesando la lámina propia, lo que depende de numerosos factores. Una vez en el lugar de acción promueven una respuesta proinflamatoria mediante la producción de óxido nítrico (NO), quimioquinas y factores proinflamatorios como NF- κ B, que favorece el daño a la mucosa. Ensayos *in vitro* han demostrado que los SCFAs activan a los neutrófilos gracias a su unión con GPR43 e inducen su quimiotaxis gracias a la fosforilación y activación de p38 MAPK. Pero también la inhibición de HDAC suprime la activación de NF- κ B y la producción de NO. La producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) es activada por el acetato e inhibida por el butirato. También pueden inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias^{15,17}.

En los **macrófagos** medulares ejercen un papel de cese de la producción de mediadores proinflamatorios como NO, IL-6 e IL-12, si afectan a TNF α p MCP-1, mediante la inhibición de HDAC¹⁷.

Su actividad sobre el sistema inmune adaptativo se centra en los LT CD4⁺ y en los linfocitos B (LB). Dentro de los **LT CD4⁺** se encuentran los LT helper (LTh) que promueven una respuesta proinflamatoria y los LT reguladores (LTreg) que promueven una antiinflamatoria. Ambos se encuentran en equilibrio en el intestino manteniendo así la homeostasis¹⁷. Los **Treg** se encargan de la tolerancia, expresan CD4, CD25, Foxp3 y producen citoquinas antiinflamatorias TGF β e IL-10. Los SCFAs influyen en el número de Treg Foxp3⁺/IL-10⁺ en el intestino estimulando su proliferación al activar GPR43 y 41 y la diferenciación hacia estos por la inhibición de la HDAC. También modulan la interacción LT-DC favoreciendo esta diferenciación. El butirato y propionato favorecen la expresión de moléculas co-estimuladoras como CD40 y la secreción de IL-6 e IL-12p40. La exposición de DCs a butirato facilita la diferenciación de las LT inmaduras hacia Treg Foxp3⁺ e inhibe su diferenciación hacia células productoras de IFN- γ ^{15,17}.

Los **LB** juegan un papel muy importante en la protección frente a patógenos. En el intestino producen IgAs que se ve favorecido por la ingesta de fibra; la inhibición de HDAC que promueve que sea secretada. También

favorecen el metabolismo energético de estas células induciendo su activación, diferenciación y producción de anticuerpos¹⁷.

Además de los efectos sobre las células del hospedador tienen influencia sobre la microbiota. La falta SCFAs afecta a su **homeostasis**, lo que deriva en un aumento de bacterias anaerobias facultativas patógenas como *E. coli*. Esta regulación se lleva a cabo gracias a la **activación del receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma** (PPAR γ) en adipocitos y colonocitos por el butirato. El receptor activa genes implicados en el metabolismo de los lípidos y la glucosa. Su no activación conlleva la creación de aceptores de electrones de nitrato que estos patógenos pueden emplear en la respiración convirtiendo los hidratos de carbono en CO₂. Además, pueden degradar los SCFAs presentes en el medio favoreciendo la situación^{16,20}.

2.2 Metabolitos del triptófano: indol y derivados.

La microbiota emplea el triptófano o la glucobrasicina (mayoritariamente) de la dieta y produce metabolitos como el indol, derivados del ácido indólico y triptaminas; estos primeros pueden seguir metabolizándose hasta escatol (del indol 3-acetato) o ácido indol-3-propiónico (desde el indol-3aldehído) entre otros^{15,16}.

El proceso se lleva a cabo gracias a la **triptofanasa** que poseen algunas bacterias, capaz de convertir el triptófano a indol. Especies como *Lactobacillus reuteri* y *L. johnsonii* poseen una aminotransferasa de aminoácidos aromáticos que obtiene **indol 3-aldehído** del triptófano. Este metabolito contribuye al mantenimiento de la homeostasis impidiendo la colonización por patógenos y previniendo enfermedades inflamatorias intestinales. Otros metabolitos como el **escatol** puede ser producido por especies de *Lactobacillus*, *Bacteroides* y *Clostridium* y ayuda a la inhibición del crecimiento y reproducción de *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* y *Escherichia coli*. Los derivados del triptófano se comportan como metabolitos de comunicación entre bacterias que influyen en la formación de biofilms, movilidad y resistencia a la invasión¹⁵.

A **nivel intestinal** estos compuestos favorecen la formación de uniones estrechas, la protección por mucina, disminución de citoquinas proinflamatorias y de la activación de NF- κ B. Además, induce la diferenciación hacia células de Paneth y caliciformes. Esta función se debe en parte a la unión del indol al receptor X de pregnano^{15,16}.

Actúan como agonistas del **receptor de hidrocarburos de arilos** (AhR) que actúa como factor de transcripción con un importante papel en el SI^{15,16}.

Las **células linfoides innatas** (ILCs) se encuentran de forma abundante en la pared intestinal y son reguladas por la microbiota. Los estudios se han centrado principalmente en las ILC3, generadoras de **IL22** y cuya deficiencia está asociada a distintas patologías. El desarrollo de estas células y la liberación de esta interleucina depende en gran medida de la unión al receptor de arilo del indol y sus derivados. La IL-22 promueve la expresión de péptidos antimicrobianos que limita la colonización por bacterias comensales, protege frente a especies como *Candida albicans* y favorece la colonización por otras bacterias que benefician la salud del hospedador. Se ha observado que la falta de estos metabolitos en ratones promueve una alteración de la microbiota que los hace más susceptibles a infecciones^{15,16}.

Los **Th17**, una clase de LT CD4⁺, que producen una respuesta proinflamatoria, presentan en su superficie AhR. En estudios con ratones se observa que un derivado del indol, el indol 3-láctico es capaz de inhibir su polarización *in vitro*¹⁵. La activación de este receptor y de otros acoplados a proteína G promueve la diferenciación de Treg^{15,16}.

2.3 Ácidos biliares secundarios.

Los ácidos biliares primarios derivan del catabolismo del colesterol y son secretados por el hospedador al intestino desde la vesícula biliar. Gran parte de estos son reabsorbidos en el íleo, pero otra porción puede ser utilizada por algunas bacterias en el colon mediante distintas reacciones dando lugar a más de 20 ácidos biliares secundarios distintos en adultos^{15,16}.

La biotransformación es compleja y se lleva a cabo por algunas bacterias como *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* (clusters XIVa y XI) y *Eubacterium* dando como resultado, entre otros, al **ácido desoxicólico** (DCA) que es reabsorbido y **ácido litocólico** (LCA) que se expulsa por heces. También se pueden producir ácidos oxo-biliares mediante la oxidación de los ácidos biliares gracias a algunas especies de *Proteobacteria*, *Actinobacteria* y *Firmicutes*^{15,16}.

Estos metabolitos están menos estudiados, pero se ha visto que su ausencia puede favorecer la migración de bacterias intestinales a otros órganos y afectar al desarrollo de *Clostridium difficile*¹⁶.

A **nivel intestinal**, pueden activar el **receptor de farnesoide X (FXR)** y el receptor de membrana acoplado a proteína G 5 (**TGR5**) reduciendo la proliferación celular en el intestino (DCA) regulando la integridad de estas células. También favorecen la secreción de GLP1 y la solubilización de grasas y colesterol^{15,16}.

En el **SI** reducen la producción de quimioquinas y citoquinas proinflamatorias. En las **DC** los ácidos biliares secundarios actúan como agonistas del receptor GPBAR1 y FXR que promueven una respuesta antiinflamatoria (descenso de NF-κB). Además, la activación de GPBAR1 desencadena un aumento de la concentración de cAMP intracelular promoviendo la diferenciación de monocitos CD14⁺ en DCs DC209⁺¹⁶.

2.4 Poliaminas

Son pequeñas moléculas catiónicas que pueden derivar de la comida (la mayoría se absorben en el intestino delgado) o ser producidas por la microbiota en el colon, como la putrescina y espermidina que derivan de *Bacteroides spp.* y *Fusobacterium spp.* Otras especies como *E. coli* y *Enterococcus faecalis* también pueden biosintetizar putrescina a partir de arginina. La producción de esta se ve favorecida por *Bifidobacterium spp.* que produce componentes ácidos que aceleran el proceso¹⁶.

Son muy importantes para el desarrollo de funciones vitales en *Proteobacterias* y *Firmicutes*, además favorecen la longevidad promoviendo la autofagia. Muchos patógenos dependen de estos en su supervivencia y virulencia en el hospedador¹⁶.

Favorecen la integridad y reparación del daño y la migración de células del intestino. Son importantes en la maduración de células, promueven la síntesis de mucina y transcripción de enzimas de las microvellosidades intestinales. La espermina también puede reducir la expresión de IL-18 y de péptidos antimicrobianos^{15,16}.

Puede inhibir la activación de los monocitos y la producción de citoquinas proinflamatorias. En modelos animales han demostrado inducir la diferenciación de linfocitos T CD8⁺, aumentar la presencia de NK intraepiteliales y linfocitos CD4⁺ en la lámina propia y promover la maduración temprana de LB¹⁶. También aceleran la diferenciación de los LTreg en la lámina propia¹⁵.

2.5 Otros metabolitos.

La **histamina** tiene actividad en distintas células del SI. En los **DCs** este metabolito favorece su actividad presentadora al unirse al receptor de histamina 2 (H2R)¹⁵.

Los **LTh** pueden ser activados por la secreción de IFN diferenciándose hacia Th1, que deben estar en equilibrio con los Th2 para que el estado de salud sea óptimo. La diferenciación de estos se ve desfavorecida por la IL-4 que se secreta por los Th2. La activación del receptor de histamina 1 (H1R) favorece la polarización de los Th1, mientras que la activación de H2R suprime la polarización tanto de Th1 como Th2¹⁵.

También influye en la regulación de los **Treg**: dependiendo del receptor que expresen tendrá distintas funciones. La activación de H1R lleva a la inhibición de sus actividades supresoras¹⁵.

El **ácido retinoico** proviene de la vitamina A y tiene un papel muy importante en la expansión de los linfocitos Treg; junto con TGF β induce su diferenciación periférica. Su unión a el receptor de ácido retinoico y al receptor de retinoide X favorece la transcripción de Foxp3. También favorecen la expresión de marcadores de migración de células T inmaduras. En los LB la acción de este facilita la secreción de IgAs^{15,16}.

El **equol** es metabolizado a partir de las habas de soja. Actúa inhibiendo el crecimiento de *C. difficile* y modulando el crecimiento de microbiota como *Bacteroides fragilis* y *F. prausnitzii*. Protege del daño oxidativo al promover la expresión de genes antioxidantes, mantiene la integridad de las uniones estrechas e inhibe IL-8. También disminuye la secreción de GLP1²⁰.

El **compuesto K** se forma mediante la transformación de componentes de la dieta (ginsenoide Rb1) y actúa aumentando el crecimiento de géneros productores de SCFAs: *Lactococcus* y *Clostridium*. *In vitro* favorece la absorción de glucosa. Inhibe la secreción de IL-8 y disminuye la formación de citoquinas proinflamatorias. Puede detener el ciclo celular en G1 e inducir la formación de ROS para causar apoptosis²⁰.

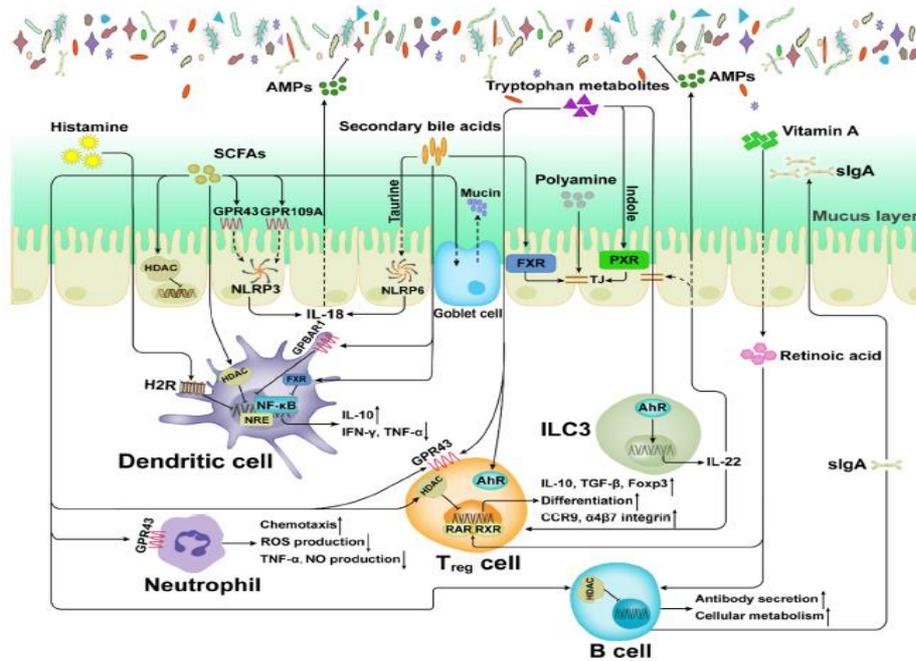


Fig 1. Acción de los principales metabolitos bacterianos sobre las células intestinales y del SI. (Wang G et al. 2019)¹⁵

3 Eje intestino-cerebro.

El sistema gastrointestinal y el nervioso están conectados de manera compleja y bidireccional gracias al eje intestino-cerebro. La comunicación está determinada en gran medida por la microbiota, por lo que podemos referirnos a este como **eje microbiota-intestino-cerebro**. En esta conexión participan distintos sistemas: endocrino, inmune y nervioso; su relación influye en el desarrollo de enfermedades inflamatorias, respuestas anormales al estrés, cambios en el comportamiento y alteraciones metabólicas y nerviosas²¹⁻²⁴.

Estas interacciones se establecen durante los tres primeros años de vida, pero pueden variar como consecuencia de la dieta, medicación y estrés²⁵.

El sistema nervioso central (SNC) está continuamente recibiendo señales a través de los nervios o de sustancias bioactivas que atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE). La integración de los mensajes permite al cerebro enviar una respuesta destinada al mantenimiento de la homeostasis²³.

El papel de la microbiota radica principalmente en los efectos de sus metabolitos (SCFAs, ácidos biliares secundarios, derivados del triptófano). Pueden **interaccionar con células** enteroendocrinas (EEC), entre las que se encuentran las enterocromafines (ECC), y del sistema inmune de la mucosa, estas, a su vez, interaccionarán con el cerebro; otros llegan al sistema circulatorio y **atravesar la BHE** actuando directamente sobre el SNC. Además, pueden comunicarse a través de vías aferentes como el **nervio vago** o espinal²⁴. La microbiota también es capaz de producir moléculas como GABA, serotonina, norepinefrina, dopamina, aunque no se sabe con seguridad si inducen una respuesta directa²².

El cerebro puede modificar la función y composición de la microbiota a través del sistema nervioso autónomo (SNA) modulando la motilidad, velocidad de tránsito, permeabilidad, secreciones, etc¹⁵.

Existen dos **barreras** que regulan la comunicación a través del torrente sanguíneo. Ambas son moduladas por la microbiota, el estrés o la inflamación; por ello los datos obtenidos son variables dependiendo del estado del hospedador²⁵:

- **Barrera intestinal:** está compuesta de dos capas. Una de ellas es una monocapa de células epiteliales con uniones estrechas que mantiene su integridad gracias a la microbiota. En ratones GF se ve alterada por la falta de expresión de proteínas de unión estrecha como ocludina o claudina 5. La permeabilidad se puede reestablecer mediante la introducción de SCFAs o de cepas productoras. La otra capa es dinámica en grosor y composición (mucus, IgAs y péptidos antimicrobianos). Esta capa de mucus se puede ver afectada según la dieta (si es baja en fibra se pierde grosor y calidad facilitando la entrada de patógenos) y por mediadores inmunológicos. En el colon se divide en dos: una próxima a la capa epitelial que la protege y no suele poseer bacterias y una segunda más alejada donde se establecen los biofilms y que puede ser utilizada como sustrato en caso de dietas bajas en fibra^{22,24-26}.
- **Barrera hematoencefálica:** los SCFAs pueden modular la expresión de proteínas de unión estrecha (occludina y claudina-5) también en esta barrera²⁵.

3.1 Comunicación hacia el SNC.

Nervio vago y células intestinales.

El **nervio vago** es la principal vía de comunicación directa con el SNC. Sus terminaciones aferentes se encuentran distribuidas a lo largo de la pared intestinal, pero sin atravesar la capa epitelial, por lo que no existe un contacto directo microbiota-nervio vago²².

Las **células enteroendocrinas** (EECs) pueden interactuar con este nervio de forma directa mediante la secreción de serotonina que actúa sobre sus receptores 5HT₃ o mediante la producción de hormonas intestinales que pueden actuar sobre receptores oxigénicos o anorexígenos, también en el propio nervio o directamente en el SNC^{22,27}. Estas hormonas son esenciales para la relación intestino-cerebro y la regulación del metabolismo energético. La producción se da en los diferentes tipos de células y está influenciada por la diversidad y composición de la microbiota²³.

- **Grelina:** aumenta el apetito. Puede actuar en terminaciones del nervio vago o atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y actuar en el hipotálamo. Está relacionada con enfermedades como la ansiedad o la depresión. El acetato es capaz de estimular su síntesis²³.
- **Colecistoquinina (CCK):** inhibe la sensación de hambre interactuando con la leptina en terminaciones aferentes del nervio vago o actuando a nivel hipotalámico. Tiene importancia en la ansiedad y depresión²³.
- **GLP1:** se secreta como respuesta a la ingesta de grasa y carbohidratos. Interviene en la regulación de los niveles de glucosa. Tiene efecto saciante y regula el metabolismo energético. Sus receptores se encuentran ampliamente distribuidos, pero su vida media es corta, por lo que principalmente actúa a nivel local interactuando con el sistema nervioso entérico y el nervio vago. Su producción puede activarse gracias a la unión de LPS bacterianos al TLR4, SCFAs a GPR41 y 43 o ácidos biliares secundarios a TGR5 en las células L y esta puede ser más rápida en presencia de indol^{22,23}.
- **Péptido tirosina-tirosina (PYY):** se libera con la ingesta de grasa y disminuye el apetito. Posee numerosos receptores a nivel central. Está relacionado con la ansiedad y depresión. Los SCFAs promueven su secreción por las células L^{22,23}.
- **Péptido inhibidor gástrico (GIP):** puede unirse a receptores de células β-pancreáticas y estimular la producción de insulina²³.

Los metabolitos interactúan con las EECs y estas con el nervio vago. Sin embargo, también pueden difundir a través del epitelio intestinal y actuar de manera directa, como es el caso del butirato y LPS bacterianos. La microbiota puede sintetizar moléculas neuroactivas como GABA, serotonina, dopamina, acetilcolina, que suele actuar sobre el sistema nervioso entérico. Algunos de estos compuestos pueden llegar al SNC después de alcanzar la sangre o a través del nervio vago^{24,26}.

La actividad de los microorganismos queda reflejada al producir cambios en esta ya que acarrea cambios en la comunicación. La vagotomización de los ratones supone la pérdida de estas interacciones, lo que hace evidente su papel²³.

Los receptores TLR 2 y 4, que reconocen peptidoglicanos y lipopolisacáridos, se expresan en el **sistema nervioso entérico** de humano y ratón. Se ha demostrado ex vivo que polisacáridos aislados y bacterias como *B. fragilis* o *L. rhamnosus* pueden activarlos, pero no se conoce en qué grado lo hacen in vivo²¹. Estos lipopolisacáridos se unen al TLR4 e inducen una respuesta con producción de citoquinas como TNF α , IL6 e IL1, que se asocia con ansiedad, depresión y problemas de memoria. Por otro lado, el polisacárido A secretado por *B. fragilis* puede proteger al SNC de una inflamación gracias a la activación de TLR2²³.

Metabolitos.

Los metabolitos también pueden alcanzar la sangre y llegar hasta células residentes del sistema nervioso central. Los **SCFAs** pueden atravesar la mucosa hasta alcanzar la lámina propia y entrar en la circulación sistémica (acetato y propionato son detectados en circulación periférica). También pueden afectar directamente al sistema nervioso central estimulando el nervio vago o indirectamente a través del sistema inmune-neuroendocrino. Sus funciones más destacadas:

- Aumentan la integridad de la barrera hematoencefálica gracias a la estimulación de producción de ocludina (proteína de unión estrecha)^{15,29}.
- El acetato puede cruzar la BHE y activar la acetil coa carboxilasas y la expresión de neuropéptidos induciendo la activación hipotalámica y reduciendo el apetito¹⁵.
- Los SCFAs juegan un papel importante en la homeostasis de la glucosa, reducción de la sensación de hambre y modulación linfocitaria gracias a la activación de GPCR y acción sobre la deacetilasa de histonas. GPR41 se expresa en los nervios en el sistema entérico de forma que los SCFAs pueden actuar directamente sobre ellos. GPR43 se expresa en el tejido adiposo blanco y permite que los SCFAs actúen como hormonas que estimulan el gasto energético en el musculoesquelético e hígado²³.

Los **ácidos biliares secundarios** pueden unirse en el íleo a el receptor de farnesoide X (FXR) que produce la formación de factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF19). Cuando el FGF19 alcanza el sistema circulatorio y atravesar la BHE, actúa en núcleos del hipocampo mejorando la regulación del metabolismo energético y de la glucosa y suprimiendo la actividad del eje hipotalámico-pituitario-adrenal. También los metabolitos podrían activar receptores en las neuronas como FXR o TGR5, pero los niveles en individuos sanos son demasiado bajos para adjudicarles alguna función²².

Neurotransmisores.

Las sustancias como la serotonina, el GABA o catecolaminas participan en la regulación del SNC. Su mecanismo no se conoce con exactitud, pero no pueden actuar directamente en la función cerebral al no atravesar la BHE; se cree que atraviesan la mucosa intestinal y actúan sobre el sistema nervioso entérico²³.

La **serotonina (5-HT)** producida por las células enterocromafines (ECCs) regula la motilidad y secreción intestinal. En individuos sin microbiota se ha observado que la concentración de 5-HT es dos veces menor. Los microorganismos determinan la disponibilidad del triptófano, a partir del cual se sintetiza y los SCFAs y los ácidos biliares son los que regulan parcialmente su síntesis y liberación^{22,27}. Los ratones GF presentan mayores concentraciones de triptófano en sangre y de serotonina en el hipocampo; al colonizarlos con una microbiota normal los niveles de triptófano se normalizan, pero no los de serotonina²².

Un exceso de serotonina hace que la diversidad de la microbiota disminuya, su comunicación sea peor, aumente el número de patógenos y aparezcan patrones de comportamiento depresivo²³.

El **GABA** se produce gracias a algunas bacterias que poseen glutamato descarboxilasa y degradan el glutamato presente en algunos alimentos facilitando su transformación a GABA. La mayoría de los investigadores defienden que este no puede atravesar la BHE y su acción es indirecta actuando sobre el sistema nervioso entérico. Los SCFAs actúan a nivel hipotalámico regulando los niveles de GABA, glutamato o glutamina; además aumentan la expresión de péptidos anorexígenos²⁹.

Los niveles de **dopamina**, que también presentan relación con la microbiota, son menores en ratones GF²⁹.

Eje hipotálamico-pituitario-adrenal (HPA)

El eje HPA, que forma parte del sistema límbico, se encarga de la respuesta al estrés liberando corticoesteroides; también puede activarse por citoquinas proinflamatorias. Se ha observado que en ratones GF la liberación de estas hormonas es mayor y revierte a valores normales mediante un trasplante fecal. Se induce la secreción de la hormona liberadora de corticotropina que promueve la liberación de la hormona adrenocorticotropa en la pituitaria y la producción de cortisol en la glándula adrenal²⁷⁻³⁰.

El eje es muy importante en el proceso de aprendizaje y memoria, la alteración puede llevar problemas en ambos²⁸.

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), NMDA y los niveles de c-fos tiene papeles muy importantes en la retención de la memoria y función cognitiva, entre otras. Sus niveles se ven disminuidos en los ratones GF²⁸.

Sistema inmune y microglía.

La influencia del microbiota sobre la respuesta inmune es evidente; una respuesta proinflamatoria implica un deterioro en la comunicación del eje intestino-cerebro, una antiinflamatoria ayuda a la neurogénesis en el hipocampo^{28,29,31}. Los metabolitos no solo actúan a nivel local, también pueden viajar a través de la sangre hasta el SNC donde afectan a la regulación de la inflamación¹⁵.

La microbiota influye en el desarrollo y función del SI residente en el SNC, en especial de la **microglía**. Estas células están especializadas en la defensa y mantenimiento de la homeostasis a nivel central. Los ratones GF presentan un desarrollo de la microglía comprometido, así como una morfología anormal, lo que acarrea una débil respuesta inicial ante la colonización patógena. Este estado se normaliza con un tratamiento de suplementación con SCFA o la colonización con productores. También si la microbiota de los ratones se erradica con antibióticos, las microglías vuelven a un estado inmaduro que se recuperara con la recolonización. Estos hechos indican que no solo son necesarios los **SCFAs** en el desarrollo, si no que la señal debe continuar durante la edad adulta para el mantenimiento de la microglía^{15,22,24,25,28}.

Los **metabolitos del triptófano** inhiben la señal de activación de NF-κB y la producción de TGFα y VEGF-B (factor de crecimiento del endotelio vascular) en la microglía debido a su acción agonista de AhR. Los bajos niveles de VEGF-B limitan la transición hacia la inflamación, haciendo que metabolitos como el NO, que pueden producir daños y activar la inflamación, estén regulados a la baja. La modulación de este factor también afecta a BDNF, cuya síntesis se inhibe en ratones tratados con antibióticos donde NF-κB está activado y se promueve la neuroinflamación²⁴.

Los **astrocitos** se encargan del mantenimiento de la integridad mediante el control de la perfusión, mantenimiento de la estabilidad de BHE, regulando el gradiente de iones y la trasmisión de nutrientes. La sobreactivación de estos conlleva a la producción de sustancias tóxicas y sustancias proinflamatorias, lo que desemboca en una disfunción del SNC y desórdenes neurológicos. La activación de los astrocitos se regula por múltiples factores, uno de los cuales es la microbiota intestinal. El indol y sus derivados, capaces de unirse a AhR, favorecen una actividad antiinflamatoria gracias a la regulación de INF-1^{15,24,25}.

La promoción de los Tregs Foxp3⁺ y la inhibición hacia Th17 que se lleva a cabo gracias a los metabolitos de la microbiota ejerce un efecto protector frente a la neuroinflamación²⁴.

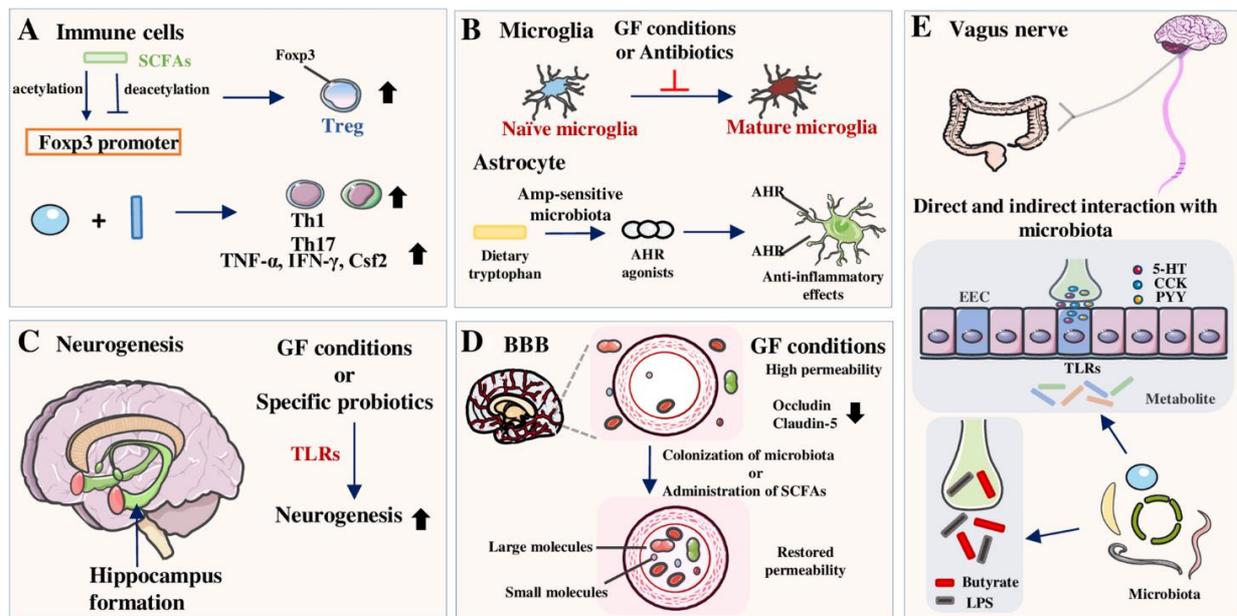


Fig. 2. Relaciones en el eje microbiota-intestino-cerebro (Ma Q et al.)²³

3.2 Señalización desde el SNC.

Las señales mandadas desde el cerebro influyen sobre la actividad gastrointestinal, regulan la inflamación y afectan a la microbiota. Modulan la actividad intestinal a través del eje HPA, del sistema autónomo simpático y parasimpático y mediante la liberación de neurotransmisores¹⁵.

El **sistema nerviosos autónomo** regula la integridad del mucus modulando las función de las células de goblet y la permeabilidad epitelial. También regula el tránsito intestinal (un aumento del tiempo de tránsito está relacionado con una microbiota más rica), secreción de sustancias y respuesta inmune a nivel intestinal. En modelos animales se ha visto que el daño cerebral hace que se produzca un aumento de norepinefrina que implica la disminución de células de goblet y con ello una menor producción de mucus^{22,23,25}.

El estrés puede desregular el eje HPA y estimular la síntesis de moléculas como norepinefrina (cuyo aumento conlleva a la proliferación de patógenos), catecolaminas, serotonina y citoquinas que afectan directamente la función y composición de la microbiota. El estrés también afecta a la permeabilidad y a la capa mucosa de la barrera intestinal, favoreciendo la entrada de sustancias y un ambiente proinflamatorio^{22,23,25}.

4 Patologías asociadas y expectativas.

Las disbiosis son alteraciones en el número o composición de los microorganismos que están asociadas con algunas enfermedades de carácter proinflamatorio³².

4.1 Síndrome metabólico: diabetes y enfermedades cardiovasculares.

El **síndrome metabólico** incluye un conjunto de factores de riesgo como obesidad, dislipemias, hipertensión, hiperuricemia, que favorecen el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Su prevalencia cada vez es mayor debido a los estilos de vida sedentarios y la dieta occidental adoptada por la población. Gracias a los estudios realizados durante los últimos años sabemos que determinadas disbiosis suponen un factor de riesgo para el desarrollo del síndrome. El mecanismo a través del cual influyen es³³:

- **Inflamación y barrera intestinal** ^{33,35,38}: en el síndrome se establece una inflamación de bajo grado crónica junto con una resistencia a la insulina. Las disbiosis pueden alterar la barrera intestinal permitiendo el paso de metabolitos y bacterias a sangre; como respuesta se produce una inflamación de bajo grado. Un adecuado metabolismo bacteriano ayuda al mantenimiento de la barrera epitelial y

regulación del SI impidiéndolo. El paso de sustancias a sangre, como los LPS, que producen endotoxemia, o los peptidoglicanos que contribuye a la resistencia a la insulina y aumento de peso entre otros efectos.

- **Metabolismo energético**³³:

- **SCFAs**: estos productos de la fermentación de la fibra son determinantes en el metabolismo. El butirato y propionato actúan en el intestino e hígado afectando a su funcionalidad, mejoran la homeostasis energética y de la glucosa induciendo la gluconeogénesis y promueven la actividad simpática; también pueden aumentar la absorción de ácidos grasos no esterificados. El acetato, y en menor proporción propionato y butirato, pasan a circulación sistémica donde pueden afectar al metabolismo de distintos tejidos e incluso regular la sensación de hambre-saciedad en el SNC (acetato). El acetato y propionato, a través de la activación de GPR43, pueden reducir la lipólisis intracelular. El ácido propiónico aumenta la capacidad de acumulación de grasas en el tejido adiposo gracias a este mismo receptor. Estos efectos ayudan a aumentar la acumulación en el tejido graso y reducir los ácidos grasos no esterificados en la sangre.

Además, el bajo grado de inflamación se previene gracias a la activación del SI hacia un patrón antiinflamatorio y al mantenimiento de la barrera intestinal.

Los SCFAs mejoran la sensibilidad a la insulina y el metabolismo oxidativo en el músculo esquelético. El ácido acético y el butirato aumentan la oxidación de ácidos grasos en el músculo mediante la activación de PPAR. Ambos ácidos también influyen en el metabolismo de la glucosa, favorecen su absorción y producción de glucógeno a través de la interacción con GPR41 y 43. De forma indirecta, promoviendo la secreción de GLP1, mejoran la sensibilidad a la insulina, el metabolismo de la glucosa y la circulación en el músculo esquelético; la liberación de PYY también mejora la absorción de glucosa y la oxidación de ácidos grasos, según estudios realizados en animales.

- **Ácidos biliares secundarios**³³: promueven la absorción de nutrientes liposolubles y regulan el metabolismo glucídico, energético y lipídico. Mediante la activación de FXR y TGR5, a nivel intestinal, regula de forma directa el metabolismo de lípidos y glúcidos. Los ácidos biliares producidos en el hígado están sometidos a la regulación por la microbiota; la reabsorción también depende de la desconjugación de los ácidos por los microorganismos del intestino. El metabolismo de estos por las bacterias da lugar a gran variedad de ácidos grasos secundarios, muchos de ellos más hidrosolubles que se expulsan más fácilmente por las heces. Cuando activan TGR5 se puede dar una promoción de la actividad de las hormonas tiroideas, un aumento de la producción de calor por el tejido adiposo marrón y un mejor control de la homeostasis del glucosa tanto en estas células como en las de músculo esquelético. Tanto TGR5 como FXR promueven la secreción de GLP1. La actividad de los ácidos biliares depende en gran medida de la dieta.

Los metabolitos producidos afectan a la **epigenética** de manera que pueden influir en la susceptibilidad a distintas enfermedades. La dieta occidental tiene repercusión en las modificaciones de las histonas en hígado, colon y tejido adiposo generadas por la reducción de SCFAs; su suplementación tiene efectos similares en la epigenética como la producción natural^{35,37}.

Se ha demostrado que la administración de SCFAs disminuye los triglicéridos en sangre, el colesterol total y la insulina, a la vez que aumenta la concentración de leptina, inhibe la absorción de grasas, la lipogénesis y promueve la lipólisis. El butirato actúa en el eje intestino-cerebro a través del nervio vago, disminuyendo la sensación de hambre y previniendo la obesidad, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia y la enfermedad del hígado graso. Promueve la lipólisis en el tejido adiposo marrón. En una dieta sana, la ingesta de fibra permite la producción de estos metabolitos que promueven la diversidad e impiden el aumento de peso. La suplementación es una estrategia potencial para la prevención de las enfermedades cardio-metabólicas²⁰.

Modelos animales han mostrado que las **dislipemias** pueden desembocar en alteraciones en la microbiota y que esta disbiosis es capaz de agravar los síntomas de este desorden. Tras someter a los ratones a una dieta abundante en glucosa o fructosa estos no mostraron un aumento de peso, pero si una disbiosis acompañada de dislipemia. La diversidad microbiana y la proporción de *Bacteroidetes* se reduce, a la vez que la de *Proteobacteria* aumenta. En estudios con personas se han encontrado resultados similares: una pérdida de diversidad, una reducción de *Bacteroidetes* y *Proteobacteria* y mayor cantidad de *Actinobacteria*³³.

La **hipertensión**, el principal factor de riesgo para el desarrollo de un accidente vascular, se asocia con una disbiosis intestinal. Las ratas hipertensas presentan reducida la diversidad, riqueza y uniformidad, al igual que un aumento del ratio *Firmicutes/Bacteroidetes*. La producción de butirato y acetato se ve mermada por un menor número de bacterias productoras. En estudios en humanos encontramos los mismos resultados y un aumento de bacterias patógenas como *Klebsiella*. El trasplante fecal de personas hipertensas a ratones GF confirmó la relación hipertensión-disbiosis ya que estos aumentaron su presión arterial^{33,34}.

La **hiperuricemia** muestra relaciones con la disbiosis; está asociada a una reducción de *Firmicutes* y un aumento de *Bacteroidetes*, además de a un mayor número de bacterias oportunistas. El índice microbiano de la gota se basa en el análisis de 17 marcadores bacterianos para esta enfermedad y ha sido propuesto como método diagnóstico al presentar una mayor exactitud que las pruebas convencionales^{33,34}.

La **obesidad** es una enfermedad crónica en la que se produce una acumulación excesiva de grasa en los adipocitos acompañada de una leve inflamación a nivel global. Es uno de los principales factores de riesgo del síndrome metabólico y conlleva un aumento en la incidencia de la diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. La microbiota junto con la dieta y el genotipo de la persona determinan el desarrollo de esta patología^{16,34,36,37}.

Cuando se da una mayor ingesta de energía que la que el cuerpo consume, los adipocitos se saturan y la grasa pasa a sangre llegando a otros tejidos (la llamada "grasa ectópica") que no están diseñados para esta función. La acumulación en otros tejidos influye en su buen funcionamiento de estos y aumenta la resistencia a la insulina³³.

Existen variaciones en los microorganismos de los pacientes obesos y los sanos. En ratones alimentados con una dieta rica en grasas durante un mes se produce un aumento de los filos *Firmicutes* y *Proteobacteria* y una reducción de *Verrucomicrobia* y *Bacteroidetes*. En las personas también se observamos variaciones tanto en composición como en producción metabólica.

La riqueza de genes microbianos es menor en pacientes obesos que en individuos sanos. Los individuos con riqueza de genes tienen un predominio de los géneros *Bacteroides* y *Ruminococcus* y está asociada a *Feacalibacterium*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Akkermansia*¹⁹. La deficiencia genética conlleva una inflamación sistémica de bajo grado de inflamación sistémica, acumulación de lípidos, resistencia a la insulina y dislipemia²⁰.

Las alteraciones producidas en esta enfermedad están estrechamente relacionadas con la **dieta** y establecen un estado de inflamación de bajo grado que impacta de forma muy negativa en la salud. Una dieta alta en grasas favorece un fenotipo con baja sensación de saciedad, ganancia de peso y grasa y mayor lipogénesis y adipogénesis. La composición alta en *Firmicutes* y reducida en *Bacteroidetes* está asociada a la dieta occidental y no suele aparecer con las dietas bajas en grasa y basadas en alimentos vegetales^{20, 33-37}.

A esto se suma que la microbiota de pacientes obesos puede obtener la energía de forma más eficiente que la de los individuos sanos. La extracción de la energía de estos microorganismos ya sería suficiente para cambiar el IMC, la composición del cuerpo y la provocar resistencia a la insulina. En los ratones GF, aunque sean alimentados con dietas ricas en grasa, esta no presenta la misma repercusión; se produce un aumento del metabolismo y excreción de lípidos que previenen el aumento de peso. El distinto efecto resalta el papel de los microorganismos en el desarrollo de la enfermedad^{36,37}.

Los individuos con un IMC adecuado presentan un aumento de bacterias productoras de SCFAs y mayores niveles de ácidos biliares secundarios. Los SCFAs, mediante la estimulación de la secreción de GLP-1 y PYY y la estimulación de la oxidación de los lípidos, controlan la ingesta de comida y el gasto energético evitando su desarrollo. El indol (control de GLP-1) y las poliaminas también participan activamente en su prevención^{16,20,37}.

El **ejercicio** puede alterar estos patrones a largo plazo y producir un cambio en la abundancia de *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, un aumento en la expresión de genes relacionados con el metabolismo y mayor sensibilidad a la insulina.

La obesidad también se ve influida por factores que afectan al establecimiento de la microbiota durante la infancia que pueden afectar al desarrollo de esta enfermedad en la edad adulta y pueden transmitirse mediante trasplantes fecales.^{33,35}

Incluso tratamientos como el bypass gástrico de Roux en Y, muy común para la pérdida de peso, demuestra la importancia de la colonización bacteriana. Los cambios en el peso que se producen tras esta cirugía se van acompañados de una reducción de la proporción de *Firmicutes* y aumento de especies como *Feacalibacterium prausnitzii* y *Akkermansia spp*²⁰.

La obesidad favorece el desarrollo de DM2 al reducir la sensibilidad a la insulina en tejido adiposo, hígado y músculo esquelético³⁷.

La **diabetes mellitus tipo 2 (DM2)**, una de las enfermedades más prevalentes a nivel mundial es inducida por una resistencia a la insulina o una falta de secreción, lo que genera una hiperglucemia. Además de factores genéticos, cualquiera de las manifestaciones del síndrome metabólico supone un factor de riesgo; una disbiosis puede resultar en el desarrollo de esta enfermedad^{16,36}.

Estudios en animales y personas diabéticas demuestran la existencia de una disbiosis con reducción de bacterias productoras SCFAs y aumento de las bacterias oportunistas. Presentan un aumento del ratio *Firmicutes/Bacteroidetes*; más riqueza en *Bifidobacterium* y menos en *Lactobacillus* en comparación con individuos sanos^{33-35,37}.

El GLP-1 es capaz de controlar la producción de insulina gracias a su capacidad para estimular su secreción y producción y, regular el metabolismo de la glucosa. Su síntesis se da en las células enteroendocrinas que son estimuladas por metabolitos de la microbiota: SCFAs y ácidos biliares. Los niveles de ácido indol propiónico, un derivado del triptófano, han demostrado estar inversamente asociados con la incidencia de diabetes y directamente con la secreción de insulina¹⁵. La fibra soluble que fermenta dando lugar a SCFAs formando un gel viscoso retrasa la absorción de nutrientes y mejora los niveles de colesterol y glucosa. La fibra insoluble interacciona con la absorción de proteínas interfiriendo en la resistencia a la insulina²⁰.

La dieta es muy importante en el desarrollo de esta enfermedad porque modula la microbiota y de ella dependen funciones metabólicas, el estado de inflamación, desórdenes vasculares e incluso la resistencia a la insulina. El aumento de la DM2 en estos últimos años se debe a cambios ambientales como la nueva tendencia alimentaria. La ingesta de elevada cantidad de grasas desemboca en una disbiosis con elevación en el número de Gram⁻. Por ello aumentan los LPS en sangre, hecho que promueve la resistencia a la insulina y la obesidad. En los adipocitos activa TLR4 produciendo inflamación. La toma de pro y prebióticos que mejoran el endotelio intestinal impidiendo el paso de sustancias constituye un tratamiento potencial para la diabetes; han demostrado mejoras en marcadores de enfermedades CV y DM2^{20,35-37}. Las dietas ricas en grasa pueden reducir sus efectos perjudiciales al añadir fibra fermentable: aumenta el gasto energético, la diversidad alfa y la población de *Bifidobacterium* y *Akkermansia*²⁰.

Akkermansia muciniphila está inversamente relacionada con el tamaño de los adipocitos, distribución de la grasa y glucosa en ayunas. En ratones ayuda al mantenimiento de la barrera intestinal, se opone a la inflamación y resistencia a la insulina. Por ello su administración como probiótico y la ayuda a su colonización mediante prebióticos pueden ser actuaciones adecuadas en casos de obesidad y DM2^{20,37}.

La tendencia de la dieta occidental hacia la ingesta de una cantidad de fibra insuficiente impide el desarrollo de los microorganismos productores y la síntesis de SCFAs. Estudios epidemiológicos demuestran la relación inversa entre una alimentación rica en fibra y la incidencia de este síndrome. El consumo de azúcar reduce la producción de SCFAs y altera el pH colónico facilitando el desarrollo de estas enfermedades metabólicas. El trasplante fecal en estos pacientes puede ser bueno para aumentar la resistencia a la insulina y las cepas productoras de SCFAs. La ingesta de altos niveles de fibra y probióticos pueden aumentar la producción de estos metabolitos mejorando así la enfermedad. Por otro lado, la toma de antibióticos puede producir un empeoramiento^{16,20,35,36}.

El consumo de edulcorantes no calóricos se relaciona con una mayor intolerancia a la glucosa. Ejerce cambios sobre la microbiota iguales a los presentados en pacientes de DM2: una sobrerrepresentación de *Bacteroides* Gram⁻ y una disminución de Clostridiales Gram⁺. El consumo se relaciona con parámetros del síndrome metabólico: aumento de peso, aumento del ratio cadera-cintura, aumento de la glucosa en sangre y hemoglobina A1c²⁰.

Al producirse un aumento de la glucosa en sangre es detectado por las células beta pancreáticas produciéndose una liberación de insulina. También lo percibe el SNC (hipotálamo) en la sangre y el nervio vago y sistema nervioso entérico en el tracto gastrointestinal que permite la comunicación a el resto de los órganos periféricos; en la DM2 no ocurre con normalidad. En ratones GF la activación del sistema nervioso entérico o el nervio vago por GLP1 no ocurre; al colonizarlos con microbiota de un sujeto sano esta comunicación se reestablece, pero no si proviene de un individuo diabético³⁸.

Varios estudios han demostrado que la glucemia puede predecirse gracias al conocimiento de la microbiota individual teniendo en cuenta otros factores como la actividad física. Esto puede suponer un gran avance para el tratamiento de esta enfermedad metabólica desde la perspectiva de la nutrición personalizada²⁰.

El tratamiento frente a la diabetes produce cambios en la microbiota. Por ejemplo, la metformina aumenta la colonización con algunas cepas relacionadas inversamente con la diabetes como *B. adolescentes* y productores de SCFAs. En las dietas altas en grasa el cotransportador de sodio-glucosa (SGLT1), que se encuentra en el intestino delgado, disminuye su expresión, pero al administrar metformina esta aumenta al igual que el número de *Lactobacillus*. El trasplante de esta microbiota generada por la administración del antidiabético a ratones GF mostró una mejora a la tolerancia de la glucosa y mayor número de SGLT1. También podemos conocer cómo afectará esta al paciente conociendo su composición microbiana previa^{20,36}.

Las **enfermedades cardiovasculares** se pueden desencadenar por la existencia de estos factores de riesgo. El bajo grado de inflamación, la acumulación de lípidos y el exceso de proteína C-reactiva en sangre promueven la aparición de la enfermedad cardiovascular y de la DM2¹⁶.

La ingesta de fibra y producción de SCFAs por los microorganismos mejora los niveles de proteína C-reactiva y mejora y previene las enfermedades cardiovasculares. Las poliaminas, reduciendo la producción de citoquinas proinflamatorias y ayudando a la función endotelial, disminuyen el riesgo de presentar esta enfermedad¹⁶.

En la investigación de nuevos marcadores de riesgo cardiovascular se encontraron algunos producidos gracias a la microbiota a partir de la fosfatidilcolina, abundante en grasas de origen animal: colina, N-óxido de trimetilamina (TMAO) y betaina. Los pacientes de aterosclerosis muestran abundancia en *Enterobacteriaceae* y *Streptococcus spp.* y en genes que codifican para la trimetilamina liasa, responsable de la generación de TMAO. Una microbiota que favorezca la formación de mucus y mantenimiento de la barrera ayuda a disminuir las lesiones en la aterosclerosis al reducir la inflamación inducida por el paso facilitado a sangre de productos perjudiciales^{20,34}.

La disminución del riesgo cardiovascular se puede conseguir siguiendo una dieta que implique un consumo limitado de carne roja y lácteos y basando la ingesta diaria en alimentos vegetales y grasas saludables. Los individuos que tiene una dieta basada en plantas presentan mayor porcentaje de *Prevotella* y bacterias

degradadoras de fibra, así como mayores niveles de SCFAs. Los que siguen una dieta omnívora presentan mayor ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* y mayor concentración de TMAO²⁰.

4.2 Enfermedades hepáticas.

La enfermedad del **hígado graso no alcohólico** es la enfermedad hepática más común en el mundo y se asocia con el síndrome metabólico. Cursa con un exceso de grasa en los hepatocitos, inflamación y daño celular^{16,33,38}.

Los paciente presentan un aumento de *Proteobacteria*, *Firmicutes*, pero con disminución de *Ruminococcaceae* y *Bacteroidetes*. Los productos microbianos pueden afectar tanto a la prevención como a la progresión de la enfermedad. Los **SCFAs** ayudan al metabolismo y función hepática³⁸.

- El acetato previene la acumulación de grasa y la inflamación.
- El butirato mejora la función mitocondrial favoreciendo la β -oxidación y la respiración celular; además previene el paso de LPS al hígado, que favorecen el avance de la enfermedad.

Ambos estimulan la secreción de GLP1 que activa la oxidación de las grasa, disminuye la lipogénesis y mejora el metabolismo hepático. Los **ácidos biliares** secundarios se unen a FXR en el hígado mejorando el metabolismo de lípidos y carbohidratos¹⁶.

Los enfermos presentan mayor número de bacterias productoras alcohol que pueden desencadenar el avance de la enfermedad a esteatohepatitis³⁹. En el 60% de los casos estos pacientes están colonizados por *Klebsiella pneumoniae*, una gran productora de alcohol; su presencia está relacionada con la alimentación. El trasplante de estas cepas se puede inducir la enfermedad. El mecanismo patogénico en estos casos es similar al mediado por el etanol: la alteración de la barrera intestinal permite el paso de metabolitos y bacterias que activarán el SI causando inflamación y daño³³.

En los casos de **hígado graso** causados por la ingesta de **alcohol** también se produce un cambio en la microbiota aumentando *Actinobacteria* y descendiendo *Verrucomicrobial/Akkermansia*, lo que repercute en la inflamación hepática³⁹. También se favorece por la sobreactivación del inflamoma, que es regulado por estas bacterias.

Una disminución de *Bacteroides* y aumento de *Sterptococcus*, *Enterobacteriaceae* y *Veillonella* se observa en los casos de **cirrosis**, acompañado de una menor diversidad funcional, que ayuda a la circulación de una concentración de amonio excesiva, que genera daños⁴⁰.

4.3 Enfermedades intestinales.

Las **enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal** (IBD) que incluyen la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), muestran una clara relación con la microbiota. Se caracterizan por un exceso de respuesta inmune que puede comprometer el desarrollo en niños y se relaciona con otras enfermedades como el cáncer colorrectal. Las investigaciones indican que se debe a una combinación de genética, medio ambiente y factores inmunológicos que producen una respuesta inmune incontrolada, causando una inflamación crónica en el intestino. En la enfermedad se distinguen fases donde está activa y otras donde remite. Las dos patologías guardan similitud, pero se diferencian en otras como la localización (más amplia en la EC) y la influencia de la microbiota, que es mucho más determinante en la EC^{16,20,42,43}.

La prevalencia e incidencia aumenta cada día y es mayor en países occidentales. Esto es debido a la dieta y estilo de vida que siguen, que aumenta su predisposición al desarrollo de IBDs. Con esta alimentación, se produce una reducción del ratio *Bacteroidetes/Firmicutes* y aumento a la susceptibilidad de invasión por *E. coli*. Las dietas basadas en consumo de frutas y verduras hacen más improbable la aparición de la enfermedad que aquellas basadas en alimentos de origen animal y azúcares^{42,45,46}.

El estrés oxidativo generado por la enfermedad daña al hospedador e impulsa la disbiosis hacia la proliferación de *Enterobacteriaceae* con cepas invasivas de *E. coli* y disminución en la diversidad (agravada en los momentos activos) y *Bacteroidetes* y *Firmicutes*. En las etapas activas se da una sobrecolonización

por hongos y bacterias fermentadoras de lactosa con una disminución de *Prevotella*^{16,20,26,43-46}. Los pacientes presentan infecciones oportunistas frecuentemente. En modelos animales, se ha comprobado que estas infecciones pueden inducir una disbiosis impactando en la estructura y función en el sistema inmune del intestino promoviendo el desarrollo de la enfermedad⁴².

Faecalibacterium prausnitzii, una de las bacterias más abundantes en el intestino de individuos sanos, se encuentra reducida. Esta especie favorece la regulación hacia un ambiente antiinflamatorio. Los bajos niveles hacen más probable la recaída después de la cirugía y la recolonización favorece periodos de remisión más duraderos⁴⁴⁻⁴⁶.

NOD2 es un receptor que reconoce peptidoglicanos bacterianos y se expresa en monocitos, macrófagos, IECs y linfocitos de la lámina propia. Su mutación se relaciona con las IBD: se presentan células de Paneth morfológicamente alteradas y con falta de secreción de alfa-defensina y péptidos antimicrobianos además de verse alterada la respuesta inmune y la homeostasis microbiana^{42,46}.

Los derivados del triptófano se unen a AhR en ILC3s lo que desencadena la producción de IL-22 y péptidos antimicrobianos que favorece un ambiente saludable. Cuando no se producen estos derivados AhR no es activado y por lo tanto tampoco se desencadenan sus acciones. Además, se acompaña de una desregulación del balance Treg/Th17 hacia estos últimos, característico en los pacientes con IBDs^{16,45}.

En ambas enfermedades se da un aumento de Th17, en la EC viene acompañado de mayor número de Th1 y en CU de Th2. Presentan además un aumento de Tregs, incapaces de controlar la enfermedad, esto se debe a la deficiencia de butirato que ayuda a la promoción de Tregs Foxp3+ estables, siendo los de estos pacientes menos estables⁴².

Los SCFAs también son necesarios para la prevención gracias a su papel en la reducción de NF-κB y su papel positivo para la actividad antiinflamatoria y mantenimiento de la barrera intestinal^{16,45}. La disminución de bacterias productoras de SCFAs y menor cantidad de estos metabolitos se puede solucionar mediante la administración de probióticos; en ratones enfermos mejoran el ambiente proinflamatorio^{42,43}.

Más allá del tipo de relación que existe entre la microbiota y estas enfermedades (causa o efecto) la administración de probióticos y adaptación de la dieta presentan mejoras en las IBDs. El trasplante fecal también puede ser una terapia adecuada, mejor cuanto más riqueza en productores de SCFAs tenga^{26,42}.

Existe un debate sobre la relación del **cáncer colorrectal** y la ingesta de carne roja; estudios recientes han demostrado que la existencia de genes microbianos asociado a la TMA liasa y el catabolismo de proteínas y disminución de los destinados degradación de carbohidratos está asociado con este cáncer. Por otro lado, estudios en ratones, muestran una relación antagónica entre este y la ingesta de fibra y productores de SCFAs que mediante su unión a GPR109A son pueden suprimir la carcinogénesis. Un considerable número de casos de cáncer colorrectal está asociado con una dieta inadecuada²⁰.

4.4 Enfermedades neurológicas.

El **Parkinson** es una enfermedad neurodegenerativa compleja en la que se forman depósitos de α-sinucleína (cuerpos de Lewy) que conlleva la pérdida de neuronas en la sustancia negra mesencefálica. Los pacientes presentan cambios en la microbiota: reducción de *Bacteroidetes* y *Prevotella* acompañado de una reducción de los SCFAs. La alteración puede suponer cambios en la permeabilidad intestinal y en la respuesta inmune que agilicen el desarrollo de la enfermedad favoreciéndose la síntesis de α-sinucleína. Los niveles de LPS son mayores en pacientes de Parkinson y pueden causar cambios en la sustancia negra. La implicación de la microbiota ha sido comprobada gracias a trasplantes fecales realizados desde un paciente de Parkinson a un ratón GF; se puede desencadenar la enfermedad y sobreexpresión de α-sinucleína tras el procedimiento^{29,38,41}.

La enfermedad de **Alzheimer** cursa con una degeneración crónica y progresiva caracterizada por la presencia de β-amiloide extracelular y ovillos neurofibrilares de proteína tau fosforilada intracelular^{29,41}. El perfil bacteriano de los pacientes sufre una inclinación hacia taxones de perfil proinflamatorio. Se encuentra

una menor diversidad α , una disminución de *Firmicutes* y aumento de *Bacteroidetes*. Existen géneros que diferencian un perfil sano de uno enfermo y se relacionan con la proporción de proteína tau y β -amiloide⁴⁰.

La maduración deficiente de la microglía que se da en ratones GF es similar a la que presentan estos pacientes. En condiciones normales los LPS no pueden atravesar la BHE, pero si se altera y acceden provocan inflamación en el cerebro. En los pacientes se encuentran unos niveles tres veces mayores de LPS en sangre que en individuos sanos, y se ha visto en ratones que estos pueden crear un aumento del β -amiloide en el hipocampo, defectos cognitivos y de la memoria. Además, su acumulación favorece el aumento de permeabilidad en la BHE ayudando a un mayor paso de LPS^{29,41}.

5 Tratamiento

Debido a la importancia de la microbiota en el desarrollo de enfermedades cada vez son mayores los estudios para intentar modificarla y establecer determinados patrones de metabolitos.

Los **probióticos** son definidos por la FAO y la OMS como microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas suponen un beneficio para la salud del hospedador. Siempre debemos tener en cuenta que estos beneficios se dan a una dosis adecuada ya que el exceso puede llegar a causar sepsis u otras complicaciones en algunos casos.

Se usan para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales. La diarrea asociada a antibióticos, que puede deberse a una colonización por *C. difficile*, puede prevenirse con la administración de probióticos siendo las cepas más efectivas *Lactobacillus rhamnosus* y *Saccharomyces boulardii*. En las IBD se han sugerido como posible prevención y mantenimiento en las etapas de remisión, así como para la prevención y ayuda al tratamiento del cáncer colorrectal⁴⁷.

El aumento de los estudios sobre el papel de la microbiota en el hospedador nos acerca cada día más al conocimiento de la patogénesis de numerosas enfermedades. Muchas carecen de un origen bien definido y el estudio de estos microorganismos ayuda a elucidarlo. Las investigaciones demuestran una clara implicación, que se espera que en un futuro pueda aprovecharse y modularse gracias a la administración de probióticos⁴⁷.

El **trasplante de microbiota fecal (TMF)** consiste en inocular los excrementos tratados de una persona sana durante una endoscopia a una persona enferma con el fin de curar su enfermedad. Actualmente se emplea con éxito en la infección por *Clostridium difficile*. La infección tradicionalmente se trata con antibióticos, pero pueden ser inefectivos hasta en un 30% de los casos y aumentan el riesgo de recaída. El TMF es más efectivo en casos infecciones recurrentes o refractarias. No hay que olvidar que conlleva riesgo de infección, alergias, posible aumento a la predisposición de determinadas enfermedades; debe ser un proceso muy controlado. Este tratamiento quiere llevarse a otras enfermedades influenciadas por la microbiota como IBD, ansiedad o desórdenes metabólicos, para lo que se llevan a cabo distintos estudios con resultados esperanzadores⁴⁸.

CONCLUSIONES.

La microbiota actúa como un órgano más de nuestro organismo con capacidad de relacionarse con distintos sistemas gracias a la producción de metabolitos. Algunos de estos productos, como los SCFAs, han sido más estudiados y han demostrado su relación con algunas enfermedades. Por ello es importante seguir investigando para conocer con exactitud la acción de los distintos metabolitos y tener una visión más completa de la implicación de la microbiota en las enfermedades.

La microbiota puede ser la clave para entender el desarrollo de enfermedades multifactoriales que, a día de hoy, se desconoce. Además, nos permitirá en un futuro, no tan lejano, mejorar el diagnóstico, pronóstico y tratamiento, mediante el uso de probióticos o trasplante fecal, de las mismas.

BIBLIOGRAFIA.

1. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015 August 07;21(29):8787-8803.
2. Amedei A, Boem F. I've Gut A Feeling: Microbiota Impacting the Conceptual and Experimental Perspectives of Personalized Medicine. *Int J Mol Sci* 2018 November 27;19(12):10.3390/ijms19123756.

3. Sebastian Domingo JJ, Sanchez Sanchez C. From the intestinal flora to the microbiome. *Rev Esp Enferm Dig* 2018 January 01;110(1):51-56.
4. Boem F, Amedei A. Healthy axis: Towards an integrated view of the gut-brain health. *World J Gastroenterol* 2019 August 07;25(29):3838-3841.
5. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms* 2019 January 10;7(1):10.3390/microorganisms7010014.
6. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011 May 12;473(7346):174-180.
7. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev* 2017 November 08;81(4):10.1128/MMBR.00036-17. Print 2017 Dec.
8. Barko PC, McMichael MA, Swanson KS, Williams DA. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *J Vet Intern Med* 2018 January 01;32(1):9-25.
9. Costea PI, Hildebrand F, Arumugam M, Backhed F, Blaser MJ, Bushman FD, et al. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nat Microbiol* 2018 January 01;3(1):8-16.
10. Cheng M, Ning K. Stereotypes About Enterotype: the Old and New Ideas. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2019 February 01;17(1):4-12.
11. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med* 2016 April 27;8(1):51-y.
12. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature* 2019 May 01;569(7758):641-648.
13. Lloyd-Price J, Mahurkar A, Rahnavard G, Crabtree J, Orvis J, Hall AB, et al. Strains, functions and dynamics in the expanded Human Microbiome Project. *Nature* 2017 October 05;550(7674):61-66.
14. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012 June 13;486(7402):207-214.
15. Wang G, Huang S, Wang Y, Cai S, Yu H, Liu H, et al. Bridging intestinal immunity and gut microbiota by metabolites. *Cell Mol Life Sci* 2019 October 01;76(20):3917-3937.
16. Sittipo P, Shim JW, Lee YK. Microbial Metabolites Determine Host Health and the Status of Some Diseases. *Int J Mol Sci* 2019 October 24;20(21):10.3390/ijms20215296.
17. Sun M, Wu W, Liu Z, Cong Y. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol* 2017 January 01;52(1):1-8.
18. Abdul Rahim, M B H, Chilloux J, Martinez-Gili L, Neves AL, Myridakis A, Gooderham N, et al. Diet-induced metabolic changes of the human gut microbiome: importance of short-chain fatty acids, methylamines and indoles. *Acta Diabetol* 2019 May 01;56(5):493-500.
19. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes* 2016 May 03;7(3):189-200.
20. Hills RD, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients* 2019 July 16;11(7):10.3390/nu11071613.
21. Boem F, Amedei A. Healthy axis: Towards an integrated view of the gut-brain health. *World J Gastroenterol* 2019 August 07;25(29):3838-3841.
22. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018 April 12;6(2):133-148.
23. Sun LJ, Li JN, Nie YZ. Gut hormones in microbiota-gut-brain cross-talk. *Chin Med J (Engl)* 2020 April 05;133(7):826-833.
24. Ma Q, Xing C, Long W, Wang HY, Liu Q, Wang RF. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. *J Neuroinflammation* 2019 March 01;16(1):53-3.
25. Osadchiy V, Martin CR, Mayer EA. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019 January 01;17(2):322-332.
26. Sinagra E, Utzeri E, Morreale GC, Fabbri C, Pace F, Anderloni A. Microbiota-gut-brain axis and its affect inflammatory bowel disease: Pathophysiological concepts and insights for clinicians. *World J Clin Cases* 2020 March 26;8(6):1013-1025.
27. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci* 2018 February 07;12:49.
28. Khlevner J, Park Y, Margolis KG. Brain-Gut Axis: Clinical Implications. *Gastroenterol Clin North Am* 2018 December 01;47(4):727-739.
29. Zhu X, Han Y, Du J, Liu R, Jin K, Yi W. Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget* 2017 May 10;8(32):53829-53838.
30. Gomez-Eguilaz M, Ramon-Trapero JL, Perez-Martinez L, Blanco JR. The microbiota-gut-brain axis and its great projections. *Rev Neurol* 2019 February 01;68(3):111-117.
31. Wang HX, Wang YP. Gut Microbiota-brain Axis. *Chin Med J (Engl)* 2016 October 05;129(19):2373-2380.
32. Goncalves P, Araujo JR, Di Santo JP. A Cross-Talk Between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and the Host Mucosal Immune System Regulates Intestinal Homeostasis and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018 February 15;24(3):558-572.
33. Wang PX, Deng XR, Zhang CH, Yuan HJ. Gut microbiota and metabolic syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2020 April 05;133(7):808-816.
34. Ding RX, Goh WR, Wu RN, Yue XQ, Luo X, Khine WWT, et al. Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease. *J Food Drug Anal* 2019 July 01;27(3):623-631.
35. Grigorescu I, Dumitrascu DL. Implication of Gut Microbiota in Diabetes Mellitus and Obesity. *Acta Endocrinol (Bucharest)* 2016 June 01;12(2):206-214.
36. Liu Y, Lou X. Type 2 diabetes mellitus-related environmental factors and the gut microbiota: emerging evidence and challenges. *Clinics (Sao Paulo)* 2020 January 10;75:e1277.
37. Cavallari JF, Schertzer JD. Intestinal Microbiota Contributes to Energy Balance, Metabolic Inflammation, and Insulin Resistance in Obesity. *J Obes Metab Syndr* 2017 September 01;26(3):161-171.
38. Grasset E, Burcelin R. The gut microbiota to the brain axis in the metabolic control. *Rev Endocr Metab Disord* 2019 December 01;20(4):427-438.
39. Guohong-Liu, Qingxi-Zhao, Hongyun-Wei. Characteristics of intestinal bacteria with fatty liver diseases and cirrhosis. *Ann Hepatol* 2019 December 01;18(6):796-803.
40. Wei X, Zhao J, Jia X, Zhao X, Li H, Lin W, et al. Abnormal Gut Microbiota Metabolism Specific for Liver Cirrhosis. *Front Microbiol* 2018 December 10;9:3051.
41. Lin L, Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol* 2017 January 06;18(1):2-3.
42. Castillo-Alvarez F, Marzo-Sola ME. Role of the gut microbiota in the development of various neurological diseases. *Neurologia* 2019 July 21.
43. Mentella MC, Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. *Nutrients* 2020 March 29;12(4):10.3390/nu12040944.
44. Dong LN, Wang M, Guo J, Wang JP. Role of intestinal microbiota and metabolites in inflammatory bowel disease. *Chin Med J (Engl)* 2019 July 05;132(13):1610-1614.
45. Zuo T, Ng SC. The Gut Microbiota in the Pathogenesis and Therapeutics of Inflammatory Bowel Disease. *Front Microbiol* 2018 September 25;9:2247.
46. Rapozo DC, Bernardazzi C, de Souza HS. Diet and microbiota in inflammatory bowel disease: The gut in disharmony. *World J Gastroenterol* 2017 March 28;23(12):2124-2140.
47. Kim SK, Guevarra RB, Kim YT, Kwon J, Kim H, Cho JH, et al. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *J Microbiol Biotechnol* 2019 September 28;29(9):1335-1340.
48. Konturek PC, Haziri D, Brzozowski T, Hess T, Heyman S, Kwiecien S, et al. Emerging role of fecal microbiota therapy in the treatment of gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society* 2015 Aug;66(4):483