



## REVISIÓN

## Microbiota intestinal y salud

Julia Álvarez<sup>a,b</sup>, José Manuel Fernández Real<sup>c,d</sup>, Francisco Guarner<sup>e,\*</sup>, Miguel Gueimonde<sup>f</sup>, Juan Miguel Rodríguez<sup>g</sup>, Miguel Saenz de Pipaon<sup>h,i</sup> e Yolanda Sanz<sup>j</sup>



<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Meco, Madrid, España

<sup>b</sup> Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

<sup>c</sup> Unitat de Diabetis, Endocrinologia i Nutrició, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Universitat de Girona, Girona, España

<sup>d</sup> CIBERobn Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, España

<sup>e</sup> Unidad de Investigación de Aparato Digestivo, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona, España

<sup>f</sup> Departamento de Microbiología y Bioquímica de Productos Lácteos, IPLA-CSIC, Villaviciosa, Asturias, España

<sup>g</sup> Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>h</sup> Servicio de Neonatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>i</sup> Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

<sup>j</sup> Ecología Microbiana, Nutrición y Salud, Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IATA-CSIC), Valencia, España

Recibido el 19 de noviembre de 2020; aceptado el 24 de enero de 2021

Disponible en Internet el 27 de febrero de 2021

## PALABRAS CLAVE

Disbiosis;  
Eubiosis;  
Simbiosis;  
Enfermedades  
crónicas  
no-transmisibles;  
Industrialización;  
Antibióticos;  
Dieta;  
Probióticos

**Resumen** El cuerpo humano está poblado por miríadas de microorganismos en toda su superficie y en las cavidades conectadas con el exterior. Los colonizadores microbianos del intestino (microbiota) son parte funcional y no prescindible del organismo humano: aportan genes (microbioma) y funciones adicionales a los recursos de nuestra especie, y participan en múltiples procesos fisiológicos (desarrollo somático, nutrición, inmunidad, etc.). Algunas enfermedades crónicas no transmisibles de la sociedad desarrollada (atopias, síndrome metabólico, enfermedades inflamatorias, cáncer y algunos trastornos de la conducta) se asocian a disbiosis: pérdida de riqueza de especies en la microbiota intestinal y desviación del entorno microbiano ancestral. Los cambios en la transmisión vertical del microbioma, el uso de antisépticos y antibióticos y los hábitos dietéticos de la sociedad industrializada parecen estar en el origen de la disbiosis. Generar y mantener diversidad en la microbiota es un nuevo objetivo clínico para la promoción de salud y la prevención de enfermedades.

© 2021 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fguarner@telefonica.net](mailto:fguarner@telefonica.net) (F. Guarner).

**KEYWORDS**

Dysbiosis;  
Eubiosis;  
Symbiosis;  
Chronic  
non-communicable  
diseases;  
Industrialisation;  
Antibiotics;  
Diet;  
Probiotics

**Gut microbes and health**

**Abstract** The human body is populated by myriads of microorganisms throughout its surface and in the cavities connected to the outside. The microbial colonisers of the intestine (microbiota) are a functional and non-expendable part of the human organism: they provide genes (microbiome) and additional functions to the resources of our species and participate in multiple physiological processes (somatic development, nutrition, immunity, etc.). Some chronic non-communicable diseases of developed society (atopias, metabolic syndrome, inflammatory diseases, cancer and some behaviour disorders) are associated with dysbiosis: loss of species richness in the intestinal microbiota and deviation from the ancestral microbial environment. Changes in the vertical transmission of the microbiome, the use of antiseptics and antibiotics, and dietary habits in industrialised society appear to be at the origin of dysbiosis. Generating and maintaining diversity in the microbiota is a new clinical target for health promotion and disease prevention.

© 2021 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Introducción**

La salud de un individuo depende de su biología (genética, desarrollo, envejecimiento), estilo de vida (alimentación, ejercicio, consumo de fármacos, hábitos tóxicos, etc.), medio ambiente (factores externos físicos, químicos, biológicos, psicosociales, socioculturales, etc.) y del sistema sanitario que le atiende (utilización de servicios, eficacia, eficiencia, etc.). La colonización microbiana está implicada, de un modo u otro, en muchas de esas variables. En concreto, la investigación experimental y clínica de la última década ha subrayado el impacto funcional de las comunidades microbianas que habitan el intestino de los animales, incluyendo el ser humano. La microbiota intestinal juega un papel relevante en la salud y en la enfermedad. Aunque todavía no tenemos respuestas definitivas para describir cómo es la simbiosis óptima entre microorganismos y hospedador, o cuál es la proporción o combinación de microorganismos más adecuada para cada individuo, existen evidencias científicas básicas que el médico debe conocer y aplicar en su práctica clínica.

**Composición y funciones de la microbiota intestinal**

La colonización microbiana y el desarrollo de una microbiota intestinal propiamente dicha comienza en el parto, aun cuando pueda existir una exposición limitada a microorganismos durante la etapa fetal<sup>1</sup>. La microbiota intestinal es clave para el desarrollo del sistema inmunitario y la homeostasis del individuo<sup>2</sup>, y las primeras fases de colonización son cruciales. Experimentos en animales libres de gérmenes demuestran que la colonización microbiana en etapas tempranas de la vida induce funciones tróficas e inmunitarias, pero esto ya no ocurre si la colonización se retrasa a la edad adulta<sup>3,4</sup>.

La adquisición de la microbiota está influida por numerosos factores<sup>5</sup>: tipo de parto, edad gestacional, alimentación inicial, exposición a antibióticos, etc. Los bebés nacidos

por parto vaginal tienen una microbiota inicial que se asemeja a la de la vagina materna, mientras que los nacidos mediante cesárea muestran perfiles propios de la piel o del ambiente<sup>6</sup>. Los recién nacidos prematuros presentan niveles reducidos de anaerobios, como *Bifidobacterium* o *Bacteroides*, y niveles más elevados de enterobacterias, que incluyen patógenos potenciales (*Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae*)<sup>7</sup>. Los antibióticos, incluso los administrados a la madre en forma de profilaxis, alteran la adquisición de la microbiota intestinal<sup>8</sup>.

La microbiota de los niños con lactancia materna exclusiva muestra dominancia de microorganismos beneficiosos, como las bifidobacterias, en comparación con los niños alimentados con fórmulas<sup>9</sup>. Otros factores como la presencia de hermanos mayores, mascotas o el ambiente rural o urbano también influyen<sup>5</sup>. Con la introducción de la alimentación sólida y la retirada de la lactancia hay cambios importantes, y los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes* pasan a ser dominantes para el resto de la vida. Aumenta progresivamente la diversidad microbiana, la capacidad para degradar hidratos de carbono complejos y xenobióticos, y la de producir vitaminas. A los 3 años, la microbiota se asemeja a la del adulto<sup>5</sup>, aunque algunos grupos microbianos alcanzan sus niveles definitivos en la adolescencia<sup>10</sup>.

En el adulto, el 90% de las bacterias intestinales pertenecen a 2 filos: *Bacteroidetes* y *Firmicutes*. Las Proteobacterias, Actinobacterias, Fusobacterias y Verrucomicrobia completan el 10% restante junto con pocas especies del dominio Arquea<sup>11</sup>. La microbiota intestinal humana incluye también levaduras, fagos y protistas. El componente viral está dominado por bacteriófagos. Se sabe que juegan un papel crucial en la configuración del ecosistema, mediante el control de la proliferación de especies dominantes y la transferencia horizontal de genes, pero la gran mayoría de las secuencias virales comparten poca o ninguna homología con las bases de datos de referencia<sup>12</sup>. Las levaduras forman una comunidad relativamente poco diversa, se identifican menos de 20 especies en el intestino del adulto sano, su abundancia relativa es 4 a 5 órdenes de magnitud menor que la de las bacterias, pero tienen tamaño celular y genoma

mucho mayor, aportando recursos funcionales que se integran en el ecosistema<sup>13</sup>.

Los géneros bacterianos principales se muestran en la figura 1. A nivel de cepa, cada individuo alberga un patrón distintivo de comunidades microbianas con muchas cepas únicas que no se encuentran en otros individuos. Hay diferencias entre los distintos tramos del tubo digestivo, y también entre las heces y la mucosa intestinal de un mismo individuo, aunque generalmente se detectan las mismas cepas en proporciones distintas. Los estudios longitudinales demuestran que factores tales como la dieta, la ingesta de fármacos, los viajes o el tiempo de tránsito colónico, generan variabilidad en la composición microbiana de las muestras fecales de un mismo individuo, pero las diferencias entre distintos sujetos son mucho mayores que las variaciones intra-individuales. Estas fluctuaciones pueden ser notables, pero el ecosistema microbiano tiende a volver a su patrón típico. La resiliencia es una característica importante de un ecosistema microbiano intestinal sano y consiste en la capacidad de volver al estado previo a la perturbación, por ejemplo, después de un episodio de diarrea aguda o después de un tratamiento con antibióticos<sup>14</sup>.

Aunque cada individuo alberga una composición distintiva, la estructura global conforma unos patrones que se repiten en distintos individuos y se definieron como enterotipos. El concepto de enterotipo sugiere que el ecosistema microbiano en el intestino humano conforma estados internos de simbiosis entre los distintos miembros de la comunidad microbiana, probablemente determinados por las propias redes metabólicas o sociales en las que se integran. Estas interacciones explican la estabilidad y la resiliencia de un ecosistema sujeto a fluctuaciones. Los individuos del enterotipo 1 se caracterizan por la dominancia de *Bacteroides*, los del enterotipo 2 por la de *Prevotella* y los del enterotipo 3 por la de *Ruminococcus* o *Bifidobacterium*<sup>11</sup>. La dieta es uno de los principales condicionantes de los enterotipos (sección 5.1).

Con la llegada de la senescencia se inicia un nuevo periodo de inestabilidad. El envejecimiento se asocia a pérdida de diversidad microbiana y cambios en los niveles de algunos microorganismos<sup>15,16</sup>. Los cambios se correlacionan con una disfunción inmunitaria que se ha denominado «*inflammaging*», con incremento del estado inflamatorio y detrimento de la capacidad de generar respuestas inmunitarias adaptativas. Los niveles de microorganismos con capacidad antiinflamatoria, como *Faecalibacterium prausnitzii*, y otros microorganismos beneficiosos como las bifidobacterias, están disminuidos<sup>17</sup>. La modulación del microbioma o la administración de algunos de estos microorganismos, podría contribuir a frenar el declive fisiológico relacionado con el envejecimiento. De hecho, la administración de *Akkermansia muciniphila* es capaz de reducir síntomas degenerativos y prolongar la vida en un modelo de progeria<sup>18</sup>.

## Digestión y metabolismo

La microbiota intestinal ejerce un papel clave en el proceso digestivo y la regulación metabólica del hospedador. Parte de los alimentos no se degradan completamente por enzimas humanos, y los residuos que no se absorben llegan al colon

donde hay alta densidad de microorganismos con recursos metabólicos adicionales. El proceso más común es la fermentación de hidratos de carbono complejos, que generan ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente ácido acético, propiónico y butírico, que son utilizados por los enterocitos como fuente de energía o pasan al torrente circulatorio alcanzando órganos distales y ejerciendo importantes funciones<sup>19</sup>. Es también importante la producción de compuestos bioactivos como vitaminas del grupo B o la vitamina K<sup>20,21</sup>.

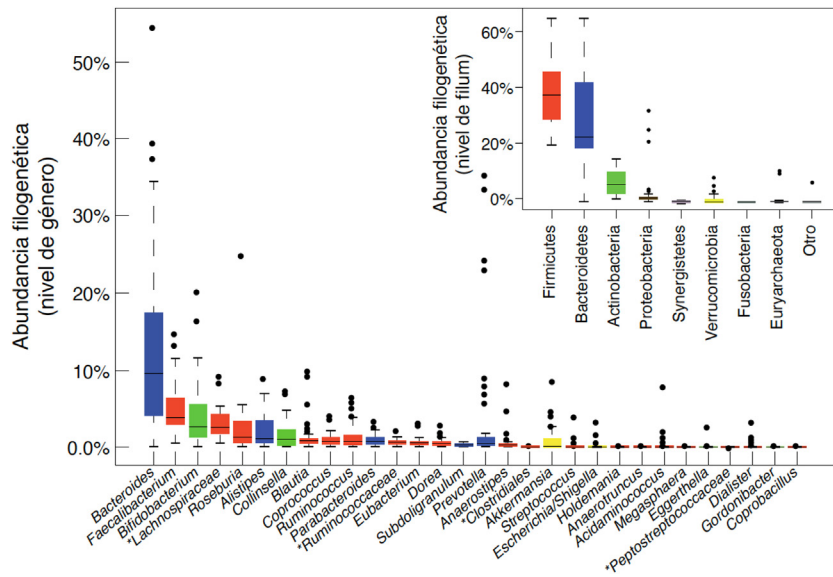
La microbiota intestinal transforma compuestos dietéticos inactivos en moléculas bioactivas. Un ejemplo es la transformación de algunas isoflavonas de la soja en compuestos con actividad estrogénica como el equol<sup>22</sup>. La microbiota también puede generar compuestos potencialmente tóxicos, como la formación de trimetilamina a partir de colina y carnitina presentes en la dieta<sup>23</sup>. La trimetilamina, que se absorbe y se transforma en óxido de trimetilamina (TMAO) en el hígado, es factor de riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>24</sup>.

La extracción microbiana de energía a partir de un alimento es variable y depende de la composición microbiana. La microbiota también regula el almacenamiento de lípidos, por lo que su papel en la obesidad y el síndrome metabólico está siendo objeto de investigación<sup>25</sup>. El trasplante fecal de ratones obesos a ratones normopeso es capaz de transferir el fenotipo, haciendo que los últimos ganen más peso y almacenen más grasa<sup>26</sup>. Por tanto, la microbiota intestinal ejerce un papel regulador relevante para la homeostasis metabólica del individuo.

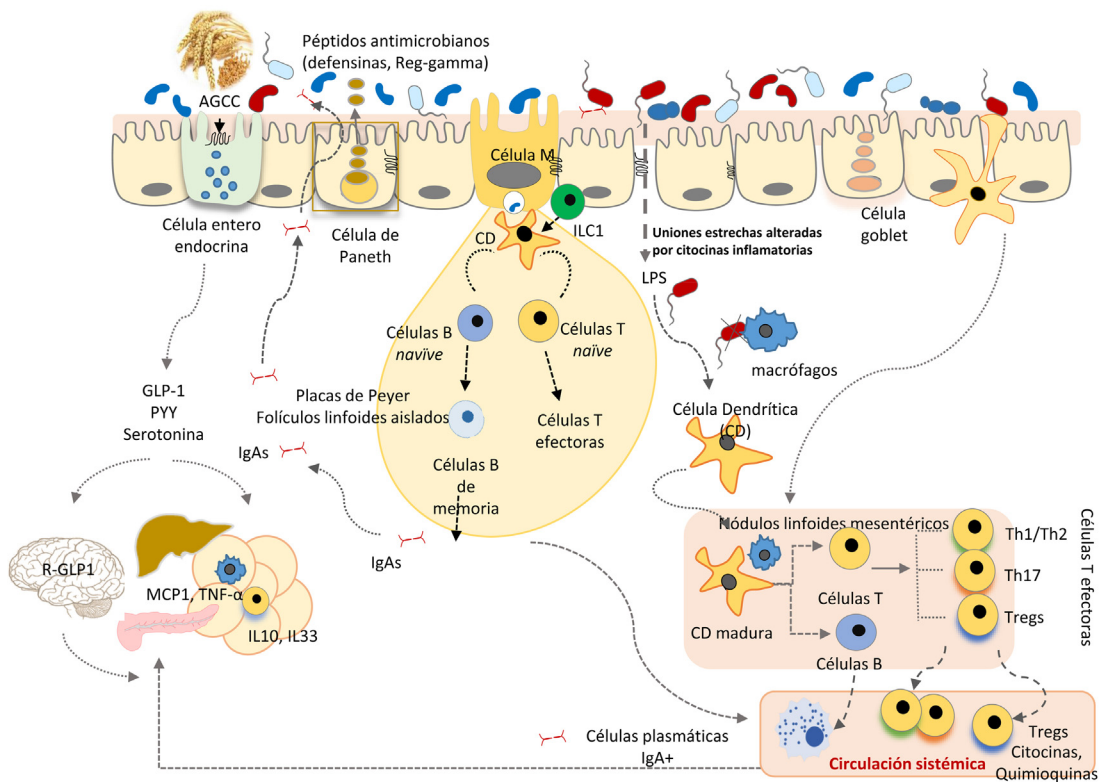
## Maduración y regulación de la función de barrera y del sistema inmunitario

El tracto gastrointestinal (TGI) ha desarrollado mecanismos de defensa frente a agentes ambientales adversos a los que está expuesto por vía oral (alérgenos, contaminantes, patógenos, etc.), manteniendo, al mismo tiempo, tolerancia hacia la microbiota comensal residente o las proteínas de la dieta. Los microorganismos intestinales influyen en el desarrollo y en la función del sistema inmunológico, y la rotura de este equilibrio con su anfitrión puede dar lugar a desregulación inmunológica, y contribuir a la aparición de trastornos inflamatorios y autoinmunes crónicos<sup>27</sup>.

El TGI es una barrera selectiva constituida por células epiteliales, que limitan el contacto directo de microorganismos, residentes o transeúntes, con células inmunes especializadas de la lámina propia, y su propagación sistémica, contribuyendo a la homeostasis inmunológica (fig. 2). Esta barrera incluye enterocitos (90-95%), células enteroendocrinas, células caliciformes (*goblet*), células M que participan en la captura de antígenos y células Paneth. Las células caliciformes secretan glicoproteínas de mucina, que en el intestino grueso se ensamblan generando 2 capas de moco y, a través de la más externa, se atrapa a un gran número de microbios, evitando su acceso al epitelio y facilitando su eliminación en las heces<sup>28</sup>. En el intestino delgado se encuentran las células Paneth responsables de la secreción de péptidos antimicrobianos (defensinas, Reg-*gamma*, etc.), que inhiben el crecimiento de determinadas bacterias



**Figura 1** Composición bacteriana de la microbiota intestinal a nivel de género y a nivel de filum o clase, obtenida mediante secuenciación masiva de ADN extraído de muestras fecales de individuos españoles y daneses de la cohorte MetaHIT (datos publicados en la referencia Arumugam et al. <sup>11</sup>).



**Figura 2** Representación esquemática de la influencia de la microbiota y sus metabolitos sobre la función barrera del intestino y el sistema inmunitario y neuroendocrino (diseño original de Yolanda Sanz).

e impiden su contacto directo con el epitelio<sup>29</sup>. A su vez, las bacterias comensales regulan la expresión de los genes que codifican la mucina (*MUC-2*, *MUC-3*) y modifican su patrón de glicosilación, así como la producción de péptidos antimicrobianos, contribuyendo a regular la adhesión, colonización e invasión microbiana<sup>27,29</sup>.

La microbiota comensal también tiene un efecto trófico, influyendo en la proliferación de las células epiteliales y el mantenimiento de las uniones intercelulares estrechas y, de este modo, contribuye a fortalecer la función del epitelio como barrera física frente a la entrada de agentes exógenos<sup>30</sup>. La producción de inmunoglobulina A secretora

(IgAs) constituye otro mecanismo defensivo que limita el acceso de bacterias a la mucosa. Las células dendríticas reconocen y capturan pequeñas cantidades de bacterias e interactúan con las células B y T de las placas de Peyer, activando la producción de IgA específicas. Estas IgAs son transportadas a través del epitelio y, una vez en la luz, se unen a bacterias intestinales contribuyendo al control de patógenos, neutralizando toxinas y favoreciendo su eliminación<sup>31</sup>.

En la lámina propia, los macrófagos fagocitan y eliminan los microorganismos que hubieran penetrado a través del epitelio intestinal. Las células dendríticas parecen estar más implicadas en la coordinación entre inmunidad innata y adaptativa. Las bacterias u otros antígenos capturados por células dendríticas son llevados a ganglios linfáticos mesentéricos, donde pueden influir en la diferenciación de los linfocitos T en células efectoras o reguladoras, según el tipo de estímulo antigénico y el tono inflamatorio. La homeostasis intestinal se mantiene mediante un sistema de controles y equilibrios entre las células T efectoras inflamatorias, que incluyen las células Th1 (CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> que migran al epitelio convirtiéndose en linfocitos intraepiteliales), las células Th17 y las células T reguladoras Foxp3<sup>+</sup> antiinflamatorias (Tregs) que participan en el desarrollo de tolerancia. Las bacterias comensales están implicadas en el desarrollo de células Tregs, la ausencia de respuesta por parte de las células T efectoras y la inducción de apoptosis o anergia de las células T, evitando la inflamación crónica y los fenómenos autoinmunes. Además, las células dendríticas activadas interactúan con células B y T de las placas de Peyer, induciendo la producción de inmunoglobulinas, tanto las secretoras como las que ejercen una protección sistémica<sup>27</sup>.

Las células linfoides innatas (CLI) se localizan en el epitelio intestinal y la lámina propia<sup>32</sup>, y están involucradas en el mantenimiento de respuestas inmunes apropiadas a los distintos microorganismos, potenciando la inmunidad adaptativa, y regulando la inflamación y la reparación de tejidos en la mucosa intestinal. Las funciones de las CLI también están reguladas por la microbiota comensal.

Las interacciones entre la microbiota y las células del sistema inmune innato se producen a través de receptores de reconocimiento de patrones moleculares microbianos (TLR, NODs, inflamomas, etc.) o de metabolitos (triptófano, indoles, butirato) producidos por la microbiota (receptor de hidrocarburos de arilo [AhR], receptores acoplados a proteínas G [GPRs]). Estos estímulos activan tanto las funciones de barrera anteriormente descritas, como la síntesis de otros mediadores (citocinas, moléculas co-estimuladoras, etc.) que regulan la respuesta de células inmunes especializadas del tejido linfoide asociado al intestino, coordinando sus acciones para evitar la invasión de patógenos y favorecer el desarrollo de tolerancia a antígenos inocuos. Por ejemplo, la activación del TLR2 por ácidos lipoteicoicos de bacterias Gram-positivas regula uniones estrechas entre enterocitos y contribuye a impedir aumentos de permeabilidad paracelular, que podrían provocar excesiva activación inmunológica e inflamación sistémica. Clostridios de los grupos IV y XIVa inducen expansión de células T reguladoras en la lámina propia y a nivel sistémico, presumiblemente a través de la producción de AGCC, que actúan sobre receptores acoplados a proteínas G modulando la función de las células inmunes<sup>33</sup>.

## Influencia sobre el sistema neuroendocrino

La microbiota y los metabolitos que se generan en el intestino a partir de la dieta, configuran señales neurales y endocrinas que influyen en órganos y tejidos distantes. De este modo, la microbiota contribuye a funciones tan diversas como la regulación del balance energético (ingesta, gasto energético, metabolismo de la glucosa, etc.), así como otras que dependen del sistema nervioso, incluyendo funciones cognitivas, estado de ánimo y comportamiento (eje microbiota-intestino-cerebro).

La microbiota comensal, a través de la generación de AGCC, ejerce efectos tróficos sobre la mucosa intestinal y activan diversos receptores (GPR41 y GPR43), que estimulan la producción de hormonas enteroendocrinas por parte de las células L, como el péptido similar al glucagón (GLP-1) o el péptido tirosina-tirosina (PYY). Los AGCC y los péptidos enteroendocrinos contribuyen a regular la homeostasis energética, modulando aspectos como el metabolismo de la glucosa, la sensibilidad a la insulina, la termogénesis y el apetito, a través de efectos endocrinos sobre órganos periféricos (hígado y el tejido adiposo blanco y marrón), y mediante vías señalización neural (sistema nervioso entérico y autónomo) que llegan al sistema nervioso central, donde se integran las señales que regulan el balance energético a corto (GLP-1) y largo plazo (insulina, leptina)<sup>34</sup>. Más recientemente se ha sugerido que otros metabolitos resultantes de la actividad metabólica de la microbiota sobre la dieta, como los indoles, pueden incrementar la sensibilidad de las neuronas aferentes del colon al GLP-1, contribuyendo a los efectos de esta hormona sobre la homeostasis energética<sup>34</sup>. Además, la microbiota intestinal participa en el metabolismo y en la circulación entero-hepática de las sales biliares, y contribuye a la generación de ácidos biliares secundarios, que interactúan con el receptor TGR5, induciendo diferenciación y aumento de células L y secreción de GLP-1, lo que también influye beneficiosamente en la tolerancia oral a la glucosa<sup>35</sup>.

Las células epiteliales también están implicadas en la síntesis de glucocorticoides, que desempeñan una función anti-inflamatoria y endocrina, y tanto su síntesis como la expresión de sus receptores puede verse modificada por la composición de la microbiota intestinal<sup>36</sup>. Las bacterias comensales participan en la regulación circadiana de los glucocorticoides de forma dependiente del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal. La depleción de la microbiota intestinal interrumpe la expresión de los genes implicados en los ritmos de producción de corticosterona en el íleon y esto conlleva importantes alteraciones como la hipersecreción sostenida de corticosterona a nivel sistémico y, a su vez, un estado de hiperglucemia, resistencia a insulina e hipertrigliceridemia<sup>37</sup>.

La microbiota también interviene de forma directa o indirecta en la síntesis de compuestos neuroactivos, incluidos distintos neurotransmisores (serotonina, dopamina, ácido  $\gamma$ -aminobutírico [GABA], etc.) que influyen en las funciones cerebrales, el comportamiento, el metabolismo y la inmunidad. La influencia de la microbiota en la síntesis de serotonina parece particularmente relevante ya que hasta un 90% de este neurotransmisor, que ejerce funciones claves a nivel central y periférico, se sintetiza en el intestino. A

nivel del sistema nervioso central, la serotonina es clave en la regulación del estado de ánimo, el apetito y las funciones cognitivas y a nivel intestinal regula la inflamación y la motilidad<sup>38</sup>. La microbiota intestinal puede estar implicada tanto en la reducción de los niveles de serotonina (por su capacidad de metabolizar el triptófano que actúa como precursor), como en su producción estimulando la expresión de los genes del hospedador (triptófano 1 hidroxilasa) implicados en su síntesis, posiblemente a través del efecto estimulador de los AGCC<sup>39</sup>. La desregulación del sistema serotoninérgico también está relacionada con enfermedades inflamatorias crónicas y con la obesidad inducida por la dieta. La modulación microbiana de la biosíntesis de serotonina y de la expresión de sus receptores mitiga la inflamación intestinal y los síntomas depresivos<sup>38</sup>.

Diversas bacterias intestinales codifican tirosinasas capaces de transformar la tirosina en L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), que a su vez conduciría a la síntesis de catecolaminas, como dopamina, norepinefrina y epinefrina. La dopamina tiene una importante función en el sistema de recompensa, implicado en la regulación del comportamiento alimentario y también en el estado de ánimo. Por otro lado, la microbiota de algunos individuos puede degradar el fármaco L-DOPA reduciendo su biodisponibilidad y la efectividad de su uso en el tratamiento del Parkinson<sup>40</sup>.

El GABA es producido por diversas bacterias intestinales a través de la descarboxilación del glutamato por acción de la enzima glutamato descarboxilasa, implicada en la tolerancia al pH ácido y el mantenimiento de la homeostasis intracelular bacteriana. El GABA es un importante neurotransmisor con efectos inhibidores en el cerebro, y su disfunción está implicada en enfermedades como el autismo y la esquizofrenia. Estudios pre-clínicos indican que la administración de ciertas bacterias probióticas o prebióticos pueden elevar las concentraciones de GABA o sus receptores en el cerebro, pudiendo contribuir a la mejoría de estos trastornos<sup>41</sup>.

## Eubiosis y disbiosis

Las comunidades microbianas que habitan establemente un nicho viven en un estado de equilibrio que se caracteriza por la abundancia de especies que tienen una relación de comensalismo y mutualismo con el hospedador, de modo que tanto el hospedador como sus huéspedes se ven beneficiados por la simbiosis. Esta situación se conoce como «eubiosis». En contraste, el término «disbiosis» define un desequilibrio que implica perturbación del estado de simbiosis y se reconoce por cambios cualitativos y/o cuantitativos en la composición y funciones de la microbiota. No obstante, determinar qué es una microbiota «normal», tanto en composición como en funciones, no es tarea fácil por los múltiples factores que influyen en su configuración, tal y como se ha comentado anteriormente, y por la gran variabilidad inter e intra-individual en condiciones fisiológicas<sup>42</sup>.

Los estados de disbiosis generalmente se caracterizan por la pérdida o la representación insuficiente de especies beneficiosas que habitualmente son dominantes y a un aumento de la abundancia de especies minoritarias que, a menudo, incluyen patobiontes o patógenos oportunistas. Los cambios pueden ser específicos de cada nicho y de cada enfermedad, y pueden conllevar alteración global de la estructura de la

microbiota, o pérdida o adquisición de especies concretas. Por ejemplo, en las enfermedades inflamatorias intestinales suele observarse pérdida de bacterias productoras de butirato (*Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Eubacterium*)<sup>43</sup> que, en el caso de diarreas asociadas a antibioterapia coincide con sobrecrecimiento de especies oportunistas, por ejemplo, *Clostridioides difficile* en la colitis pseudomembranosa<sup>44</sup>. En el cáncer colorrectal es frecuente el aumento de abundancia relativa de *Fusobacterium* en las heces, un género propio de la microbiota bucal<sup>45</sup>.

Múltiples factores como el uso de antibióticos y otros medicamentos, estrés, factores genéticos, dieta, estilo de vida, etc., se han implicado en el origen de la disbiosis. Si el factor desencadenante es intenso o persistente en el tiempo, el proceso puede conducir a enfermedad, generalmente de tipo crónico o recurrente y de patrón inflamatorio. En los primeros años de vida, la disbiosis de la madre puede conducir a transferencia vertical alterada, y afectar a la adquisición inicial de microbiota intestinal, con posibles consecuencias a corto y largo plazo<sup>5</sup>.

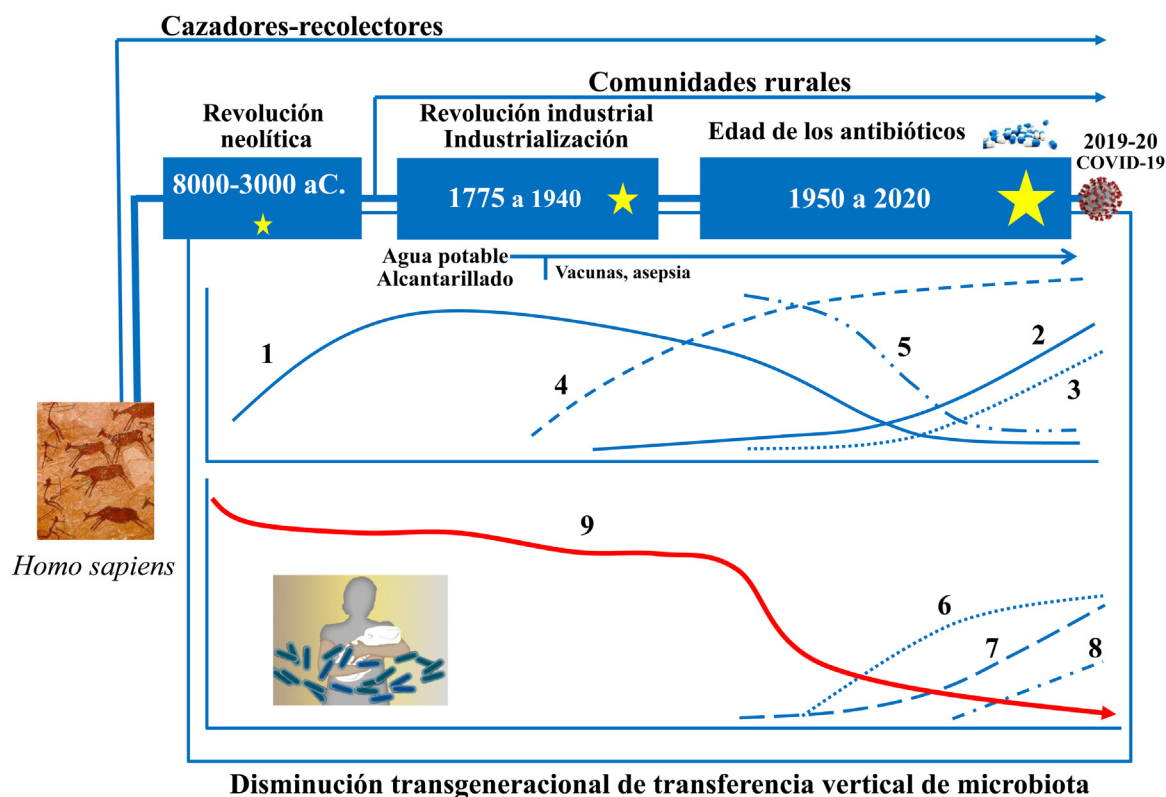
## Evolución de la microbiota intestinal humana

Los recientes avances en ecología y genómica microbiana muestran que las grandes perturbaciones de las poblaciones microbianas humanas se corresponden estrechamente con las grandes fases del antropoceno: a) el «paleoantropoceno» que comenzó con el surgimiento de la agricultura y la ganadería en el neolítico; b) la revolución industrial, a finales del siglo XVIII, y c) la «gran aceleración» desde la década de 1950 hasta la actualidad<sup>46,47</sup> (fig. 3).

El neolítico fue un proceso gradual en el que la humanidad fue transitando de una economía cazadora-recolectora a sistemas planificados de producción de alimentos mediante domesticación de especies vegetales, animales y microbianas. La garantía de un suministro más continuo y estable de alimentos redujo la diversidad de la dieta neolítica y también de la microbiota intestinal. El análisis del microbioma conservado en coprolitos ha confirmado que la dieta afectó drásticamente a la composición del microbioma ya que los microbiomas «neolíticos» son similares a los de las comunidades rurales modernas que conservan dietas ricas en fibra y polisacáridos<sup>48-50</sup>, pero distintos de los de las tribus cazadoras-recolectoras que han perdurado hasta nuestros días<sup>51</sup>.

La revolución industrial propició el segundo gran cambio en la colonización microbiana de los seres humanos por el paso de una economía rural a una de carácter urbano, industrializada y mecanizada. El éxodo a la ciudad generó barriadas sin infraestructura sanitaria básica densamente pobladas por personas con poco acceso a alimentos frescos. Tuberculosis, difteria, tos ferina, sarampión, viruela, cólera, fiebres tifoideas y otras muchas enfermedades infecciosas se propagaron fácilmente provocando altas tasas de mortalidad.

Pasteur y Koch demostraron que las infecciones estaban causadas por microorganismos, y Joseph Lister y otros generalizaron el uso de métodos de asepsia y antisepsia en cirugía y medicina. Los avances médicos y farmacológicos (antibióticos), y las medidas de salud pública para proveer suministro de agua potable, prevenir contaminación de alimentos, etc.,



**Figura 3** La microbiota asociada ancestralmente al *Homo sapiens* ha ido cambiando a lo largo del tiempo, así como su transmisión vertical de padres a hijos. El esquema cronológico muestra las sucesivas etapas, los principales factores y las consecuencias potencialmente derivadas de los cambios. 1: Tasa de enfermedades infecciosas; 2: Tasa de enfermedades alérgicas y autoinmunes; 3: Pasteurización y nuevos sistemas de conservación de alimentos; 4: Uso de antibióticos; 5: Actividad física; 6: Uso de fórmulas infantiles; 7: Consumo de alimentos procesados y/o ricos en grasas, azúcar y/o sal; 8: Tasa de cesáreas; 9: Diversidad de la microbiota asociada al cuerpo humano. Las estrellas indican grandes cambios en la composición de la microbiota intestinal, mayores cuando mayor es el tamaño de la estrella (diseño original de Juan Miguel Rodríguez).

han logrado el control de las grandes plagas infecciosas que asolaban a nuestros antepasados hace apenas unas décadas. Pero las nuevas medidas sanitarias han provocado el tercer gran cambio, quizá irreversible, en la colonización microbiana del hombre moderno<sup>52</sup>. Sus consecuencias se relacionan con la incidencia creciente de las nuevas plagas: las enfermedades crónicas no transmisibles<sup>52</sup>.

### Hipótesis de la higiene

La hipótesis fue propuesta por Strachan en 1989 al observar una correlación inversa entre la fiebre del heno y el número de hermanos mayores en una población de 17.000 niños británicos nacidos en 1958<sup>53</sup>. Asumiendo que más niños en una casa significan más «gérmenes» compartidos, Strachan sugirió que las infecciones de la primera infancia protegían contra las enfermedades alérgicas. La palabra «higiene» únicamente aparecía en el título de su artículo, pero fue suficiente para acuñar el nombre de una hipótesis. Posteriormente, Bach<sup>54</sup> propuso que era posible extender la hipótesis desde el campo de la alergia al de las enfermedades autoinmunes. Incluso se encontró una explicación científica para respaldar la hipótesis de la higiene: la pérdida o reducción del contacto con agentes infecciosos reduce la actividad Th1 (relacionada con la respuesta a las infecciones bacterianas),

lo que resulta en un aumento en la actividad de las células Th2, un sello distintivo de los trastornos alérgicos.

### Hipótesis de los viejos amigos

Los estudios epidemiológicos comenzaron a romper el presunto vínculo entre las infecciones y un riesgo reducido de alergia: el sarampión y otras infecciones que afectan a la mucosa respiratoria no solo no protegen frente a las enfermedades alérgicas, sino que, en muchos casos, aumentan el riesgo<sup>55</sup>. Descuidar la higiene personal no tendría un impacto relevante en la incidencia de trastornos inflamatorios y alérgicos crónicos, sino que aumentaría las infecciones. Las evidencias epidemiológicas y experimentales respaldan una hipótesis diferente, la de «los viejos amigos»<sup>56</sup>. Según esta hipótesis, lo conveniente para el correcto desarrollo del sistema inmunitario no son las infecciones por patógenos en la primera infancia, sino la exposición temprana y regular a una amplia gama de microbios inofensivos o «viejos amigos», presentes a lo largo de la evolución humana y reconocidos por el sistema inmunitario, que lo entrenan para que reaccione adecuadamente ante los distintos estímulos o amenazas. Las mejoras sanitarias introducidas gradualmente a partir del siglo XIX habrían implicado una reducción

de nuestra exposición a los microbios que ancestralmente convivían en simbiosis con el ser humano (fig. 3).

Globalmente, los cambios en la microbiota de los individuos de los países industrializados son el resultado de múltiples factores entre los cuales la dieta habitual y el uso excesivo de antibióticos merecen atención especial, ya que ofrecen oportunidades para mejorar el curso de acontecimientos. A pesar del gran éxito de los antibióticos en la lucha contra las infecciones, su uso intensivo ha provocado dos grandes problemas: a) la propagación de bacterias multirresistentes, especialmente a partir de la década de los 80, que actualmente se considera una de las amenazas más graves para la salud pública<sup>57</sup>, y b) su impacto negativo e indiscriminado sobre el microbioma<sup>57,58</sup>. Muchos aspectos de la fisiología humana, desde la defensa inmunitaria o el metabolismo hasta el comportamiento, parecen estar alterados en ausencia de una pléyade de genes microbianos. Estudios epidemiológicos y experimentales han mostrado correlación positiva entre la exposición a antibióticos y el desarrollo de prácticamente todas las «plagas modernas», cuyo despegue epidémico se remonta a la década de 1940, es decir, al momento en el que se inició la generalización del uso de los antibióticos<sup>58</sup>. Conviene recordar que los primeros 2 años de vida son el periodo en que el uso de antibióticos per cápita es mayor<sup>59</sup>.

## Enfermedades asociadas a disbiosis intestinal

La disbiosis de la microbiota intestinal se ha asociado a una lista amplia de enfermedades inflamatorias, autoinmunes, metabólicas y neoplásicas, y con algunos trastornos de la conducta. La base de datos Disbiome® (<https://disbiome.ugent.be>)<sup>60</sup>, recoge estudios sobre la relación microbiota-enfermedad para más de 300 enfermedades diferentes (fig. 4). En la mayoría de ellas, la evidencia científica resulta insuficiente para distinguir si la disbiosis precede a la enfermedad o si la propia enfermedad y su tratamiento conducen a disbiosis<sup>42</sup>. No obstante, los modelos experimentales de transmisión de microbiota fecal (TMF) sugieren que hay cierta relación de causalidad entre la comunidad microbiana alterada y algunas enfermedades<sup>26</sup>. Esta sección revisa enfermedades con evidencia de disbiosis intestinal.

### Enterocolitis necrosante

A pesar de las mejoras en la terapia intensiva neonatal, el número de niños que padecen enterocolitis necrosante (EN) está aumentando debido a la mayor supervivencia de recién nacidos con muy bajo peso al nacer. La mayoría de las veces la enfermedad se presenta sin previo aviso y sigue siendo devastadora, con altas tasas de mortalidad y complicaciones. En los supervivientes, el síndrome de intestino corto posquirúrgico conlleva importante morbilidad: dependencia de nutrición parenteral, infecciones recurrentes, crecimiento deficiente, insuficiencia hepática, hospitalizaciones prolongadas y trastornos a largo plazo del desarrollo neurológico.

La prematuridad es el principal factor de riesgo. La deficiente implantación de la microbiota intestinal desempeña un papel clave en su patogénesis<sup>61</sup>. La estructura de la

comunidad microbiana en heces de recién nacidos de muy bajo peso al nacer difiere significativamente entre aquellos que eventualmente desarrollarán EN y los que no, especialmente entre los nacidos con menos de 27 semanas de gestación<sup>62</sup>. Las diferencias son evidentes un mes después del nacimiento y preceden a la aparición de la enfermedad. El aumento de gamma-proteobacterias (enterobacterias) causantes de inflamación y la disminución de anaerobios productores de AGCC parecen ser la firma microbiana que precede a la EN.

Las causas aún no se conocen, y se investigan las cepas de gamma-proteobacterias de los bebés que desarrollan enfermedad. La abundancia de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* parece ser clave para la protección del intestino del recién nacido. La EN puede ser consecuencia de la respuesta inflamatoria secundaria al exceso de enterobacterias. La modulación de la microbiota intestinal del bebé prematuro a través de la alimentación con leche materna y suplementos dietéticos disminuye el riesgo de EN. Son necesarios más estudios para identificar la composición microbiana ideal y la combinación más efectiva de suplementos<sup>63</sup>.

### Sepsis neonatal

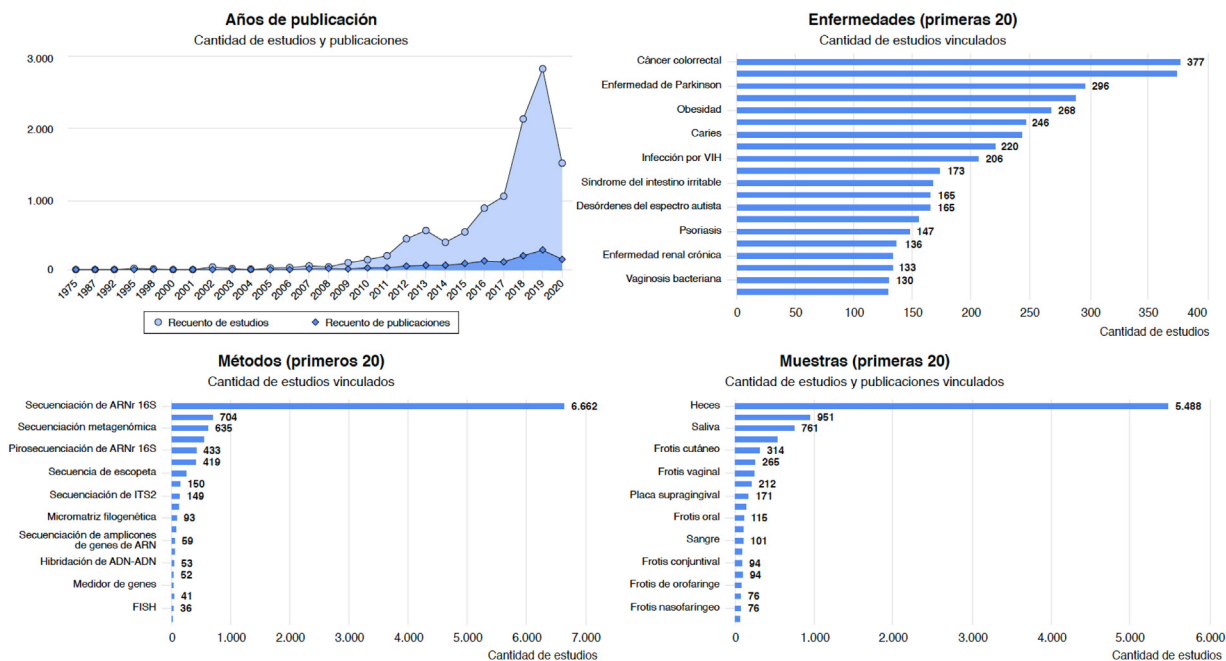
La microbiota intestinal neonatal sufre cambios dinámicos en respuesta a muchas variables nutricionales y ambientales. La infección neonatal es causa común de mortalidad infantil en todo el mundo, particularmente en bebés muy prematuros. La sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del hospedador a la infección microbiana. Los prematuros a menudo experimentan disbiosis neonatal, generalmente caracterizada por el crecimiento excesivo de una sola especie de las familias anaerobias facultativas (*Enterococcaceae*, *Staphylococcaceae* o *Enterobacteriaceae*). La enfermedad aparece como consecuencia de diseminación sistémica de microorganismos intestinales.

El uso prolongado de antibióticos de amplio espectro en recién nacidos prematuros se ha asociado con un mayor riesgo de sepsis. Un estudio experimental<sup>64</sup> revisó mecanismos para prevenir la expansión de patobiontes, como la *Klebsiella pneumoniae*. En el modelo murino, la exposición materna a distintos antibióticos erradicando o enriqueciendo la población de *Lactobacillus murinus* exacerba o previene la sepsis, respectivamente, y la administración profiláctica de algunos lactobacilos, pero no todos, evita la sepsis. También fue eficaz la administración de *E. coli*, por competencia nutricional con *Klebsiella*. El nivel de oxígeno intestinal parece ser determinante en la dinámica de colonización, favoreciendo disbiosis y sepsis. Las vías que restringen el oxígeno luminal en adultos no están operativas en los recién nacidos.

### Desnutrición proteica

La desnutrición afecta a más de mil millones de personas en el mundo y es una causa importante de mortalidad. En muchos casos, la desnutrición se asocia con diarrea e inflamación intestinal (colitis), lo que contribuye a aumentar la morbilidad y la mortalidad. En los últimos años se ha evidenciado que la microbiota intestinal puede jugar un





**Figura 4** Gráficos estadísticos de la web Disbiome® sobre publicaciones y estudios que asocian cambios en la composición de la microbiota con enfermedades humanas (<https://disbiome.ugent.be>; referencia Janssens et al.<sup>60</sup>).

papel modulador en este proceso. De hecho, la desnutrición y la deficiencia de triptófano parecen tener una influencia causal sobre el desarrollo de diarrea y colitis. El triptófano en la dieta se absorbe principalmente a través de la vía de transporte B0AT1/ACE2 en la superficie luminal de las células epiteliales del intestino delgado. Esto da como resultado la activación de mTOR (un factor que regula la expresión de péptidos antimicrobianos) ya sea directamente a través de la detección de nutrientes o a través de la vía triptofano-nicotinamida, lo que afecta notablemente la composición de la microbiota<sup>65</sup>. En condiciones de lesión intestinal, un microbioma alterado contribuye a la gravedad de la colitis.

### Enfermedades atópicas

El asma y la atopía, asociadas clásicamente con hiperactivación de inmunidad adaptativa T helper 2 (Th2), son enfermedades crónicas frecuentes. El asma afecta a más de 235 millones de personas en todo el mundo<sup>66</sup>. La evidencia reciente relaciona la atopía y el asma con la composición y función del microbioma. Hay menos diversidad de microbiota intestinal en los bebés de 6 meses que luego desarrollan sensibilización alimentaria al año<sup>67</sup> y sibilancias a los 5 años<sup>68</sup>. La abundancia de clostridios y otros géneros del filo *Firmicutes* durante la primera infancia se asocia con mayor probabilidad de que remita la alergia a la proteína de la leche antes de los 8 años<sup>67</sup>. El desarrollo de alergias, particularmente alergias respiratorias, se asocia con mayor abundancia fecal de *Ruminococcus gnavus*, que tiende a ser baja en sujetos no alérgicos. Se observa aumento de *R. gnavus* antes del comienzo de alergias respiratorias que coexisten con eccema atópico<sup>69</sup>. Los AGCC, y particularmente el butirato, pueden promover tolerancia. El microbioma de bebés que desarrollan sensibilización alérgica en la infancia

carece de genes que codifican enzimas clave para el metabolismo de hidratos de carbono y la producción de butirato<sup>70</sup>.

### Enfermedad metabólica prevalente y deterioro cognitivo

Los sujetos con obesidad y/o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) desarrollan deterioro cognitivo<sup>71,72</sup>. Un metaanálisis destacó que la obesidad produce un aumento significativo en el riesgo de déficit cognitivo en adultos<sup>73</sup>. Las tasas de deterioro cognitivo en pacientes con DM2 se incrementan entre 1,5 y 2 veces en comparación con los pacientes sin DM2. Tanto el aumento de la adiposidad como la disfunción metabólica (tolerancia alterada a la glucosa y resistencia a la insulina) asociadas a obesidad podrían afectar la cognición de modo independiente<sup>74</sup>.

Las personas con obesidad, con DM2 o aquellos con déficit cognitivos establecidos comparten mecanismos patogénicos similares: inflamación sistémica de bajo grado, resistencia a la insulina, aumento de las reservas corporales de hierro, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, cambios vasculares (aumento de la presión arterial) y apnea del sueño, que pueden afectar la cognición<sup>75</sup>. Hay evidencia de que la inflamación crónica de bajo grado daña directamente las neuronas (disminución de la neurogénesis) independientemente de sus efectos sobre el metabolismo<sup>76</sup>, lo que resulta en un peor rendimiento en las pruebas de memoria y función ejecutiva, reducción de la materia gris y el volumen de la materia blanca, todo directamente relacionado con la adiposidad corporal<sup>77</sup>. De hecho, algunos metaanálisis encontraron que los adultos con DM2 tienen cambios negativos claros en la función motora, la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento, la memoria verbal y la memoria visual<sup>78</sup>. La memoria, la función ejecutiva y

las estructuras del lóbulo temporal medial también parecen particularmente afectadas en pacientes con obesidad<sup>74</sup>. La acumulación de hierro en el envejecimiento normal del cerebro es un hallazgo común asociado con el deterioro cognitivo<sup>79,80</sup>, un proceso que se amplifica en la obesidad, especialmente en el lóbulo temporal medial y el hipocampo<sup>80,81</sup>.

La composición alterada de la microbiota intestinal podría desempeñar un papel importante como desencadenante de inflamación metabólica, resistencia a la insulina, DM2 y cognición alterada<sup>82,83</sup>. En modelos de ratón axénico (*germ-free*), la ausencia de microbios intestinales confiere protección contra el desarrollo de obesidad y los déficits cognitivos en aprendizaje y memoria, lo que respalda el papel de la microbiota sobre funciones cerebrales superiores<sup>83-85</sup>. Un estudio ha evidenciado que las alteraciones de memoria reciente de sujetos con obesidad se relacionan con el metabolismo de aminoácidos aromáticos por parte de la microbiota intestinal<sup>86</sup>.

### Diabetes mellitus

La dieta es un factor principal que perfila la microbiota intestinal, reconociéndose de forma creciente cómo distintos metabolitos microbianos derivados de la dieta se asocian a insulino-secreción, insulino-sensibilidad e incidencia de diabetes tipo 2<sup>87</sup>. A modo de ejemplo, el butirato es producido por bacterias específicas fermentadoras de fibra dietética. La pérdida relativa de estas bacterias se ha objetivado de forma consistente tanto en prediabetes como en diabetes tipo 2 en diferentes cohortes y diferentes etnias<sup>88</sup>. De hecho, la respuesta glucémica a una comida está determinada tanto por la fisiología del hospedador como por la composición de la microbiota intestinal<sup>89</sup>.

### Enfermedad inflamatoria intestinal

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn se caracterizan por respuestas inmuno-inflamatorias exageradas contra microorganismos no patógenos de la microbiota intestinal, generándose lesiones ulcerosas que evolucionan a cronicidad. Numerosos estudios han encontrado defectos marcados en la composición de la microbiota fecal y la asociada a la mucosa<sup>90,91</sup>. Los pacientes presentan pérdida de riqueza y diversidad microbiana en comparación con los controles sanos, con reducción de productores de butirato (*Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Coprococcus*, *Lachnospira*, etc.) y de *Akkermansia muciniphila*, que es colonizadora habitual del moco intestinal, y con sobrecrecimiento de proteobacterias, fusobacterias y estreptococos. La pérdida de diversidad se manifiesta especialmente durante y después de los brotes de actividad<sup>91</sup>. La rotura del equilibrio simbiótico debida al desajuste en el control inmuno-inflamatorio de la población microbiana intestinal conduce a la selección de especies resistentes al oxígeno con potencial inflamatorio.

Los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn no recuperan un ecosistema microbiano equilibrado durante los periodos de remisión, y se ha demostrado variabilidad en la composición microbiana por inestabilidad del ecosistema. Cuanto mayor es la inestabilidad microbiana, mayor es el riesgo de nuevo brote<sup>92</sup>.

### Trastornos funcionales digestivos

El síndrome de intestino irritable es el trastorno funcional más frecuente, y se caracteriza por la presencia de dolor abdominal recurrente asociado a alteraciones del ritmo deposicional, ya sea en forma de estreñimiento o de diarrea. Los pacientes presentan cambios cuantitativos en especies bacterianas intestinales en comparación con la población sana. Los productores de butirato, como *F. prausnitzii*, y la diversidad microbiana están reducidos en pacientes con predominio de diarrea, mientras que los metanógenos están aumentados en pacientes con estreñimiento<sup>93</sup>.

En sujetos con trastornos funcionales por exceso de gas, los síntomas inducidos por la comida, como hinchazón, distensión y dolor, se relacionaron con inestabilidad microbiana. La dieta rica en vegetales fermentables induce síntomas en los pacientes y la composición de la microbiota intestinal muestra cambios bruscos en los principales filos y géneros en paralelo a la aparición de síntomas. Los sujetos sanos no manifiestan síntomas y su microbiota intestinal se mantiene estable<sup>94</sup>. Estos datos sugieren que la competencia funcional de la microbiota intestinal confiere estabilidad y previene la aparición de síntomas abdominales posprandiales.

### Inmunosenescencia y fragilidad

El término «inmunosenescencia» se aplica a los cambios en el sistema inmunitario relacionados con edad avanzada. Básicamente consisten en exacerbación progresiva del tono inflamatorio y reducción de la capacidad para generar respuestas adaptativas frente a nuevos antígenos. Se ha observado que el aumento de marcadores inflamatorios séricos (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, PCR) y el deterioro de índices de fragilidad-comorbilidad se correlacionan con disminución progresiva de la riqueza y diversidad de la microbiota intestinal durante el proceso de envejecimiento<sup>15</sup>. La disminución de la diversidad microbiana intestinal se caracteriza por reducción de especies productoras de butirato y aumento relativo de proteobacterias con potencial inflamatorio. La ingesta insuficiente de frutas y verduras podría explicar los cambios<sup>15</sup>, ya que un estudio de intervención con dieta mediterránea consiguió mejorar la microbiota intestinal, revertir los cambios inflamatorios y reducir los índices de fragilidad<sup>95</sup>.

### Enfermedad injerto contra receptor

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es un tratamiento de elección en diversas enfermedades, sobre todo en hemopatías malignas y no malignas. Su eficacia viene limitada por complicaciones graves, potencialmente mortales, como la incidencia de infecciones intratables durante la depresión inmunitaria y la enfermedad injerto contra receptor, también llamada del injerto contra el huésped. El papel de la microbiota intestinal en el contexto de «reinicio» del sistema inmunitario que supone el trasplante de progenitores hematopoyéticos, y su posible impacto sobre la presentación de complicaciones está siendo objeto de estudio.

La baja diversidad de microbiota fecal se ha asociado con aumento significativo de mortalidad (52%) en comparación con alta diversidad (8%), y la abundancia de enterobacteriaceas (*Escherichia*, *Proteus*, *Klebsiella*, etc.) se correlaciona con mayor incidencia de bacteriemia y menor supervivencia global<sup>96</sup>. La baja diversidad bacteriana en heces también es predictiva de evolución fatal de la enfermedad injerto contra receptor<sup>96</sup>. Los antibióticos reducen considerablemente la diversidad de la microbiota intestinal, y los receptores de trasplante suelen estar sometidos a tratamientos antibióticos múltiples. Se ha observado que el uso de antibióticos frente a anaerobios o la colonización por bacterias multi-resistentes, que sugiere exposición frecuente o prolongada a antibióticos, se asocia a mayor incidencia de enfermedad injerto contra receptor<sup>96</sup>.

Estas observaciones abren la posibilidad de intervenir sobre la microbiota intestinal del receptor de trasplante con el objetivo de evitar o mitigar las complicaciones y mejorar su supervivencia. Una serie no controlada en pacientes portadores de bacterias multi-resistentes ha demostrado que la TMF, antes o después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, es una estrategia eficaz y segura para descolonización de bacterias multiresistentes<sup>97</sup>. Obviamente, se necesitan más estudios para confirmar la eficacia de la TMF en la prevención de complicaciones en los receptores de trasplante, pero se trata sin duda de una estrategia terapéutica prometedora.

## Modulación e intervención funcional

Modular la microbiota intestinal para mejorar la salud humana es hoy objetivo de investigación intensiva y extensiva que ensaya estrategias tales como intervención dietética con distintos nutrientes, incluyendo prebióticos, probióticos, simbióticos y otras estrategias afines (posbióticos, paraprobóticos), o la TMF. Muy probablemente, el conocimiento de la composición individual de la microbiota intestinal facilitará protocolos futuros de nutrición personalizada para optimizar la salud. En la actualidad, los objetivos principales consisten en incrementar la diversidad microbiana y reforzar la capacidad funcional de generar AGCC, especialmente butirato.

## Dieta

Los nutrientes no solo son esenciales para la salud humana sino también para la salud de la microbiota intestinal. Las funciones metabólicas de la microbiota intestinal están ligadas a la digestión de polisacáridos complejos, producción de AGCC, metabolismo de los ácidos biliares, producción de vitaminas, etc., con los consiguientes efectos tróficos sobre la barrera intestinal y el sistema inmunitario. Así, la alimentación resulta ser un elemento fundamental en la simbiosis entre microbiota y hospedador condicionando y modulando el establecimiento de la microbiota intestinal en el niño, y su estructura y funcionalidad en el adulto. Además de la alimentación (componentes alimentarios, nutrientes, patrones alimentarios etc.), otros factores relevantes son los fármacos, condiciones de higiene, ritmo circadiano, ayuno intermitente, cambios estacionales, industrialización, etc.<sup>98</sup>.

Los enterotipos parecen estar influenciados por el patrón alimentario habitual<sup>99</sup>. El enterotipo *Bacteroides* es el más frecuente en países industrializados y se asocia con hábitos dietéticos propios de la vida urbana. El enterotipo *Prevotella* es más frecuente en áreas de cultura agraria, con dietas ricas en fibra y bajas en proteína y grasa animal<sup>48,100</sup>. Otros estudios<sup>101,102</sup> han detectado modificaciones de la microbiota según el periodo estacional, observándose cambios en relación al consumo de verduras y frutas frescas en verano, frente a alimentos congelados o enlatados durante el invierno. Las diferencias dietéticas entre distintas poblaciones podrían explicar la variabilidad taxonómica del ecosistema microbiano intestinal.

Las intervenciones dietéticas a corto plazo pueden inducir cambios rápidos en la composición de la microbiota asociados a variaciones drásticas en la cantidad de fibra dietética. La magnitud de los efectos es relativamente modesta en comparación con la variabilidad interindividual en la taxonomía microbiana y los cambios no son consistentes entre los distintos individuos, es decir que cada uno cambia, pero de modo distinto<sup>103</sup>. Se ha observado que el incremento de proteína y grasa animal junto con la ausencia de fibra dietética aumenta la abundancia de microorganismos tolerantes a las sales biliares (*Alistipes*, *Bilophila*) y disminuye los niveles de *Firmicutes* que metabolizan los polisacáridos complejos de los vegetales (*Roseburia*, *Eubacterium* y *Ruminococcus*). Por el contrario, el consumo abundante de fibra dietética, frutas, verduras y otros vegetales se asocia con incrementos importantes y significativos en las especies fermentativas. En estudios controlados, se ha visto que el consumo de almidón resistente o de otros polisacáridos no digeribles incrementa la abundancia de especies fermentativas como *Ruminococcus bromii* y *Eubacterium rectale*<sup>104</sup>.

En modelos experimentales, un consumo elevado de grasas puede traducirse en desequilibrio del ecosistema intestinal que contribuye al desarrollo de procesos inflamatorios. El mecanismo parece mediado por incremento de absorción de lipopolisacáridos, endotoxemia subclínica y activación de TLR4. Este mismo mecanismo parece contribuir al desarrollo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas<sup>105</sup>. Además, la microbiota puede contribuir a la regulación del metabolismo de los lípidos y la glucosa a través de la interacción de los ácidos biliares en el íleon terminal y la modulación del receptor de ácido biliar acoplado a la proteína G1 (TGR5). Estas evidencias abren una línea de investigación sobre la participación de la microbiota en la eficacia y seguridad individual de algunos de los tratamientos ensayados con ácidos biliares en la obesidad<sup>106</sup>.

Las proteínas también modulan la composición de la microbiota y la producción de metabolitos. El catabolismo microbiano de los aminoácidos genera indoles, fenoles, amoniaco y aminas, que pueden combinarse con óxido nítrico para formar compuestos nitrosos genotóxicos relacionados con carcinogénesis colorectal<sup>107</sup>. Por otro lado, el ácido indolpropiónico y el indol-3-acetato resultantes de metabolismo microbiano del triptófano mantienen la homeostasis intestinal, protegen de la colitis experimental y/o reducen la inflamación hepatocitaria<sup>106</sup>. La contribución microbiana a la generación de TMAO (un factor de riesgo cardiovascular<sup>23,24</sup>) a partir de carnitina y fosfatidilcolina ya se ha comentado anteriormente.

El impacto de los aditivos alimentarios en la microbiota y la homeostasis intestinal es un área poco estudiada, aunque se sabe que algunos emulsionantes dietéticos, como el polisorbato-80 o la carboximetilcelulosa, condicionan alteraciones metabólicas en ratones obesos. Igualmente, los edulcorantes no calóricos pueden inducir intolerancia hidrocarbonada a través de sus interacciones con la microbiota, tanto en animales de experimentación como en humanos<sup>106</sup>.

Las dietas vegetarianas o veganas son ricas en hidratos de carbono complejos, de modo que sería esperable su impacto beneficioso en la microbiota intestinal. Algunos estudios transversales y de intervención han evidenciado que se producen cambios a nivel de diferentes taxones, pero no tanto a nivel de riqueza y diversidad. Estos cambios mínimos pueden ser suficientes para justificar los beneficios en producción de AGCC que está aumentada en la población vegetariana. Es también probable que los beneficios de las dietas vegetarianas deriven de la presencia de productos fito-químicos, como las isoflavonas que se mencionaron anteriormente y otros<sup>106</sup>.

La dieta mediterránea ha demostrado vastos beneficios en la salud poblacional, reduciendo el riesgo de mortalidad y de muchas enfermedades crónicas<sup>108,109</sup>. Los estudios sugieren que en la intervención alimentaria se debe priorizar la inclusión de cantidad y variedad de alimentos vegetales más que la exclusión de alimentos de origen animal, apoyando el concepto de que la diversidad de la dieta favorece la estabilidad de la microbiota.

## Prebióticos

Si bien a mediados del siglo XX se reconoció la existencia de un factor bifidogénico presente en la leche materna como responsable del incremento de bifidobacterias en niños, el término prebiótico aparece publicado por primera vez en 1995<sup>110</sup>. Gibson y Roberfroid definieron el concepto como «*ingrediente alimentario no digerible que beneficia al hospedador mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de un limitado número de bacterias en el colon, mejorando la salud del hospedador*». Atendiendo a esta definición, solamente cumplen criterios algunos hidratos de carbono como los galacto-oligosacáridos (GOS), lactulosa, inulina y fructo-oligosacáridos (FOS). Otros compuestos que tienen posibilidades de cumplir estos criterios son isomalto-oligosacáridos (IMO), xilo-oligosacáridos (XOS), transgalacto-oligosacáridos (TOS) y oligosacáridos de la soja (SBOS). Están presentes en leche, hortalizas, frutas, verduras, cereales, legumbres y frutos secos<sup>99</sup>.

En 2017, la ISAPP revisó el concepto y propuso que un prebiótico «*un sustrato que es selectivamente utilizado por microorganismos del hospedador y confiere beneficios para la salud*»<sup>111</sup>. El nuevo concepto sería aplicable a diferentes sustancias, incluyendo hidratos de carbono, polifenoles, ácidos grasos poliinsaturados, etc.

El consenso mantiene el requisito del carácter selectivo de estos compuestos sobre la microbiota, y que los beneficios en salud se demuestran mediante ensayos clínicos bien diseñados. Los avances científicos y clínicos, asociados al desarrollo de técnicas moleculares, están evidenciando que la utilización selectiva de prebióticos no es exclusiva de lactobacilos y bifidobacterias, extendiéndose a géneros tales

como *Eubacterium* y *Roseburia*. Aunque la mayoría de los prebióticos se administra por vía oral, el panel admite que también pueden administrarse en otras zonas del cuerpo colonizadas por microorganismos como la piel o el tracto vaginal.

Mención aparte merecen los oligosacáridos de la leche materna (HMO, por sus siglas en inglés), una mezcla de extraordinaria complejidad con más de 1.000 estructuras químicas descritas que actúan más allá de meros sustratos para la microbiota intestinal e influyen en numerosas funciones beneficiosas para la salud local y sistémica del lactante<sup>5</sup>.

Su potencial uso terapéutico en obesidad, resistencia a la insulina, esteatosis hepática, ansiedad o depresión es objeto de investigación. La evidencia generada en distintas enfermedades avala la posibilidad de que los prebióticos tengan un papel promotor de salud en población sana, que puede detectarse mediante amplios estudios observacionales<sup>111</sup>. Prebióticos emergentes en fase de estudio son el almidón resistente y los prebióticos no hidratos de carbono.

## Probióticos

Los alimentos fermentados por microorganismos como pan, cerveza, vino, kéfir, yogur, kumis o queso, están en la dieta humana desde el neolítico, y no solo con fines nutricionales sino también terapéuticos. Una comisión de expertos convocados en 2001 de forma conjunta por la FAO y la OMS definió a los probióticos como «*microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del hospedador*»<sup>112</sup>. Esta definición ha sido ampliamente aceptada por la comunidad científica mundial y ha sido recogida en los consensos de la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMIPyP)<sup>113</sup> y de ISAPP<sup>114</sup>. En ocasiones, se emplea el término «probióticos de nueva generación» para hacer referencia a aquellas especies beneficiosas que forman parte de la microbiota intestinal humana (*Faecalibacterium prausnitzii* o *Roseburia intestinalis*). Además, se han propuesto otros términos para denominar probióticos con indicaciones en áreas específicas, como «psicobióticos» u «oncobióticos». La definición de probióticos excluye los microorganismos muertos y los componentes o sustancias producidas por los microorganismos, aunque demuestren efectos biológicos saludables. Se les denomina «paraprobióticos» o «postbióticos», respectivamente.

En los consensos de la SEMIPyP e ISAPP se enfatiza que los probióticos deben estar perfectamente caracterizados a nivel de cepa, y su viabilidad debe mantenerse durante toda la vida útil de los productos en los que se suministraran. Se deben implementar estrictos sistemas de calidad que garanticen su taxonomía y la presencia de cantidades suficientes de microorganismos viables.

Los microorganismos comercializados como probióticos incluyen levaduras (*Saccharomyces*, *Kluyveromyces*) y bacterias de diferentes géneros (*Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Bacillus*, *Escherichia*). La perfecta caracterización taxonómica del microorganismo es imprescindible para evaluar su seguridad. Además, el concepto de probiótico se aplica solamente a las cepas que han sido evaluadas según

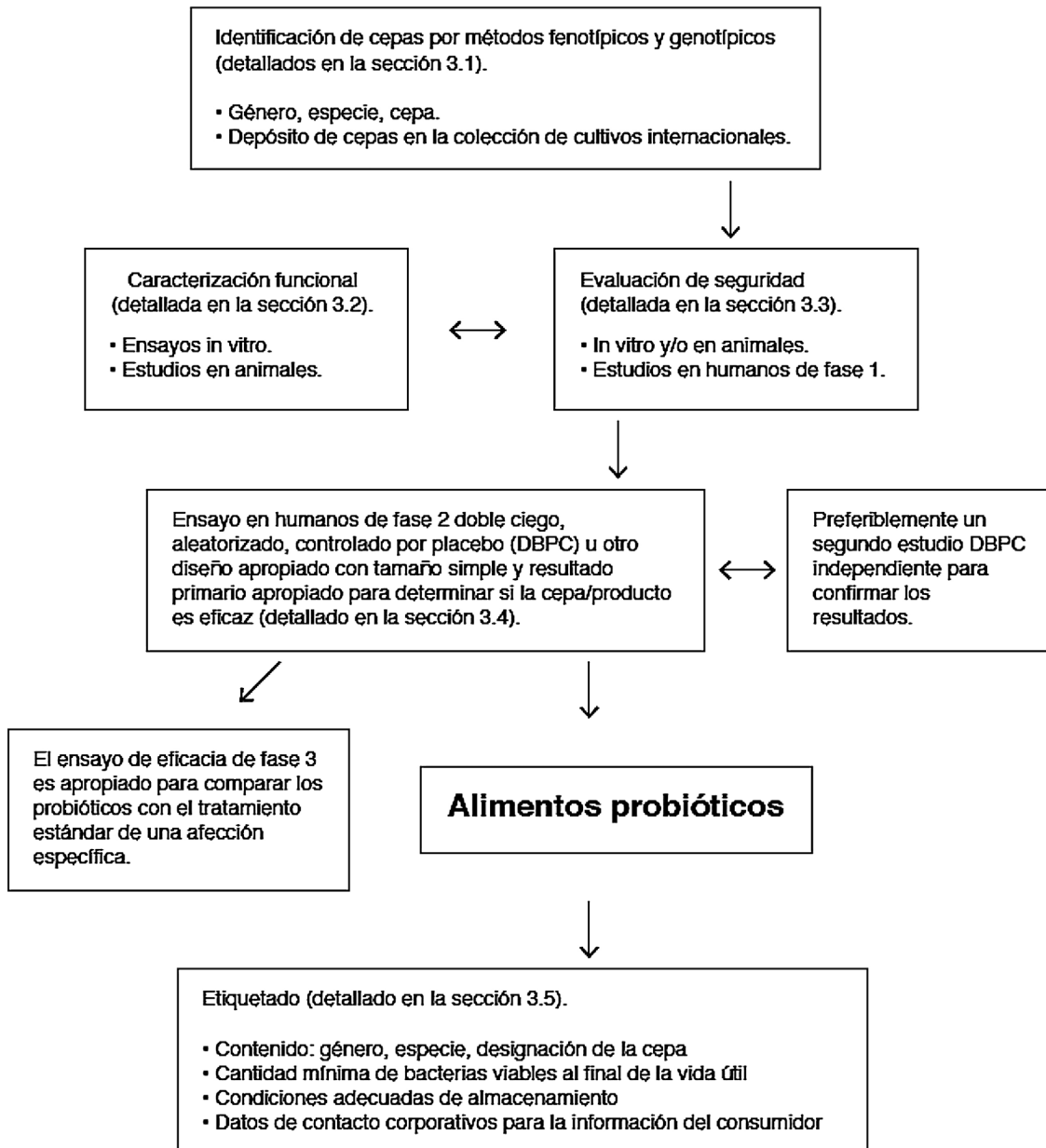


Figura 5 Directrices de la FAO/OMS para la evaluación de un microorganismo como probiótico (referencia Roberfroid et al.<sup>110</sup>).

las directrices de la FAO/OMS (fig. 5)<sup>112</sup>. Todo probiótico debe identificarse por su género, especie, subespecie (si corresponde) y una designación alfanumérica propia de la cepa. El beneficio para la salud debe demostrarse mediante ensayos clínicos aleatorizados y controlados. Además, el beneficio demostrado para una condición de salud concreta (p. ej., diarrea aguda) no es extrapolable a otras indicaciones (p. ej., alergia).

Numerosos ensayos clínicos han evaluado la eficacia y seguridad de distintos probióticos para diferentes indicaciones que incluyen prevención o tratamiento de diarrea aguda, diarrea asociada a antibióticos, síntomas funcionales digestivos leves o moderados, maldigestión de lactosa, cólico del lactante, etc. La Organización Mundial de Gastroenterología (WGO) publica un documento de libre acceso con información sobre cepas, posología y

nivel de evidencia para diversas aplicaciones en el ámbito gastrointestinal<sup>115</sup>. El potencial uso terapéutico de los probióticos en otras enfermedades (por ejemplo, obesidad, resistencia a la insulina, esteatosis hepática, ansiedad o depresión) es objeto de estudio y se debe acoger con prudencia. Los probióticos podrían tener un papel promotor de salud en población sana<sup>114,116</sup>.

### Simbióticos

Un simbiótico es un producto que combina al menos un probiótico y un prebiótico. Un producto solo puede ser denominado simbiótico si está perfectamente caracterizado y ha demostrado inducir un efecto beneficioso superior al de la suma de los generados separadamente,

por sus integrantes<sup>117</sup>. Un ejemplo bastante popular de este tipo de productos es la combinación de microorganismos del género *Bifidobacterium* o *Lactobacillus* con fructo-oligosacáridos<sup>116</sup>.

### Transmisión de microbiota fecal

La transmisión de microbiota fecal (TMF) es un método definido para cambiar la microbiota intestinal de un paciente con el fin de normalizar su composición y obtener un beneficio terapéutico. Consiste en la infusión de una suspensión de heces procedentes de un individuo sano en el tubo digestivo del paciente receptor. Se trata de una técnica ya utilizada en China en el siglo IV que a lo largo de la historia ha tenido escaso predicamento hasta que en 2013 demostró su extraordinaria eficacia para el tratamiento de la diarrea refractaria y recurrente por sobrecrecimiento de *Clostridioides difficile*, con tasas de resolución superiores al 90%<sup>118</sup>.

La selección del donante debe ser rigurosa para evitar efectos adversos, como la transferencia inadvertida de bacterias multirresistentes. La experiencia actual considera que el procedimiento está libre de efectos secundarios importantes cuando se realiza de acuerdo a protocolos consensuados, como el protocolo europeo<sup>119</sup> y el de la Societat Catalana de Digestologia y la Societat Catalana de Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica, que está más actualizado<sup>120</sup>. En los últimos años se está investigando su aplicabilidad en otras enfermedades como las enfermedades inflamatorias intestinales, el síndrome metabólico o el trasplante de progenitores hematopoyéticos<sup>121</sup>. Fuera de la mencionada indicación para resolver la diarrea recurrente por *Clostridioides difficile*, esta técnica solo se utiliza en protocolos de investigación aprobados por un comité ético. Es imprescindible optimizar procedimientos (especialmente en el contexto actual de la pandemia por coronavirus), definir mejor las carencias y seleccionar los microorganismos activos que permitan aplicar enfoques personalizados para tratar enfermedades específicas.

### Financiación

La preparación del artículo ha sido financiada por el Instituto Danone (Barcelona).

### Conflicto de intereses

JA, FG y MSP forman parte del consejo científico del Instituto Danone.

### Bibliografía

1. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the «sterile womb» and «in utero colonization» hypotheses: Implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2017;5:48.
2. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota - Masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11:227–38.
3. Hansen CHF, Nielsen DS, Kverka M, Zakostelska Z, Klimesova K, Hudcovic T, et al. Patterns of Early Gut Colonization

- Shape Future Immune Responses of the Host. *PLoS One*. 2012;7:e34043.
4. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352:539–44.
5. 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;81:e00036.
6. Arbolea S, Suárez M, Fernández N, Mantecón L, Solís G, Gueimonde M, et al. C-section and the Neonatal Gut Microbiome Acquisition: Consequences for Future Health. *Ann Nutr Metab*. 2018;73:17–23.
7. Arbolea S, Sánchez B, Milani C, Duranti S, Solís G, Fernández N, et al. Intestinal Microbiota Development in Preterm Neonates and Effect of Perinatal Antibiotics. *J Pediatr*. 2015;166:538–44.
8. Zimmermann P, Curtis N. Effect of intrapartum antibiotics on the intestinal microbiota of infants: A systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105:201–8.
9. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe*. 2015;17:852.
10. Cheng J, Ringel-Kulka T, Heikamp-de Jong I, Ringel Y, Carroll I, de Vos WM, et al. Discordant temporal development of bacterial phyla and the emergence of core in the fecal microbiota of young children. *ISME J*. 2016;10:1002–14.
11. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473:174–80.
12. Sutton TDS, Hill C. Gut Bacteriophage: Current Understanding and Challenges. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:784.
13. Richard ML, Sokol H. The gut mycobiota: Insights into analysis, environmental interactions and role in gastrointestinal diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16:331–45.
14. Fragiadakis GK, Wastyk HC, Robinson JL, Sonnenburg ED, Sonnenburg JL, Gardner CD. Long-term dietary intervention reveals resilience of the gut microbiota despite changes in diet and weight. *Am J Clin Nutr*. 2020;111:1127–36.
15. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012;488:178–84.
16. Salazar N, Arbolea S, Fernández-Navarro T, de los Reyes-Gavilán CG, Gonzalez S, Gueimonde M. Age-Associated Changes in Gut Microbiota and Dietary Components Related with the Immune System in Adulthood and Old Age: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2019;11:1765.
17. Salazar N, González S, Nogacka AM, Rios-Covián D, Arbolea S, Gueimonde M, et al. Microbiome: Effects of Ageing and Diet. *Curr Issues Mol Biol*. 2020;36:33–62.
18. Bárcena C, Valdés-Mas R, Mayral P, Garabaya C, Durand S, Rodríguez F, et al. Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice. *Nat Med*. 2019;25:1234–42.
19. Rios-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M, de los Reyes-Gavilán CG, Salazar N. Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. *Front Microbiol*. 2016;7:185.
20. Hill MJ. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *Eur J Cancer Prev*. 1997;6:S43–5.
21. Karl JP, Meydani M, Barnett JB, Vanegas SM, Barger K, Fu X, et al. Fecal concentrations of bacterially derived vitamin K forms are associated with gut microbiota composition but not plasma or fecal cytokine concentrations in healthy adults. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:1052–61.

22. Mayo B, Vázquez L, Flórez AB. Equol: A Bacterial Metabolite from The Daidzein Isoflavone and Its Presumed Beneficial Health Effects. *Nutrients*. 2019;11:2231.
23. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19:576–85.
24. Tang WHW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2013;368:1575–84.
25. Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016;535:56–64.
26. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444:1027–31.
27. Sanz Y, De Palma G. Gut Microbiota and Probiotics in Modulation of Epithelium and Gut-Associated Lymphoid Tissue Function. *Int Rev Immunol*. 2009;28:397–413.
28. Johansson MEV, Phillipson M, Petersson J, Velcich A, Holm L, Hansson GC. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proc Natl Acad Sci*. 2008;105:15064–9.
29. Vaishnava S, Yamamoto M, Severson KM, Ruhn KA, Yu X, Koren O, et al. The Antibacterial Lectin RegIII Promotes the Spatial Segregation of Microbiota and Host in the Intestine. *Science*. 2011;334:255–8.
30. Soderholm AT, Pedicord VA. Intestinal epithelial cells: At the interface of the microbiota and mucosal immunity. *Immunology*. 2019;158:267–80.
31. Pabst O, Slack E. IgA and the intestinal microbiota: The importance of being specific. *Mucosal Immunol*. 2020;13:12–21.
32. Sonnenberg GF, Artis D. Innate Lymphoid Cell Interactions with Microbiota: Implications for Intestinal Health and Disease. *Immunity*. 2012;37:601–10.
33. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*. 2013;500:232–6.
34. Sanz Y, Romani-Perez M, Benítez-Páez A, Portune KJ, Brigidi P, Rampelli S, et al. Towards microbiome-informed dietary recommendations for promoting metabolic and mental health: Opinion papers of the MyNewGut project. *Clin Nutr*. 2018;37:2191–7.
35. Lund ML, Sorrentino G, Egerod KL, Kroone C, Mortensen B, Knop FK, et al. L-Cell Differentiation Is Induced by Bile Acids Through GPBAR1 and Paracrine GLP-1 and Serotonin Signaling. *Diabetes*. 2020;69:614–23.
36. Ballegeer M, Van Looveren K, Timmermans S, Eggermont M, Vandevyver S, Thery F, et al. Glucocorticoid receptor dimers control intestinal STAT1 and TNF-induced inflammation in mice. *J Clin Invest*. 2018;128:3265–79.
37. Henao-Mejia J, Strowig T, Flavell RA. Microbiota Keep the Intestinal Clock Ticking. *Cell*. 2013;153:741–3.
38. Agustí A, García-Pardo MP, López-Almela I, Campillo I, Maes M, Romani-Pérez M, et al. Interplay Between the Gut-Brain Axis Obesity and Cognitive Function. *Front Neurosci*. 2018;12:155.
39. Reigstad CS, Salmonson CS, Rainey JF, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J*. 2015;29:1395–403.
40. Jameson KG, Hsiao EY. A novel pathway for microbial metabolism of levodopa. *Nat Med*. 2019;25:1195–7.
41. Kelly JR, Minuto C, Cryan JF, Clarke G, Dinan TG. Cross Talk: The Microbiota and Neurodevelopmental Disorders. *Front Neurosci*. 2017;11:490.
42. Bäckhed F, Fraser CM, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM, et al. Defining a Healthy Human Gut Microbiome: Current Concepts Future Directions, and Clinical Applications. *Cell Host Microbe*. 2012;12:611–22.
43. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermudez-Humaran LG, Gratadoux J-J, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci*. 2008;105:16731–6.
44. Rodríguez C, Romero E, Garrido-Sanchez L, Alcaín-Martínez G, Andrade R, Taminiá B, et al. Microbiota insights in *Clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 2020:1–25.
45. Kasper SH, Morell-Perez C, Wyche TP, Sana TR, Lieberman LA, Hett EC. Colorectal cancer-associated anaerobic bacteria proliferate in tumor spheroids and alter the microenvironment. *Sci Rep*. 2020;10:5321.
46. Gillings MR, Paulsen IT. Microbiology of the Anthropocene. *Anthropocene*. 2014;5:1–8.
47. Torp Austvoll C, Gallo V, Montag D. Health impact of the Anthropocene: The complex relationship between gut microbiota, epigenetics, and human health, using obesity as an example. *Glob Heal Epidemiol Genomics*. 2020;5:e2.
48. De Filippo C, Cavalieri D, di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci*. 2010;107:14691–6.
49. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486:222–7.
50. Rifkin RF, Vikram S, Ramond J, Rey-Iglesia A, Brand TB, Porraz G, et al. Multi-proxy analyses of a mid-15th century Middle Iron Age Bantu-speaker palaeo-faecal specimen elucidates the configuration of the «ancestral» sub-Saharan African intestinal microbiome. *Microbiome*. 2020;8:62.
51. Clemente JC, Pehrsson EC, Blaser MJ, Sandhu K, Gao Z, Wang B, et al. The microbiome of uncontacted Amerindians. *Sci Adv*. 2015;1:e1500183.
52. Sonnenburg JL, Sonnenburg ED. Vulnerability of the industrialized microbiota. *Science*. 2019;366, eaaw9255.
53. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299:1259–60.
54. Bach JF. The Effect of Infections on Susceptibility to Autoimmune and Allergic Diseases. *N Engl J Med*. 2002;347:911–20.
55. Benn CS, Melbye M, Wohlfahrt J, Björkstén B, Aaby P. Cohort study of sibling effect, infectious diseases, and risk of atopic dermatitis during first 18 months of life. *BMJ*. 2004;328:1223.
56. Rook GA. Regulation of the immune system by biodiversity from the natural environment: An ecosystem service essential to health. *Proc Natl Acad Sci*. 2013;110:18360–7.
57. Rees T, Blaser M. Waking up from antibiotic sleep. *Perspect Public Health*. 2016;136:202–4.
58. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 2016;352:544–5.
59. Sharland M. The use of antibiotics in children: A report of the Specialist Advisory Committee on Antimicrobial Resistance (SACAR) Paediatric Subgroup. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60 Suppl 1:i15–26.
60. Janssens Y, Nielandt J, Bronselaer A, Debunne N, Verbeke F, Wynendaele E, et al. Disbiome database: Linking the microbiome to disease. *BMC Microbiol*. 2018;18:50.
61. Cassir N, Simeoni U, La Scola B. Gut microbiota and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Future Microbiol*. 2016;11:273–92.
62. Warner BB, Deych E, Zhou Y, Hall-Moore C, Weinstock GM, Sodergren E, et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotizing enterocolitis in very low birthweight infants: A prospective case-control study. *Lancet*. 2016;387:1928–36.

63. Vongbhavit K, Underwood MA. Prevention of Necrotizing Enterocolitis Through Manipulation of the Intestinal Microbiota of the Premature Infant. *Clin Ther.* 2016;38:716–32.
64. Singer JR, Blosser EG, Zindl CL, Silberger DJ, Conlan S, Laufer VA, et al. Preventing dysbiosis of the neonatal mouse intestinal microbiome protects against late-onset sepsis. *Nat Med.* 2019;25:1772–82.
65. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, Ishiguro H, Paolino M, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature.* 2012;487:477–81.
66. Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18:1269–78.
67. Marrs T, Sim K. Demystifying Dysbiosis: Can the Gut Microbiome Promote Oral Tolerance Over IgE-mediated Food Allergy? *Curr Pediatr Rev.* 2018;14:156–63.
68. Arrieta MC, Arévalo A, Stiemsma L, Dimitriu P, Chico ME, Loor S, et al. Associations between infant fungal and bacterial dysbiosis and childhood atopic wheeze in a nonindustrialized setting. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142, 424.e10-434.e10.
69. Chua H-H, Chou H-C, Tung Y-L, Chiang B-L, Liao C-C, Liu H-H, et al. Intestinal Dysbiosis Featuring Abundance of *Ruminococcus gnavus* Associates With Allergic Diseases in Infants. *Gastroenterology.* 2018;154:154–67.
70. Cait A, Cardenas E, Dimitriu PA, Amenogbe N, Dai D, Cait J, et al. Reduced genetic potential for butyrate fermentation in the gut microbiome of infants who develop allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144, 1638.e3-1647.e3.
71. Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-analysis of Alzheimer’s disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol Psychiatry.* 2010;67:505–12.
72. van den Berg E, Kloppenborg RP, Kessels RPC, Kappelle LJ, Biessels GJ. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1792:470–81.
73. Pugazhenthil S, Qin L, Reddy PH. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer’s disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863:1037–45.
74. Farruggia MC, Small DM. Effects of adiposity and metabolic dysfunction on cognition: A review. *Physiol Behav.* 2019;208:112578.
75. Fernández Real JM, Moreno-Navarrete JM, Manco M. Iron influences on the Gut-Brain axis and development of type 2 diabetes. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59:443–9.
76. Fernández-Real JM, Manco M. Effects of iron overload on chronic metabolic diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:513–26.
77. Marsland AL, Gianaros PJ, Kuan DCH, Sheu LK, Krajina K, Manuck SB. Brain morphology links systemic inflammation to cognitive function in midlife adults. *Brain Behav Immun.* 2015;48:195–204.
78. Palta P, Schneider ALC, Biessels GJ, Touradji P, Hill-Briggs F. Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: A meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *J Int Neuropsychol Soc.* 2014;20:278–91.
79. Ghadery C, Pirpamer L, Hofer E, Langkammer C, Petrovic K, Loitfelder M, et al. R2\* mapping for brain iron: Associations with cognition in normal aging. *Neurobiol Aging.* 2015;36:925–32.
80. Blasco G, Puig J, Daunis-I-Estadella J, Molina X, Xifra G, Fernández-Aranda F, et al. Brain iron overload, insulin resistance, and cognitive performance in obese subjects: A preliminary MRI case-control study. *Diabetes Care.* 2014;37:3076–83.
81. Blasco G, Moreno-Navarrete JM, Rivero M, Pérez-Brocá V, Garre-Olmo J, Puig J, et al. The Gut Metagenome Changes in Parallel to Waist Circumference, Brain Iron Deposition, and Cognitive Function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:2962–73.
82. Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. Gut microbiota interactions with obesity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14:483–90.
83. Tilg H, Zmora N, Adolph TE, Elinav E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:40–54.
84. Luczynski P, McVey Neufeld K-A, Oriach CS, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Growing up in a Bubble: Using Germ-Free Animals to Assess the Influence of the Gut Microbiota on Brain and Behavior. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;19:pyw020.
85. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23, 255.e119-264.e119.
86. Arnoriaga-Rodríguez M, Mayneris-Perxachs J, Burokas A, Contreras-Rodríguez O, Blasco G, Coll C, et al. Obesity Impairs Short-Term and Working Memory through Gut Microbial Metabolism of Aromatic Amino Acids. *Cell Metab.* 2020;32, 548.e7-560.e7.
87. Canfora EE, Meex RCR, Venema K, Blaak EE. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15:261–73.
88. Allin KH, Tremaroli V, Caesar R, Jensen BAH, Damgaard MTF, Bahl MI, et al. Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes. *Diabetologia.* 2018;61:810–20.
89. Zeevi D, Korem T, Zmora N, Israeli D, Rothschild D, Weinberger A, et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell.* 2015;163:1079–94.
90. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn’s disease. *Cell Host Microbe.* 2014;15:382–92.
91. Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, Schirmer M, Avila-Pacheco J, Poon TW, et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature.* 2019;569:655–62.
92. Braun T, Di Segni A, BenShoshan M, Neuman S, Levhar N, Bubis M, et al. Individualized Dynamics in the Gut Microbiota Precede Crohn’s Disease Flares. *Am J Gastroenterol.* 2019;114:1142–51.
93. Pozuelo M, Panda S, Santiago A, Mendez S, Accarino A, Santos J, et al. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep.* 2015;5:12693.
94. Manichanh C, Eck A, Varela E, Roca J, Clemente JC, González A, et al. Anal gas evacuation and colonic microbiota in patients with flatulence: Effect of diet. *Gut.* 2014;63:401–8.
95. Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, Santoro A, Neto M, Capri M, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: The NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut.* 2020;69:1218–28.
96. Shono Y, van den Brink MRM. Gut microbiota injury in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Nat Rev Cancer.* 2018;18:283–95.
97. Battipaglia G, Malard F, Rubio MT, Ruggeri A, Mamez AC, Brissot E, et al. Fecal microbiota transplantation before or after allogeneic hematopoietic transplantation in patients with hematologic malignancies carrying multidrug-resistance bacteria. *Haematologica.* 2019;104:1682–8.
98. Kolodziejczyk AA, Zheng D, Elinav E. Diet-microbiota interactions and personalized nutrition. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17:742–53.



99. Corzo N, Alonso JL, Azpiroz F, Calvo MA, Cirici M, Leis R, et al. Prebióticos: concepto, propiedades y efectos beneficiosos. *Nutr Hosp.* 2015;31 Suppl 1:599–118.
100. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011;334:105–8.
101. Smits SA, Leach J, Sonnenburg ED, Gonzalez CG, Lichtman JS, Reid G, et al. Seasonal cycling in the gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers of Tanzania. *Science.* 2017;357:802–6.
102. Davenport ER, Mizrahi-Man O, Michelini K, Barreiro LB, Ober C, Gilad Y. Seasonal Variation in Human Gut Microbiome Composition. *PLoS One.* 2014;9:e90731.
103. Álvarez-Calatayud G, Guarner F, Requena T, Marcos A. Dieta y microbiota: Impacto en la salud. *Nutr Hosp.* 2018;35:11–5.
104. Hills RD, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients.* 2019;11:1613.
105. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007;56:1761–72.
106. Gentile CL, Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science.* 2018;362:776–80.
107. Zhu Y, Wang PP, Zhao J, Green R, Sun Z, Roeböthan B, et al. Dietary N-nitroso compounds and risk of colorectal cancer: A case-control study in Newfoundland and Labrador and Ontario, Canada. *Br J Nutr.* 2014;111:1109–17.
108. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: A subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;160:1–10.
109. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: An updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:1189–96.
110. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: Metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 2010;104 Suppl 2:S1–63.
111. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14:491–502.
112. Joint FAO/WHO Expert Consultation. Probiotics in food. En: *FAO Food and Nutrition Paper 85.* 2006:1–50.
113. Guarner F, Requena T, Marcos A. Consensus statements from the Workshop «Probiotics and Health: Scientific evidence». *Nutr Hosp.* 2010;25:700–4.
114. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:506–14.
115. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garisch J, et al. Probiotics and Prebiotics | World Gastroenterology Organisation. *WGO Practice Guidelines.* 2017:1–35.
116. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients.* 2017;9:1021.
117. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17:687–701.
118. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013;368:407–15.
119. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut.* 2017;66:569–80.
120. Aràjol C, Aira Gómez A, González-Suárez B, Casals-Pascual C, Martí Martí S, Domínguez Luzón MÁ, et al. Selección del donante para la transferencia de microbiota fecal. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia y de la Societat Catalana de Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica. *Gastroenterol Hepatol.* 2021;44:175–80.
121. Wortelboer K, Nieuwdorp M, Herrema H. Fecal microbiota transplantation beyond *Clostridioides difficile* infections. *EBioMedicine.* 2019;44:716–29.