

EL IMPACTO DE LAS DIETAS EN LA DIVERSIDAD Y ESTABILIDAD DEL MICROBIOMA INTESTINAL Y SUS EFECTOS EN LA SALUD. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

GUALDI, Mercedes; TASSARA, Milagros; VICENTE, Victoria; VIDIRI, Lucía María; DIAZ CÓRDOVA, Diego

Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Escuela de Nutrición, Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

El microbioma intestinal está tomando cada vez mayor importancia tanto en la ciencia como en la salud. Actualmente se habla de «diversidad y estabilidad» microbiana, ya que no existe un consenso sobre una definición de microbiota saludable, aunque sí se conocen las funciones de algunas bacterias tanto benéficas como patógenas y qué componentes de los alimentos tienen la potencial capacidad de estimular su crecimiento.

El presente trabajo toma las características de una revisión bibliográfica y tiene por objetivo analizar la influencia de los distintos tipos de dieta en la estabilidad y en la diversidad del microbioma intestinal humano.

Se obtuvo como conclusión que la dieta es el factor que más influencia tiene en la modulación del microbioma y que, dentro de las analizadas en el siguiente trabajo, la mediterránea, vegetariana y vegana demostraron tener un impacto favorable en las bacterias benéficas, a diferencia de la dieta occidental.

Palabras clave: intestino, microbioma, microbiota, dieta vegetariana, dieta mediterránea, dieta occidental, modulación.

ABSTRACT

The gut microbiome is becoming increasingly important in both science and health. Currently it is referred to as microbial "diversity and stability", since there is no consensus on a definition of a *healthy microbiota*, although the functions of some beneficial and pathogenic bacteria are known, and which components of food have the potential capacity to stimulate their growth.

This paper takes the characteristics of a bibliographic review and aims to analyze the influence of different types of diet on the stability and diversity of the human intestinal microbiome.

It was concluded that diet is the factor that most influences the modulation of the microbiome and that, within those analyzed in the following work, the mediterranean, vegetarian and vegan were shown to have a favorable impact on beneficial bacteria, unlike the western diet.

Keywords: gut, microbiome, microbiota, vegetarian diet, mediterranean diet, western diet, modulation.

I. INTRODUCCIÓN

*El papel de lo infinitamente pequeño en la naturaleza,
es infinitamente grande.*

LOUIS PASTEUR

El microbioma intestinal está tomando cada vez mayor importancia tanto en la ciencia como en la salud, requiriendo así una actualización constante. A pesar de su invisibilidad al ojo humano, la evidencia científica ha demostrado la variedad y relevancia de las funciones de estos microorganismos en el desarrollo de nuestra vida.

Si bien se encuentran evidencias de estudios en el siglo XV acerca de la temática, fue Louis Pasteur, en el año 1861, quien descubrió la existencia de las bacterias intestinales. Media década después, se comprobaron algunos de sus beneficios en la salud. Los avances tecnológicos en el último siglo han dado lugar a múltiples concepciones y enfoques en su estudio, que conllevaron a que este nicho ecológico fuera denominado «microbioma intestinal» a partir del año 2014, ya que previo al mismo era conocido como «flora intestinal» (1).

Muchos son los factores que influyen en la composición y función del microbioma, generando un panorama complejo de abarcar para su estudio. Hasta el día de la fecha, la dieta es uno de los condicionantes más investigados ya que ha demostrado impactar de manera directa en su diversidad y estabilidad, siendo esto precisamente lo que buscamos esclarecer a lo largo del presente trabajo, el cual advertimos que no se encontrará exento de controversias. Se considera desafiante plantear un tipo de dieta favorable y beneficiosa para el correcto desarrollo de nuestra microbiota, así como el rol de otros factores influyentes en la misma: la genética, los primeros mil días desde la concepción, hábitos de actividad física, consumo de tabaco y alcohol, estrés, entre otros.

El proceso de industrialización se ha dado de manera abrupta y ha cambiado el estilo de vida de gran parte del mundo, especialmente en la población occidental (2). Esto, entre otras consecuencias, ha demostrado afectar las características de la dieta, así como las formas de producción de alimentos y la variedad de los mismos, involucrando directamente a la microbiota residente en nuestro sistema digestivo. Este contexto está asociado principalmente a la dieta de tipo occidental. También existen otras dietas que cada vez toman mayor relevancia por su impacto en la salud y su incidencia a nivel mundial, como son la mediterránea, la vegetariana y la vegana. Cada una está conformada por componentes nutricionales específicos (carbohidratos, fibra, proteínas, grasas, etc.) que logran una amplia gama de respuestas microbianas, pudiendo ser beneficiosas o perjudiciales, según las diferentes características que presenten.

¿Cuánto influyen la dieta y sus componentes en la variabilidad y estabilidad del microbioma intestinal?, ¿existe alguna dieta que evidencie ser más beneficiosa en el cumplimiento de estas características?, ¿qué es una microbiota saludable?. Para responder estas preguntas, se analizaron las dietas previamente mencionadas en relación con los diferentes perfiles microbianos, las cuales fueron detalladas, comparadas y desarrolladas a lo largo de la revisión.

II. OBJETIVOS

Objetivo general: Analizar la bibliografía científica acerca de la influencia de las distintas dietas en la estabilidad y la diversidad del microbioma intestinal humano, publicada durante el período comprendido entre los años 2014 - 2020.

Objetivos específicos:

- Nombrar los distintos tipos de microorganismos (taxonomía) existentes en la microbiota intestinal.
- Nombrar las funciones conocidas que cumple la microbiota intestinal en el organismo.
- Analizar el concepto actual de «microbioma saludable» y los factores que lo afectan.
- Nombrar efectos de distintos componentes de la dieta en los microorganismos intestinales y los efectos de sus metabolitos.
- Comparar distintos tipos de dieta según su impacto en la microbiota intestinal.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica de distintos artículos científicos derivados de las bases de datos Pubmed/Medline, Cochrane, Scielo y MDPI (Instituto de Publicación Digital Multidisciplinario), en los idiomas español e inglés.

Se buscó literatura publicada desde el año 2014 hasta el 2020, habiéndose encontrado 42 papers. No se incluyeron trabajos publicados previos al 2014, dado que a partir de dicho año cambia la denominación de «flora intestinal» por «microbiota intestinal» como consecuencia del avance tecnológico-científico en cuanto a las metodologías de análisis.

Las combinaciones de palabras que se utilizaron en la búsqueda fueron las siguientes: gut microbiome; mediterranean AND diet AND microbiota; vegetarian AND microbiome; junk food AND microbiome; microbiome AND disease; occidental AND microbiome; microbiome AND mediterranean; microbiome AND amerindian; microbiome AND obesity, microbiome AND diet; plant based AND gut microbiome; vegan diet AND gut microbiota.

Filtros de búsqueda: En todas las bases de datos se utilizaron los mismos filtros. Especie: humana; Idioma: inglés y español; Tipo de artículo: original article, clinical trial, practice guideline, review, systematic review and metaanalysis.

IV.RESULTADOS

GENERALIDADES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

En los últimos años, la investigación biomédica no ha dejado de avanzar en el conocimiento de la microbiota intestinal (MI) (también denominada «flora intestinal», hasta el año 2014) aunque científicos afirman que es mucho más lo que se desconoce de la misma que lo que se ha llegado a conocer en estos últimos tres siglos (1).

El término **microbiota** se define como la comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado, como el intestino humano (principalmente el colon); mientras que, el **microbioma** es el conjunto formado por los microorganismos, sus genes y sus metabolitos en un nicho ecológico dado (1).

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 (3).

La disbiosis puede producirse en cuestión de días, particularmente tras la ingesta de antibióticos, pero también puede ser consecuencia de otras acciones a largo plazo, fundamentalmente relacionadas con la dieta (4). En relación a lo mencionado recientemente, se puede afirmar, según diversos artículos científicos (5–8), que existe una correlación positiva entre la disbiosis intestinal

y algunas condiciones patológicas, tales como enfermedades metabólicas (diabetes tipo II, obesidad), enfermedades en la cavidad oral (caries, gingivitis, periodontitis), enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), enfermedades neurológicas, diarreas, alergia y asma (4).

TIPOS DE MICROORGANISMOS INTESTINALES

En el colon residen unas 100 billones de bacterias, albergando aproximadamente 1.000 especies diferentes. El microbioma está definido principalmente por dos filotipos de bacterias, **Firmicutes y Bacteroidetes** (estos últimos suponen el 90% de la MI), y en menor medida, **Actinobacterias**. Los Firmicutes incluyen un gran número de géneros, siendo los más importantes los *Lactobacillus* y *Clostridium*, a su vez, los Bacteroidetes incluyen bacterias pertenecientes al género *Bacteroides* y al *Prevotella*. Y por último, el género principal perteneciente al filo Actinobacteria en el intestino humano es *Bifidobacterium* (1).

Tabla N.º1: Bacterias, filotipos y géneros

<u>FILOTIPOS</u>	<u>EJEMPLOS DE GÉNEROS</u>
Firmicutes (parte del 90 % de la MI)	<i>Lactobacillus</i> <i>Clostridium</i> (95 %) <i>Ruminococcus</i> <i>Roseburia</i> <i>Dialistar</i> <i>Enterococcus</i> <i>Staphylococcus</i>
Bacteroidetes (parte del 90 % de la MI)	<i>Bacteroides</i> <i>Prevotella</i> <i>Parabacteroides</i>
Actinobacterias	<i>Bifidobaacterium</i>
Proteobacterias	<i>Escherichia</i> <i>Shigella</i> <i>Biofilia</i> <i>Helicobacter</i>
Verrucobacterias	<i>Akkermansia</i>
Fusobacterias	<i>Fusobacterium</i>

Descripción del cuadro: Taxonómicamente, las bacterias se clasifican según filogenética (filos), clases, órdenes, familias, géneros y especies. A fines prácticos, se nombrarán géneros pertenecientes a estos filos específicos, para facilitar la lectura del documento.

Fuente: Elaboración propia en base a papers documentados a lo largo del corpus de la revisión.

LA METABOLÓMICA

Algunas de las estrategias para el estudio de la composición de la microbiota (metataxonomía) y de los genes que contiene (metagenómica) se han complementado en los últimos años con la incorporación de la **metabolómica**. Esta estrategia aborda la identificación y caracterización de los metabolitos desde un punto de vista funcional. La determinación cualitativa y cuantitativa de los metabolitos se considera como uno de los mejores marcadores de la

actividad microbiana, ya que son el producto final de una reacción metabólica independientemente de qué microorganismos o qué número de enzimas participan en ella (3).

Una de las técnicas utilizadas para identificar la diversidad y la abundancia del microbioma es la **secuenciación de ARNr 16S**. Se basa en identificar y/o cuantificar filogenéticamente los componentes de la MI mediante el análisis de los ácidos nucleicos (ADN y ARN) extraídos de las heces (9). Otro de los métodos es por **secuenciación masiva**, identificando a las bacterias por todos sus genes y obteniendo, de esta manera, una mayor estandarización (10).

FUNCIONES QUE CUMPLE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL ORGANISMO

En el sujeto sano, la microbiota ayuda a mantener la homeostasis inmunológica a merced de una barrera epitelial intestinal funcional, asegurando una comunicación efectiva entre la microbiota y el sistema inmune.

Es la responsable de la fermentación bacteriana anaeróbica de los carbohidratos de la fibra dietética que conduce a la formación de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), los cuales serán ampliados con mayor profundidad en los próximos apartados debido a su importancia metabólica.

Además de las funciones previamente nombradas, se añade la existencia de un **«eje microbiota-intestino-cerebro»** que actúa como un sistema bidireccional. En una dirección, el cerebro puede afectar indirectamente la MI mediante cambios en la secreción, motilidad y/o permeabilidad intestinal, o puede influenciar directamente la microbiota por vía neuronal. En la otra dirección, la MI se comunica con el cerebro mediante la estimulación directa de ciertos receptores a través de aferentes vagales o de una vía humoral. Esta comunicación microbiota-cerebro está implicada en la percepción del dolor visceral y en la modulación de la respuesta inmune y de las emociones (1).

A modo de resumen, las funciones de la MI que actualmente se conocen son las metabólicas, nutricionales, de protección antimicrobiana, de prevención de

colonización de microorganismos patógenos, la participación en la digestión de alimentos, la producción de vitaminas del complejo B y la K (que el organismo humano no es capaz de sintetizar) (3) y la conversión de los ácidos biliares primarios a secundarios (7).

Por su enorme capacidad metabólica, se considera a la microbiota como un «órgano» imprescindible para la vida, con influencia en la salud y en la enfermedad (3).

¿EXISTE UNA MICROBIOTA SALUDABLE?

La gran pregunta de investigación que queda por resolver es qué constituye un microbioma óptimo capaz de promover la salud y cómo los individuos con diferentes microbiotas iniciales podrían lograrlo. Al caracterizar la eubiosis y la disbiosis, los efectos de determinadas especies microbianas no pueden considerarse simplemente de forma aislada.

Para comparar los resultados entre muestras o entre diferentes grupos que comparten una determinada característica, se utilizan también los criterios de **diversidad alfa**, que comprende la riqueza (o abundancia) de especies de una comunidad que se considera homogénea; y de **diversidad beta**, que comprende la diversidad entre varias muestras y mide la estabilidad de la microbiota (10).

La variación interindividual en la MI podría explicar la disparidad en los resultados que a menudo se observan con las intervenciones en el estilo de vida y el motivo por el cual una misma dieta podría causar distintos efectos en personas diferentes (8).

La influencia del tipo de dieta en la abundancia relativa de poblaciones microbianas puede ser compleja y difícil de reproducir en diferentes estudios clínicos, en parte debido al número de especies individuales involucradas en cada filo y género. Sin embargo, se observó que los géneros que han demostrado ser beneficiosos para el huésped humano son *Bifidobacterium*, *Akkermansia* y *Lactobacillus*, que de hecho se incluyen en muchas

preparaciones probióticas¹.

En cambio, los géneros *Bacteroides* y *Ruminococcus*, en general, están implicados en estados desfavorables para la salud (3).

Dadas las particularidades individuales y temporales de este ecosistema, aún los estudios científicos no han revelado los parámetros para definir una «microbiota normal y saludable». Hoy en día, lo que más se asemeja a ese concepto es aquella con «**mayor diversidad y equilibrio entre las especies**»(3). La bibliografía sugiere que existen algunas dimensiones a tener en cuenta para poder considerar saludable a una MI, como lo son la diversidad alfa o riqueza de los genes microbianos, diversidad beta o estabilidad (10) y su competencia funcional (3).

FACTORES INFLUYENTES EN LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

Hay varios factores que pueden cambiar el equilibrio y diversidad de las especies bacterianas como son la geografía, la alimentación, el estilo de vida, el consumo de antibióticos, la forma del nacimiento, la genética del huésped y la edad (13).

Se mencionan los siguientes factores como fundamentales para mantener un microbioma diverso, rico y dominante en bacterias beneficiosas: la alimentación de la madre antes, durante y post gestación; dentro de los primeros 1000 días, los beneficios de la lactancia materna por sobre la leche de fórmula, como también los de la alimentación complementaria a tiempo y de buena calidad; y, por último, la terapéutica del estilo de vida que abarca, por ejemplo, un patrón alimentario saludable (rico en fibra y prebióticos), la realización de actividad física, el control del estrés y además el cuidado de las terapias antibióticas (14),

¹ Los probióticos son microorganismos vivos que, al ser administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud según estudios controlados en humanos. Estos deben ser identificados en géneros, especie y cepa para ser considerados como tales, a diferencia de los alimentos fermentados, que si bien contienen microorganismos vivos, no se encuentran caracterizados ni regulados (11).

ya que su uso genera una destrucción de los microbios patológicos y beneficiosos indiscriminadamente, llevando a la disbiosis y al crecimiento de microbios no deseados (15).

EFFECTOS DE LOS COMPONENTES DE LA DIETA EN LA MICROBIOTA INTESTINAL Y EN LA SALUD

Fibra dietaria - Prebióticos

Los carbohidratos complejos como los oligosacáridos, fructooligosacáridos (FOS), galactooligosacáridos (GOS), inulina y otras fibras solubles se consideran prebióticos porque pueden estimular la proliferación preferencial de Lactobacilos, Bifidobacterias y otras bacterias beneficiosas en el colon (16).

Otro de los oligosacáridos relevantes es la oligofructosa, que se encuentra en muchos alimentos naturales, tales como trigo, cebolla, bananas, miel, ajo y puerro. Su fermentación, aparte de aumentar la cantidad de Bifidobacterias, provoca la producción de compuestos que inhiben a los potenciales patógenos, reduciendo los niveles de amoníaco, y produciendo vitaminas y enzimas digestivas (11).

Probióticos

Los probióticos son microorganismos vivos que, al ser administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud según estudios controlados en humanos. Estos deben ser identificados en géneros, especie y cepa para ser considerados como tales, a diferencia de los alimentos fermentados (como por ejemplo, el Kéfir), que si bien contienen microorganismos vivos, no se encuentran caracterizados ni regulados en sus dosis.

Las especies bacterianas más utilizadas como probióticos son *Lactobacillus* y

Bifidobacterium, pero también se utiliza la levadura *Saccharomyces boulardii* y algunas de las especies de *E.coli* y *Bacillus*.

Sus mecanismos de acción son inmunológicos, interactuando con microorganismos comensales o potencialmente patógenos, generando productos metabólicos finales como AGCC, y comunicándose con las células del huésped utilizando señales químicas. De este modo, mejoran el ambiente intestinal, reforzando la barrera intestinal, contraponiéndose a la inflamación y ejerciendo una regulación antigénica. Estos fenómenos median la mayoría de los efectos beneficiosos, como reducir la incidencia y gravedad de la diarrea, en especial la diarrea asociada a antibióticos (11).

Natural Medicines Comprehensive Database clasifica la eficacia, basada en evidencia científica, e indica que el consumo de Bifidobacterias en forma de suplemento sea posiblemente eficaz en casos como infección por *Helicobacter pylori*, estreñimiento, síndrome de colon irritable, colitis ulcerosa, diarrea del viajero o diarrea en bebés, o enfermedades respiratorias infecciosas (17).

Cabe destacar que, si bien existe evidencia de que los probióticos conllevan beneficios para la salud del huésped, aún no se ha demostrado que tengan un gran impacto en la MI a largo plazo (16).

Proteínas

Una dieta rica en proteínas se correlaciona positivamente con la diversidad microbiana. Sin embargo, su origen puede tener diferentes efectos sobre el microbioma. Las **dietas ricas en proteínas de origen vegetal** pueden aumentar los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, mientras que disminuyen los patógenos, como *Bacteroides fragilis* y *Clostridium perfringens*. Estos cambios están asociados con niveles más altos de AGCC y posiblemente a una mejor función de la barrera intestinal. En cambio, las **dietas ricas en proteínas animales** se han asociado constantemente con un aumento de ciertos géneros, entre ellos *Bacteroides*, e inflamación intestinal. La proteína animal se asocia con un mayor nivel de metabolitos tóxicos derivados de microbios, como aminas

y sulfuros dentro del colon

(18).

Grasas

En un estudio realizado por Jumpertz y colaboradores, se ha descrito que los cambios en la MI de individuos obesos están más asociados a la composición de la dieta que a estar causados directamente por la misma obesidad. Se ha indicado que el exceso de grasa saturada en regiones distales del intestino, más que la obesidad, era el desencadenante principal de disbiosis. En general, las dietas con alto contenido en grasa conducen a una reducción de la cantidad y la diversidad bacteriana (7).

Sal

Una dieta alta en sal es uno de los mayores factores de riesgo asociados al desarrollo de hipertensión, enfermedad renal y eventos cardiovasculares. Se ha asociado su consumo excesivo a la reducción de *Lactobacillus* spp y al aumento de Th17 cells (productoras de IL-17) proinflamatorias. Además, aumenta la relación de Firmicutes/Bacteroidetes lo que altera la producción de AGCC, modificando la homeostasis de la permeabilidad e inmunidad de la MI (19).

Aditivos

Por un lado, diversos estudios (20) (21) han demostrado que el consumo de **edulcorantes** artificiales —por ejemplo, la sacarina— podrían alterar la MI e inducir efectos adversos en el huésped como intolerancia a la glucosa. Aumentan la abundancia de Bacteroides y algunos *Clostridiales* spp., y disminuyen la de otros *Clostridiales* spp., *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. En cambio, los glucósidos de esteviol (extraídos de la hoja de stevia) no han reportado cambios consistentes en la MI. Por otro lado, los **emulsionantes** como las lecitinas, los mono y diglicéridos de ácidos grasos, podrían

incrementar la translocación bacteriana, promoviendo la inflamación sistémica, alterando la localización y composición de la MI (19).

Polifenoles

Los polifenoles son compuestos orgánicos que se encuentran ampliamente distribuidos en frutas y vegetales, siendo responsables de muchas de sus características organolépticas, actuando como antioxidantes, bactericidas o como sustratos de enzimas responsables de pardeos enzimáticos (22). Se han identificado también en el té, plantas medicinales, microalgas, hierbas, semillas, cereales, café, cacao y vino (19).

Las uvas, aceitunas, arándanos, mango y frutas cítricas tienen alto contenido en estos compuestos y se los ha asociado con la prevención de eventos cardiovasculares, diabetes, obesidad, entre otras enfermedades. Actualmente, se encuentra en investigación su impacto en la MI, ya que parece aumentar la abundancia de microbios benéficos (19).

La suplementación de quercetina, flavonoide que se encuentra ampliamente distribuido en verduras y frutas², siendo conocida su actividad antioxidante y su capacidad terapéutica en diversas patologías, sirve como moduladora de la taxonomía de la MI y de la relación Firmicutes/Bacteroidetes, así como inhibidora del crecimiento de especies bacterianas asociadas con la obesidad inducida por la dieta (19). Las antocianinas tienen un efecto estimulante en el crecimiento de *Bifidobacterium spp*, *Lactobacillus* y *Enterococcus spp* (19).

METABOLITOS MICROBIANOS Y SU FUNCIONALIDAD

² La quercetina es un flavonoide que se encuentra en una variedad de alimentos como manzanas, bayas, verduras Brassica, alcaparras, uvas, cebollas, chalotes, té y tomates, así como muchas semillas, nueces, flores, cortezas y hojas (23)

Metabolitos de la fibra

fermentable

La fibra dietaria fermentable bajo la acción de la MI da como productos: monosacáridos, AGCC (15 % butirato, 60 % acetato y 25 % propionato) y gases (como, por ejemplo, metano y dióxido de carbono). Dentro del grupo de los AGCC, el **acetato y propionato** son captados por el hígado, a través de la vena porta, donde van a ser utilizados como sustratos para el metabolismo de lípidos, glucosa y colesterol. Por otra parte, el **butirato** tiene un rol importante en el mantenimiento de la barrera epitelial, en la regulación de la expresión genética e inmunorregulación (19). Además, sirve como fuente de energía para los colonocitos. Se estima que los AGCC contribuyen al 5-10 % del requerimiento energético humano (8).

Los AGCC también están involucrados en la homeostasis del colon, estimulando la proliferación y diferenciación de las células epiteliales, la absorción de sales y agua, y la disminución de la inflamación. Además, al inhibir la enzima histona deacetilasa, tienen un importante papel en la regulación de la epigenética y como agentes anticáncer (19). Así, el butirato se ha relacionado con la reversión de células neoplásicas, pudiendo participar en la prevención de procesos cancerígenos (4). A su vez, los AGCC aumentan el tiempo de tránsito intestinal y aumentan la saciedad bajo la activación de ciertas hormonas —como la GLP 1, PYY y leptina— vía receptores de ácidos grasos libres 2 y 3 (19). Además de la producción de AGCC, la fermentación de carbohidratos no digeribles produce **ácido láctico**. Este último, a pesar de no pertenecer al grupo de los AGCC, puede ser producido por bacterias ácido lácticas como los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, aunque en condiciones normales no se acumula en el colon debido a la presencia de algunas especies bacterianas como, por ejemplo, las *Eubacterium halii* que pueden convertir el lactato en diferentes AGCC (24).

Productos microbianos de la degradación proteolítica

En el colon, la fermentación bacteriana de proteínas aumenta con el incremento de pH, el tiempo de tránsito prolongado, la alta ingesta proteica y baja en carbohidratos. La mayor concentración de productos de la degradación proteica se da en el colon distal y entre ellos se pueden mencionar los derivados de aminoácidos como amonio, aminas, sulfuro de hidrógeno, fenoles y ácidos indólicos, como también ácidos grasos de cadena ramificada (AGCR) y AGCC.

Algunos de estos productos metabólicos pueden ser considerados «perjudiciales» para el huésped como, por ejemplo, el fenilacetato, algunos AGCR microbianos, propionato de imidazol y la histamina, ya que han sido relacionados con enfermedades renales, esteatosis e insulinoresistencia. Otro de los metabolitos perjudiciales es el de L-carnitina, el **N-óxido de trimetilamina (TMAO)**, producido luego de la ingesta de carne roja, que se ha reconocido como posible marcador predictivo de enfermedad arterial coronaria. Se lo ha asociado con la aterosclerosis en los omnívoros, pero no en los vegetarianos, lo que podría respaldar los beneficios de alimentación basada en plantas (25).

Por el contrario, también se han encontrado funciones «beneficiosas» con otros metabolitos microbianos como, por ejemplo, del triptófano que contribuyen al mantenimiento intestinal y homeostasis sistémica, asociados a una baja prevalencia de DBT 2 y a una ingesta alta en fibra. Bajas concentraciones de catabolitos del triptófano se han observado en individuos con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome metabólico y enfermedades neurológicas (8).

Metabolitos de algunos polifenoles

La MI puede modular la transformación de compuestos fenólicos en pequeños metabolitos, influenciando su biodisponibilidad y modificando sus propiedades. Por ejemplo, influenciando a las **proantocianidinas**, resultando protectoras contra enfermedades inflamatorias, incluida el cáncer colorrectal (19).

El **ácido hipúrico** se ha asociado a la diversidad de la MI y al consumo de café, fruta, fibra y granos integrales. La excreción urinaria media de 24 horas de este

metabolito se ha relacionado con una disminución de la presión sanguínea. Un aumento rápido de ácido hipúrico en sangre, seguido de un consumo de jugo de arándanos, se asoció a su vez con mejoras en los niveles de glucemia en ayunas y secreción de insulina.

Las **urolitinas**, que son metabolitos de cierta clase de taninos hidrolizables, se han asociado con un efecto potencial antioxidante, antiinflamatorio y antienvjecimiento. En individuos con obesidad y sobrepeso, la producción de urolitina A se observó junto con una disminución del riesgo cardiometabólico. El consumo de frambuesas rojas se ha asociado con mejoras en la función endotelial(8).

COMPARACIÓN DE DIETAS Y SU IMPACTO EN LA MICROBIOTA INTESTINAL

Se considera **patrón alimentario** a los hábitos cotidianos que se dan diariamente en poblaciones o culturas dadas, siendo influenciados por estilos de vida no relacionados estrictamente con la ingesta de alimentos (como la actividad física, estrés, etc.), además de la economía de los sectores, recursos alimentarios disponibles, geografía, costumbres y cultura, entre otros factores (26). La **dieta** —es decir, la ingesta de alimentos diarios— es el componente de los patrones alimentarios que desarrollaremos a continuación.

Se analizarán las dietas occidental, mediterránea y vegetariana/vegana, en relación con el microbioma intestinal dado que actualmente son las que más estudios científicos presentan, según el criterio de búsqueda que se ha establecido.

Dieta vegetariana

Este tipo de patrón alimentario está basado en la restricción de determinados productos de origen animal. Por ejemplo, la dieta ovolactovegetariana excluye las carnes, pero no así el huevo y los lácteos. Esta se ha evidenciado como

promotora del desarrollo de sistemas microbianos diversos y estables. Un estudio realizado en vegetarianos ha demostrado tener niveles de Bacteroidetes más elevados que en los omnívoros. A su vez, al tener un mayor consumo de fibra, estimula el crecimiento de especies fermentativas beneficiosas generadoras de AGCC (27). En períodos tempranos de gestación, también se vio asociada a una mucosa intestinal más saludable y niveles de inflamación menores, en comparación a la de una dieta omnívora (28).

Sin embargo, este tipo de dieta no se encuentra exenta de controversias acerca de su impacto en la MI. En un estudio realizado en el 2019, se planteó la hipótesis de que tanto la diversidad como la composición de la MI difieren entre la población de la República Democrática del Congo (DRC) y de la India, y que estas diferencias estarían asociadas al patrón alimentario. En DRC predomina la dieta omnívora, con un elevado consumo de legumbres y sin la inclusión de lácteos. Mientras que en la India, los lácteos fermentados, la leche de búfalo y el yogur son de frecuente consumo, considerándose como lacto-vegetarianos en el estudio en análisis. Los resultados demostraron que la diversidad alfa de la MI fue mayor en DRC que en la India. La diversidad beta demostró que la MI en las mujeres de DRC era más similar que entre mujeres de la India. En ambas poblaciones, los filos más abundantes fueron los Firmicutes, Bacteroidetes, y Proteobacteria. En contraste, Bifidobacteriaceae fue significativamente más elevado en la India que en DRC.

En síntesis, en el estudio citado, se demuestra mayor riqueza bacteriana en omnívoros por sobre los vegetarianos. Se destacó también la importancia de tener en cuenta que las poblaciones analizadas tienen diferencias étnicas, lo que resulta desafiante a la hora de diferenciar el efecto de la dieta con el de la etnicidad de la población (29).

En cuanto al origen de la proteína consumida en la dieta, se destaca la diferencia entre proteína de origen animal u origen vegetal. Como fue nombrado en el apartado «Efectos de los componentes de la dieta en la microbiota intestinal y en la salud», una dieta rica en proteínas de origen vegetal pueden aumentar las bacterias *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, mientras que una rica en proteínas de origen animal puede aumentar Bacteroides (18). En contraste

con estas últimas, las dietas vegetarianas inhiben la producción de compuestos nocivos de la fermentación de aminoácidos de las proteínas de origen animal y fomentan la fermentación de carbohidratos como la función principal de la MI (18).

Dieta vegana

La dieta vegana, según la define la Vegan Society, es aquella que se basa exclusivamente en plantas y evita todos los productos derivados total o parcialmente de animales, como la carne (incluidos peces, mariscos e insectos), lácteos, huevos y miel (6).

Mediante un estudio, Wu y colaboradores han descubierto que dietas altas en carbohidratos a base de plantas se asocian con el género bacteriano *Prevotella*. Otro estudio corroboró que este género se ha asociado con dietas a base de plantas bajas en grasa y altas en fibra, y que podría estar asociado con el aumento de la síntesis de AGCC. Así, el género *Prevotella* podría ser beneficioso para regular el control glucémico y mantener los procesos inflamatorios dentro de los niveles normales, posiblemente debido a la reducción del apetito y a una menor ingesta de energía mediada por mayor consumo de fibra. También tendría un papel importante en el control homeostático corporal (30).

En otro estudio del mismo autor realizado con veganos y omnívoros saludables que viven en un entorno urbano occidental (EE. UU.), ha postulado que el consumo a largo plazo de dietas agrarias basadas en plantas se ha asociado con una mayor diversidad de genes taxonómicos y bacterianos, mayores niveles de producción de AGCC y una mayor proporción en cuanto a géneros de *Prevotella/Bacteroides*. Las diferencias en el metaboloma reflejan en gran medida la menor ingesta de proteínas y grasas, y una mayor ingesta de carbohidratos en los veganos. Sin embargo, las diferencias en la composición de la comunidad bacteriana han sido modestas, lo que sugiere que podría deberse a que tales diferencias tardan varias generaciones en evolucionar o requerir exposiciones muy tempranas en la vida, además de otros factores

independientes de la dieta.

En el metaboloma plasmático de los veganos, los metabolitos bacterianos fueron más abundantes en comparación a los metabolitos de lípidos y aminoácidos, lo que puede proporcionar un beneficio para la salud en relación a los omnívoros. Una dieta basada en plantas puede aumentar la oferta de metabolitos beneficiosos producidos por bacterias, como el equol (metabolito de las isoflavonas de la soja, por ejemplo), o disminuir la producción de un metabolito nocivo como la trimetilamina.

La reversión de la microbiota en estado de disbiosis a través de la modificación de la dieta podría servir para mantener la salud y/o tratar enfermedades. Por ello, podría ser una importante consideración la de desarrollar este tipo de dieta a través de un enfoque prebiótico (31).

Además de las fibras, los polifenoles, que también son abundantes en las dietas veganas, aumentan tanto las *Bifidobacterium* spp. como los *Lactobacillus* spp., proporcionando protección cardiovascular y efectos antibacterianos y antiinflamatorios, ambos asociados con un papel protector en la barrera intestinal humana al inhibir la invasión y el crecimiento de patógenos bacterianos (32).

Los veganos, al consumir más cantidad de carbohidratos y fibra que los omnívoros, a través de la MI, producen un pH más bajo el cual genera un ambiente ácido no favorable para el crecimiento de las *E. coli* y las *Enterobacteriaceae*. Esto explica porqué los veganos tienen menor cantidad de estas especies bacterianas (33).

Dieta mediterránea

Este patrón alimentario es típico de los países que bordean el mar Mediterráneo en el sur de Europa. Está centrado en un gran consumo de frutas, vegetales, cereales, legumbres, aceite de oliva (como principal fuente de grasas), nueces, cantidades moderadas de pescado, aves y productos lácteos, y bajas

cantidades de carnes rojas y vino. Nutricionalmente, esta dieta está basada en el consumo regular de ácidos grasos mono y poliinsaturados, polifenoles y otros antioxidantes, una ingesta alta de fibra y baja en azúcares simples en cuanto a carbohidratos, mientras que también el consumo de proteínas de origen vegetal es mayor que las de origen animal (34).

Se ha demostrado que pacientes adherentes a la dieta mediterránea tuvieron un aumento en el nivel de AGCC, *Prevotella* y ciertos *Firmicutes*, que se han asociado con disminución de eventos cardiovasculares. Además, el consumo de los alimentos que engloban esta dieta mejoraron la obesidad, la inflamación y el perfil lipídico, y se asociaron con aumentos en *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Prevotella*, y con disminuciones en niveles de *Clostridium* (35,36).

Por otro lado, diversos estudios observacionales han indicado que la adherencia a una dieta mediterránea se encuentra inversamente asociada con la incidencia de algunas enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT). Comparados con una dieta patrón, una muestra de sujetos obesos con factores de riesgo cardiovascular han demostrado que al adoptar una dieta mediterránea disminuyeron los niveles de carnitina, una tendencia al aumento de betaína, aumento de ácido dihidrocafféico, ácido clorogénico y de la urilitinas-glucurónidos, acompañados por variaciones específicas de la composición de la MI (36).

A su vez, un estudio ha asociado a la dieta mediterránea con un cambio significativo en la abundancia de tres géneros bacterianos, entre ellos el género *Parabacteroides* que recientemente se ha propuesto como un marcador microbiano para la hipertensión arterial, apoyando así la idea de que la dieta mediterránea puede actuar como protector cardiovascular, mediado por el microbioma humano (34).

En relación con el Síndrome Metabólico, estudios han sugerido que el consumo a largo plazo de una dieta mediterránea, ejerce un efecto protector sobre el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) por diferentes cambios específicos en la MI que aumentan la abundancia del género *Roseburia* y *F. prausnitzii*

(ambos con capacidades antiinflamatorias), generando la teoría de que este tipo de dieta podría ser utilizada como herramienta terapéutica preventiva de DM 2 en pacientes con enfermedades cardiovasculares (37). Otros estudios de esta índole han demostrado su influencia en la composición del microbioma, gracias a los compuestos fenólicos antioxidantes consumidos a través de diferentes productos como frutas frescas, verduras, vino tinto y aceite de oliva. De hecho, se observó que el consumo de vino tinto induce un crecimiento de *Enterococcus*, abundancia de los géneros *Prevotella*, *Bacteroides* y *Bifidobacterium* en humanos sanos. Los resultados de este estudio han conducido a la hipótesis de que una dieta específica a largo plazo determina cambios en el microbioma intestinal, ya que se ha observado que el consumo de una dieta mediterránea durante dos años resultó en una modificación significativa de la composición de la microbiota de los pacientes con síndrome metabólico. Así, efectos antiinflamatorios asociados con el consumo de la dieta mediterránea, principalmente en sujetos con síndrome metabólico y la disbiosis observada en esta población en comparación con los pacientes sanos, sugieren que su consumo puede ayudar a mantener la homeostasis de la MI. Esto podría contribuir a explicar las bajas tasas de mortalidad cardiovascular encontradas en el sur de Europa donde se encuentran los países mediterráneos, en comparación con otras poblaciones occidentales (38).

Todos estos descubrimientos han demostrado el vínculo entre la buena adherencia de la dieta mediterránea con una mejora en la diversidad y estabilidad de la MI, como también en la permeabilidad y funciones inmunes. La adopción de este patrón alimentario quizá sea una posible solución para prevenir la disbiosis intestinal y, en consecuencia, para prevenir alteraciones gastrointestinales como neurológicas (19).

Dieta occidental

La dieta occidental se caracteriza por un consumo excesivo de alimentos refinados y procesados, carnes rojas y bebidas azucaradas, acompañada de un bajo consumo de frutas, verduras y cereales integrales. Esto significa una

ingesta alta en grasas saturadas, sacarosa y baja en fibra, asociándose con una mayor ocurrencia de enfermedades metabólicas, como diabetes y obesidad, ambas relacionadas con inflamación sistémica de bajo grado atribuida a endotoxemia (39).

Al evaluar la composición de la MI se ha encontrado una asociación de la dieta occidental con un mayor número de géneros *Ruminococcus* y *Bacteroides* (principalmente bacterias que degradan la mucina). Los *Bacteroides* y *Actinobacterias* se asocian positivamente con una dieta alta en grasas y baja en fibra, y el predominio del filo Bacteroidetes está estrictamente asociado con proteínas animales y grasas saturadas, sugiriendo este perfil de MI como el predominante en los países occidentales (40).

Al haber buscado información sobre la MI de individuos que llevan una dieta occidental se encuentran diferencias al compararla con aquellas que llevan un consumo mayor de fibra o menor de ultraprocesados. Por ejemplo, en sujetos vegetarianos, las altas cantidades de fibra dan como resultado un aumento de AGCC producidos por microbios, que reducen el pH local. Se ha demostrado que una disminución de una unidad en el pH (de 6.5 a 5.5) tiene un profundo efecto selectivo sobre la población microbiana colónica, causando una disminución prevalente de *Bacteroides spp.* y un crecimiento de bacterias gram positivas productoras de butirato. En cambio, la dieta occidental fue considerada responsable de la disbiosis intestinal que desencadena una inflamación local, provocando un aumento de la permeabilidad intestinal (41) y una mayor absorción de lipopolisacáridos bacterianos (LPS) (también conocidos como endotoxinas, son compuestos de la membrana de bacterias Gram-negativas), conduciendo así a la translocación de endotoxinas en la circulación sistémica (42).

Sumado a esta situación, la inflamación se asocia con una disminución de *Bifidobacterium spp* quienes reducen los niveles de LPS y mejoran la función de la barrera intestinal (39). A su vez, la adaptación metabólica a una dieta alta en grasas también puede resultar en un aumento del LPS. Este tipo de dietas altas en grasa generan también inflamación del colon por un efecto que parece

ser inducido por la secreción de ácidos biliares, en particular la taurina. Tal fenómeno estimula el crecimiento de patobiontes ³que son reductores de sulfito como las *Bilophila wadsworthia*, cuya producción de ácido sulfhídrico inflama la mucosa intestinal (40,41).

Otra característica de las dietas occidentales es el elevado consumo de proteína animal, esta aumenta la abundancia de microorganismos tolerantes a la bilis (*Alistipes*, *Bilophila* y *Bacteroides*) y disminuye los niveles de Firmicutes que metabolizan los polisacáridos vegetales de la dieta (*Roseburia*, *Eubacterium rectale* y *Ruminococcus bromii*) (19).

La sal, ingrediente muy presente en las costumbres occidentales, produce una alteración de la composición y función de la MI. Como se mencionó anteriormente, esta puede ser proinflamatoria en virtud de la pérdida de *Lactobacillus spp.* y de la producción reducida del butirato protector (AGCC) (42).

Por otro lado, la alta proporción de ácidos grasos poliinsaturados omega-6 por sobre los omega-3 se ha relacionado con una mayor permeabilidad de la barrera intestinal y endotoxemia metabólica a través de un mecanismo impulsado por la MI. Restaurar esta proporción hacia una absorción importante de AGPI omega- 3 podría mejorar la composición de la MI y, en consecuencia, reducir la endotoxemia metabólica (40).

Además, varios estudios sugieren que los efectos perjudiciales de la dieta occidental sobre la MI también pueden ser impulsados por los aditivos alimentarios, que inducen disbiosis y, en consecuencia, efectos adversos de la mucosa intestinal e inflamación (19).

Un estudio realizado en voluntarios de Venezuela, Malawi y Estados Unidos informó que, independientemente de la edad, las composiciones de la microbiota de Malawi y Venezuela eran similares, en comparación con la microbiota estadounidense caracterizada por una menor diversidad microbiana.

³ Los patobiontes son microorganismos endógenos benignos que tienen la capacidad, en condiciones de un ecosistema alterado (disbiosis), de provocar determinadas patologías (1).

Este estudio demuestra que el género *Prevotella* estaba subrepresentado en la microbiota de una dieta occidental y podría ser un discriminador taxonómico (19).

En el artículo «Vulnerabilidad de la microbiota industrializada» de Sonnenburg, se habla sobre la «dieta industrializada» que, además de incluir todo lo característico de una dieta occidental, hace énfasis en los medicamentos modernos y el saneamiento, y afirma que una dieta rica en alimentos integrales y baja en alimentos procesados, junto con una mayor exposición a microbios no patógenos, puede ser beneficiosa para las poblaciones industriales (43).

En otro estudio, donde se compara la microbiota industrializada con la de tres poblaciones nepalesas, que viven en un gradiente desde la búsqueda de alimento hasta la agricultura, mostró que el cambio en la composición de la microbiota tiene lugar cuando las poblaciones abandonan un estilo de vida de búsqueda de alimento. Los estados intermedios de cambio de estilo de vida hacia la urbanización van acompañados de cambios menos extremos pero evidentes en la microbiota.

Este artículo también concluye que no es un hecho que la microbiota que se encuentra en las poblaciones tradicionales, la cual probablemente comparte más puntos en común con la de nuestros ancestros antiguos, mejoraría la salud de una persona que vive en una sociedad industrializada. Algunas funciones de una microbiota tradicional pueden tener efectos beneficiosos en el contexto de un estilo de vida tradicional, pero no necesariamente en un contexto más urbanizado (43).

Tabla N.º 2: Dietas/nutrientes, MI, microorganismos y efectos asociados

DIETA O NUTRIENTE	RIQUEZA Y DIVERSIDAD DE MI	MICROORGANISMOS ALTERADOS	EFFECTOS FISIOLÓGICOS	EFFECTOS PATOLÓGICOS
<u>DIETA OCCIDENTAL</u>	↓	↑ bacteroides ↑ enterobacteria ↓ bifidobacteria ↓ lactobacilli ↓ eubacteria	↓ AGCC ↑ LPS ↑ inflamación ↓ barrera intestinal	obesidad cáncer de colon DBT 2
<u>DIETA MEDITERRÁNEA</u>	↑	↑ bifidobacteria ↑ lactobacilli ↑ eubacteria ↑ bacteroides ↑ prevotella ↑ roseburia ↓ clostridium	↑ AGCC ↓ inflamación	↓ riesgo de ECV y obesidad
PROTEÍNAS VEGETALES	↑	↑ bifidobacteria ↑ lactobacilli ↓ bacteroides ↓ clostridium perfringens	↑ AGCC ↑ barrera intestinal ↓ inflamación	-
PROTEÍNAS ANIMALES	↓	↑ alistipes ↑ bilophila ↑ clostridia ↓ roseburia	↑ TMAO ↓ AGCC ↑ aminos y sulfitos	asociadas a ECV y al síndrome de colon irritable (SII)
GRASAS INSATURADAS	↑	↑ lactobacillus ↑ lachnospiraceae ↑ estreptococos ↑ akkermansia muciniphila	↓ activación de TLR ↓ adiposidad blanca inflamación tisular	↓ riesgo de SII, obesidad, artritis psoriasis
GRASAS SATURADAS	↓	↑ bacteroides ↑ bilophila ↑ Faecalibacterium prausnitzii	activación TLR pro inflamación TH1	ECV obesidad DBT
FIBRA DIETÉTICA	↑	↑ lactobacilli ↑ bifidobacteria ↑ clostridia ↑ prevotella ↑ treponema	↑ AGCC antiinflamatoria actividad anticáncer	↓ riesgo ECV, obesidad, DBT y de cáncer de colon

Fuente: Dong T, Gupta A. *Influence of Early Life, Diet, and the Environment on the Microbiome*. Clin Gastroenterol Hepatol. 1 de enero de 2019;17(2):231-42.

V. CONCLUSIONES

Actualmente existen múltiples estudios, trabajos e investigaciones en curso acerca del microbioma intestinal humano, ya que en los últimos años se ha acrecentado el interés por conocer sus funciones y su verdadero rol en nuestro organismo. Además, se ve favorecido por el creciente avance científico en las tecnologías, en particular en los métodos de secuenciación genética que permiten una mejor profundización y caracterización de la MI. Sin embargo, al abordar la temática, nos hemos encontrado con temas y discusiones contradictorias, falta de estudios prospectivos masivos y conclusiones que se acerquen a una comprobación científica.

Atribuimos la complejidad de su estudio no solamente al tipo de dieta, sino también a la existencia de variaciones intra e interindividuales en la MI de los seres humanos influenciadas por la edad, la genética, la geografía, etnia, actividad física, estrés, enfermedades en curso, entre otros.

Independientemente de lo mencionado, según la evidencia científica existente, podemos concluir que la dieta tiene mayor incidencia como moduladora o condicionante de la MI. A pesar de esto, consideramos que sería más oportuno poder evaluar el microbioma en base a los distintos patrones alimentarios existentes, debido al gran espectro de factores influyentes que condicionan el tipo de dieta. La misma, estudiada de manera aislada, podría resultar escasa al no abarcar aspectos como la geografía, las costumbres, los hábitos e incluso las etnias, que podrían explicar las variaciones interindividuales en sujetos. Es por ello que proponemos un análisis más integral de los patrones para evaluar su verdadero impacto en la MI y, en consecuencia, en la salud humana.

Hemos analizado las dietas occidental, mediterránea y vegetariana/vegana, dado que actualmente son las que más evidencia presentan. A pesar de que la dieta mediterránea es la más estudiada y la que evidencia más beneficios, la dieta vegetariana y vegana están tomando mayor incidencia actualmente en nuestra cultura. Tanto por el perfil bacteriano que han mostrado los estudios

que hemos expuesto como por sus componentes (fibra, proteínas vegetales, prebióticos) podemos concluir que valdría la pena investigarlas en mayor profundidad para poder conocer el impacto de las mismas en la salud intestinal.

Aunque existen contradicciones, estas dietas se asocian al consumo elevado de fibra que ha demostrado tener un impacto beneficioso en la composición de la MI, aumentando la relación de *Prevotella/Bacteroides*, las *Bifidobacterias* y *Lactobacilos* con su consecuente efecto favorable relacionado a los AGCC. Por otro lado, ha sido expuesto que la dieta occidental pareciera promover un perfil bacteriano disbiótico, desfavoreciendo la diversidad y estabilidad al disminuir *Bifidobacterias* y *Lactobacilos*, aumentando *Bacteroides* y *Ruminococcus* proinflamatorios y estimulando el crecimiento de patobiontes en la mucosa intestinal. Esto es explicado por el alto consumo de aditivos, azúcares simples, sal y grasas saturadas y el bajo consumo de fibra.

Existen poblaciones que no están en contacto con la alimentación occidental, que no consumen alimentos ultraprocesados y, en comparación, cuentan con una MI más diversa y estable. Sin embargo, no podríamos asegurar que una dieta de estas características sea compatible con un mundo industrializado, ya que el ser humano adapta su alimentación al lugar en donde reside y su microbiota, también. A raíz de esto, nos preguntamos si sería viable llevar una dieta libre de alimentos ultraprocesados en el contexto de industrialización en el que nos encontramos.

Resulta evidente la existencia de diferentes composiciones del microbioma intestinal y el hecho de que estas pueden afectar tanto a nuestro estado de salud como al desarrollo de determinadas enfermedades. Aún es necesario seguir esclareciendo el rol de la microbiota en las distintas patologías, ya que para lograr una mejor comprensión del proceso salud-enfermedad es necesario conocer si las variaciones microbianas se dan previa aparición de la enfermedad o como consecuencia de la misma.

Por otro lado, se plantea a la metabolómica como una herramienta para una nutrición avanzada, resultando interesante desarrollarla en los próximos años

para determinar un panorama completo de las interacciones huésped- microbiota, permitiendo avances en la medicina personalizada, la nutrición de precisión y el desarrollo de probióticos de próxima generación adaptados al individuo. En el caso de nuestros microbios intestinales, actuar para minimizar la pérdida involuntaria de biodiversidad es probablemente una estrategia inteligente hasta que sepamos más.

Que el alimento sea tu medicina.

HIPÓCRATES

VI. AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Diego Díaz Córdova por guiarnos con entusiasmo en la realización de este trabajo final de grado, despertando gran interés en nosotras durante este proceso.

A la Universidad de Buenos Aires, a la Escuela de Nutrición, y a los excelentes docentes que nos han formado durante todos estos años.

A María Silvia Vidiri por su colaboración en la corrección literaria del trabajo.

VII.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Domingo S, Sánchez C. From the intestinal flora to the microbiome. *Rev Esp Enferm Dig.* enero de 2018;110(1):51-6.
2. Aguirre P. Una historia social de la comida. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2017.
3. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Gut microbes and health. *Gastroenterol Hepatol.* 2021;44(7):519–35.
4. Lindemann M, Pérez Castro S, Pérez Gracia MT, Rodríguez Iglesias M. Procedimientos en Microbiología Clínica - Microbiota [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia59.pdf>
5. Rees K, Al-Khudairy L, Takeda A, Stranges S. Vegan dietary pattern for the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013501/full/es>
6. Basain Valdés JM, Valdés Alonso M del C, Miyar Pieiga E, Linares Valdés H, Martínez Izquierdo A. Alteraciones en la microbiota intestinal por la dieta y su repercusión en la génesis de la obesidad. *MEDISAN.* 2015;19(12):1536-46.
7. Roager HM, Dragsted LO. Diet-derived microbial metabolites in health and disease [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/nbu.12396>
8. Hills RD, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients* [Internet]. 16 de julio de 2019 [citado 13 de septiembre de 2020];11(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31315227/>
9. Poretzky R, Rodriguez-R LM, Luo C, Tsementzi D, Konstantinidis KT. Strengths and Limitations of 16S rRNA Gene Amplicon Sequencing in Revealing Temporal Microbial Community Dynamics. *PLoS One* [Internet]. 2014 [citado 13 de septiembre de 2020];9(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3979728/>

10. Suárez Moya A. Microbiome and next generation sequencing. *Rev Esp Quimioter.* 2017;30(5):305–11.
11. Probióticos y prebióticos [Internet]. World Gastroenterology Organisation Practice Guideline. 2017 [citado 13 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-spanish-2017.pdf>
12. van Schaik W. The human gut resistome. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* [Internet]. 5 de junio de 2015 [citado 19 de octubre de 2020];370(1670). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25918444/>
13. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C}. The healthy human microbiome [Internet]. Pubmed. [citado 13 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27122046/>
14. McBurney MI, Davis C, Fraser CM, Schneeman BO, Huttenhower C, Verbeke K, et al. Establishing What Constitutes a Healthy Human Gut Microbiome: State of the Science, Regulatory Considerations, and Future Directions. *J Nutr.* noviembre de 2019;149(11):1882.
15. Nihal Hasan HY. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ* [Internet]. 2019 [citado 13 de septiembre de 2020];7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6699480/>
16. de Silva Coelhoa M del C, Esteban L, Oliveiraa RCS, Barata PM. ¿Influye la microbiota en el riesgo de obesidad infantil? [Internet]. Scielo. [citado 13 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/diet-and-the-gut-spanish.pdf>
17. Biblioteca Nacional de Medicina de los EEUU. Medline Plus. Bifidobacterias [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/natural/891.html>
18. Dong T, Gupta A. Influence of Early Life, Diet, and the Environment on the Microbiome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 1 de enero de 2019;17(2):231-42.
19. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, Scaldaferri F, Pulcini G, et al. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients* [Internet]. octubre de 2019 [citado 31 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu11102454>

- 2020];11(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6835969/>
20. Spencer M, Gupta A, Van Dam L, Shannon C, Menees S, Chey WD. Artificial Sweeteners: A Systematic Review and Primer for Gastroenterologists. *J Neurogastroenterol Motil.* abril de 2016;22(2):168.
 21. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* [Internet]. 9 de octubre de 2014 [citado 13 de septiembre de 2020];514(7521). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25231862/>
 22. Kabbache DM. *Técnica Dietoterápica Avanzada*. Buenos Aires: Akadia; 2019.
 23. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, et al. Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients* [Internet]. marzo de 2016 [citado 28 de septiembre de 2020];8(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4808895/>
 24. Markowiak-Kopeć P, Śliżewska K. The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome [Internet]. *Pubmed*. [citado 13 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32316181/>
 25. Tuso P, Stoll SR, Li WW. A plant-based diet, atherogenesis, and coronary artery disease prevention. *Perm J.* invierno de 2015;19(1):62-7.
 26. Elizabeth M Cespedes FBH. Dietary patterns: from nutritional epidemiologic analysis to national guidelines. *Am J Clin Nutr.* mayo de 2015;101(5):899.
 27. Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, Yonas W, Alwarith J, Barnard ND, et al. The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. *Frontiers in Nutrition* [Internet]. 2019 [citado 13 de septiembre de 2020];6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6478664/>
 28. Barrett HL, Gomez-Arango LF, Wilkinson SA, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, et al. A Vegetarian Diet Is a Major Determinant of Gut Microbiota Composition in Early Pregnancy. *Nutrients.* 12 de julio de 2018;10(7):890.
 29. Tang M, Frank DN, Tshetu A, Lokangaka A, Goudar SS, et al. Different gut microbial profiles in sub-saharan african and south asian women of childbearing age are primarily associated with dietary intakes [Internet]. 2019 [citado 13 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01990630/full>

30. Medawar E, Huhn S, Villringer A, Veronica Witte A. The effects of plant-based diets on the body and the brain: a systematic review. *Transl Psychiatry*. 12 de septiembre de 2019;9(1):1-17.
31. Wu GD, Compher C, Chen EZ, Smith SA, Shah RD, Bittinger K, et al. Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. *Gut*. 1 de enero de 2016;65(1):63-72.
32. Sakkas H, Bozidis P, Touzios C, Kolios D, Athanasiou G, Athanasopoulou E, et al. Nutritional Status and the Influence of the Vegan Diet on the Gut Microbiota and Human Health. *Medicina* [Internet]. 22 de febrero de 2020;56(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina56020088>
33. Wong M-W, Yi C-H, Liu T-T, Lei W-Y, Hung J-S, Lin C-L, et al. Impact of vegan diets on gut microbiota: An update on the clinical implications. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. octubre de 2018;30(4):200-3.
34. Pagliai G, Russo E, Niccolai E, Dinu M, Di Pilato V, Magrini A, et al. Influence of a 3-month low-calorie Mediterranean diet compared to the vegetarian diet on human gut microbiota and SCFA: the CARDIVEG Study. *Eur J Nutr*. 10 de julio de 2019;59(5):2011-24.
35. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Storia A, Laghi L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut* [Internet]. noviembre de 2016 [citado 28 de septiembre de 2020];65(11). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26416813/>
36. Biomarkers of intake of a Mediterranean Diet: which contribution from the gut microbiota? [Internet]. [citado 26 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01963261/full>
37. Haro C, Montes-Borrego M, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, Gómez-Delgado F, Pérez-Martínez P, et al. Two Healthy Diets Modulate Gut Microbial Community Improving Insulin Sensitivity in a Human Obese Population. *J Clin Endocrinol Metab*. enero de 2016;101(1):233-42.
38. Haro C, Garcia-Carpintero S, Alcalá-Díaz JF, Gomez-Delgado F, Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, et al. The gut microbial community in metabolic syndrome patients is modified by diet. *J Nutr Biochem*. enero de 2016;27:27-31.

39. Statovci D, Aguilera M, MacSharry J, Melgar S. The Impact of Western Diet and Nutrients on the Microbiota and Immune Response at Mucosal Interfaces. *Front Immunol* [Internet]. 2017 [citado 28 de septiembre de 2020];8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5532387/>
40. Bibbó S, et al. The role of diet on gut microbiota composition [Internet]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2016 [citado 28 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/4742-4749-The-role-of-diet-on-gut-microbiota-composition.pdf>
41. Green M, Arora K, Prakash S. Microbial Medicine: Prebiotic and Probiotic Functional Foods to Target Obesity and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci* [Internet]. 21 de abril de 2020 [citado 28 de septiembre de 2020];21(8). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32326175/>
42. Miranda PM, De Palma G, Serkis V, Lu J, Louis-Auguste MP, McCarville JL, et al. High salt diet exacerbates colitis in mice by decreasing *Lactobacillus* levels and butyrate production. *Microbiome* [Internet]. 2018 [citado 31 de agosto de 2020];6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5865374/>
43. Sonnenburg JL, Sonnenburg ED. Vulnerability of the industrialized microbiota. *Science* [Internet]. 25 de octubre de 2019 [citado 28 de septiembre de 2020];366(6464). Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/366/6464/eaaw9255.abstract>