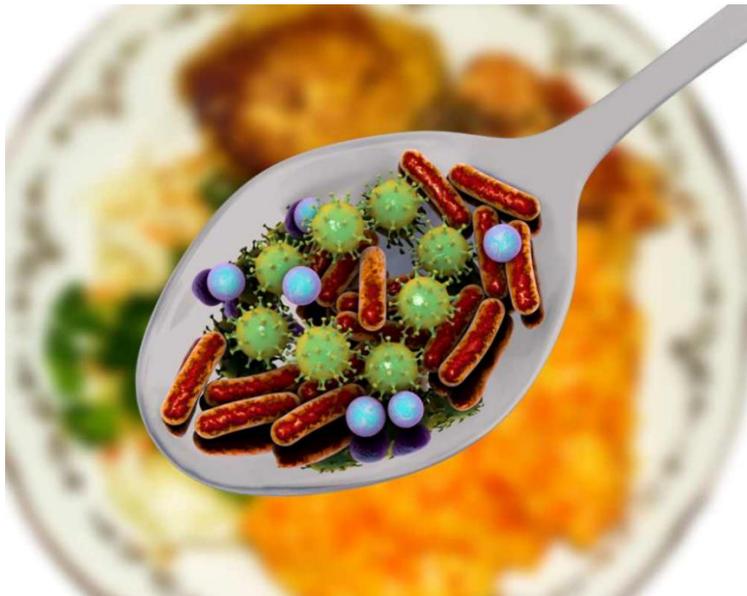




TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

**INFLUENCIA DE LAS DIETAS RESTRICTIVAS SOBRE LA
MICROBIOTA Y LA SALUD**



INMACULADA MORÓN GUTIÉRREZ

Sevilla, 15 de junio de 2022



TRABAJO FIN DE GRADO

INFLUENCIA DE LAS DIETAS RESTRICTIVAS SOBRE LA MICROBIOTA Y LA SALUD

Inmaculada Morón Gutiérrez

Grado en Farmacia

Tutora: María de Lourdes Moreno Amador

Departamento: Microbiología y Parasitología

Área: Microbiología

Tipología: Trabajo bibliográfico

Curso académico: 2021/2022

RESUMEN

La salud de un individuo depende de su biología, estilo de vida y del medio ambiente y, la colonización microbiana que está implicada en muchas variables juega, por tanto, un papel relevante en la salud y en la enfermedad.

La falta de terapias efectivas en determinadas enfermedades y el avance en las técnicas de microbiología y biología molecular, llevan a explorar nuevos caminos como la implicación de la microbiota en la enfermedad con vistas a ampliar el abanico terapéutico.

Este TFG tiene como objetivo la revisión de los estudios que relacionan el tipo de dieta con la composición de la microbiota y, a su vez, su relación con el desarrollo de la enfermedad. En esta revisión se ha analizado la capacidad de las dietas restrictivas para modular el comportamiento del microbioma y, con ello, profundizar sobre la modulación de la microbiota intestinal a través de la intervención dietética como estrategia terapéutica y preventiva emergente para muchas enfermedades.

Los ensayos realizados hasta la fecha se presumen prometedores, sin embargo, su autorización de uso bien establecido es limitado debido a que muchos mecanismos están aún por esclarecer y a la falta de consenso por respuestas individualizadas y personalizadas que respalden así su uso.

Palabras clave: “Microbiota humana”, “Dieta restrictiva”, “Microbioma”, “Salud y enfermedad”, “Microbiota intestinal”.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 CONCEPTO DE MICROBIOTA, MICROBIOMA Y PANGENOMA.....	1
1.1.1 FORMACIÓN DE LA MICROBIOTA.....	2
1.1.2 TIPOS DE MICROBIOTA.....	4
1.1.3 FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE LA MICROBIOTA.....	5
1.1.4 MICROBIOTA GASTROINTESTINAL.....	6
1.2 CONCEPTO DE DIETA RESTRICTIVA.....	8
1.3 DIETAS RESTRICTIVAS Y MICROBIOTA.....	9
2. OBJETIVOS	11
3. METODOLOGÍA	11
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
4.1 DIETAS RESTRICTIVAS, MICROBIOTA Y ENFERMEDADES.....	12
4.2 TERAPÉUTICA EN ESTUDIO Y PERSPECTIVAS FUTURAS.....	22
5. CONCLUSIONES	29
6. BIBLIOGRAFÍA	30

ÍNDICE DE ABREVIATURA

- 5HT:** 5-Hidroxitriptamina
- ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- AGCC:** Ácidos Grasos de Cadena Corta
- BHE:** Barrera Hematoencefálica
- cagA:** Genotipo del Gen asociado a la Citotoxina
- DAM:** Dieta de Atkins Modificada
- DBIG:** Dieta de Bajo Índice Glucémico
- DC:** Dieta Cetogénica
- DCC:** Dieta Cetogénica Clásica
- DT1:** Diabetes Tipo 1
- EC:** Enfermedad celíaca
- EII:** Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- EM:** Esclerosis Múltiple
- FAE:** Fármacos antiepilépticos
- FODMAP:** “Fermentable Oligo-, Di-, Monosacáridos, y Polioles”
- FOS:** Fructo-OligoSacáridos
- GABA:** Gamma-Aminobutírico
- GI:** Tracto gastrointestinal
- GLUT1-DS:** Síndrome de Deficiencia del Transportador de Glucosa 1
- GOS:** Galacto-Oligosacáridos
- IL-6 e IL-8:** Interleucina-6 e Interleucina-8
- IMO:** Isomalto-Oligosacáridos
- MD:** Dieta Mediterránea
- OMS:** Organización Mundial de la Salud
- SBOS:** Oligosacáridos de la Soja
- SCC:** Carbohidratos fermentables de Cadena Corta
- SII:** Síndrome del Intestino Irritable
- SII-D:** Síndrome del Intestino Irritable con diarrea predominante
- SII-E:** Síndrome del Intestino Irritable con estreñimiento predominante
- SII-M:** Síndrome del Intestino Irritable mixto
- SNC:** Sistema Nervioso Central
- TCM, DC-TCM:** Dieta Cetogénica con Triglicéridos de Cadena Media
- TEA:** Trastorno del Espectro Autista
- TGOS:** Transgalacto-Oligosacáridos
- TMF:** Trasplante de Microbiota Fecal
- XOS:** Xilo-Oligosacáridos

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Representación esquemática de los factores que contribuyen a la composición de la microbiota intestinal de los bebés.....	3
Figura 2: Predominancia de especies en el microbioma intestinal en el transcurso de la vida.....	4
Figura 3: Principales factores que impactan en la microbiota intestinal.....	5
Figura 4: Estructura del epitelio intestinal mostrando las diferentes células bacterianas y eucariotas.....	7
Figura 5: Eficacia de la DC en función de la edad al inicio de la dieta.....	21
Figura 6: Factores que influyen en la relación causal entre los probióticos, la microbiota intestinal y la enfermedad.....	23
Figura 7: Representación esquemática del ciclo de vida de <i>B. bacteriovorus</i>	28
Figura 8: Las imágenes I, II, III y IV muestran <i>B. bacteriovorus</i> (indicado con flechas) adherido a la superficie exterior de una célula presa o antes de su interrupción.....	29

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Estudios que describen las enfermedades y su perfil de microbiota asociado.....	12
Tabla 2: Hallazgos de disbiosis en el SII.....	14
Tabla 3: Ensayos clínicos con probióticos basados en una cepa única en pacientes con SII.....	25

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CONCEPTO DE MICROBIOTA, MICROBIOMA Y PANGENOMA

La **microbiota** es el conjunto de microorganismos que se encuentran generalmente colonizando tejidos y órganos sanos del cuerpo humano como la piel, el aparato digestivo, la cavidad oral, el tracto urinario o el tracto respiratorio, entre otras. La microbiota está compuesta en su mayoría por bacterias, aunque también encontramos hongos, arqueas, virus y parásitos, formando una red altamente compleja de interacciones entre ellos y con el huésped (Landman y Quévrain, 2016; Kapitan et al., 2018; Requena y Velasco, 2021). Cabe destacar que en el tracto gastrointestinal (GI) se alcanza la comunidad microbiana con mayor densidad y más diversa del cuerpo humano, constituyendo así la conocida microbiota intestinal en la cual el colon es la que posee mayor abundancia y número de especies, las cuales no han sido cultivadas en su totalidad (Harmsen y de Goffau, 2016; Milani et al., 2017). Es bien conocido que la microbiota intestinal es un elemento diverso, único y dinámico del cuerpo humano, que evoluciona a lo largo de la vida del individuo, y que será fundamental para el estado fisiológico/patológico del individuo (García-Montero et al., 2021) como demuestran ciertos estudios, por lo que ha despertado un interés considerable (Landman y Quévrain, 2016; Gomaa, 2020).

El término **microbioma** hace referencia a la población de microorganismos que reside en un entorno específico del cuerpo humano como la carga genética contenida de cada uno de los microorganismos que habitan, las condiciones del medio que les rodean e incluye además las estructuras microbianas, metabolitos y elementos genéticos móviles, entre otros (Chimeno-Küstner et al., 2017). La importancia del microbioma radica en la capacidad de adaptarse al cambio, y que nos permite la adaptación a los distintos, modificando la fisiología, incluso más que nuestros propios genes (Marroni et al., 2014).

Hasta la fecha se sabe que el microbioma contiene alrededor de 6.000 genes de tipo viral, por lo que estos juegan un papel relevante ya que el 90% del viroma intestinal consiste en bacteriófagos, mientras que el 10% restante abarca varios virus de plantas y animales que se introducen constantemente con los alimentos, controlando así las poblaciones de microorganismos de la microbiota humana y definiendo la población existente (Gagliardi et al., 2018).

El concepto de **pangenoma** incluye el conjunto del microbioma y de nuestro propio genoma humano (Marroni et al., 2014). Es destacable que nuestra contribución del genoma humano es muy escasa ya que se ha estimado que la microbiota intestinal comprende hasta 100

billones de microorganismos, lo que supone aproximadamente 10 veces el número de células humanas y codifica 150 veces más genes que nuestro propio genoma (Velasquez, 2018).

1.1.1 FORMACIÓN DE LA MICROBIOTA

Existen estudios controvertidos sobre la existencia o no de microbiota en el feto, ciertos estudios indican que el ambiente intrauterino no es estéril como se suponía inicialmente, y que la transmisión materno-filial de la microbiota se produce durante el embarazo puesto que se ha destacado la presencia de bacterias en la placenta, el cordón umbilical y el líquido amniótico en embarazos saludables a término (Chong et al., 2018; Nyangahu y Jaspán, 2019; Korpela et al., 2020; Vandenplas et al., 2020). También se ha demostrado que el meconio contiene microorganismos (Gresci y Bawden, 2015). Sin embargo, otros estudios cuestionan el microbioma prenatal apostando por un fenómeno de contaminación (Leiby et al., 2018; Ferretti et al., 2019).

El modo en el que tiene lugar el parto del bebé es el factor principal que impulsa la colonización y composición de la microbiota inicial temprana (**Figuras 1 y 2**) (Milani et al., 2017). Los bebés que nacen por vía vaginal entran en contacto con la microbiota del aparato vaginal y fecal materno que, junto con el ambiente del entorno, formarán la microbiota del recién nacido. La presencia de los géneros *Lactobacillus* y *Prevotella* está asociada a la microbiota adquirida por los partos vaginales a diferencia de los bebés nacidos por cesárea, en los cuales es más probable que sean colonizados por microorganismos ambientales de la piel materna, el personal o el ambiente del hospital. La presencia de microorganismos como *Clostridium difficile* y otras de *Clostridium sensu stricto*, se ha asociado con un mayor riesgo de padecer infecciones y enfermedades tanto en el niño como en edades adultas: asma, alergia, diabetes tipo 1 (DT1) y con una mayor incidencia de obesidad (Milani et al., 2017). Sin embargo, esta microbiota no será la definitiva ya que es un proceso dinámico que irá modulándose y estabilizándose conforme avance la vida del niño (Adak y Khan, 2019; Kapourchali y Cresci, 2020) (**Figura 1**).

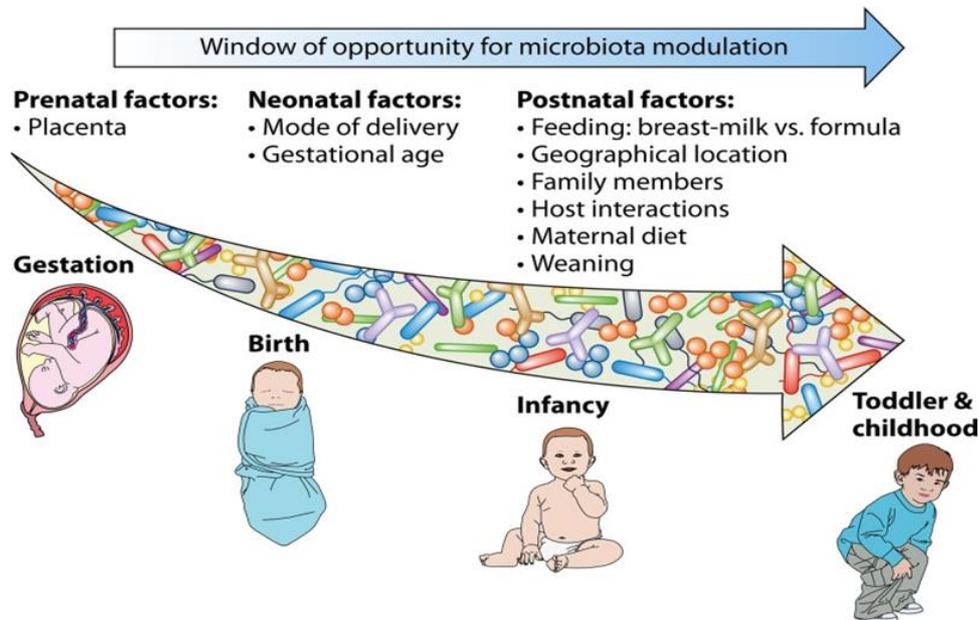


Figura 1. Representación esquemática de los factores que contribuyen a la composición de la microbiota intestinal de los bebés (Milani et al., 2017).

- Durante el primer año de vida la microbiota está vinculada esencialmente a su alimentación que podrá ser la leche materna o bien la leche de fórmula. Dado que la leche materna no es estéril y contiene hasta 600 especies diferentes de bacterias, incluidas las especies beneficiosas del género *Bifidobacterium* entre las que se incluyen *B. breve*, *B. teenageris*, *B. longum*, *B. bifidum* y *B. dentium*, la microbiota se irá modulando. De igual forma, con la ingesta de leche de fórmula que simula a la leche materna y está enriquecida en estos microorganismos beneficiosos.
- Alrededor de los dos o tres años, la microbiota se asemeja más a la de un adulto y su composición depende también de otros factores como los hábitos de vida, el uso de antibióticos, la geografía, etc. lo que implica la variación considerable de especies, pasando a estar dominada por los filos *Bacteroides* y *Firmicutes*.
- Una vez alcanzada la vejez, se mantendrá en cierto modo estable, pero con menor diversidad y una disminución acusada del filo *Firmicutes* (Gresci y Bawden, 2015).

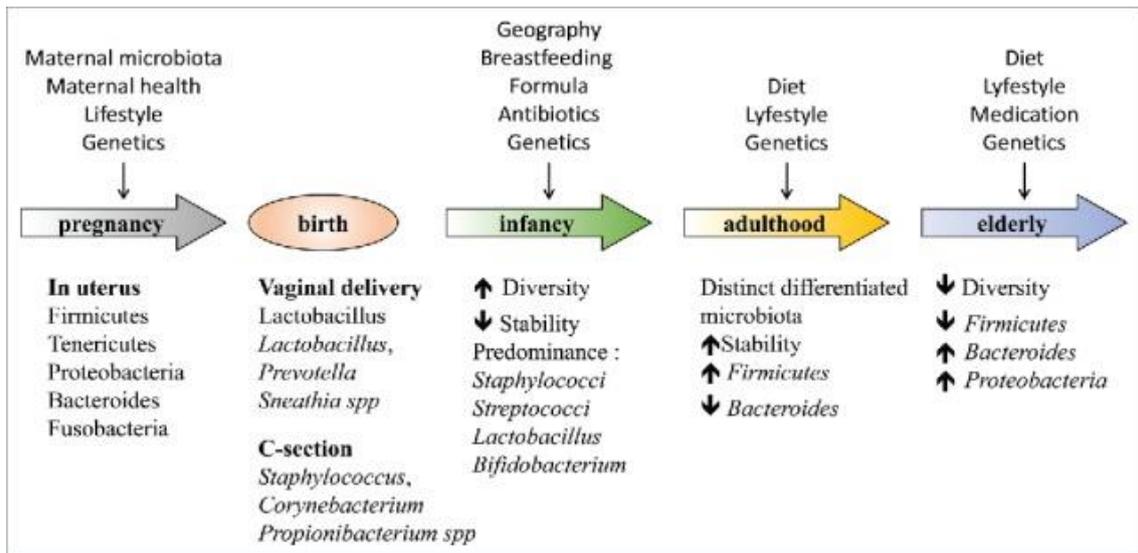


Figura 2. Predominancia de especies en el microbioma intestinal en el transcurso de la vida (Takiishi et al., 2017).

1.1.2 TIPOS DE MICROBIOTA

En el tracto GI se estima que coexisten un delicado equilibrio de microorganismos conformando la microbiota local o bien los microorganismos de tránsito (Del Coco, 2015).

La microbiota autóctona comprende aquellos microorganismos que se encuentran estables en órganos o tejidos especializados del hospedador desde el inicio y durante largos períodos de tiempo, es decir, que evolucionan con el individuo para conseguir el máximo beneficio y participan normalmente en las funciones fisiológicas de la vida del hospedador (Suárez, 2015):

- suministro de nutrientes esenciales como vitaminas (K, B12 y folato) y algunos aminoácidos
- aprovechamiento de glúcidos complejos que se incluyen en la dieta ya que no son digeribles por nuestras propias enzimas
- desarrollo del sistema inmunitario puesto que lo preparan mediante el contacto continuo
- antagonismo microbiano impidiendo el asentamiento de patógenos donde cabe destacar el papel de las bacteriocinas secretadas por algunas especies de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, que influyen negativamente en el establecimiento de

bacterias patógenas como pueden ser *Listeria monocytogenes* o *Clostridium perfringens* (García-Montero et al., 2021).

Por el contrario, la microbiota alóctona comprende aquellos microorganismos que permanecen en el hospedador de forma transitoria, no poseen una relación mutualista en sí puesto que son capaces de sobrevivir en el exterior y colonizar otros ambientes por lo que no suelen participar en funciones fisiológicas del organismo sino más bien suelen aportar diversidad y variedad a la microbiota. Estos microorganismos son los que adquirimos, por ejemplo, cuando ingerimos determinados alimentos.

1.1.3 FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE LA MICROBIOTA

La microbiota y las células eucariotas mantienen una relación de simbiosis, normalmente de carácter mutualista en la cual el organismo le proporciona el alimento necesario y un hábitat donde poder vivir más o menos permanente, mientras que la microbiota actúa como una barrera que protege al organismo de patógenos y sustancias tóxicas y realiza las funciones anteriormente descritas. No obstante, determinadas circunstancias como el mal uso de antibióticos, el tipo de alimentación y el estrés, entre otros, hacen que la microbiota pueda verse afectada (Gagliardi et al., 2018) (Figura 3).

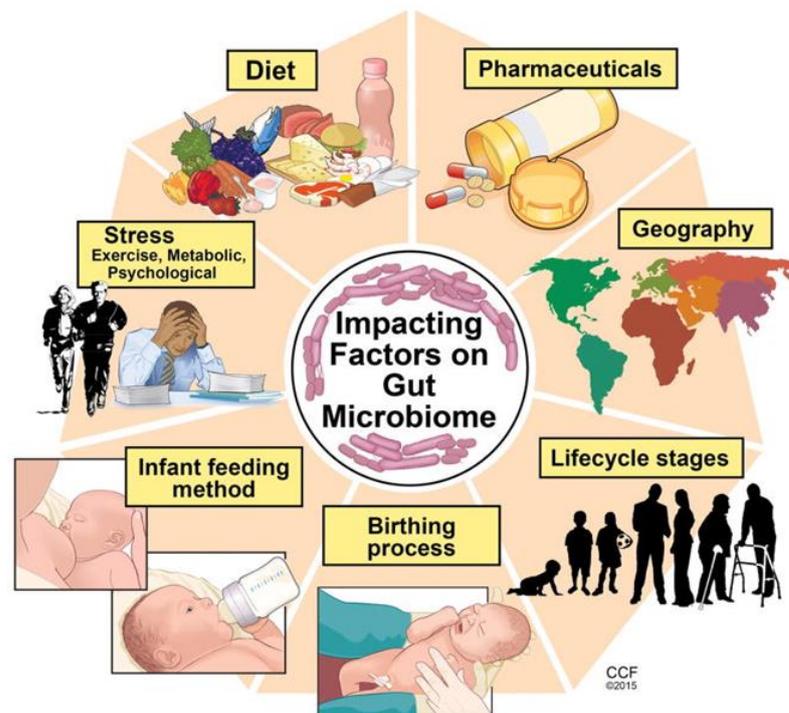


Figura 3. Principales factores que impactan en la microbiota intestinal (Gresci y Bawden, 2015).

Además, estas situaciones pueden ocurrir al mismo tiempo, es decir, una pérdida de microorganismos beneficiosos, y, por tanto, un desequilibrio entre las distintas cepas bacterianas y se produce un sobrecrecimiento paralelo de especies denominada patobiontes, que son las variantes genéticas de la microbiota “patógena”, es decir, microorganismos potencialmente dañinos y/o una reducción de la diversidad microbiana general (Klement y Pazienza, 2019).

La pérdida de la homeostasis intestinal (condición de disbiosis) se ha relacionado con diversas patologías como la enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, enfermedades infecciosas por una disfunción del sistema inmunológico, enfermedades neurológicas, trastornos metabólicos, obesidad o las enfermedades cardiovasculares (Álvarez et al., 2021).

Los hábitos dietéticos, es decir, los alimentos e incluso los componentes menores de estos (contaminantes y aditivos alimentarios) tienen un impacto inmediato en la composición de la microbiota intestinal, es decir, provoca un aumento o disminución de grupos representativos de especies, así como una modificación de los metabolitos liberados en el medio y, en parte, absorbidos por el huésped (Gagliardi et al., 2018).

Estudios recientes han destacado que la dieta es un factor fácilmente modificable y, en consecuencia, es un enfoque terapéutico muy atractivo para modular un enterotipo que esté relacionado con una enfermedad. La ayuda de intervenciones dietéticas a largo plazo constituye una buena estrategia para ayudar a reubicar los enterotipos ya que, en las dietas a corto plazo, los cambios son significativos y rápidos pero la magnitud de estos es modesta e insuficiente para trasladar a los individuos de un enterotipo a otro (Gagliardi et al., 2018).

1.1.4 MICROBIOTA GASTROINTESTINAL

El tracto GI es la interfaz más grande del cuerpo, cumple la función de procesamiento de alimentos y permite la supervivencia de microorganismos simbióticos. La barrera epitelial intestinal no es una barrera física estática, sino que interactúa fuertemente con el microbioma intestinal y las células del sistema inmunitario equilibrando la tolerancia y las funciones inmunitarias (Takiishi et al., 2017) (**Figura 4**).

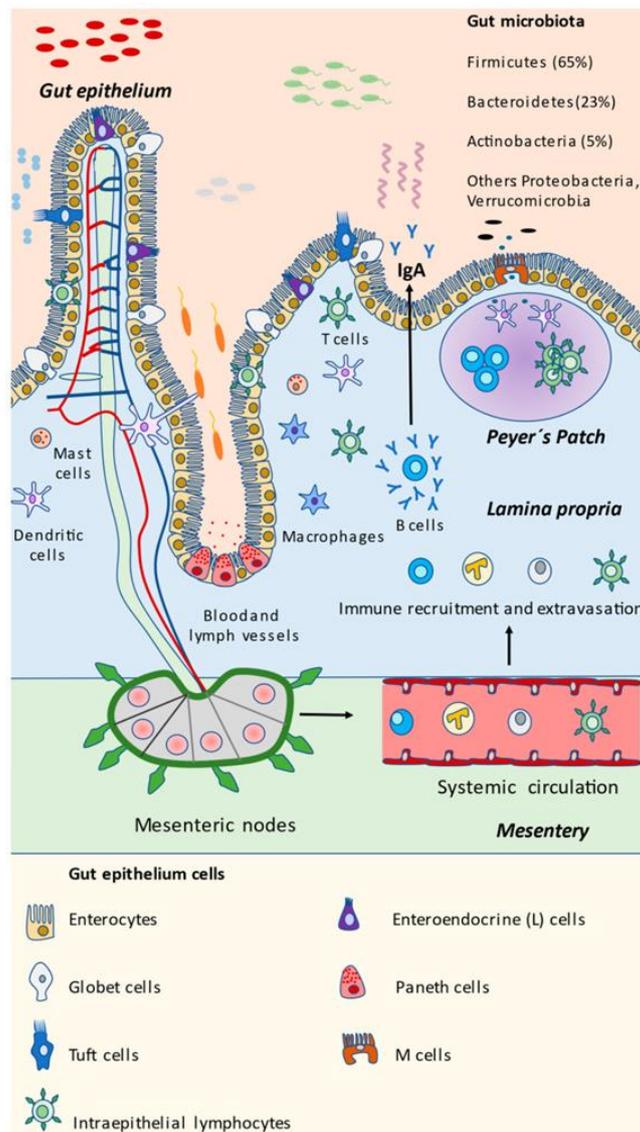


Figura 4. Estructura del epitelio intestinal mostrando las diferentes células bacterianas y eucariotas (García-Montero et al., 2021).

El microbioma intestinal es conocido como “órgano microbiota” y alberga muchas especies bacterianas diferentes y, principalmente anaerobias (Takiishi et al., 2017; Gagliardi et al., 2018). El microbioma intestinal se define principalmente por dos filos, el filo *Firmicutes*, que incluye géneros importantes como *Lactobacillus* y *Clostridium*, y el filo *Bacteroidetes* que incluye bacterias pertenecientes al género *Bacteroides* y *Prevotella*, lo que suponen el 90% de la microbiota intestinal y, en menor medida, el filo *Actinobacteria* que comprende el género *Bifidobacterium* (Sebastián y Sánchez, 2017).

El estudio del metagenoma humano ha permitido definir los enterotipos, es decir, agrupaciones de la microbiota intestinal de acuerdo a estados de equilibrio (Ottman et al., 2014). Es importante destacar que esta clasificación no es exclusiva, pero es útil para simplificar

el estudio de la microbiota intestinal, manteniendo una estrecha relación con la fisiología del individuo o con los patrones dietéticos de larga duración.

- **Enterotipo 1:** niveles aumentados de *Bacteroides* y reducidos de *Prevotella*. El enterotipo 1 se ha asociado con una dieta rica en proteínas de origen animal y con un alto consumo de grasas, siendo el enterotipo más prevalente en los sujetos europeos (56%).
- **Enterotipo 2:** disminución de *Bacteroides* y aumento de *Prevotella*. El enterotipo 2 se ha asociado con consumo de hidratos de carbono y se presenta en el 31% de los sujetos europeos siendo el segundo enterotipo más frecuente, debido a la tendencia al cambio de la dieta mediterránea por la occidental, que se caracteriza por un mayor consumo de grasas proveniente de alimentos procesados y en hidratos de carbono simples procedentes de las harinas refinadas de bollería, azúcares, galletas entre otros, lo que ha hecho que se invierta el equilibrio de la microbiota intestinal entre la relación *Bacteroides* y *Firmicutes*, provocando una disminución de los *Bacteroidetes* y en concreto, un aumento de los *Firmicutes* y *Proteobacteria*, lo cual no nos interesa ya que se encargan fundamentalmente de la fermentación de los hidratos de carbono no absorbibles como obtención de energía, pudiendo contribuir a la obesidad.
- **Enterotipo 3:** enriquecido con *Ruminococcus* (Sebastián y Sánchez, 2017).

La menor producción de ácidos grasos de cadena corta como el butirato, acetato y el propionato que tienen efecto antiinflamatorio, no evita la inhibición de citoquinas proinflamatorias. Debido a esa carencia, aumenta la incidencia de enfermedades metabólicas, cardiovasculares e inflamatorias (Sebastián y Sánchez, 2017). Y, con ello, esto pasa a ser el punto de partida para enfocar tratamientos médicos o la búsqueda de dietas de adelgazamiento eficaces.

1.2 CONCEPTO DE DIETA RESTRICTIVA

La dieta se define como la ingesta total de alimentos por parte de un individuo durante un período de tiempo determinado. Sin embargo, muchas personas utilizan este concepto para definir la intervención a corto plazo para lograr un objetivo como la pérdida de peso. Generalmente se suele asociar este concepto con restricciones alimentarias insostenibles o poco saludables, que reducen la eficacia de dicha intervención. Para otros, la dieta restrictiva es una

terapia clínica, como ocurre en el caso de la enfermedad celíaca para tratar sus dolencias y minimizar los efectos adversos de la enfermedad no tratada o bien para prevenir el desarrollo de enfermedades mediante la modificación de la dieta (Pace y Crowe, 2016).

Varios estudios en modelos animales y humanos han demostrado que los cambios en la dieta están asociados con alteraciones en la composición y diversidad de la comunidad microbiana intestinal y con ello predisponer al individuo al síndrome metabólico y enfermedades relacionadas (Velasquez, 2018). Tal y como se ha mencionado previamente, la dieta es un factor fácilmente modificable que podría ayudar como estrategia en la restauración del ecosistema de la microbiota intestinal aunque la administración de probióticos, prebióticos y simbióticos, así como el trasplante fecal, la terapia con fagos y los enfoques basados en bacterias depredadoras también han sido propuestos (Gagliardi et al., 2018).

1.3 DIETAS RESTRICTIVAS Y MICROBIOTA

Los alimentos que consumimos modifican la composición del microbioma intestinal y este desempeña un papel decisivo en la absorción de los alimentos, la extracción de nutrientes y energía o en la inflamación, por lo que juega un papel clave en algunos trastornos gastrointestinales y tiene gran implicación en algunas enfermedades (Beam et al., 2021).

A continuación, se indican las bases de las dietas más comunes en la práctica clínica y sus principios nutricionales básicos:

- **Dieta baja en carbohidratos:** conocida como dieta cetogénica (DC) o muy baja en carbohidratos, tiene como principio básico restringir las calorías diarias totales de la ingesta de carbohidratos, típicamente, menos del 45% de las calorías diarias para mejorar la producción de cetonas (Pace y Crowe, 2016). Generalmente, se combinan con una restricción calórica general para conseguir la pérdida de peso (Paoli et al., 2019).
- **Dieta baja en grasas:** la intención de esta dieta es reducir el consumo diario total de calorías provenientes de las grasas, menos del 20% y, reemplazar esas calorías con el consumo de verduras, frutas y fuentes de proteínas magras, al mismo tiempo que se implementa una restricción calórica general (Pace y Crowe, 2016).

- **Dieta baja en FODMAP** (Fermentable Oligo-, Di-, Monosacáridos, y Polioles): tiene como objetivo limitar los alimentos que contienen oligo-, di- y mono-sacáridos fermentables y polioles, simplemente azúcares y alcoholes fermentables porque estos no son absorbidos por el intestino pero son fermentados por la microbiota provocando inflamación de bajo grado, distensión y flatulencia (Schmulson, 2015).
- **Dieta Mediterránea (MD)**: basada en el consumo de verduras, frutas, legumbres, frutos secos y grasas “saludables” como el aceite de oliva. También es rica en fibra intrínseca, baja en grasas de fuentes animales, baja en carbohidratos de alimentos procesados y baja en sal. La adherencia a la MD se correlaciona con el restablecimiento de la eubiosis de la microbiota a medida que crecen *Bacteroidetes* y ciertos grupos *Clostridium* beneficiosos, mientras que los filos *Proteobacteria* y *Bacillaceae* disminuyen (García-Montero et al., 2021).
- **Dieta Paleolítica**: esta dieta enfatiza con el principio de que los humanos deben consumir una dieta similar a la de sus antepasados cazadores-recolectores de la Edad de Piedra. Consumo de verduras, frutas, frutos secos, semillas, huevos y carnes magras (Paoli et al., 2019).
- **Dieta libre de gluten**: para el tratamiento de la enfermedad y en ataxia por gluten y dermatitis herpetiforme (Paoli et al., 2019).
- **Dieta rica en Proteínas**: dado que la microbiota tiene una capacidad proteolítica considerable, la salud del intestino podría verse comprometida por un aumento en el contenido proteico de la dieta lo que conlleva al mantenimiento de la microbiota que lo utiliza (Cuevas-Sierra et al., 2019).

La modificación de la dieta puede prevenir, tratar o aliviar algunos de los síntomas asociados a una serie de enfermedades importantes desde el punto de vista clínico, como la obesidad, la enfermedad celíaca (EC) y los trastornos gastrointestinales funcionales y con ello, mejorar la salud general (Pace y Crowe, 2016). Sin embargo, aún no está claro con qué rapidez y reproducibilidad responde el microbioma intestinal humano al cambio de macronutrientes a corto plazo (David et al., 2014). Hay estudios que asocian cambios en el consumo de fibra, grasas y carbohidratos simples o incluso, el consumo de fibra dietética de frutas, verduras y otras plantas, con alteraciones significativas a nivel de filo, un aumento en la riqueza bacteriana a nivel taxonómico y genético, y una mejor salud (Albenberg y Wu, 2014). Las dietas ricas en fibra aumentan la producción de ácidos grasos de cadena corta por parte de la microbiota intestinal,

y se ha demostrado que el butirato tiene propiedades antitumorales. También, conducen a una mayor producción de hidrógeno por fermentación bacteriana, lo que contribuye a síntomas de gases e hinchazón en pacientes con SII.

Por otro lado, las dietas ricas en carne roja se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de colon y podrían promover el crecimiento de bacterias reductoras de sulfato que producen sulfuro de hidrógeno, un agente genotóxico (Albenberg y Wu, 2014).

Un análisis del conjunto de datos del Proyecto del Microbioma Humano indicó que una mayor proporción de *Prevotella* en la microbiota intestinal humana es un marcador de residencia en una cultura agraria, mientras que una mayor proporción de *Bacteroides* se asocia con residencia en regiones más industrializadas (Albenberg y Wu, 2014).

2. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo Fin de Grado es la descripción de los avances más recientes del conocimiento de las dietas restrictivas sobre la microbiota y el microbioma intestinal. Esto se ha llevado a cabo mediante una serie de objetivos específicos:

- Describir las características de la microbiota y el microbioma intestinal
- Describir el concepto de dieta restrictiva y conocer los diferentes tipos.
- Comprender la relación entre las dietas restrictivas y la microbiota y, analizar la conexión con las enfermedades.
- Revisar las estrategias innovadoras como vía terapéutica en ciertas enfermedades.

3. METODOLOGÍA

Para el desarrollo de este Trabajo Fin de Grado se han realizado consultas a través de: Pubmed, Google Scholar, Dialnet, Public Library of Science (PLOS), Elsevier, Science direct, Scifinder. También se han consultado libros y publicaciones del catálogo FAMA de la Universidad de Sevilla, así como páginas web.

La búsqueda inicial se realizó durante los meses de enero-febrero del 2022 para obtener información general de este trabajo utilizando como filtro las palabras “diet restrictive” y “microbiota” en las que se basa el fundamento de este trabajo y con las que obtuvimos 95.548 resultados.

Se continuó la búsqueda utilizando combinación de palabras tales como “diet restrictive and microbiota”, “microbiota in health and disease”, “microbiota and microbiome”, “human microbiota”, obteniendo 46.754 resultados muy extensos, tras los que se impuso la necesidad de acortar dicha extensión mediante los siguientes filtros: artículos recientes, posteriores al año 2015, “review” y “similar articles”, lo que permitió reducir la búsqueda hasta 8.627 reseñas, aunque aún extensas. Tras esta previa selección, nos centramos con una mayor especificidad en la materia empleando las palabras claves (“intestinal microbiota and diet”) resultando en 2.006 artículos. A partir de aquí se ha seguido filtrando, usando “intestinal microbiota and diet” y “artículos que daten en menos de 1 año”, obteniendo 437 resultados, de los cuales se han consultado los más adecuados a la consecución de los objetivos planteados.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 DIETAS RESTRICTIVAS, MICROBIOTA Y ENFERMEDADES

La conexión entre el microbioma y las distintas enfermedades en el ser humano deriva de la pérdida de las funciones beneficiosas o de su evolución por la invasión de microorganismos patógenos (Gómez, 2019).

Los estudios actuales se centran en describir las poblaciones de microorganismos variantes que aparecen en estados de enfermedad específicos o los cambios microbianos temporales que tienen lugar en el curso de una enfermedad (**Tabla 1**). El desafío consiste en descubrir si existe un vínculo causal entre la variación del microbioma y la patología significativa.

Tabla 1. Estudios que describen las enfermedades y su perfil de microbiota asociado (modificada de Cho, 2015).

ENFERMEDAD	HALLAZGO RELEVANTE
SORIASIS	Mayor proporción de <i>Firmicutes</i> a <i>Actinobacteria</i>
ESOFAGITIS POR REFLUJO	Microbiota esofágica dominada por anaerobios gram negativos Microbiota gástrica con niveles bajos o ausentes de <i>H. pylori</i>
OBESIDAD	Proporción reducida de <i>Bacteroidetes</i> a <i>Firmicutes</i>
ASMA DE INICIO EN LA INFANCIA	<i>Helicobacter</i> gástrico ausente. <i>Pylori</i> (Especialmente el genotipo del gen asociado a la citotoxina (<i>cagA</i>))
EII (COLITIS)	<i>Enterobacteriaceae</i> aumentado
ENFERMEDADES FUNCIONALES DEL INTESTINO	Aumento de <i>Veillonella</i> y <i>Lactobacillus</i>
CARCINOMA COLORRECTAL	Aumento de <i>Fusobacterium spp.</i>
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	Metabolismo de la fosfatidilcolina dependiente de la microbiota intestinal

De forma general podemos clasificar a las enfermedades más relacionadas con alteraciones de la microbiota en los siguientes: las enfermedades cardiovasculares, las autoinmunitarias e inflamatorias crónicas, la diabetes mellitus, la gastroenteritis, el síndrome del colon irritable, la artritis reumatoidea, las infecciones, el cáncer y también, modificaciones en el metabolismo de los fármacos (Gómez, 2019).

En este Trabajo Fin de Grado se realiza una revisión de los efectos de estas dietas sobre la modulación de la microbiota intestinal en las siguientes condiciones patológicas: SII, la epilepsia refractaria y ciertos trastornos neurológicos.

❖ **EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE (SII)**

Es el trastorno GI funcional con mayor prevalencia mundial, 11% y es dos veces más frecuente en mujeres y se diagnostica con más frecuencia en pacientes menores de 50 años (Altobelli et al., 2017; Manning et al., 2020).

Se caracteriza por dolor abdominal crónico y recurrente, hábitos intestinales alterados, estreñimiento y/o diarrea junto con otras manifestaciones comunes que incluyen distensión abdominal, hinchazón o flatulencia. Se desconoce la etiología, pero su patogenia está relacionada con todos los sistemas incluidos en la regulación de la función intestinal: sistema nervioso central (SNC), sistema nervioso entérico, enteroendocrino, sistema inmunitario intestinal y la microbiota intestinal (Reddel et al., 2019).

El SII se asocia con una disminución de la calidad de vida, la productividad social y el rendimiento laboral y causa una carga sustancial en los recursos de atención médica, casi el 40% de las visitas de atención primaria y gastroenterólogos se pueden atribuir al SII (Manning et al., 2020).

Según el hábito intestinal predominante, los pacientes se estratifican en cuatro subtipos (El-Salhy et al., 2019):

- SII con estreñimiento predominante (SII-E)
- SII con diarrea predominante (SII-D)
- SII mixto (SII-M)
- SII sin subtipificar (presenta anomalías que no cumplen ninguna de las anteriores)

Sin embargo, hay evidencia de que el SII puede resultar de una combinación de cambios en la motilidad gastrointestinal, hipersensibilidad visceral, inflamación de bajo grado, microbiota alterada y componentes de los alimentos (Altobelli et al., 2017).

Estudios recientes evidencian que la disbiosis es un sello distintivo del SII durante los brotes de la enfermedad como se observa en la (**Tabla 2**). Existe una abundancia relativa de especies bacterianas proinflamatorias, incluida la familia *Enterobacteriaceae* como *Escherichia coli* y *Fusobacterium*, con una reducción en *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Varias especies de estos dos últimos géneros pueden secretar bacteriocinas, compuestos que ejercen un efecto bactericida contra patógenos como el género *Salmonella* o la especie *Listeria monocytogenes* e incluso, son capaces de modular el sistema inmunitario del huésped. Adicionalmente, se ha encontrado en proporciones más bajas en estos pacientes con SII el género *Bifidobacterium*, orden *Clostridiales*, familia *Ruminococcaceae* y las familias *Erysipelotrichaceae*, todas son productoras de butirato, un ácido graso de cadena corta (AGCC) que modula positivamente la homeostasis intestinal y reduce la inflamación. También, se han descrito otras alteraciones en el SII, como un aumento de *Veillonella* o *Ruminococcus* o una disminución de *Faecalibacterium prausnitzii* (Rodiño-Janeiro et al., 2018; Mentella et al., 2020).

La relación *Firmicutes/Bacteroidetes* es un indicador aproximado de los cambios en la población bacteriana y se ha descrito una relación más alta y baja de *Firmicutes/Bacteroidetes* en el SII. Varias hipótesis pueden explicar estas diferencias, como los diferentes métodos de extracción de ADN, el bajo número de sujetos en el estudio, los diferentes subtipos de SII o incluso, la gravedad del SII. Por ello, se requiere una mejora en el análisis de género-especie para identificar estos cambios en la microbiota (Rodiño-Janeiro et al., 2018).

Tabla 2. Hallazgos de disbiosis en el SII (modificada de Rodiño-Janeiro et al., 2018).

TAXÓN	PORCENTAJE EN SII
Enterobacterias	Más alto
<i>Lactobacillus</i>	Más bajo
<i>Lactobacillus</i> u orden <i>Lactobacillales</i>	Más alto
Bifidobacterias	Más bajo
<i>Firmicutes/Bacteroides</i>	Más alto
<i>Firmicutes/Bacteroides</i>	Más bajo
<i>Clostridiales</i>	
<i>Ruminococcaceae</i> o <i>Ruminococcus</i>	Más alto
<i>Erysipelotrichaceae</i>	
Metanógenos	Más bajo
<i>Veillonella</i>	Más alto
<i>Faecalibacterium</i>	Más bajo

Otro hallazgo relevante, es la asociación entre la producción de metano y el SII, con niveles más bajos en el SII-D y niveles más altos en el SII-C. En la microbiota humana, el orden *Methanobacteriales* es el productor de metano más común, convierten H₂ en metano. El metano se ha relacionado con un tránsito intestinal más lento y también con efectos antiinflamatorios. El aumento de la producción de metano en pacientes con estreñimiento podría estar relacionado con el crecimiento excesivo ya que *Methanobacteriales* se asocia con la riqueza microbiana. Es tanto así, que la gravedad del SII se correlaciona con la riqueza microbiana, el metano e hidrógeno exhalado, la presencia de metanógenos y de enterotipos enriquecidos con especies de *Clostridiales* o *Prevotella* (Rodiño-Janeiro et al., 2018; El-Salhy et al., 2019).

Las comorbilidades sexuales y psiquiátricas pueden ser variables esenciales que expliquen los cambios microbianos específicos en el SII.

Tratamiento del SII

Debido a la diversidad y a la variabilidad de los síntomas del SII a lo largo del tiempo, se emplea una amplia gama de tratamientos farmacológicos que van dirigidos al síntoma principal. Cabe destacar la aparición de una nueva clase de fármacos, como la Linaclotida para el SII-E o la Eluxadolina para el SII-D, destinados a tratar al mismo tiempo la defecación y el dolor, pero aún carecemos de estudios de que puedan ser efectivos para cambiar la historia de la enfermedad (Rodiño-Janeiro et al., 2018).

Por lo tanto, cuando coexisten múltiples síntomas, los tratamientos administrados suelen ser inadecuados. Esto ha llevado a la investigación del uso de terapias dietéticas como opción de tratamiento, sobre todo con una atención creciente a los alimentos considerados como posibles factores etiopatogénicos y/o exacerbantes de los trastornos gastrointestinales (Altobelli et al., 2017; Reddel et al., 2019).

El enfoque dietético actual reconocido para estos pacientes consiste en la dieta de baja fermentación, oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles. La dieta baja en FODMAP no es simplemente una “dieta de evitación”, es una restricción más global, que tiene un efecto mayor y más consistente. Además, es una herramienta de diagnóstico para probar la tolerancia de los pacientes a algunos alimentos, permitiéndoles eliminarlos de su dieta y hacer cambios significativos en su estilo de vida (Bellini et al., 2020; Manning et al., 2020). Se trata de una adecuación nutricional a largo plazo, que implica tres fases que serán monitorizadas por un nutricionista:

- Una “fase de restricción de FODMAP” que dura de 4 a 8 semanas.

- Una “fase de reintroducción y desafío” que dura de 6 a 10 semanas según la tolerancia individual.
- Una “fase de personalización” en la que los FODMAP tolerados se devuelven a la dieta.

Estas sustancias que se incluyen bajo el término FODMAP, son carbohidratos fermentables de cadena corta (SCC) como lactosa, fructosa, fructanos, galactanos y polialcoholes (sorbitol, manitol, maltitol, xilitol e isomalta), se pueden encontrar en una variedad de alimentos muy comunes y diferentes, como frutas, verduras, legumbres y cereales, miel, leche y productos lácteos, y edulcorantes (Bellini et al., 2020).

Todos los FODMAP son desencadenantes potenciales, pero no todos los FODMAP exacerbaban los síntomas abdominales en el mismo paciente con SII (Bellini et al., 2020).

Son carbohidratos pequeños no digeribles que contienen solo de 1 a 10 azúcares, son osmóticamente activos y se absorben mal en el intestino delgado debido a un mecanismo de transporte lento o una actividad enzimática ineficaz/reducida (Altobelli et al., 2017; Bellini et al., 2020).

Esto provoca que sean rápidamente fermentados por la microbiota colónica produciendo un aumento del volumen de agua intraluminal debido a la actividad osmótica, la producción de gases como hidrógeno, metano y dióxido de carbono por su fermentación y la producción excesiva de AGCC que son el propionato, butirato y acetato que pueden ser tóxicos para el epitelio si están presentes en altas concentraciones puesto que estimulan la liberación de 5-hidroxitriptamina (5HT) de la mucosa intestinal favoreciendo la aparición de contracciones colónicas propagadas de gran amplitud. Estos mecanismos exacerbaban los síntomas gastrointestinales en individuos susceptibles, distensión luminal y estimulación de la motilidad anormal (Altobelli et al., 2017; Reddel et al., 2019).

Ensayos clínicos sugieren que el principal mecanismo de las dietas bajas en FODMAP consiste en una reducción en la absorción de estos SCC osmóticamente activos en el intestino delgado, disminución del contenido de agua intestinal y los efectos posteriores en la fermentación colónica y la producción de gas. Además, también reducen los niveles séricos de interleucinas proinflamatorias (IL-6 e IL-8), los niveles de bacterias fecales (*Actinobacteria*, *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium prausnitzii*) y ácido n-butírico, lo cual reporta un beneficio sintomático en aproximadamente el 70% de los pacientes con SII especialmente en el dolor abdominal, la hinchazón y la diarrea (Altobelli et al., 2017).

En un análisis general, se ha demostrado que los cambios en el contenido dietético de carbohidratos fermentables tienen una gran influencia en la composición de la microbiota intestinal. Así, se comparó la microbiota de pacientes con SII sometidos a una intervención dietética de 4 semanas con la de un paciente con SII con una dieta habitual (Reddel et al., 2019).

Estos hallazgos sugieren que la diversidad alfa y beta no se ve afectada por la implementación de una dieta baja en FODMAP, sin embargo, a nivel de especie, esta produjo muestras fecales con mayor riqueza y diversidad de actinobacterias, una menor abundancia absoluta de *Bifidobacterium* en los pacientes, lo que se correlaciona con el consumo de lactosa y no se produjo diferencia en la abundancia absoluta y relativa de las especies *Bacteroides*, *Prevotella*, *Eubacterium rectale*, *Clostridium coccoides*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lactobacillus* y *Enterococcus* entre las dos dietas controladas pero en muchos pacientes, se ha encontrado una reducción de *F. prausnitzii* que podría ser potencialmente dañina para la integridad de la mucosa intestinal (Manning et al., 2020; Mentella et al., 2020).

En general, la dieta baja en FODMAP todavía presenta limitaciones a corto y largo plazo ya que se puede ofrecer dicha dieta para controlar los síntomas gastrointestinales funcionales puesto que tendrá un impacto positivo en la enfermedad, aunque aún hay escasez de datos para respaldar su uso (Syed y Iswara, 2022).

Pero también, es relativamente compleja y es necesario llevarla a cabo siguiendo un consejo profesional, el cual puede ser demasiado restrictivo (ej. Aconsejando al paciente que evite cualquier producto lácteo) o poco restrictivo (ej. Aconsejando una ingesta restringida solo de fructosa) debido a los recursos limitados y el tiempo insuficiente que poseen los médicos. Por lo que la existencia de grupos educativos podría ahorrar tiempo a los profesionales de la salud y ser útiles para mejorar el conocimiento de los pacientes (Hill et al., 2017; Bellini et al., 2020).

Es crucial la adherencia de los pacientes para el éxito de cualquier tipo de dieta ya que podría limitar el impacto de la influencia positiva de la dieta o, de hecho, podría tener un impacto adverso en la calidad de vida. Inicialmente, puede ser difícil de seguir y caro. Sin embargo, a mediano y largo plazo, los pacientes son capaces de lidiar con estos problemas (Shah y Lacy, 2016).

A pesar de estos efectos beneficiosos, dicha dieta ha generado controversia ya que puede conducir a una modulación no deseada de la microbiota intestinal pudiendo predisponer al paciente a una disbiosis patológica adicional. Debido a que la restricción de FODMAPs puede reducir los prebióticos naturales, que son “un sustrato que es utilizado selectivamente por los

microorganismos del huésped para conferir un beneficio para la salud”, como son los FOS (fructooligosacáridos), GOS (galactooligosacáridos) y fibras. Al carecer de estos sustratos para su fermentación, para su actividad metabólica natural y con ello, se generan posibles cambios en la microbiota intestinal. Los estudios muestran resultados mixtos debido a la heterogeneidad en el diseño del estudio respecto a protocolos dietéticos, la reintroducción de FODMAP y herramientas de evaluación. Esto limita la comparación de resultados, así como la generación de estos (Reddel et al., 2019; Bellini et al., 2020).

Actualmente se sugiere una dieta baja en FODMAP como un tratamiento eficaz en el contexto de los síntomas gastrointestinales funcionales del SII, a pesar de la falta de estudios controlados aleatorios a largo plazo ya que al ser una dieta muy nueva, se tienen grandes expectativas para su desarrollo y mejora con el fin de que la investigación futura ayude a los médicos a identificar a los pacientes que puedan beneficiarse de una dieta baja en FODMAP, que haya una formación más adecuada de los profesionales sanitarios, que sea más accesible mejorando la calidad del etiquetado de los alimentos y por último, se disponga de una herramienta fácil y fiable de evaluación que permita una comparación fiable entre diferentes estudios (Bellini et al., 2020).

❖ TRASTORNOS NEUROLÓGICOS

La DC es un tratamiento no farmacológico efectivo y ya establecido tanto para la epilepsia refractaria como para algunas enfermedades neurodegenerativas como el trastorno del espectro autista (TEA), la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de deficiencia del transportador de glucosa 1 (GLUT1-DS) y la esclerosis múltiple (EM) (Reddel et al., 2019). Existen diferentes tipos de DC (Cabrera et al., 2021; Ruiz et al., 2021):

- **La dieta cetogénica clásica (DCC):** un 87-90% de la ingesta calórica proviene de las grasas y su relación con el contenido de hidratos de carbono y proteínas puede variar, dando lugar a una relación 3:1 o 4:1, que significa que, por cada 3 o 4 gramos de grasas, se administra 1 g de hidratos de carbono más proteínas.
- **La dieta cetogénica con triglicéridos de cadena media (TCM, DC-TCM):** el 71% de la ingesta calórica total proviene de la grasa, siendo el 11% grasa natural y el 60% TCM.
- **La dieta de Atkins modificada (DAM):** es una composición similar a la de la dieta clásica, pero la relación entre grasas e hidratos de carbono más proteínas es de 1:1, o similar. No se limitan las calorías ni las proteínas, no es tan selectiva.

- **La dieta de bajo índice glucémico (DBIG):** liberaliza la toma de hidratos de carbono (40-60 gramos/día), favoreciendo aquellos con índice glucémico < 50.

La DC es un medio para mejorar la producción de cetonas a través del metabolismo de las grasas con el objetivo de imitar un estado de ayuno en los tejidos del cuerpo, cambiando la fuente calórica predominante de carbohidratos a grasas. El mecanismo de acción de la DC en la epilepsia sigue sin estar claro, pero proporciona efectos positivos como el efecto anticonvulsivo, la mejora de la función neurovascular y/o la estabilización de la glucosa, la cual ha demostrado que mejora el control de las convulsiones (Paoli et al., 2019; Reddel et al., 2019).

Con la restricción drástica de la ingesta de hidratos de carbono, la glucosa que hay en el organismo es insuficiente tanto para la oxidación de las grasas como para proporcionar la energía necesaria para el sistema nervioso central, obligando al organismo a utilizar las grasas como fuente primaria de combustible. Sin embargo, los ácidos grasos no proporcionan energía al cerebro porque no son capaces de traspasar la barrera hematoencefálica (BHE), por lo que esta energía la proporcionan los cuerpos cetónicos que se producen en el hígado a través del proceso de cetogénesis (Paoli et al., 2019).

EPILEPSIA

La epilepsia es una enfermedad crónica que afecta al 0,5-1% de la población y uno de los principales trastornos neurológicos que afecta tanto a niños como a adultos, iniciándose en la mayoría de los casos durante la infancia (Cabrera et al., 2021).

Tratamiento de la epilepsia

Para el tratamiento de la epilepsia, encontramos los fármacos antiepilépticos (FAE) que mejoran las convulsiones en los pacientes. Sin embargo, hasta un tercio (7-20% de los niños y 30-40% de los adultos), evolucionan hacia una forma de epilepsia refractaria al tratamiento con fármacos antiepilépticos, que se define como el estado epiléptico que persiste o recurre 24 horas después del inicio de la terapia farmacológica o después de su retiro (Gomes et al., 2018; Ruiz et al., 2021).

Este estado refractario se asocia con un deterioro cognitivo, efectos adversos y mala calidad de vida para los pacientes. Como base de tratamiento, se utilizan anestésicos como propofol, midazolam, tiopental y ketamina en combinación con fármacos antiepilépticos tales como levetiracetam, topiramato, pregabalina, lacosamida, ácido valproico, fenitoína y

perampanel. Además, en casos de ausencia total de respuesta clínica, son una alternativa terapéutica la inmunosupresión, la DC, piridoxina, sulfato de magnesio y la hipotermia terapéutica (Gomes et al., 2018; Ruiz et al., 2021).

Un estudio en niños investigó la conexión entre el microbioma y la epilepsia refractaria. Antes de comenzar la terapia dietética, encontraron una mayor cantidad de proteobacterias patógenas (*Escherichia*, *Salmonella* y *Vibrio*) en pacientes con epilepsia que disminuyó tras el tratamiento con DC y un aumento de *Bacteroidetes*, tanto en sujetos sanos como en pacientes que están estrictamente relacionados con el metabolismo de nutrientes ricos en grasas y la secreción de interleucinas 6-17 en las células dentríticas, relacionado con los efectos de las convulsiones en pacientes epilépticos (Paoli et al., 2019; Reddel et al., 2019).

Hubo pacientes que respondieron a la terapia dietética (**Figura 5**) y con ello, la frecuencia de las convulsiones se redujo y se detuvo. En los que encontraron una mayor cantidad de *Bacteroidetes* y una menor cantidad de *Firmicutes* y *Actinobacteria*. Y, por otro lado, los que no respondieron y no se produjo efecto sobre las convulsiones, en los que aumentó *Clostridiales*, *Ruminococcaceae*, *Rikenellacea*, *Alistipes* y *Lachnospiraceae* (*Firmicutes* Phylum). Esto sugirió que la DC altera el microbioma intestinal de los pacientes y que debe tenerse en cuenta como biomarcador de la eficacia del tratamiento anticonvulsivo (Paoli et al., 2019; Reddel et al., 2019; Ruiz et al., 2021).

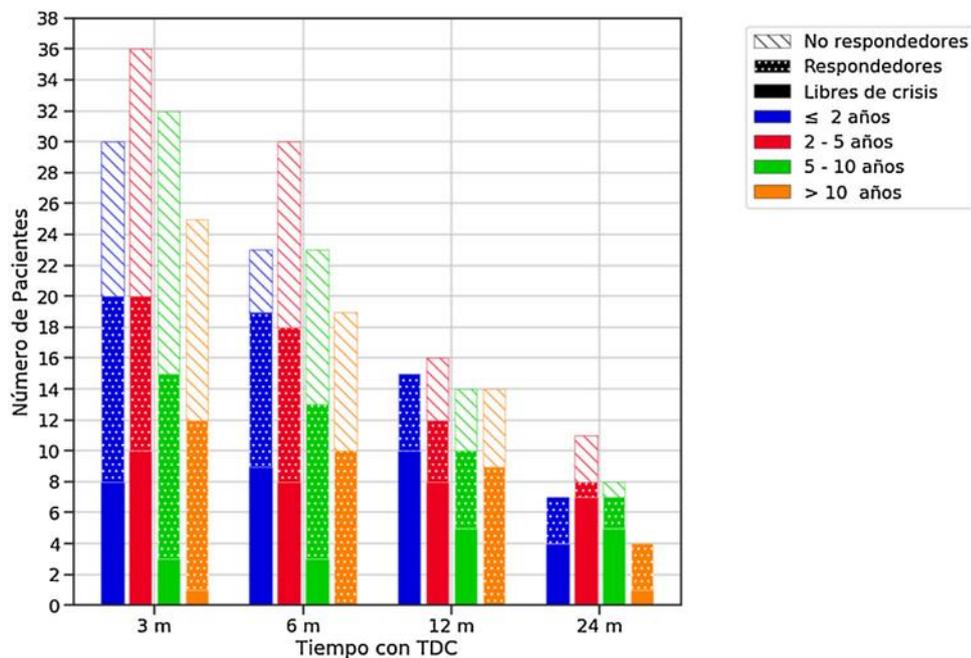


Figura 5. Eficacia de la DC en función de la edad al inicio de la dieta (Ruiz et al., 2021).

Diversos autores describieron una disminución de la diversidad microbiana inducida por la DC debido a que esta ingesta reducida de carbohidratos condujo a una disminución en el contenido de polisacáridos y con ello, a una disminución de la diversidad microbiana alfa de la microbiota intestinal que producen energía a partir de los polisacáridos (Paoli et al., 2019; Reddel et al., 2019).

Un estudio en ratones reveló que, en respuesta a la DC, la composición microbiana intestinal aumentó en bacterias beneficiosas como, *Akkermansia muciniphila* y especies de *Lactobacillus*, que tienen la capacidad de generar AGCC y una reducción de taxones proinflamatorios como *Desulfovibrio* y *Turicibacter*, por lo que los pacientes tenían un efecto neuroprotector y anticonvulsivante con reducción de las crisis epilépticas y mejora del estado cognitivo junto con una variedad de mejoras neurovasculares, que disminuyeron el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer. Todo ello, se asoció con el aumento de ácido gamma-aminobutírico (GABA) y de glutamato en el hipocampo (Paoli et al., 2019; Reddel et al., 2019).

TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

En estudios recientes, los autores administraron una DC durante varios días y observaron cambios en el microbioma intestinal que mejoró en la proporción de especies de *Firmicutes* y *Bacteroides* y, al mejorar esta proporción, mejoraron los síntomas conductuales del TEA, el cual se caracteriza por una proporción reducida (Paoli et al., 2019; Reddel et al., 2019).

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

El papel que juega la DC en la EM se debe a que la dieta restaura por completo la masa biofermentativa microbiana normalizando así la concentración del microbioma colónica (Paoli et al., 2019; Reddel et al., 2019).

En balance, la DC representa una terapia real en distintas condiciones patológicas, aunque aún se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos. Constituye un enfoque terapéutico futuro potencial y prometedor el hecho de que una remodelación de la arquitectura microbiana proporcione efectos positivos como el efecto anticonvulsivo y la mejora de la función neurovascular. A largo plazo, puede inducir una diversidad reducida y una mayor cantidad de

bacterias proinflamatorias, pero se limita la generalización a la población general debido a la variabilidad entre las personas en la composición del microbioma y su plasticidad, por lo que la suplementación con prebióticos o probióticos podría ser útil para evitar efectos secundarios en la salud. Por tanto, se deben realizar más investigaciones a largo plazo para confirmar estas conclusiones (Paoli et al., 2019; Reddel et al., 2019; Ruiz et al., 2021).

4.2 TERAPÉUTICA EN ESTUDIO Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Dado que se ha demostrado que el estado de disbiosis está relacionado con patologías importantes, se han implementado muchas estrategias terapéuticas dirigidas en este sentido con el fin de restablecer el equilibrio del ecosistema intestinal entre las que destacan la administración de probióticos, prebióticos y simbióticos; trasplante fecal; terapia con bacteriófagos; bacterias depredadoras (Gagliardi et al., 2018).

PROBIÓTICOS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define los probióticos como “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped”. Se usan para mejorar la homeostasis de la microbiota interna y con ello, mantener la salud intestinal humana (**Figura 6**) (Kim et al., 2019).

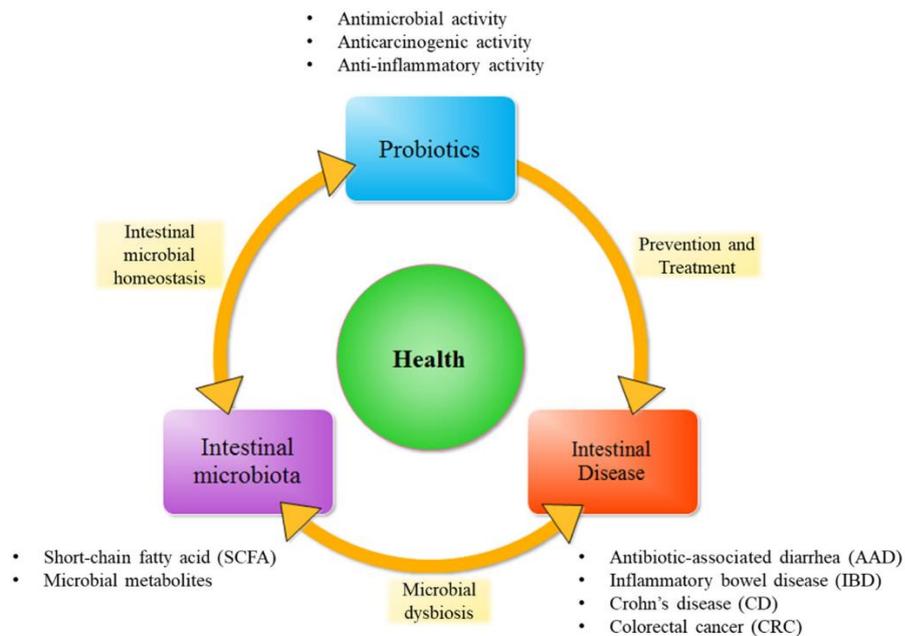


Figura 6. Factores que influyen en la relación causal entre los probióticos, la microbiota intestinal y la enfermedad (Kim et al., 2019).

Los probióticos se pueden utilizar tanto para prevenir la aparición de disbiosis en condiciones predisponentes (terapias prolongadas con antibióticos, estrés físico o mental, enfermedades debilitantes crónicas, etc.) y como agentes terapéuticos que desplacen a las bacterias potencialmente patógenas y promuevan un reequilibrio de la comunidad microbiana (Gagliardi et al., 2018).

Los probióticos utilizados actualmente son las bacterias del ácido láctico que son moduladoras de la inflamación intestinal y las respuestas inmunitarias; bifidobacterias que son capaces de producir vitaminas, enzimas, ácido acético, reducen el pH del colon inhibiendo a los patógenos; enterococos que regula la función inmunitaria, muestra efectos inhibidores frente a patógenos entéricos y es un productor de ácido láctico y butírico; la levadura *Saccharomyces boulardii* es una levadura que resiste a la acidez gástrica, a la proteólisis y a los antibióticos aunque se elimina en pocos días, si es capaz de alcanzar y mantener concentraciones elevadas en poco tiempo; propionibacterias lácteas, *Bacillus spp.*, y la cepa Gram-negativa de *Escherichia coli Nissle 1917* (Gagliardi et al., 2018; Rodiño-Janeiro et al., 2018).

PREBIÓTICOS

Son sustratos específicos que las bacterias probióticas autóctonas pueden utilizar para crecer, son ingredientes de enriquecimiento. Se clasifican como disacáridos como lactulosa, oligosacáridos, incluidos los FOS, GOS, isomalto-oligosacáridos (IMO), xilo-oligosacáridos (XOS), transgalacto-oligosacáridos (TGOS) y oligosacáridos de la soja (SBOS), y polisacáridos, como la inulina de fructanos, el almidón de reflujo, la celulosa, la hemicelulosa o la pectina. Estos pueden ser digeridos específicamente por distintas cepas lo que permite modificar especies individuales de la microbiota intestinal (Rodiño-Janeiro et al., 2018).

SIMBIÓTICOS

Son combinaciones de probióticos y prebióticos que actúan sinérgicamente, donde un componente seleccionado es introducido en el tracto GI y estimula selectivamente el crecimiento y/o activa el metabolismo de una microbiota intestinal fisiológica, teniendo un efecto beneficioso sobre la salud del huésped (Rodiño-Janeiro et al., 2018).

- APLICACIÓN DE PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS Y SIMBIÓTICOS EN EL SII

La restricción de FODMAP puede reducir los prebióticos naturales, como FOS, GOS y fibras. La microbiota intestinal al carecer del sustrato para su fermentación, disminuye la producción de AGCC y para su actividad metabólica natural, la actividad protectora y trófica en los colonocitos, induciendo posibles cambios en la microbiota intestinal (Bellini et al., 2020).

Un estudio utilizó una mezcla prebiótica de TGOS en pacientes con SII (**Tabla 3**). Los pacientes experimentaron mejoras significativas en la consistencia de las heces, la flatulencia, la hinchazón, etc. También, aumentó significativamente los niveles fecales de *Bifidobacterium* y con ello, aumentó la producción de AGCC, proporcionando una fuente de energía para los colonocitos. Y se observaron, menores proporciones del subgrupo *Clostridium perfringens*, *Bacteroides/Prevotella spp* debido a que *Bifidobacterium* posee varios mecanismos para competir eficazmente con *Clostridium perfringens* como el crecimiento específico en presencia de FOS (Gagliardi et al., 2018; Rodiño-Janeiro et al., 2018).

La integración de una dieta baja en FODMAP con probióticos parece contrarrestar los desequilibrios de la microbiota intestinal y, en particular, restaurar los niveles de *Bifidobacterium*. Hay evidencias alentadoras de que podría ser útil para evitar efectos secundarios en la salud por alteración del sistema intestinal (Reddel et al., 2019)

Los probióticos mejoraron los signos puntuales del SII y curiosamente, mejoraron la función barrera de la mucosa en pacientes pediátricos y adultos con SII-D, particularmente en mujeres. Otros ensayos controlados aleatorizados han evaluado diferentes fórmulas, como una combinación de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Streptococcus* o un probiótico de una sola cepa que contiene *Bacillus coagulans* en combinación con simeticona, que mostró una mejoría en el dolor y en la distensión abdominal. Los efectos de *B. infantis* podrían estar asociados con la normalización de citoquinas en el SII, pero se necesitan más estudios. *L. rhamnosus* redujo la intensidad y frecuencia del dolor abdominal. Un metaanálisis muy reciente encontró que *Saccharomyces cerevisiae* es moderadamente eficaz para reducir los síntomas del SII en adultos (Gagliardi et al., 2018; Rodiño-Janeiro et al., 2018).

Tabla 3. Ensayos clínicos con probióticos basados en una cepa única en pacientes con SII (modificada de Tojo et al., 2015).

PROBIÓTICO	DURACIÓN (semanas)	RESULTADO
<i>Bifidobacterium animalis</i>	6	Mejora las molestias, calidad de vida, hinchazón, frecuencia defecatoria en SII-E.
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	4	Mejora síntomas y calidad de vida.
<i>Bifidobacterium infantis</i>	8	Mejora síntomas.
	4	Mejora síntomas (mujeres).
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	4	Reduce dolor/molestias abdominales.
<i>Enterococcus faecium</i>	4	Mejoría general.
<i>Lactobacillus plantarum</i>	4	Disminuye dolor abdominal y flatulencia.
	4	Mejora dolor abdominal y frecuencia defecatoria.
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	6	Mejora la distensión abdominal percibida (niños).
	4	Mejora el dolor abdominal (niños).
	12	Mejora el dolor abdominal (niños).

En relación con los simbióticos, relativamente hay pocos ensayos controlados aleatorios que han examinado el efecto de estos en el SII. Se utilizaron preparaciones simbióticas enriquecidas con *Bifidobacterium lactis* y fibra de acacia; *Bacillus coagulans* y FOS; *Saccharomyces boulardii* en combinación con cáscara de ispágula; *Bifidobacterium lactis* B94 con inulina que demostraron mejoras significativas en la gravedad de la hinchazón y la satisfacción de las deposiciones y también, una reducción de citoquinas proinflamatorias interleucina-8 y el factor de necrosis tumoral alfa, y un aumento en la citocina antiinflamatoria interleucina-10 (Gagliardi et al., 2018; Rodiño-Janeiro et al., 2018).

A pesar de la evidencia prometedora de ser opciones terapéuticas prometedoras, se necesitan más estudios controlados para comprender el tipo y la dosis del pro, pre y simbiótico que sería adecuado para cada paciente, qué especies y cepas individuales son las más beneficiosas, así como el beneficio/daño derivado de su uso en el SII.

- APLICACIÓN DE PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS Y SIMBIÓTICOS EN LA EPILEPSIA REFRACTARIA

El potencial uso terapéutico de los probióticos, prebióticos y simbióticos en estas enfermedades, es objeto de estudio y se debe acoger con prudencia (Álvarez et al., 2021). Sin embargo, agregar pequeñas porciones de un suplemento de prebiótico/probiótico a la DC es útil para mejorar la diversidad del microbioma intestinal y el índice de salud intestinal ya que se reduce drásticamente durante una DC. Es obligatorio verificar que estos, no sean capaces de modificar de manera significativa la glucemia y la insulinemia manteniendo una cetonemia suficiente (Paoli et al., 2019).

En un ensayo reciente se evaluó que la intervención de probióticos en el ecosistema intestinal con *B. longum* CECT 7347 mejoró la eficacia de la DC en niños con epilepsia recién diagnosticada. En otro estudio, los autores demostraron un aumento de *Actinobacteria* y una restauración de la relación *Firmicutes/Bacteroides*, inducida por la suplementación con probióticos, restableciendo así la eubiosis de los niños con epilepsia bajo una DC (Reddel et al., 2019).

Las mismas cepas probióticas *B. breve* B632 y BR03 se administraron durante tres meses a 40 niños con epilepsia en DC, mostrando una restauración de la microbiota con un incremento en la producción de ácido acético y AGCC totales (Reddel et al., 2019).

Con respecto a la DC, se necesitan más estudios para confirmar y/o ampliar estos hallazgos, pero algunos autores sugieren que la disbiosis prolongada inducida por una DC se podría contrarrestar con la suplementación de prebióticos o probióticos (Paoli et al., 2019; Reddel et al., 2019; Álvarez et al., 2021).

TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL (TMF)

Es un método que consiste en 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 provenientes de un individuo sano en el tubo digestivo del paciente receptor. Su experiencia actual es en el tratamiento de la diarrea refractaria y recurrente por

sobrecrecimiento de *Clostridium difficile*. En los últimos años, se está investigando cuáles son las carencias y los microorganismos vivos que permiten aplicar estos enfoques para tratar otras EII (Álvarez et al., 2021).

TERAPIA CON BACTERIÓFAGOS

Son virus que infectan bacterias, tienen un gran potencial terapéutico: podría usarse con fines antimicrobianos (alternativa a los antibióticos) o para modular la composición de la comunidad microbiana. Además, los fagos modificados genéticamente podrían utilizarse como “portadores de genes” para la biosíntesis y degradación de nutrientes, así como para la modulación genética de la microbiota intestinal (Gagliardi et al., 2018).

Como ventajas, la alta especificidad de los taxones bacterianos, la coadaptación bacteriana que implica menos resistencias y una producción fácil y económica. Sin embargo, todavía hay un conocimiento limitado debido a la posibilidad de inducir un shock séptico/tóxico y se necesitan estudios para abordar estos puntos (Rodiño-Janeiro et al., 2018).

BACTERIAS DEPREDADORAS

Se aplica a aquellas bacterias que cazan y matan activamente a otras bacterias (presas) debido a su pequeño tamaño mediante un ciclo de depredación (**Figura 7**) y permiten mantener el equilibrio de la biored, controlando las poblaciones bacterianas no sólo en el intestino humano sino también, en otros microambientes del cuerpo humano (Gagliardi et al., 2018; Marine y Pos, 2020).

El depredador bacteriano de la mucosa intestinal es *Bdellovibrio bacteriovorus* (**Figura 8**), siendo más prevalente a nivel de duodeno. El hecho de que las bacterias Gram-negativas intenten colonizar masivamente la mucosa intestinal, hace que *B. bacteriovorus* ejerza su función de controlar y dar forma a las poblaciones bacterianas autóctonas, contribuyendo a la homeostasis del entorno para reequilibrar una microbiota intestinal disbiótica (Gagliardi et al., 2018; Cavallo et al., 2021).

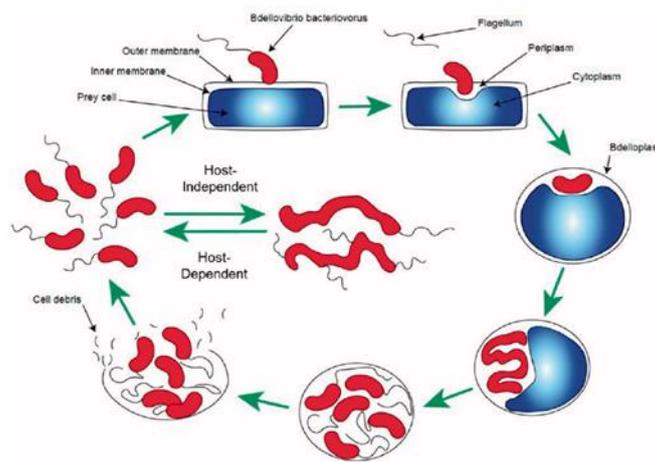


Figura 7. Representación esquemática del ciclo de vida de *B. bacteriovorus* (Cavallo et al., 2021).

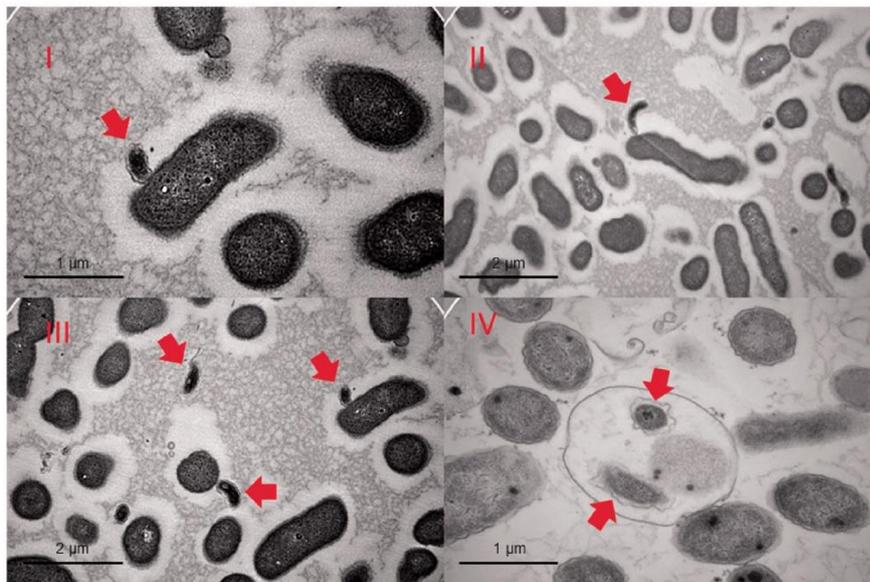


Figura 8. Las imágenes I, II, III y IV muestran *B. bacteriovorus* (indicado con flechas) adherido a la superficie exterior de una célula presa o antes de su interrupción (Cavallo et al., 2021).

Esto es claramente indicativo de su posible aplicación terapéutica cuando se produce una sobrecolonización por bacterias Gram negativas en la mucosa intestinal, como ocurre en la EII o en la EC, pero su uso aún debe basarse en datos experimentales adecuados y precisos para determinar la dosis a administrar ya que podrían resultar ser perjudiciales, al igual que los antibióticos si se usan de manera inapropiada (Gagliardi et al., 2018).

5. CONCLUSIONES

1) La microbiota intestinal sufre fluctuaciones significativas a lo largo de la vida debido a factores como el estilo de vida, el estrés, los hábitos nutricionales y la ingesta de antibióticos, pudiendo alcanzarse la condición disbiosis que desencadena modificaciones en la salud del huésped y aumenta el riesgo de contribuir a enfermedades asociadas.

2) A pesar de que la disbiosis es un marcador común en enfermedades como el SII, la epilepsia y otros trastornos neurológicos, durante mucho tiempo se ha ignorado la importancia de la microbiota y el intestino, centrándose el tratamiento en el uso de fármacos.

3) Numerosas evidencias experimentales han puesto de manifiesto la capacidad de una dieta restrictiva como la dieta baja en FODMAP o la DC de modular el comportamiento del microbioma consiguiendo aliviar o paliar los síntomas tanto en el SII, como en la epilepsia y otros trastornos neurológicos.

4) El principal inconveniente de las restricciones dietéticas deriva en que puede provocar una modificación de la microbiota que conduzca a una disbiosis patológica adicional y es por lo que la suplementación con probióticos, prebióticos y simbióticos puede evitar efectos secundarios y contrarrestar estos desequilibrios.

5) Los estudios basados en el TMF, terapia con bacteriófagos y bacterias depredadoras resultan esperanzadores como potenciales alternativas para cambiar de manera significativa el tratamiento actual para estas enfermedades.

6) Actualmente nos encontramos en etapas tempranas en cuanto al conocimiento de la microbiota y su implicación en estas enfermedades y por ello, la investigación en este campo se ha de centrar en evitar o corregir la disbiosis inicial que podría ser la causa de la enfermedad e incluso valorarla como marcador de la eficacia del tratamiento.

7) Las discrepancias entre estudios pese a que muchos mecanismos están aún por esclarecer, la falta de investigación en humanos a largo plazo y la dificultad en contrastar los heterogéneos resultados impiden generar conclusiones más precisas que respalden el uso exclusivo de dietas restrictivas en ciertas enfermedades.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019 Feb 13;76(3):473–93.
- Albenberg LG, Wu GD. Diet and the Intestinal Microbiome: Associations, Functions, and Implications for Health and Disease. *Gastroenterology*. 2014 May;146(6):1564–72.
- Altobelli E, del Negro V, Angeletti P, Latella G. Low-FODMAP Diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017 Aug 26;9(9):940.
- Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*. 2021 Aug;44(7):519–35.
- Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*. 2021 Aug;44(7):519–35.
- Beam A, Clinger E, Hao L. Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota. *Nutrients*. 2021 Aug 15;13(8):2795.
- Bellini M, Tonarelli S, Nagy A, Pancetti A, Costa F, Ricchiuti A, et al. Low FODMAP Diet: Evidence, Doubts, and Hopes. *Nutrients*. 2020 Jan 4;12(1):148.
- Cabrera AM, Fain H, Fain B, Muniategui J, Buiras VM, Galicchio S, et al. Treatment of refractory epilepsy. A comparison between classic ketogenic diet and modified Atkins diet in terms of efficacy, adherence, and undesirable effects. *Nutrición Hospitalaria*. 2021; 38(6): 1144-1148.
- Cavallo FM, Jordana L, Friedrich AW, Glasner C, van Dijk JM. *Bdellovibrio bacteriovorus* : a potential 'living antibiotic' to control bacterial pathogens. *Critical Reviews in Microbiology*. 2021 Sep 3;47(5):630–46.
- Chimenos-Küstner E, Giovannoni ML, Schemel-Suárez M. Disbiosis como factor determinante de enfermedad oral y sistémica: importancia del microbioma. *Medicina Clínica*. 2017 Oct;149(7):305–9.
- Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics*. 2014 Apr 13;13(4):260–70.
- Chong C, Bloomfield F, O'Sullivan J. Factors Affecting Gastrointestinal Microbiome Development in Neonates. *Nutrients*. 2018 Feb 28;10(3):274.
- Cresci GA, Bawden E. Gut Microbiome. *Nutrition in Clinical Practice*. 2015 Dec 8;30(6):734–46.
- Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez JA. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Adv Nutr*. 2019;10(suppl_1):S17–30.

- David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014 Jan 23;505(7484):559–63.
- del Coco VF. Los microorganismos desde una perspectiva de los beneficios para la salud. *Revista Argentina de Microbiología*. 2015 Jul;47(3):171–3.
- El-Salhy M, Hatlebakk JG, Hausken T. Diet in Irritable Bowel Syndrome (IBS): Interaction with Gut Microbiota and Gut Hormones. *Nutrients*. 2019 Aug 7;11(8):1824.
- Ferretti P, Pasolli E, Tett A, Asnicar F, Gorfer V, Fedi S, et al. Mother-to-Infant Microbial Transmission from Different Body Sites Shapes the Developing Infant Gut Microbiome. *Cell Host & Microbe*. 2018 Jul;24(1):133-145.e5.
- Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F, Iebba V, Neroni B, Bonfiglio G, et al. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018 Aug 7;15(8):1679.
- García-Montero C, Fraile-Martínez O, Gómez-Lahoz AM, Pekarek L, Castellanos AJ, Nogueras-Fraguas F, et al. Nutritional Components in Western Diet Versus Mediterranean Diet at the Gut Microbiota–Immune System Interplay. Implications for Health and Disease. *Nutrients*. 2021 Feb 22;13(2):699.
- Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020 Dec 2;113(12):2019–40.
- Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes*. 2018 Apr 18;1–18.
- Gómez A. Microbioma, salud y enfermedad: probióticos, prebióticos y simbióticos. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud*. 2019 Dec 1;39(4):617–21.
- Harmsen HJM, de Goffau MarcusC. The Human Gut Microbiota. 2016; 902: 95–108.
- Hill P, Muir JG, Gibson PR. Controversies and Recent Developments of the Low-FODMAP Diet. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017 Jan;13(1):36–45.
- Kapitan M, Niemiec MJ, Steimle A, Frick JS, Jacobsen ID. Fungi as Part of the Microbiota and Interactions with Intestinal Bacteria. 2018; 422: 265–301.
- Kapourchali FR, Cresci GAM. Early-Life Gut Microbiome—The Importance of Maternal and Infant Factors in Its Establishment. *Nutrition in Clinical Practice*. 2020 Jun 24;35(3):386–405.
- Kim SK, Guevarra RB, Kim YT, Kwon J, Kim H, Cho JH, et al. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2019 Sep 28;29(9):1335–40.
- Klement R, Paziienza V. Impact of Different Types of Diet on Gut Microbiota Profiles and Cancer Prevention and Treatment. *Medicina (B Aires)*. 2019 Mar 29;55(4):84.

Korpela K, Helve O, Kolho KL, Saisto T, Skogberg K, Dikareva E, et al. Maternal Fecal Microbiota Transplantation in Cesarean-Born Infants Rapidly Restores Normal Gut Microbial Development: A Proof-of-Concept Study. *Cell*. 2020 Oct;183(2):324-334.e5.

Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de Médecine Interne*. 2016 Jun 1;37(6):418–23.

Leiby JS, McCormick K, Sherrill-Mix S, Clarke EL, Kessler LR, Taylor LJ, et al. Lack of detection of a human placenta microbiome in samples from preterm and term deliveries. *Microbiome*. 2018 Dec 30;6(1):196.

Manning LP, Yao CK, Biesiekierski JR. Therapy of IBS: Is a Low FODMAP Diet the Answer? *Frontiers in Psychiatry*. 2020 Aug 31;11.

Marine E, Pos K. Antimicrobial Sensitivity Assay for *Bdellovibrio bacteriovorus*. *BIO-PROTOCOL*. 2020;10(24).

Marroni F, Pinosio S, Morgante M. Structural variation and genome complexity: is dispensable really dispensable? *Current Opinion in Plant Biology*. 2014 Apr;18:31–6.

Mentella MC, Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. *Nutrients*. 2020 Mar 29;12(4):944.

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. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2017 Dec;81(4).

Nyangahu DD, Jaspan HB. Influence of maternal microbiota during pregnancy on infant immunity. *Clinical and Experimental Immunology*. 2019 Sep 2;198(1):47–56.

Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2014;2.

Pace LA, Crowe SE. Complex Relationships Between Food, Diet, and the Microbiome. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2016 Jun;45(2):253–65.

Paoli A, Mancin L, Bianco A, Thomas E, Mota JF, Piccini F. Ketogenic Diet and Microbiota: Friends or Enemies? *Genes (Basel)*. 2019 Jul 15;10(7):534.

Reddel S, Putignani L, del Chierico F. The Impact of Low-FODMAPs, Gluten-Free, and Ketogenic Diets on Gut Microbiota Modulation in Pathological Conditions. *Nutrients*. 2019 Feb 12;11(2):373.

Requena T, Velasco M. The human microbiome in sickness and in health. *Revista Clínica Española (English Edition)*. 2021 Apr 1;221(4):233–40.

Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C, Pascua-García R, Santos J. A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. *Advances in Therapy*. 2018 Mar 1;35(3):289–310.

Ruiz J, Cañedo E, García JJ, García B, Gómez B, Puerta LA, et al. Terapias dietéticas cetogénicas en epilepsia: experiencia en 160 pacientes durante 18 años. *Anales de Pediatría*. 2021; 96(6):511-522.

Schmulson, M. Respuesta clínica en pacientes mexicanos con síndrome de intestino irritable tratados con dieta baja en carbohidratos fermentables (FODMAP). *Revista de Gastroenterología de México*. 2015; 80(3), 180–185.

Sebastián JJ, Sánchez C. From the intestinal flora to the microbiome. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2017;110.

Shah SL, Lacy BE. Dietary Interventions and Irritable Bowel Syndrome: A Review of the Evidence. *Current Gastroenterology Reports*. 2016 Aug 2;18(8):41.

Suárez JE. Autochthonous microbiota, probiotics and prebiotics. *Nutricion hospitalaria*. 2015 Feb 7;31 Suppl 1:3–9.

Syed K, Iswara K. Low-FODMAP Diet. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.

Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers*. 2017 Oct 2;5(4):e1373208.

Tojo R, Suarez A, Rúas P, Mancebo A, Pipa M, Barreiro E, et al. Irritable Bowel Syndrome; gut microbiota and probiotic therapy. *Nutricion hospitalaria*. 2015 Feb 7;31 Suppl 1:83–8.

Vandenplas Y, Carnielli VP, Ksiazek J, Luna MS, Migacheva N, Mosselmans JM, et al. Factors affecting early-life intestinal microbiota development. *Nutrition*. 2020 Oct;78:110812.

Velasquez MT. Altered Gut Microbiota: A Link Between Diet and the Metabolic Syndrome. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2018 Sep;16(7):321–8.

Vich Vila A, Imhann F, Collij V, Jankipersadsing SA, Gurry T, Mujagic Z, et al. Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Science Translational Medicine*. 2018 Dec 19;10(472).