

**La microbiota intestinal, el eje intestino-cerebro y sus potenciales usos para tratar
enfermedades**

Javier G.

2º Bachillerato científico

Manuel N.

25 de febrero, 2021

Índice

1. Resumen
2. Introducción
 - a. Conceptos clave
 - b. Microorganismos en el cerebro
 - c. Desarrollo de la microbiota intestinal
 - d. Citoquinas e inflamación
 - e. Conexión con el cerebro, nervio vago
 - f. Influencia de los hábitos de vida, dieta
3. Objetivos y metodología
4. Resultados y discusión
 - a. Encuesta sobre los hábitos alimenticios
5. Conclusiones
 - a. Posibles soluciones a los problemas relacionados con la microbiota
 - b. Nuevos estudios prometedores sobre nuevos tratamientos potenciales
6. Bibliografía

Resumen

Gracias al aumento de la producción científica acerca de la microbiota intestinal se ha podido establecer una relación entre un gran número de enfermedades y los procesos que se llevan a cabo en este órgano virtual. Adicionalmente, gracias a que se han estudiado en detalle las distintas relaciones entre la microbiota, el metabolismo, el cerebro, la inflamación sistémica, el sistema cardiovascular, el ejercicio y otros componentes se ha conseguido correlacionar a los hábitos de vida con la incidencia de enfermedades en auge. Hasta que se consiga avanzar lo suficiente en el campo de la investigación biomédica, los cambios positivos en la alimentación (alimentos nutritivos, como verduras, frutos secos, yogures enteros, marisco, pescado blanco o azul y huevos, en una dieta equilibrada con gran cantidad de verduras, frutas, alimentos ricos en fibra y probióticos) y la cantidad de ejercicio físico van a contribuir a la prevención de enfermedades relacionadas con la microbiota, alterando la composición de la misma positivamente.

Palabras clave: microbiota intestinal, eje intestino cerebro, prevención de enfermedades, bacterias intestinales.

Abstract

Thanks to the increase in scientific production on the intestinal microbiota, it has been possible to establish a relationship between a large number of diseases and the processes that take place in this virtual organ. In addition, the detailed study of the various relationships between the microbiota, metabolism, brain, systemic inflammation, cardiovascular system, exercise and other components has made it possible to correlate lifestyle habits with the incidence of a growing number of diseases. Until sufficient progress is made in the field of biomedical research, positive dietary changes (nutritious foods, such as vegetables, nuts, whole yogurts, seafood, white or oily fish and eggs, in a balanced diet with lots of vegetables, fruits, fiber-rich foods and probiotics) and the amount of physical exercise will contribute to the prevention of microbiota-related diseases by altering the composition of the microbiota in a positive way.

Keywords: intestinal microbiota, gut-brain axis, disease prevention, intestinal bacteria.

Introducción

En los últimos años la producción científica acerca de la microbiota y su relación con diversas enfermedades se ha disparado, hecho que se ha observado también entre las enfermedades neurológicas. Fruto de estas investigaciones ha surgido el concepto del eje intestino-cerebro, así como la existencia de una relación entre la microbiota intestinal y diversas enfermedades neurológicas, muchas de ellas sin etiopatogenia claramente definida.¹

Sin embargo, parece ser que el eje intestino-cerebro también puede estar involucrado en la regulación de otros procesos que podrían desembocar en el desarrollo de otro tipo de enfermedades, o simplemente el deterioro de la calidad de vida al dañar la salud de algún u otro modo.

Diversos estudios señalan a la dieta, al tener relación con la composición y funcionamiento de la flora intestinal que puede afectar el eje intestino cerebro y causar alteraciones en el funcionamiento del sistema nervioso central. Se acepta que son insuficientes las explicaciones sobre relaciones específicas entre componentes de la dieta y efectos en el sistema nervioso central de los consumidores de alimentos, incluyendo los posibles mecanismos de esas relaciones.²

La investigación sobre microbiota intestinal y el eje intestino-cerebro pueden ser la clave para resolver distintos problemas de salud que conciernen a la población general ya que son bastante comunes. Entre ellas podríamos destacar las enfermedades mentales anteriormente mencionadas, aunque no son las únicas que podrían estar estrechamente relacionadas con la microbiota intestinal y, por extensión con el eje intestino-cerebro.

Por mencionar algunos datos sobre estas enfermedades, una de cada diez personas de 15 y más años declaró haber sido diagnosticada de algún problema de salud mental.³ Además, otro problema que podría tener relación con el eje intestino-cerebro es la obesidad. La prevalencia de obesidad en España es de 42 % en niños y 41% en niñas de 7 años.⁴

Otra enfermedad que podría curarse gracias a esta conexión entre intestino y cerebro es el Alzheimer. Actualmente padecen Alzheimer unas 800.000 personas en España. Además, cada año se diagnostican en España unos 40.000 nuevos casos de Alzheimer.⁵

Una de estas investigaciones es muy prometedora, ya que se ha encontrado una posible relación entre la presencia de un género determinado de bacteria intestinal y los trastornos del espectro autista. Pese a que existe una clara falta de investigación tanto del género *Candida ssp.* como de todo el reino *Fungi* en las personas con TEA, los estudios apuntan a una importante presencia de dicho género en este colectivo.⁶

Aunque en este proyecto se trata la relación de ciertas enfermedades con esta conexión entre intestino y cerebro, también hay que destacar la intervención de la microbiota intestinal en estos procesos y también en otros distintos.

Con respecto a la obesidad, en España, un tercio de los menores y dos tercios de los adultos padecen exceso de peso, una condición que genera un sobrecoste médico directo de 2000 millones de euros.⁷

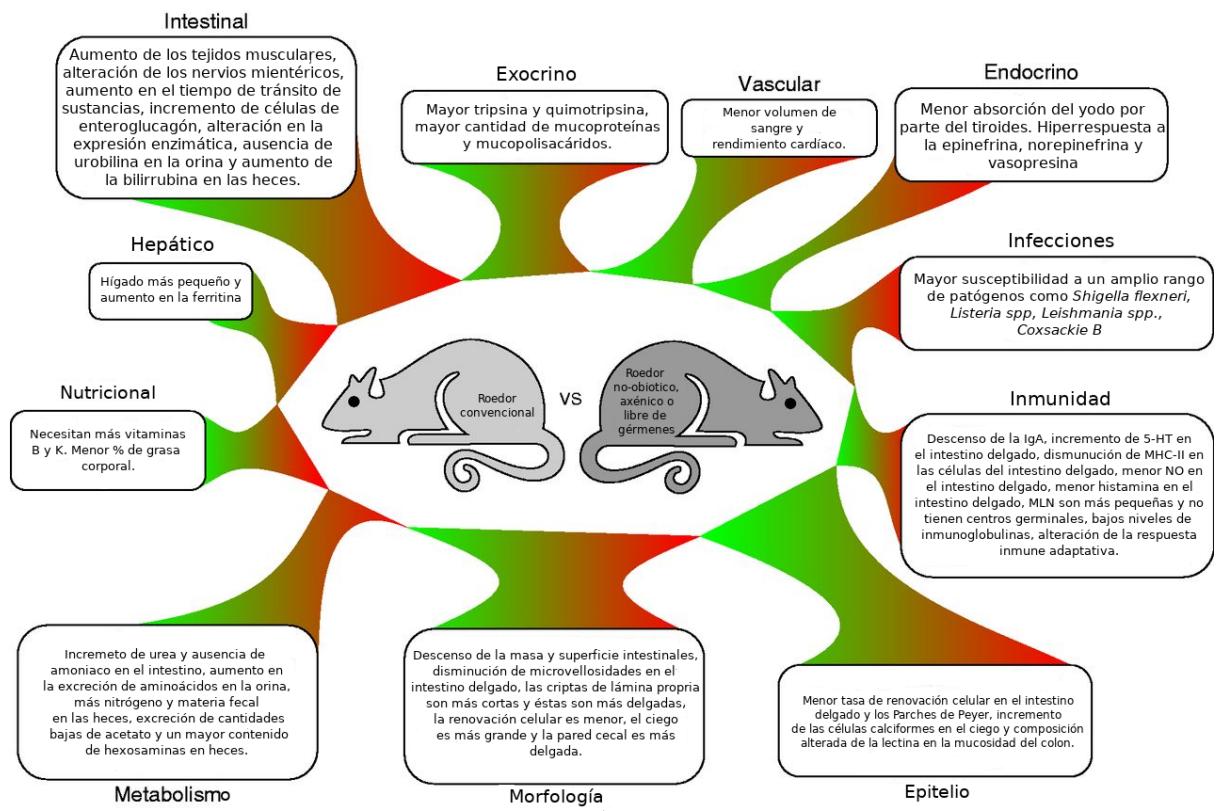
Dos estudios de 2010 y 2015 muestran que casi dos tercios de la población adulta española padecían exceso de peso y más de un tercio, obesidad abdominal. Según los datos de la última Encuesta Nacional de Salud, en 2017 casi un tercio de los menores (desde los 2 a los 17 años) españoles padecían exceso de peso y uno de cada diez presentaba obesidad.⁷

Cabe preguntarse qué es lo que podría ayudar a frenar la obesidad, un problema particularmente extendido. El control de la conducta de comer o, lo que es lo mismo, el cierre o apertura del apetito, se realiza a nivel cerebral, y parece producirse por dos vías.⁸

Una de ellas permite la estabilidad del tejido graso periférico a largo plazo, ya que establece un equilibrio entre calorías ingeridas y energía gastada. En este proceso la hormona leptina, secretada por los adipocitos del tejido graso, o la insulina del páncreas, las cuales llegan al cerebro desde la periferia, tienen un papel fundamental.⁸

La otra vía regula la apertura del apetito a corto plazo en la iniciación y terminación de la ingesta, y el recientemente establecido eje peptinérgico cerebro intestinal tiene un papel central.⁸ Esta es una de las relaciones que mantiene la microbiota intestinal con el sistema endocrino. Otra prueba de la existencia de esta relación la proporcionó un estudio en ratones.

La imagen que se muestra a continuación es una representación esquemática de áreas del sistema de roedores que se ven significativamente afectadas por la ausencia de un microbioma normal; todos los cambios son los que se miden / observan en el animal estéril.¹²



Ante la complejidad que presenta el estudio de estos temas, destacan los resultados de un estudio que arroja luz sobre los que podrían ser unos hábitos alimenticios saludables que podrían ayudar a mejorar la calidad de vida de una forma sencilla.

El estudio en cuestión trata distintas áreas geográficas, denominadas “zonas azules”⁹. Estas son áreas geográficas limitadas en las que su población tiene una longevidad excepcionalmente alta (individuos mayores de 90 años que son funcionalmente activos) y no está en función de altos ingresos económicos o cuidados sanitarios especializados.¹⁰ Entre las distintas variables que se analizan en el estudio se encuentra la alimentación, que parece ser clave en la prevención de enfermedades anteriormente mencionadas.

El ejercicio también se trata en el estudio de las “zonas azules” y parece tener un papel importante en la prevención de, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas. Estudios científicos han mostrado cómo la práctica de ejercicio físico puede contribuir a reducir el riesgo de enfermedad de Parkinson.¹¹

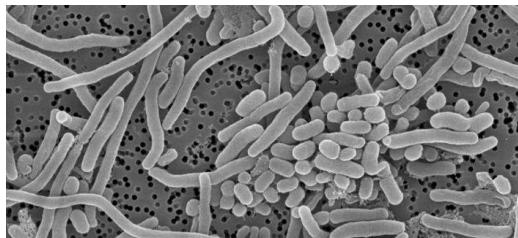
Existe una influencia del ejercicio sobre el sistema inmune y sobre el intestino, al estar conectado al sistema inmunológico innato. Muestra de ello son los trastornos gastrointestinales bastante comunes que sufren los deportistas (30% a 70%). En este sentido, tanto la intensidad como el tipo de actividad deportiva han demostrado ser factores que contribuyen a estos problemas. A la luz de los conocimientos actuales, parece que las deficiencias inmunitarias que aparecen en los deportistas se deben a parámetros inherentes al propio ejercicio físico.¹⁶ No obstante, parece existir una relación entre alimentos ingeridos antes del ejercicio y las molestias. El aumento de la noradrenalina por el ejercicio, inhibe de forma selectiva los linfocitos T colaboradores Th-1, lo que favorece la respuesta Th-2, que activan eosinófilos. Los alimentos involucrados son muchos –cualquier comida puede provocarlo-, pero de forma específica se ha documentado en cereales, mariscos, cacahuete, nueces, leche y vegetales.¹⁶

Varios estudios han determinado que la composición de la microbiota intestinal de personas sedentarias difiere con respecto a la de personas activas, este hecho se asoció a la dieta. Sin embargo, parece ser que el ejercicio también tiene una influencia directa en la microbiota. Esto se comprobó al estudiar la composición de la microbiota de personas activas que practicaban distintos deportes y al observarse diferencias entre las proporciones de ciertas bacterias intestinales. La actividad física, a través de la contracción muscular y el consumo de oxígeno que genera, puede inducir cambios en el perfil de la microbiota intestinal.¹⁷

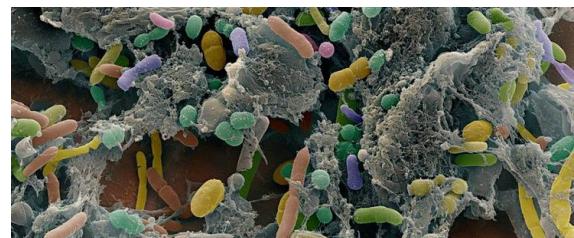
En definitiva, se ha demostrado que la microbiota intestinal tiene más influencia de la que se pensaba. Es por eso que la microbiota que coloniza el intestino ahora se considera un órgano virtual o un sistema emergente, con propiedades que deben integrarse en la biología y fisiología del huésped. A diferencia de otros órganos, las funciones que desempeña la microbiota intestinal en el huésped aún no se comprenden por completo y pueden ser interrumpidas con bastante facilidad por antibióticos, dieta o cirugía.¹²

Conceptos clave

Para entender el funcionamiento de la microbiota intestinal y el eje intestino-cerebro es necesario conocer más sobre los compuestos químicos y las estructuras que intervienen en los procesos que se llevan a cabo en los mismos, ya sean procesos que se desarrollen directamente en el intestino o bien procesos que se desarrollan en otras partes del cuerpo los cuales se ven influidos o incluso condicionados por la microbiota intestinal y las sustancias químicas presentes en el intestino, procedentes de la alimentación en gran medida.



Microorganismos muy abundantes en la microbiota intestinal dentro de astrocitos y neuronas. Esto confirmaría la existencia de un «microbioma cerebral»



Microbiota intestinal vista en un microscopio electrónico de barrido.

La colección de bacterias, arqueas y microorganismos *eukaria* colonizando el tracto gastrointestinal se denomina “microbiota intestinal” y ha co-evolucionado con el huésped durante miles de años para formar una relación intrincada y mutuamente beneficiosa (simbiosis). Las bacterias intestinales desempeñan un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis inmune y metabólica y la protección contra patógenos. Una composición bacteriana intestinal alterada (disbiosis) se ha asociado con la patogénesis de muchas enfermedades inflamatorias e infecciones.¹³

Además de la microbiota intestinal, se ha descubierto que existen más poblaciones de bacterias y microorganismos viviendo en simbiosis en otras partes del cuerpo humano, por ejemplo en la piel.

Se ha demostrado que la microbiota intestinal tiene influencia en el cerebro gracias al eje intestino-cerebro, pero hay que tener en cuenta que existe una posibilidad de la existencia de una microbiota en el cerebro, lo cual esclarecería si las poblaciones de bacterias que influyen en el cerebro se encuentran en el intestino o no. Hay una conexión directa del intestino con el cerebro a través del nervio vago, pero las futuras investigaciones podrían establecer una relación entre los supuestos microorganismos simbióticos en el cerebro y las enfermedades mentales.

Microorganismos en el cerebro

Una investigación presentada en el congreso anual de la Sociedad de Neurociencia en Estados Unidos (2018) halló microorganismos muy abundantes en la microbiota intestinal dentro de astrocitos y neuronas. Esto confirmaría la existencia de un “microbioma cerebral”.¹⁴

Gracias a fotografías hechas con microscopio electrónico, los investigadores han observado que hay grupos de bacterias muy abundantes en el intestino viviendo dentro de los astrocitos, unas células de apoyo de las neuronas, y también dentro de algunas neuronas. Esto parece ocurrir tanto en cerebros sanos como en cerebros que padecen esquizofrenia. Por el momento, se desconoce si estos microbios tienen algún papel beneficioso, perjudicial o inocuo. Roberts, la directora de la investigación, ha resaltado que estamos ante un trabajo preliminar y que quizás las bacterias procederían de una contaminación originada en la preparación de los tejidos. Sin embargo, Roberts ha dicho que, de confirmarse, este hallazgo sugeriría que existe una íntima relación entre microbios y cerebro.¹⁴

La expectación surge del hecho de que se considera que el cerebro funciona al otro lado de la barrera hematoencefálica, que filtra el flujo sanguíneo y que evita la entrada de sustancias y células desde otras zonas del organismo. De hecho, se sabe que algunos virus y bacterias que atraviesan esta defensa provocan respuestas inflamatorias que pueden provocar severas consecuencias. Sin embargo, si estas bacterias procediesen del intestino, no han desencadenado ninguna reacción inflamatoria por lo que no serían perjudiciales. La autora del estudio sugirió que las bacterias podrían haber viajado a través de vasos

sanguíneos, a través de los nervios que conectan el cerebro con el intestino o bien a través de la nariz.¹⁴

Roberts recordó que hace cinco años identificaron unas formas alargadas, similares a bacilos bacterianos, en cortes de tejido cerebral. Estas muestras procedían de personas recién fallecidas y fueron observadas con microscopio electrónico. «Sencillamente no los tuve en cuenta, porque estaba buscando otra cosa», dijo la investigadora.¹⁴

Si nadie ha visto hasta ahora a estas bacterias puede ser, según ella, porque hay pocos investigadores que combinen la investigación con tejidos cerebrales de personas recién fallecidas con técnicas de microscopía electrónica. En muchos casos, ha sugerido, otros también podrían haber pensado que estaban viendo bacterias procedentes de una posible fuente de contaminación.¹⁴

Roberts quiso descartar que se tratase de un fenómeno ocurrido después de la muerte, como por ejemplo a causa de una contaminación, así que lo investigó en ratones sanos. Extrajo los tejidos justo después de la muerte de estos animales y encontró más bacterias. A continuación, analizó los cerebros de ratones desprovistos de microbios, criados expresamente para nacer en ausencia de bacterias. En este caso, encontró tejidos totalmente limpios de microorganismos.¹⁴

Desarrollo de la microbiota intestinal

La composición de la microbiota intestinal varía a lo largo de la vida y difiere en su composición según el hospedador (es distinta en cada persona). Generalmente se cree que el desarrollo de la microbiota comienza desde el nacimiento, aunque este dogma está cuestionado por un número limitado de estudios en los que se detectaron microbios en los tejidos del útero, como la placenta. Después del nacimiento, el tracto gastrointestinal se coloniza rápidamente, con los distintos eventos de la vida como enfermedades, tratamiento antibiótico y cambios en la dieta que causan cambios caóticos en la microbiota.¹³

Según la forma en la que un bebé nace o su alimentación durante los primeros años de vida se pueden observar diferencias en la composición de la microbiota intestinal que parecen estar relacionadas con un aumento de la probabilidad de desarrollar enfermedades autoinmunes como el asma o la dermatitis atópica.

Con respecto a las diferencias en la microbiota según el parto, la microbiota de bebés nacidos mediante parto natural contiene una alta abundancia de lactobacilos durante los primeros días, un reflejo de la alta carga de lactobacilos en la flora vaginal. Por el contrario, la microbiota de los bebés nacidos por cesárea se agota y se retrasa en la colonización del género *Bacteroides* (que incluye lactobacilos), pero colonizada por especies anaerobias facultativas como *Clostridium*. Según ciertos análisis realizados en el estudio, el 72% de las bacterias intestinales en bebés dados a luz mediante parto natural son iguales que en las madres, en los bebés dados a luz por cesárea, este porcentaje se reduce a sólo el 41%.¹³

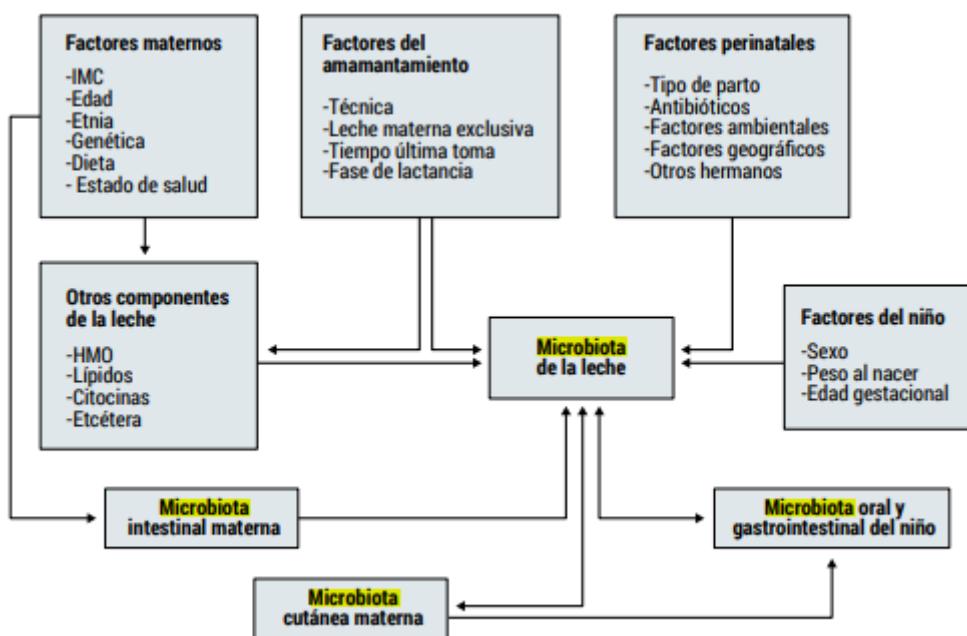
Además de las diferencias en la microbiota provocadas por el tipo de parto, a esto se le debe sumar las bacterias que se transmiten por lactancia materna. En la leche materna se encuentra de nuevo una presencia considerable de bacterias del género *Lactobacillus*.¹⁵ Durante las primeras 3 semanas, los niños alimentados con lactancia materna tienen un microbioma intestinal con un llamativo aumento de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, en comparación con los niños alimentados con fórmula artificial, presentando estos últimos una microbiota más diversa y madura con enterobacterias y enterococos, propia del niño mayor. Se ha identificado el alto contenido en oligosacáridos de la lactancia materna como el principal factor que modificaría el medio intestinal y, por consiguiente, estimularía la activación de algunas bifidobacterias.¹⁵

Los *Lactobacilli* aislados en la leche materna han demostrado inhibir la adhesión y el crecimiento de patógenos gastrointestinales, como *E. coli* y *Salmonella spp.* Por otro lado, cinco cepas de *Lactobacilli* de la leche materna aumentaron la expresión genética de mucina (barrera intestinal) del enterocito en la formación de la barrera antibacteriana.¹⁵



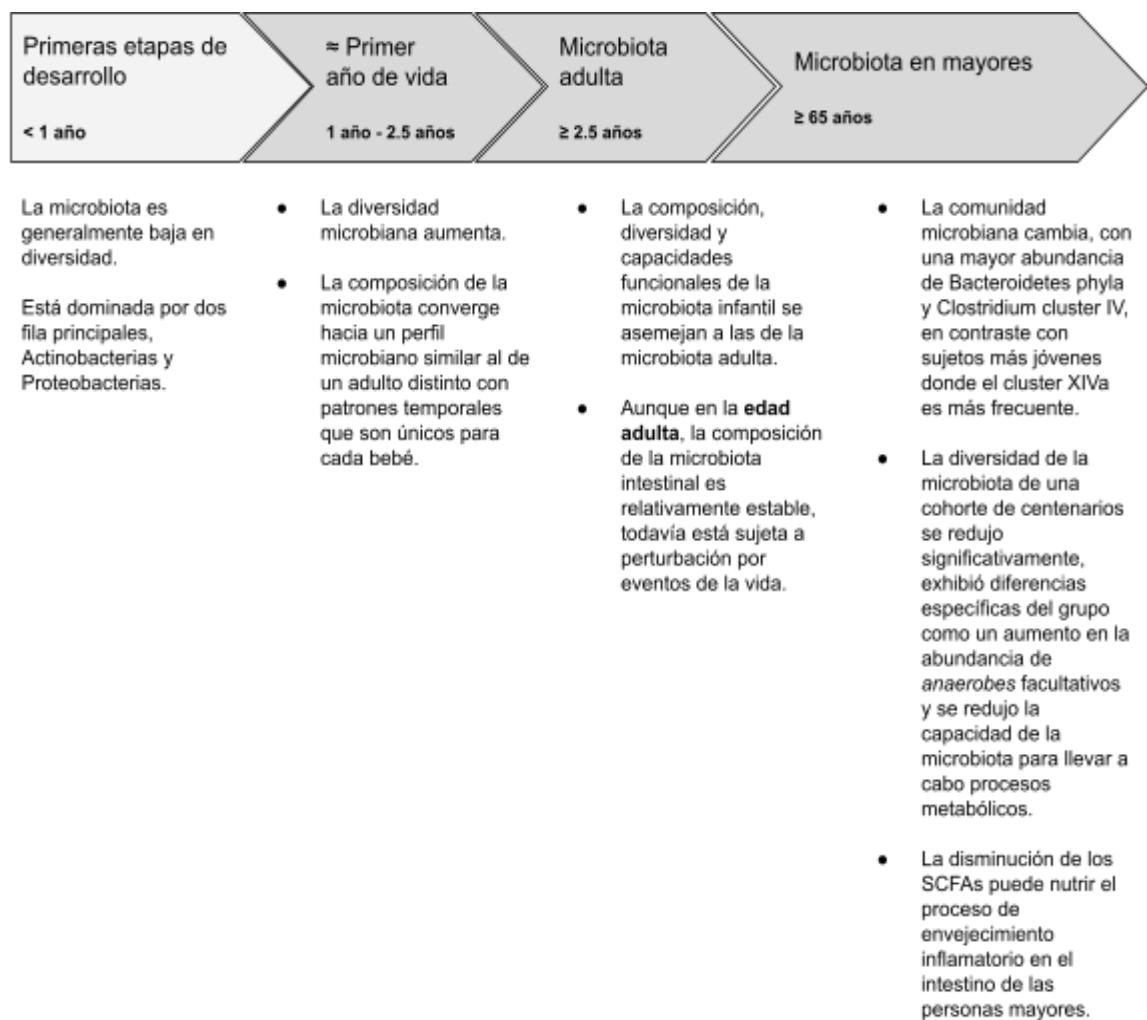
La composición de la misma parece estar determinada por un conjunto de factores complejos, entre los que se incluye de nuevo el tipo de parto y el contacto con bacterias en simbiosis alojadas en otras partes del cuerpo. Estudios recientes muestran que los recién nacidos alimentados con leche materna poseen en su microbiota intestinal una media de 27,7% bacterias procedentes de la leche materna y un 10,3% de bacterias de la piel materna (areola), por lo que las bacterias de la microbiota o flora cutánea colonizarían la microbiota intestinal.¹⁵

Además, la microbiota de la leche materna puede estar influida por factores genéticos, el estado de salud o inmunológico del hospedador, el tipo de alimentación tanto de la madre como del lactante, la exposición a microorganismos del ambiente, el uso de antibióticos, la prematuridad, así como la localización geográfica.¹⁵ A continuación se muestran esquemáticamente todos los factores que podrían influir en la composición de la microbiota de la leche materna:¹⁵



Lo comentado anteriormente sucede cuando el bebé aún no ha alcanzado el año de vida.

El patrón general de cambios en la microbiota intestinal a lo largo de la vida se puede resumir en varias etapas aquí debajo descritas.¹³



Finalmente y como se ha descrito en los párrafos anteriores, el sistema inmunológico está claramente influenciado por la lactancia materna, ya que se encuentra influenciado por la microbiota intestinal y esta está a su vez condicionada por la lactancia materna. No obstante, las madres que consideren la lactancia materna por los aparentes beneficios que tiene sobre el sistema inmunológico deben tener en cuenta que ciertos virus pueden transmitirse a través de la lactancia.

Una gran cantidad de virus se encuentran presentes en la leche materna, aunque a veces no causan ninguna infección en el bebé. Por ejemplo, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) no se ha cultivado en muestras de leche materna, y aunque se han detectado partículas del ARN del SARS-CoV-2 en algunas muestras de leche materna analizadas, no significa que sean infectivas, siendo los datos limitados, con algún estudio que demuestra que no tienen capacidad de replicación; se concluye que el riesgo de transmisión secundario a la lactancia materna no está claro.¹⁵

Algunos virus y el consejo médico sobre la lactancia materna

Virus de la hepatitis B

Compatible con la lactancia materna si se realiza una adecuada inmunoprofilaxis (vacunación) en el recién nacido.¹⁵

Virus del Zika

Puede detectarse en la leche humana, pero no se ha documentado transmisión a través de la lactancia materna.¹⁵

Virus de la hepatitis C

La transmisión de virus de la hepatitis C es teóricamente posible, y aumenta el riesgo cuando la madre presenta una coinfección por VIH o se trata de una hepatitis C rep.¹⁵

Citomegalovirus (CMV)

Las madres seropositivas para CMV pueden excretar CMV en la leche materna y se ha documentado la transmisión a través de ésta. Esta infección (si se ha transmitido por la lactancia) no produce síntomas en los recién nacidos a término, aunque se han descrito manifestaciones clínicas variables en bebés prematuros.¹⁵

Citoquinas e inflamación

A nivel molecular, las citoquinas son proteínas. Su función en el organismo es coordinar la respuesta del sistema inmunológico y lo hacen reclutando o inhibiendo las funciones de células específicas (como células dendríticas) o neutrófilos, regulando la proliferación y diferenciación celular, activando o inhibiendo la expresión de algunos genes (por ejemplo, genes de otras citoquinas), etc.²⁰

Sin estudiar en profundidad el papel de las citoquinas en el sistema inmune, hay que tener claro otro concepto que será clave para entender cómo la microbiota intestinal podría influir en enfermedades inflamatorias.

La inflamación sistémica se caracteriza por la elevación en los niveles circulantes de citocinas inflamatorias; así como aumento en la infiltración de macrófagos en tejidos periféricos. Este escenario inflamatorio no induce lesión o pérdida de la funcionalidad en el tejido infiltrado, rasgo distintivo de un estado de inflamación sistémica de grado bajo. La inflamación sistémica de grado bajo posee una estrecha relación con el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas en el paciente con obesidad, por lo que este estado de alteración inmune también ha recibido el nombre de metainflamación.²¹

Se ha demostrado que en el epitelio intestinal existen citoquinas pro-inflamatorias, aunque también con el efecto contrario. Distintas bacterias del sistema gastrointestinal con potencial colonizador, *in vitro*, también son capaces de estimular líneas celulares intestinales, generando un perfil de citoquinas característico. Está claramente definido que las bacterias de la microbiota intestinal, en su correcta homeostasis, favorecen el estado de salud del humano.²²

Las placas de Peyer se encargan de favorecer a las bacterias beneficiosas a la vez que también favorecen la neutralización de patógenos invasores, todo mediado por la Immunoglobulina A.²²

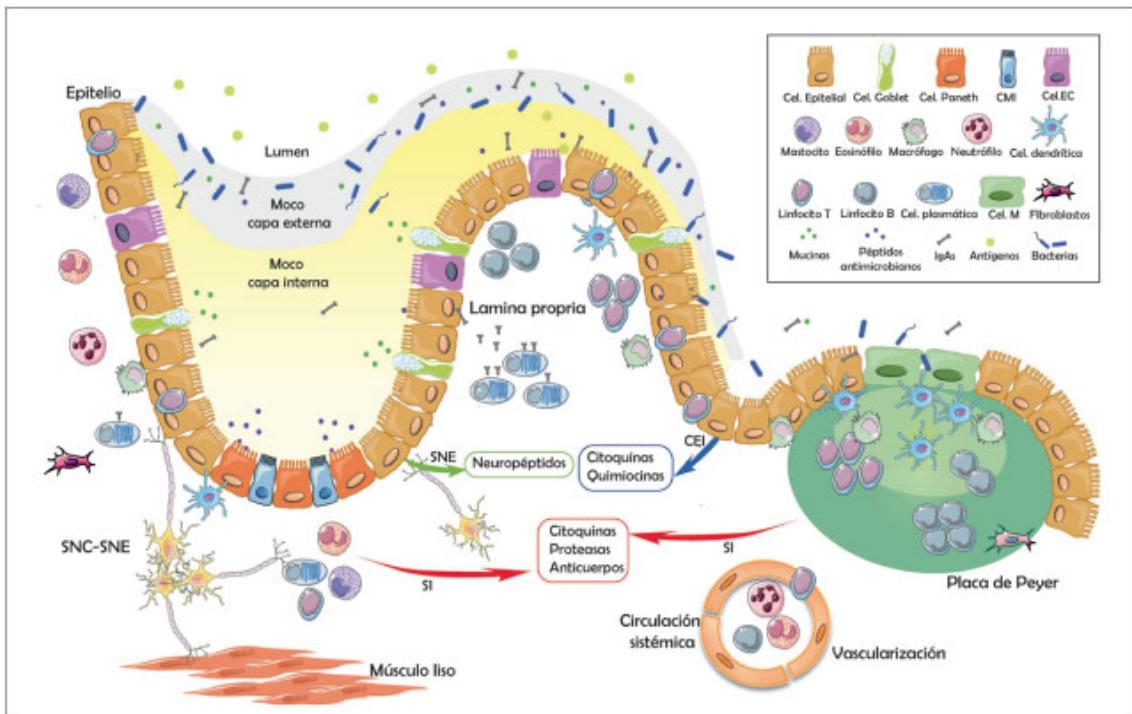


Fig. 1. Anatomía y componentes de la barrera intestinal. La mucosa intestinal se compone de una monocapa de células epiteliales columnares polarizadas, así como de la región subepitelial que contiene la lámina propia, el sistema nervioso entérico, el tejido conectivo y las capas musculares. En el epitelio están presentes los enterocitos, las células de Goblet, que sintetizan y liberan mucina, las células de Paneth, que sintetizan péptidos antimicrobianos, las células entero Cromafines, que producen hormonas y otras sustancias, y las células madre intestinales. Por encima de la barrera epitelial se encuentra la capa de moco no agitada, que contiene glicocálix, y a continuación la capa de moco agitada, que contiene la microbiota, IgA secretora, mucinas y péptidos antimicrobianos. Los linfocitos intraepiteliales se encuentran por encima de la membrana basal, subyacentes a la unión estrecha. La lámina propia contiene el tejido linfóide difuso compuesto de macrófagos, células dendríticas, células plasmáticas, linfocitos de la lámina propia y, en algunos casos, neutrófilos, y el tejido linfóide organizado, compuesto de estructuras linfoides como la placa de Peyer, que contiene células M, células dendríticas y linfocitos (SNC: sistema nervioso central; SNE: sistema nervioso entérico; SI: sistema inmunitario; CEI: célula epitelial intestinal; CMI: célula madre intestinal; Cel. EC: célula entero Cromafin; IgAs: IgA secretora).

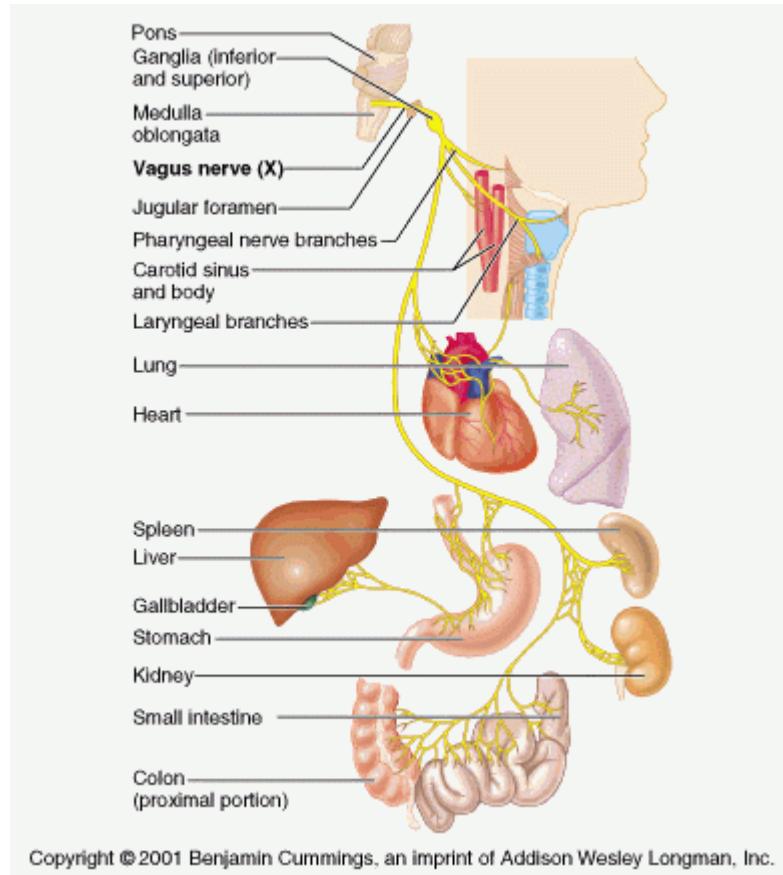
Como se ve en la imagen existen citoquinas y quimiocinas en la superficie de absorción del intestino, además de otras sustancias que podrían ser perjudiciales (estas no aparecen en la imagen). Esto forma parte de un normal funcionamiento del sistema inmune, ya que gran parte del mismo desarrolla la actividad en este órgano por el que pasan gran cantidad de patógenos a través del tubo digestivo. En cambio, un exceso de permeabilidad intestinal se encuentra en el punto de mira como una posible causa de diversas enfermedades.

Un ejemplo sería el enfoque desde el punto de vista inflamatorio de la obesidad. Según esta teoría, un elemento clave en el desencadenamiento de la obesidad sería la permeabilidad de la barrera intestinal — la capa de células del intestino que normalmente controla qué sustancias penetran más a fondo en el organismo. La permeabilidad parece producirse cuando en el intestino se reduce el número de las moléculas encargadas de ordenar que la barrera se mantenga firmemente sellada. Si la barrera se agrieta, grandes moléculas encontradas en las membranas externas de ciertas bacterias denominadas lipopolisacárido (LPS para abreviar) la atraviesan y comienzan a circular por todo el cuerpo, provocando así que el sistema inmunitario secrete unas proteínas mensajeras que inician la cascada de reacciones que conducen a la inflamación (esto es, citoquinas). La inflamación crónica de bajo grado desencadena efectos metabólicos, incluyendo la alteración del metabolismo de la glucosa y la absorción de grasa, con la obesidad como resultado final.²³

La comunidad microbiana intestinal, cercana a la barrera intestinal, parece alterarse cuando se produce la inflamación causada por el LPS. Aún no está claro si esto es la causa o una consecuencia del aumento de inflamación sistémica.²³

Conexión con el cerebro, nervio vago

El nervio vago es una conexión directa entre ciertos órganos del cuerpo y el cerebro. Entre estos órganos se encuentra el intestino.



Se propone la existencia de un eje microbiota-intestino-cerebro cuyo funcionamiento incorrecto es responsable de trastornos cerebrales comportamiento, ansiedad, depresión, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer... Entre los posibles intermediarios que conectan el intestino con el cerebro se encuentran el sistema inmunitario, neuropéptidos y metabolitos microbianos. La conexión con el cerebro puede canalizarse por el nervio vago pero también por el sistema nervioso autónomo. Se han obtenido imágenes cerebrales en humanos que relacionan la composición de la microbiota con la emoción y actualmente necesitamos que los estudios realizados con roedores se amplíen a humanos para poder confirmar que los probióticos tienen efecto sobre la salud mental.²⁴

Este es un tema complejo que requiere mucha más investigación, pero existe cierta evidencia sobre procesos que ciertamente ocurren en el intestino: la liberación de neurotransmisores.

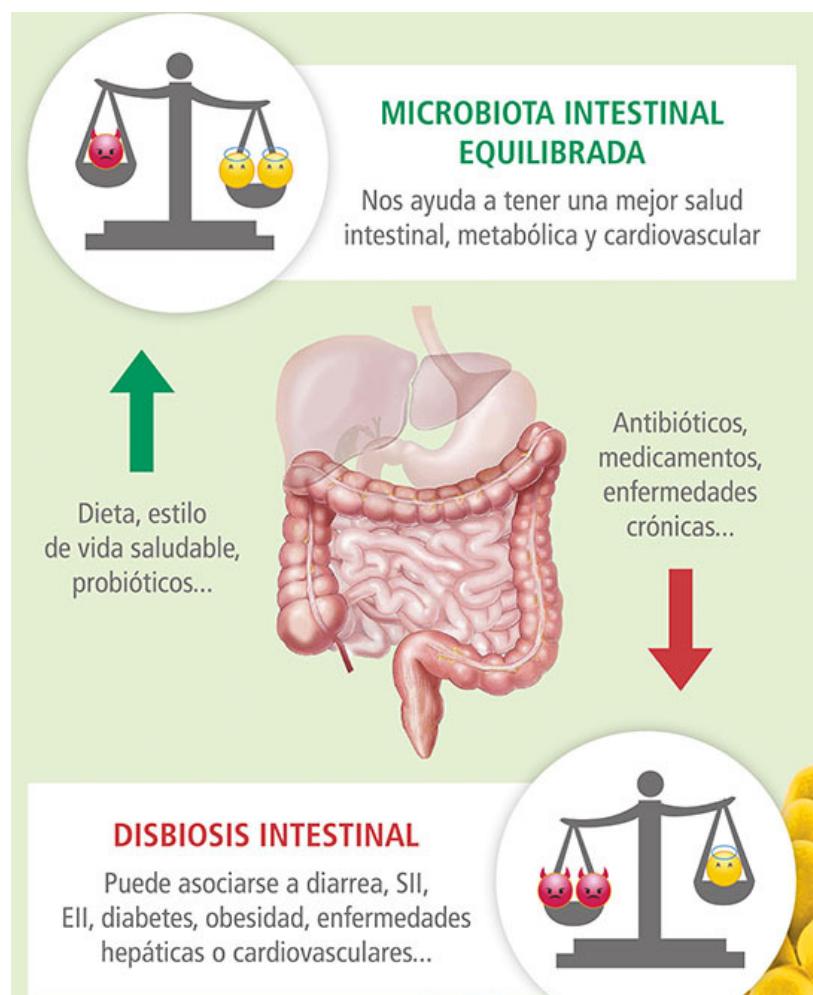
Los neurotransmisores no son de exclusiva producción por células ni glándulas humanas, sino que otros microorganismos como bacterias pueden producirlos. Para que la producción de neurotransmisores de un microbio sea relevante deben existir millones de la misma especie, por poner un ejemplo las especies del género *Bacillus* producen oxitocina (hormona relacionada con comportamiento social), serotonina (felicidad), GABA (atención), entre otras. Lo opuesto; por ejemplo hongos del género *Candida* las cuales abundan en personas con trastornos alimenticios.²⁵

Tanto *Bacillus* como *Actinobacteria* conforman en nuestra microbiota, pero todo depende de que tan equilibrada o desequilibrada este su población.²⁵ Esto fundamenta las bases de la medicina psicobiótica, que defiende que un cambio en la microbiota cambia la química cerebral.

Se ha descubierto además que existen parásitos que cambian el comportamiento en roedores. Al infectar al ratón, sirviéndose de las células inmunitarias del intestino produce neurotransmisores que hacen que el ratón pierda el miedo a los gatos (un depredador). Este parásito, el *Toxoplasma gondii*, realiza este proceso con la finalidad de sobrevivir en el intestino del gato, que es el único lugar donde sobrevive.²⁶

Influencia de los hábitos de vida y dieta

Actualmente no existe suficiente información como para desarrollar terapias médicas efectivas para modificar la composición de la microbiota intestinal y prevenir la aparición de enfermedades. Los datos muestran que un estilo de vida saludable está vinculado a una diversidad bacteriana beneficiosa para la salud.



Objetivos y metodología

En cuanto a los objetivos, la información presente en este documento trata de establecer una relación entre los hábitos de vida que tiene la población mundial y ciertas enfermedades en auge. Para ello en el apartado de introducción se esclarecen algunas nociones básicas sobre los procesos que ocurren en la microbiota intestinal y cómo los mismos pueden ser los causantes del aumento de la incidencia de ciertas enfermedades que eran menos comunes en un antaño no tan lejano.

Además, se exponen los resultados de una pequeña encuesta realizada en un instituto español en la que se reflejan varios de los problemas que existen en nuestros hábitos de vida. Finalmente, se exponen posibles soluciones a los problemas que ahora enfrentamos mediante el cambio de los hábitos de vida y el futuro de ciertas investigaciones biomédicas prometedoras para encontrar tratamientos a través de medicamentos o procedimientos médicos.

Para elaborar este documento se han utilizado como fuentes diversos artículos científicos de ámbito académico encontrados a través de Google Scholar y PubMed. La encuesta de la que se habla en este proyecto de investigación se ha realizado a través de un formulario en línea a 29 personas.

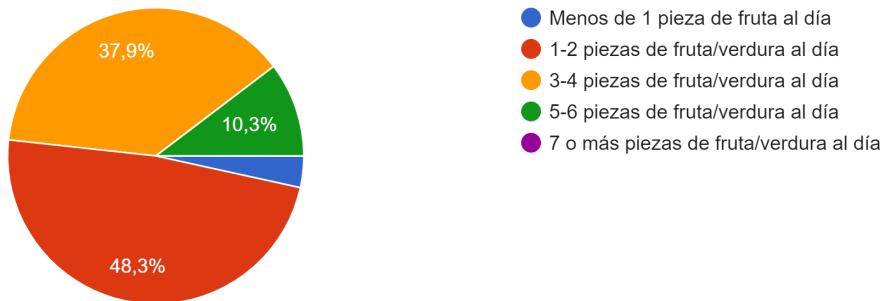
Resultados y discusión

A continuación se comentan los resultados de la encuesta realizada que pueden consultarse en detalle en este [enlace](#).

En relación con la primera pregunta, podemos inferir que los encuestados valoran la importancia de las frutas y verduras en su dieta como aspecto principal, y por tanto se presupone que las asocian con sus numerosos beneficios para la salud. Además en la sexta pregunta los encuestados mencionan a las frutas y verduras como principal fuente de fibra, lo cual es correcto. Sin embargo, llama la atención que **solo el 10,6%** de los encuestados consuma entre 5 y 6 raciones de frutas y verduras al día, siguiendo lo que establecen las recomendaciones de numerosos expertos en el campo de la nutrición.

Marca la ingesta de frutas y verduras

29 respuestas



En cuanto a la preocupación que existe por las enfermedades relacionadas con la microbiota intestinal y sus distintas conexiones destacan **el Alzheimer, el cáncer de colon y la obesidad** como las que más preocupación siembra entre los encuestados. Hay que tener en cuenta que más del 50% de los encuestados tienen una edad superior a los 18

años lo cual explica que exista un mayor conocimiento y preocupación por enfermedades que son más comunes en esos grupo de edad. En cuanto a la obesidad no llama la atención ninguna relación entre edad y la preocupación por esta enfermedad.

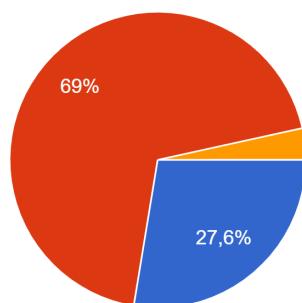
Entre las enfermedades que menos preocupación despiertan se encuentran **la intolerancia a la lactosa, la diabetes, el envejecimiento prematuro y los problemas dermatológicos**. La poca importancia que se le da a la diabetes se refleja en el consumo de alimentos con azúcares añadidos y baja fibra.

No obstante, la obesidad (que genera más inquietud) induce la resistencia a la insulina e implica una pléthora de moléculas que predisponen a los individuos a un estado inflamatorio y a complicaciones metabólicas¹⁸.

Analizando las respuestas en el bloque de patrones alimenticios saludables se observa como la mayoría de encuestados está de acuerdo con que la regulación del apetito tiene que ver con la cantidad de comida que se ingiere regularmente (69% encuestados).

Marca la afirmación con la que estés más de acuerdo

29 respuestas



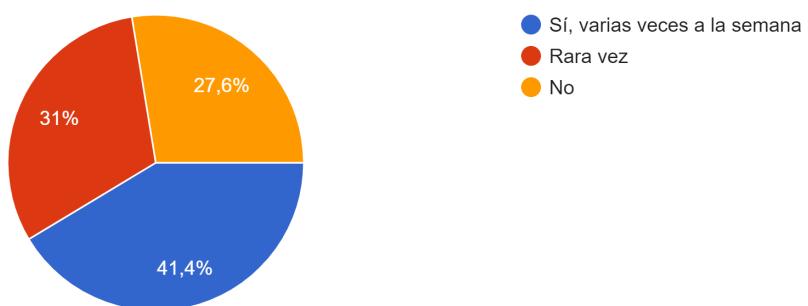
- La regulación del apetito tiene que ver con la fuerza de voluntad. Si tengo mucha hambre y dejo de pensar en ello, entonces dejo de tener hambre.
- La regulación del apetito tiene que ver con la cantidad de comida que consumo. Si ingiero la misma cantidad de comida cada día, normalmente no...
- La regulación del apetito no tiene que ver con la cantidad de comida que consumo. Tengo hambre a menudo, i...

Las preguntas relacionadas con la fibra alimentaria establecen una relación preocupante entre los patrones de alimentación y el correcto funcionamiento de la microbiota intestinal (además de incrementar directamente el riesgo de cáncer de colon¹⁹). El 58,6% de los encuestados consideran la fibra alimentaria importante en la dieta. La mayoría de los encuestados manifestó conocimiento sobre alimentos con alto contenido de fibra, aunque es muy probable que no lleguen a ingerir entre 20 y 35 gramos al día (cantidad recomendada).

Esto último se puede dilucidar por el hecho de que la mayoría de encuestados consumen legumbres en cantidad insuficiente (alimentos que contienen una alta cantidad de fibra y son accesibles en todos los sentidos: disponibilidad, precio...) o bien por ciertas elecciones pobres en cuanto a alimentos. Las elecciones pobres son bastante comunes, por ejemplo, los cereales y granos son bastante mencionados entre los alimentos que contienen fibra aunque estos no son integrales y por ello pierden gran parte de la fibra. Lo mismo sucede con las legumbres, hoy en día existen diversos tipos de legumbres en el mercado con un contenido mucho mayor en fibra por 100 gramos, pero también otras legumbres comunes como las alubias tienen un contenido en fibra mayor que otras (≈ 25 g fibra /100 g, cantidad que ya cubriría las recomendaciones, con respecto a ≈ 8 g fibra / 100 g que tendrían las lentejas).

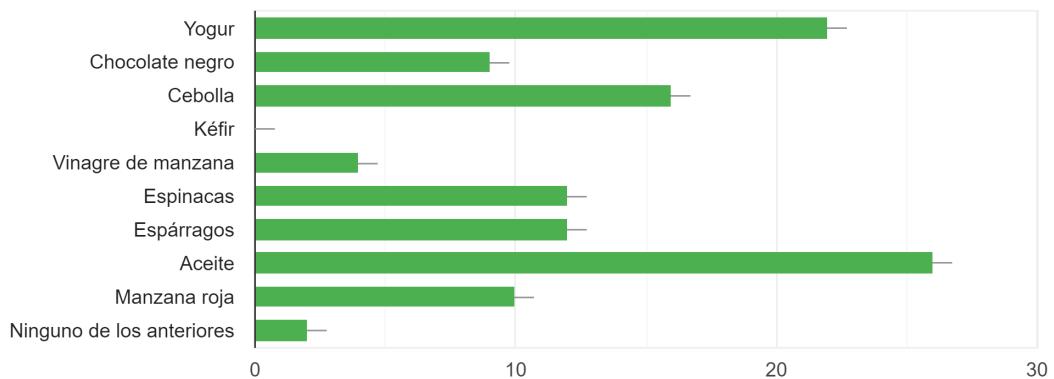
¿Consumes cereales integrales? (Pan integral, pasta integral...)

29 respuestas



En cuanto a los prebióticos y probióticos, es complicado de determinar en una encuesta la cantidad de ambos que se ingiere y si realmente otros factores en el estilo de vida no afectan a la microbiota intestinal, pero la mayoría de encuestados afirma consumir alimentos con un contenido importante de probióticos y prebióticos (aunque la encuesta no determina si se consumen ambos simultáneamente en cantidad adecuada). Solamente el 6.9% de encuestados manifiesta no consumir ninguno de los alimentos que se mencionan, aunque es posible que consuman otros alimentos con probióticos y prebióticos. Destacan como principales alimentos con probióticos el yogur y con prebióticos el aceite de oliva, alimentos muy comunes en la dieta mediterránea lo cual facilita su consumo.

Marca los alimentos que consumas a menudo
29 respuestas



Finalmente, hay que destacar que los encuestados que se encontraban en el grupo de edad 30-39 parecen realizar elecciones más inteligentes en cuanto a los alimentos que contienen más fibra. Hay que tener en cuenta que el espacio muestral es demasiado pequeño como para sacar conclusiones directas de esta encuesta aunque se puede relacionar con la evidencia actual sobre la alimentación.

Conclusiones

La principal conclusión que se obtiene es la probada influencia de la composición de la microbiota intestinal en la proliferación de enfermedades de todo tipo: metabólicas, mentales, cardiovasculares, inflamatorias, tumorales, etc. En cualquier caso, una diversidad microbiana con bacterias simbióticas beneficiosas es positivo para la salud general de todos los individuos más allá de la prevención.

Como segunda conclusión y con la evidencia limitada hasta la fecha, se sabe que la mejor manera de mejorar la salud y diversidad de nuestra microbiota intestinal es a través de un patrón de vida saludable basado en una buena dieta y ejercicio físico.

Posibles soluciones a los problemas relacionados con la microbiota

Independientemente de los enfoques saludables del estilo de vida que cada uno pueda escoger, en este caso se habla de dos en específico: el de las zonas azules y el del estudio sobre el microbioma y hábitos alimenticios más reciente de Nature (2021).

Las zonas azules

Un estudio de 2017 involucró a 188 países en todo el mundo y evaluó los efectos de 79 factores diferentes sobre la muerte y la discapacidad. Se encontró que una alimentación deficiente estaba asociada con más de 11,3 millones de muertes, es decir, más importante que la presión arterial alta, la contaminación, el nivel alto de azúcar en la sangre y el colesterol alto, así como otros factores del estilo de vida no relacionados con la alimentación (por ejemplo, fumar, tener sobrepeso, abusar del alcohol y realizar poca actividad física). ²⁷

Las tres puntuaciones alimenticias asociadas de forma más consistente con una menor mortalidad incluyeron un alto consumo de frutas, verduras, cereales de grano entero y legumbres y un menor consumo de carne roja y procesada. El estudio de revisión concluyó que los patrones alimenticios que se asocian con un menor riesgo de muerte por enfermedad cardíaca, cáncer o cualquier otra causa están “construidos en un núcleo común de una alimentación rica en alimentos vegetales (cereales de grano entero, una variedad de frutas y verduras, nueces y legumbres), que está respaldada por una amplia evidencia científica.”²⁷

Hay regiones en todo el mundo donde, inesperadamente, altas proporciones de personas viven vidas sanas y activas hasta los 100 años o más. Estas regiones se denominan Zonas Azules e incluyen áreas en Norte América (Loma Linda, California), América del Sur (Nicoya, Costa Rica), Europa (Cerdeña, Italia e Ikaria, Grecia) y Asia (Okinawa, Japón). Aunque estas regiones se extienden por todo el mundo y varían de muchas maneras, algunas características del estilo de vida son consistentes, incluyendo una alimentación basada en plantas. Por ejemplo, la alimentación tradicional en Okinawa está basada un 96 % en plantas.²⁷

Sumándose a la alimentación con más vegetales, otros factores parecen ser determinantes en la longevidad de los habitantes de estas zonas. Estos son: comer menos, reducir el estrés y las prisas, realizar ejercicio de forma natural (ir al huerto, pasear, cortar leña), tener un propósito en la vida, la actividad espiritual o religiosa, la conexión social con la familia y elección sabia del entorno (influyen en el comportamiento).

Este estudio estableció una relación entre la longevidad y calidad de vida en esas zonas con sus hábitos diarios, aunque no esclarece el motivo de forma detallada de por qué esos factores son de ayuda. Es por eso que existen multitud de estudios complementarios a este que teorizan sobre cuáles podrían ser las causas.

Estudio sobre el microbioma y hábitos alimenticios (Publicación de Nature, 2021)

Como en este documento ya se ha hablado sobre cómo el ejercicio influye sobre la microbiota y su composición, en el macroestudio que ahora tratamos se ha analizado la alimentación de un gran número de personas y se ha determinado que alimentos son beneficiosos para la microbiota intestinal, y por ende para la salud.

Los investigadores han conseguido demostrar que una dieta consistente en alimentos variados no procesados de origen animal o vegetal estaría relacionada con una microbiota intestinal beneficiosa para la salud. Por el contrario, una dieta rica en alimentos ultraprocesados, con azúcar y sal añadidos, se vincularía a microorganismos asociados a la obesidad, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes tipo-2. Han comprobado además que la genética solo desempeña un papel menor en la modulación de nuestra microbiota intestinal. La composición de la microbiota intestinal de los 1.098 voluntarios sanos estaba esencialmente determinada por lo que comían.²⁸

Estos resultados sugieren que una dieta rica en alimentos de origen animal y vegetal frescos y ricos en nutrientes (como verduras, frutos secos, yogures enteros, marisco, pescado blanco o azul y huevos) contribuye a la presencia de microorganismos intestinales como las bacterias productoras de butirato, tan beneficiosas para la salud.²⁸

Por el contrario, una ingesta elevada de alimentos procesados (como las bebidas azucaradas, los cereales, el pan, la pasta y el arroz blancos y las carnes procesadas) se ha relacionado con los microorganismos intestinales asociados a una mala salud metabólica.²⁸

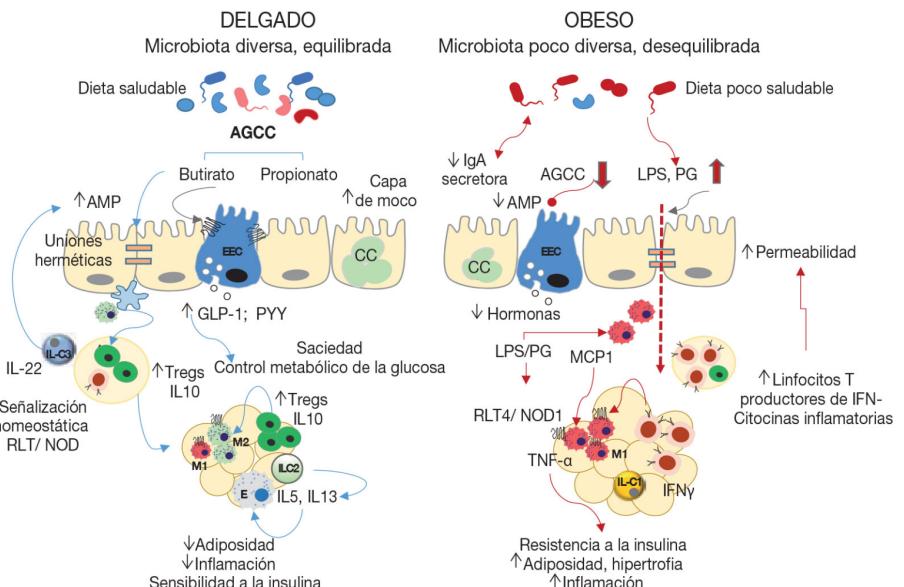
Estos descubrimientos concuerdan con unas investigaciones recientes realizadas sobre una población mediterránea de edad avanzada, que mostraban que es la calidad de la dieta, más que la cantidad de calorías en sí, la relevante para prevenir la fragilidad asociada a la edad.²⁸

En la figura de abajo se observa cómo la falta de butirato en un microbioma de una persona obesa lleva a la producción de células inmunitarias e inflamatorias.

► FIGURA 1

Representación esquemática de la función de la microbiota intestinal y la alimentación en la inflamación relacionada con la obesidad

AGCC: ácidos grados de cadena corta
LPS: lipopolisacárido
PG: péptidoglucano
sIgA: inmunoglobulina A secretora
AMP: péptidos antimicrobianos producidos por células de Paneth
ECC: células enteroendocrinas
CC: Células caliciformes productoras de moco
GLP-1: péptido semejante al glucagón 1
PYY: péptido tirosina tirosina
IL: interleucinas
Tregs: linfocitos T reguladores
M1: macrófagos activados clásicamente
M2: macrófagos antiinflamatorios o activados alternativamente
CL: célula linfoides innata
RLT: receptor de linfocitos T
NOD: Receptor de proteínas con dominio de oligomerización por unión de nucleótidos



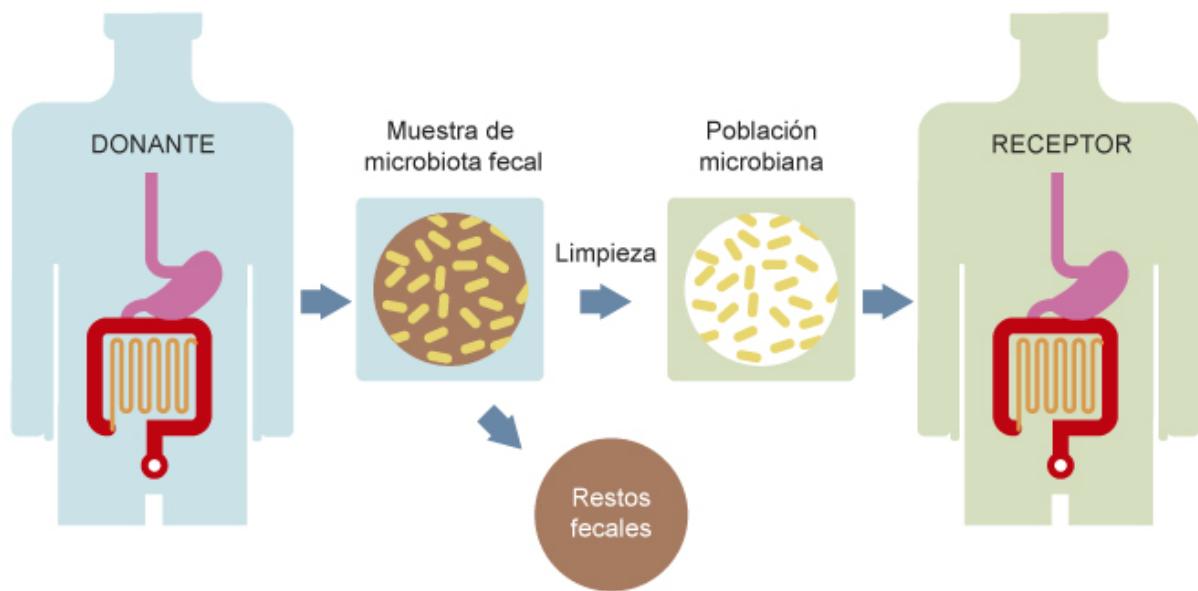
Nuevos estudios prometedores sobre nuevos tratamientos potenciales

Los avances en el futuro en investigación biomédica pueden llevar al desarrollo de tratamientos específicos para tratar enfermedades mediante la modificación de la microbiota. Entre ellos parece ser el trasplante de microbiota el más prometedor. Se crearían las condiciones óptimas para que se introduzcan bacterias intestinales beneficiosas y colonicen el intestino expulsando a las dañinas. Si se aplicara en el tratamiento del autismo podría eliminar el exceso de bacterias *Candida*, por ejemplo.

De hecho este tratamiento ya se lleva a cabo en algunos centros médicos con tecnologías avanzadas.

Trasplante de microbiota fecal

Consiste en trasladar los microbios de un paciente sano a los intestinos de un paciente enfermo.



Bibliografía

1. Castillo Álvarez, F., & Marzo Sola, M. E. (21 de Julio de 2019). *Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de diferentes enfermedades neurológicas*. Science Direct. Consultado el 22 de Octubre de 2020, desde <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485319300829>
2. Caballero Torres, A. E., Fernández Vélez, Y. E. (30 de Abril de 2018). *Asociaciones entre alimentos, flora intestinal y sistema nervioso central*. QhaliKay. Consultado el 22 de Octubre de 2020, desde <https://186.46.160.238/index.php/QhaliKay/article/view/1405>
3. *Nota técnica Encuesta Nacional de Salud en España 2017*. (26 de Junio de 2018). Ministerio de sanidad, consumo y bienestar social. Consultado el 29 de Octubre de 2020, desde https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/E_NSE2017_notatecnica.pdf
4. *Prevalencia de sobrepeso y obesidad en España en el informe “The heavy burden of obesity” (OCDE 2019) y en otras fuentes de datos*. (12 de Noviembre de 2019). Consultado el 29 de Octubre de 2020, desde https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/Resumen_resultados_informe_OCD-NAOS.pdf
5. Pérez Menéndez, A. (21 de Septiembre de 2019). *Nota de prensa del 19 de septiembre de 2019*. Sociedad Española de Neurología. Consultado el 5 de Noviembre de 2020, desde <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link280.pdf>
6. Andreo Martínez, P., García Martínez, N., Quesada Medina, J., & Sánchez Samper, E. P. (1 de Enero de 2019). *Candida spp. en la microbiota intestinal de las personas con autismo*. Universidad de Alicante. Consultado el 12 de Noviembre de 2020, desde <http://rua.ua.es/dspace/handle/10045/88518>

7. Royo Bordonada, M. Á., Rodríguez Artalejo, F., & Bes Rastrollo, M. (10 de Febrero de 2020). *Políticas alimentarias para prevenir la obesidad y las principales enfermedades no transmisibles en España*. SciELO. Consultado el 12 de Noviembre de 2020, desde <https://www.scielosp.org/article/gs/2019.v33n6/584-592/>
8. Pascual Leone, A. M. (13 de Mayo de 2004). *Eje cerebro-intestinal: orexinas*. Real Academia Nacional de Farmacia. Consultado el 12 de Noviembre de 2020, desde <https://core.ac.uk/download/pdf/230312227.pdf>
9. Buettner, D. (2008). *The Blue Zones, 9 lessons for living longer from the people who've lived the longest* (2nd ed.). National Geographic.
[https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=fhJAn7fPkqAC&oi=fnd&pg=PR13&dq=blue+zon
es+&ots=XObmfKv1W9&sig=7Gwq9WArrzrUw29Xmhbz7iXb_4&redir_esc=y#v=onepage&q
=blue%20zones&f=false](https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=fhJAn7fPkqAC&oi=fnd&pg=PR13&dq=blue+zones+&ots=XObmfKv1W9&sig=7Gwq9WArrzrUw29Xmhbz7iXb_4&redir_esc=y#v=onepage&q=blue%20zones&f=false)
10. Navarro Pardo, E. (2015). *¿Por qué nos interesan las zonas azules?* ResearchGate. Consultado el 4 de Marzo de 2021, desde [https://www.researchgate.net/profile/Esperanza-Navarro-Pardo/publication/283625085_Por_q
ue_nos_interesan_las_Zonas_Azules/links/5641baa908aebaaea1f862f2/Por-que-nos-interes
an-las-Zonas-Azules.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Esperanza-Navarro-Pardo/publication/283625085_Por_q
ue_nos_interesan_las_Zonas_Azules/links/5641baa908aebaaea1f862f2/Por-que-nos-interes
an-las-Zonas-Azules.pdf)
11. J.M. Allen, M.E. Berg Miller, B.D. Pence, K. Whitlock, V. Nehra, H.R. Gaskins, B.A. White, J.D. Fryer, J.A. Woods. (2015). *Voluntary and forced exercise differentially alters the gut microbiome in C57BL/6J mice*. Consultado el 4 de marzo de 2021 desde [https://www.tribunasalamanca.com/blogs/feliz-con-poco/posts/actividad-fisica-regular-reducci
on riesgo de enfermedad de parkinson](https://www.tribunasalamanca.com/blogs/feliz-con-poco/posts/actividad-fisica-regular-reducci
on riesgo de enfermedad de parkinson)
12. J.M. Evans, L.S. Morris, J.R. Marchesi. *The gut microbiome: the role of a virtual organ in the endocrinology of the host*. J. Endocrinol., 218 (2013), pp. R37-R47. Consultado el 4 de marzo de 2021 desde <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/218/3/R37.xml>
13. Thursby, E., & Juge, N. (16 de mayo de 2017). *Introduction to the human gut microbiota*. Biochemical Journal. Consultado el 27 de marzo de 2021, desde <https://portlandpress.com/biochemj/article/474/11/1823/49429>

14. *Hallan pruebas de que las bacterias intestinales viven en el cerebro.* (26 de diciembre de 2018). ABC.
https://www.abc.es/ciencia/abci-hallan-bacterias-intestinales-viviendo-dentro-cerebros-humanos-sanos-20181122133_noticia.html
15. Lapeña Maján, S., & Hernández Rúperez, M. B. (22 de marzo de 2021). *Composición de la leche humana (II)*. Campus Panamericana. Consultado el 27 de marzo de 2021, desde https://aula.campuspanamericana.com/_Cursos/Curso01417/Temario/Experto_Lactancia_Materna/M1T4-Texto.pdf
16. Villegas García, J. A. (29 de mayo de 2014). *Microbiota intestinal y actividad física intensa*. Archivos de medicina del deporte. Consultado el 29 de marzo de 2021, desde http://archivosdemedicinadeldeporte.com/articulos/upload/rev02_162.pdf
17. Oliero, M. (12 de febrero de 2020). *¿Quién hubiera dicho que el deporte influye en la microbiota intestinal?* Gut microbiota for health. Consultado el 29 de marzo de 2021, desde <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/quien-hubiera-dicho-que-el-deporte-influye-en-la-microbiota-intestinal/>
18. Riobó Serván, P. (2001). *Obesity and Diabetes*. Fundación Jiménez Díaz Hospital.
<https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v28s5/16articulo16.pdf>
19. Sánchez Almaráz, R. (junio de 2015). *Indicaciones de diferentes tipos de fibra en distintas patologías*. Consultado el 20 de abril de 2021, desde https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112015000600005
20. *Las citoquinas y su función en la respuesta inmunológica*. (2015).
<https://www.misistemainmune.es/inmunologia/componentes/las-citoquinas-y-su-funcion-en-la-respuesta-inmunologica>
21. León Pedroza, J. I. (diciembre de 2015). *Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica*. Consultado el 15 de abril de 2021, desde <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-cirujanos-139-articulo-inflamacion-sistemica-grado-bajo-su-S0009741115001188#:~:text=De%20manera%20espec%C3%ADfica%2C%20la%20inflamaci%C3%B3n,as%C3%AD como%20aumento%20en%20la>

22. Alarcón, P., & González, M. (julio de 2016). *Rol de la microbiota gastrointestinal en la regulación de la respuesta inmune.*
- https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0034-98872016000700013&script=sci_arttext&tlang=es
23. Campbell, K. (19 de abril de 2019). *La importancia de descubrir el vínculo entre inflamación, microbiota intestinal y obesidad.*
- <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/la-importancia-de-descubrir-el-vinculo-entre-inflamacion-microbiota-intestinal-y-obesidad/?search=citoquinas>
24. Ramón Sentandreu, R. (septiembre de 2017). *El hombre y los microorganismos: el eje cerebro-intestino.* <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-168874>
25. Dinan, T., G. (mayo de 2015). *Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica.*
- <https://www.microbiosfera.com/2021/03/neurotransmisores-microorganismos-ejeMGB.html>
26. Vyas, A., Kim, S. K., Giacomini, N., Boothroyd, J. C., & Sapolsky, R. M. (2007). *Behavioral changes induced by Toxoplasma infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors.*
- <https://www.microbiosfera.com/2021/02/ratones-que-pierden-el-miedo-los-gatos.htmlión de un parásito.>
27. Kerley, C. (11 de diciembre de 2018). *La investigación confirma que una alimentación basada en plantas puede ayudarte a vivir más tiempo.* Center for nutrition studies.
- <https://nutritionstudies.org/es/la-investigacion-confirma-que-una-alimentacion-basada-en-plantas-puede-ayudarte-a-vivir-mas-tiempo/>
28. Prados, A. (15 de abril de 2021). *Una alimentación de calidad, la mejor receta para mejorar nuestra salud y la de nuestra microbiota intestinal.*
- <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/una-alimentacion-de-calidad-la-mejor-receta-para-mejorar-nuestra-salud-y-la-de-nuestra-microbiota-intestinal/?search=alimentaci%C3%B3n>