



**ESCUELA
DE ENFERMERÍA
Y FISIOTERAPIA**



SAN JUAN DE DIOS

Trabajo Fin de Grado

**Intervención enfermera en la disbiosis intestinal y su
incidencia en la mejora y prevención de enfermedades.**

Alumno: Sara Delgado Di Nuzzo
Director: Soledad Ferreras Mencía

Madrid, 29 de abril de 2022

Índice

Resumen.....	4
Abstract.....	5
Presentación	6
Estado de la cuestión	8
1. La microbiota.....	8
1.1 Principales funciones de la microbiota intestinal.....	8
1.2 Comienzos de la microbiota	8
1.3 Microbiota e inmunidad	9
1.4 Estructura de la microbiota.....	10
2. Disbiosis.....	10
2.1 Etiología de la disbiosis.....	10
2.2 Enfermedades asociadas a la disbiosis.....	14
2.2.1. Síndrome del intestino irritable (SII)	14
2.2.2. Psiquiátricas o neurológicas.....	15
2.2.3. Enfermedades autoinmunes.....	17
2.2.4. Alergias alimentarias.....	18
2.2.5. Asma.....	19
2.2.6. Osteoartritis (OA)	20
2.2.7. Patologías hepáticas.....	21
2.2.8. Hipertensión.....	21
2.2.9. Cáncer	22
2.2.10. Sobrecrecimiento bacteriano (SIBO).....	24
2.2.11. Covid-19.....	25
2.2.12. Fibromialgia (FM)	26
2.3 Diagnóstico	28
2.4 Prevención	28
2.5 Tratamiento.....	30
Justificación	32
Proyecto.....	33
1. Objetivos	33
1.1 Objetivo general	33
1.2 Objetivos secundarios	33
2. Hipótesis	33
3. Metodología	33
3.1 Diseño del estudio.....	33
3.2 Sujetos de estudio.....	34

3.3	Recogida de datos	34
3.4	Variables	35
3.5	Intervención	36
3.5.1.	Guía clínica	36
3.5.2.	Diseño de la aplicación	43
3.6	Fases del estudio, cronograma	54
3.7	Análisis de datos	54
4.	Aspectos éticos	55
5.	Limitaciones del estudio	56
6.	Bibliografía	57
7.	Anexos	61
	Anexo 1	61
	Anexo 2	62
	Anexo 3	63

Resumen

Introducción. La incidencia de problemas digestivos en la sociedad cada vez es mayor. La disbiosis intestinal supone una causa y un factor de riesgo para ello, además de su implicación en muchas otras enfermedades que no son de sintomatología digestiva, como son patologías psiquiátricas, enfermedades autoinmunes, alergias y un largo conjunto de ellas.

Objetivo. Mejorar los efectos de la disbiosis sobre la calidad de vida y la salud de los pacientes.

Metodología. Diseño: estudio cuasi-experimental, sin grupo control y longitudinal. Sobre una población concreta sin aleatorización, en el que se va a llevar a cabo un método de aprendizaje a través de una aplicación móvil destinado para los pacientes en los que se intervenga, con su consecuente evaluación acerca de la efectividad de las recomendaciones dadas y a su vez va a producir un efecto en la propia enfermería con el aumento de sus conocimientos en este ámbito. Sujetos: todas las enfermeras de atención primaria de la Comunidad de Madrid, aunque es importante destacar que los últimos sujetos en cuestión son los usuarios. Variables: 21 variables, de las cuales 9 son con respecto a los hábitos y los otros 12 son si padece o ha padecido esas patologías.

Implicaciones para la práctica de la enfermería. Aumento de los conocimientos de la enfermería, además del uso de herramientas tecnológicas en el ámbito sanitario y la evaluación de las recomendaciones dadas.

Palabras clave: disbiosis, inmunidad de la mucosa, cáncer, TIC en Salud, Uso de las TIC en el Sector de la Salud.

Abstract

Introduction. The incidence of digestive problems in society is increasing. Dysbiosis is a cause and a risk factor for this, in addition to its implication in many other diseases that are not digestive symptoms, such as psychiatric pathologies, autoimmune diseases, allergies and a long list of them.

Objective. Improve the effects of dysbiosis on the quality of life and health of patients.

Methodology: Design: quasi-experimental study, without control group and longitudinal, on a specific population without randomization. It is a learning method that will be carried out through a mobile phone application, aimed at the patients who it are studied, with its consequent evaluation of the effectiveness of the recommendations given and their will have an effect on nursing itself by increasing its knowledge in this field. Subjects: all primary care nurses in the Community of Madrid, although it is important to note that the last subjects are the users. Variables: 21 variables, which 9 are related to habits and the other 12 are wether they suffer or have suffered those pathologies.

Implications for clinical practice: Increased knowledge of nursing, in addition to the use of technological tools in the health field and the evaluation of the given recommendations.

Key words: dysbiosis, immunity mucosal, cancer, information technology, medical informatics applications.

Presentación

Los patógenos están presentes en cada parte de nuestra vida. Gracias a la inmunidad innata y la que se desarrolla con el paso del tiempo, podemos hacer frente ante ello. El tema que concierne a este documento tiene que ver con la inmunidad presente en el sistema digestivo.

El organismo funciona como un gran equilibrio a cualquier escala. Cuando ese equilibrio se rompe se empiezan a desencadenar otro tipo de desequilibrios a otros niveles. En concreto el del sistema digestivo, sobre todo el del intestino, cuando se rompe por diferentes causas, hace que otros patógenos puedan entrar en contacto con el resto del organismo por esta puerta de entrada. Pues bien, todas las implicaciones que pueden provocar este desequilibrio van a ser el tema principal que se va a desarrollar.

Dada la entidad de esta temática, es necesaria la realización de más estudios pues es poco conocido por los profesionales sanitarios y los pacientes. Mirándolo desde esta nueva perspectiva puede que esta sea la causa de muchas de las patologías que la sociedad padece.

La forma de enfocarlo va a consistir en una aplicación móvil para las enfermeras de Atención Primaria, con su consecuente ampliación de conocimiento en este ámbito tan poco conocido y el estudio de casos, para valorar si las recomendaciones dadas son efectivas o no.

Para concluir, la motivación principal para la elección del tema y mi inspiración ha sido la presencia de una persona de mi entorno más cercano que presenta muchas patologías de las que se nombran. Con respecto al proyecto, he elegido esa metodología porque creo que las tecnologías debieran ser utilizadas para este tipo de fines, resultando ser una muy buena herramienta. También cabe destacar que la elección de la prevención en vez de un asunto más asistencial es porque me parece una perspectiva de la enfermería muy importante y relativamente sencilla para evitar que tengamos una población enferma y poder paliarlo antes de sufrirlo. Además, debido a que principalmente se tienen en cuenta costes económicos, si hubiera más prevención se evitaría tener esas personas enfermas y por tanto un menor coste por parte del sistema.

Agradecimientos

En primer lugar, a mi madre, porque es mi constante inspiración y apoyo en cualquier ámbito de la vida.

A mi padre por dejarme soñar con aquello que quiero conseguir y a mi hermano, por guiarme en muchas ocasiones el camino y ser mi referente siempre.

A mi tutora del proyecto, que ha estado junto a mi todo lo que ha durado el proyecto, ayudándome en todo lo que estaba en su mano y motivándome siempre.

Finalmente, a la Universidad Pontificia de Comillas por permitirme elegir esta temática libremente y por facilitarme todos los medios técnicos y bibliográficos posibles.

Estado de la cuestión

Para comenzar se van a definir distintos conceptos que van a ser clave en el desarrollo del concepto de la disbiosis, objeto fundamental de este estudio de investigación:

- Microbiota: comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado.
- Microbioma humano: microorganismos, genes y metabolitos del cuerpo humano, presentes en el tracto gastrointestinal, genitourinario, tracto respiratorio y piel.
- La disbiosis es la alteración de la microbiota en este caso intestinal y la respuesta adversa del huésped a estos cambios. Este desequilibrio implica la perturbación del estado de simbiosis. Se caracteriza por la pérdida o la representación insuficiente de especies beneficiosas que habitualmente son dominantes y a un aumento de la abundancia de especies minoritarias que, a menudo, incluyen patobiontes o patógenos oportunistas. Los cambios pueden ser específicos de cada nicho y de cada enfermedad, y pueden conllevar alteración global de la estructura de la microbiota, o pérdida o adquisición de especies concretas.

1. La microbiota

1.1 Principales funciones de la microbiota intestinal

- Órgano metabólico capaz de modular los genes afectados en la disposición de la energía en los adipocitos.
- Regula la inmunidad. Lo realiza mediante la cantidad de ácidos grasos de cadena corta en el colon y en la sangre.
- Regulación de la inflamación sistémica.

1.2 Comienzos de la microbiota

En el útero el ser humano no tiene microbiota, aunque hay diversos estudios que evidencian que el ADN microbiano y posiblemente microbios entren en contacto con el feto y el intestino fetal a través de la placenta. Pero sí que hay clara evidencia de que es al nacer cuando se coloniza inmediatamente, por lo que cabe destacar que la vía de parto; ya sea por cesárea o por vía vaginal, darán perfiles propios de la piel o del ambiente o bien una microbiota inicial que se asemeje a la vagina, respectivamente. Por otro lado, el tipo de alimentación; ya sea a partir de lactancia materna, con dominancia de microorganismos beneficiosos como las bifidobacterias, o por fórmulas artificiales, da como resultado diferencias entre las microbiotas intestinales de estas modalidades. También influye la edad de gestación, por ejemplo, los prematuros presentan niveles reducidos de anaerobios, como Bifidobacterium o Bacteroides y niveles más elevados de

enterobacterias, que incluyen patógenos potenciales (*Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae*) o elementos más externos como la administración de antibióticos profilácticos a la madre alterando así también la adquisición de la microbiota intestinal.

A medida que la persona va creciendo se introducen alimentos sólidos que al igual que su contexto vital, interviene modificando la microbiota intestinal. Llega a estabilizarse alrededor de los 2 y 4 años de edad para parecerse a la de un adulto. En la [Figura 1](#) se muestra cómo se va diversificando con el tiempo. (1)



Figura 1 Remodelación de la microbiota intestinal, con el paso del tiempo. Adaptado de De Luca F, Shoenfeld Y., 2019.

Para concluir con los comienzos de la microbiota es importante destacar la remodelación de las espinas dendríticas, presentes en las neuronas. Estas causan anomalías en el comportamiento de la microbiota final. Se ha mostrado una asociación de cambios de estructuras específicas y cambios en la formación de la materia blanca del cerebro a través de la modulación de la poda sináptica que puede influir en el desarrollo del cerebro y desarrollo del sistema nervioso postnatal temprano y la plasticidad cerebral, influenciada como se ha dicho por el estado microbiano intestinal. (2)

1.3 Microbiota e inmunidad

La dieta y los efectos de esta, en la microbiota intestinal y en la respuesta inmune, se ha postulado como causa de diversas enfermedades en su mayoría autoinmunes.

La mucosa intestinal ejerce funciones de **inmunidad adaptativa** que responde a una infinidad de antígenos, pero también existe la **inmunidad innata** que es el reconocimiento de determinados antígenos y que es heredada filogenéticamente.

El tejido adiposo también es una célula endocrina activa productora de adipocinas, colonizado por macrófagos. Se distinguen 2 subpoblaciones: M1 que producen citocinas inflamatorias y M2 que generan productos antiinflamatorios.

La rotura de este equilibrio con su anfitrión puede dar lugar a desregulación inmunológica y contribuir a la aparición de trastornos inflamatorios y autoinmunes crónicos.(3)

1.4 Estructura de la microbiota

La **microbiota** yace en el espacio físico que hace posible la conexión del medio interno y externo del intestino y forma una relación con las **células epiteliales intestinales** y los **antígenos de la dieta**; por lo que es capaz de unirse tanto a la superficie de la mucosa intestinal como al medio de la luz, por lo que interactúan con los microbios y con el epitelio intestinal, que a su vez imparten cambios fisiológicos al huésped al interactuar con las células epiteliales del intestino por medio de los receptores inmunes. A continuación, en la [Figura 2](#) se van a definir las partes que conforman la microbiota junto con cada una de sus funciones.

Debe hacerse alguna aclaración, y es que la producción de inmunoglobulina A secretora (IgAs) constituye otro mecanismo defensivo que limita el acceso de bacterias a la mucosa. Las células dendríticas reconocen y capturan pequeñas cantidades de bacterias e interactúan con las células B y T de las placas de Peyer, activando la producción de IgA específicas. Estas son transportadas a través del epitelio y una vez en la luz, se unen a bacterias intestinales contribuyendo al control de patógenos y neutralizando toxinas. En la lámina propia, los macrófagos fagocitan y eliminan los microorganismos que han penetrado a través del epitelio intestinal y estas bacterias o antígenos capturados por las células dendríticas son llevados a los ganglios linfáticos mesentéricos, donde pueden influir en la diferenciación de los linfocitos T en células efectoras o reguladoras, según el tipo de estímulo antigénico y el tono inflamatorio.

2. Disbiosis

2.1 Etiología de la disbiosis

A continuación, se describen los factores que predisponen a padecer disbiosis intestinal:

El Sexo. El cromosoma X contiene un mayor número de genes implicados en la inmunidad del huésped y da lugar a diferencias debidas a los niveles hormonales y al perfil de los microorganismos intestinales. Una de las funciones vitales de la microbiota intestinal es la regulación de los niveles de hormonas esteroideas después de la menopausia, en niveles particulares de estrógeno, por las enzimas β -glucuronidasa y β -glucosidasa (4).

ESTRUCTURAS DE LA MICROBIOTA	SUBGRUPOS	FUNCIONES
<i>Tejido linfático</i>		Destrucción de todo patógeno.
<i>Células y receptores inmunes</i>	Receptores innatos tipo TOLL (TLR)	Reconocen lipopolisacáridos de la pared de bacterias.
	Linfocitos T	Da como resultado célula t reguladora o T reg, que produce IL-10 y no da inflamación innecesaria.
	Macrófagos	Destrucción de las bacterias.
	Células dendríticas	Extienden sus dendritas entre las células epiteliales para captar antígenos que luego lo descomponen para los linfocitos.
<i>Ácido graso de cadena corta (fermentación bacteriana de hidratos de carbono complejos)</i>	Ácido butírico	Fuente de energía para enterocitos. Inhibición de proliferación y migración células neoplásicas + apoptosis. Promueve las funciones de la barrera epitelial, induciendo Células T (Treg) y control de la inflamación. Propiedades antibacterianas y efectos antivirales, con secreción de mucinas y péptido antimicrobiano.
	Ácido acético	Interviene en la inmunorregulación del organismo.
	Ácido propiónico	Interviene en la inmunorregulación del organismo.
<i>Células epiteliales</i>	Enterocitos	Absorción de los nutrientes. Liberan quimioquinas y citoquinas, influyendo en el sistema inmunitario local por receptores inmunitarios innatos que contiene.
	Células enteroendocrinas	Liberación de hormonas intestinales.
	Células calciformes (globet)	Secreción de glicoproteínas de mucina que atrapa gran número de microbios.
	Células M	Células fagocíticas que participan en la captura de antígenos.
	Células de Paneth	Secreción de péptidos antimicrobianos, que inhiben el crecimiento de bacterias, impidiendo contacto directo con epitelio.
	Células linfoides innatas	Mantenimiento de respuestas inmunes, regulando la inflamación y la reparación de tejido en mucosa intestinal. Regulado a su vez por bacterias comensales.
<i>Bacterias comensales</i>		Regulan la expresión de los genes que codifican la mucina. Contribuyen a la adhesión, colonización e invasión microbiana. Influyen en la proliferación de las células epiteliales y el mantenimiento de las uniones intercelulares.

Figura 2. Estructuras de la microbiota. Elaboración propia. (5) (6) (7) (8)

La vejez. Con el paso de los años se produce una disminución en la diversidad bacteriana y un aumento de los niveles de bacterias proinflamatorias, como

Fusobacterium, Streptococcus, Staphylococcus y Enterobacteria, y niveles más bajos de bacterias inmunorreguladoras. Estas modificaciones están relacionadas con la pérdida de la funcionalidad inmunológica, la disminución de la motilidad intestinal, la pérdida de dientes y un umbral alterado para el gusto y el olfato, con la reducción en la ingesta de alimentos enriquecidos en fibra y en consecuencia relacionados con bacterias con la capacidad enzimática de carbohidratos fermentados (4). Estos cambios se relacionan con una disfunción inmunitaria denominada *inflammaging*, con incrementos del estado inflamatorio y detrimento de la capacidad de generar respuestas inmunitarias adaptativas (9) (10).

La dieta y los hábitos.

Para comenzar el **consumo de carne roja regular** en humanos tiende a favorecer la predominancia de Bacteroides en el ecosistema intestinal y en contraposición es la especie Prevotella la que domina en vegetarianos. Los niños europeos presentan deficiencia de Bacteroidetes pero son ricos en Enterobacteriaceae, respecto a niños del África rural que consumen dietas ricas en fibra y puede ser eso lo que lleve el aumento en enfermedades no contagiosas en niños europeos (4).

Con respecto **al alcohol** es importante recalcar que está relacionado con varias patologías de condición inflamatoria. La microbiota intestinal de los alcohólicos se caracteriza por un enriquecimiento de Proteobacteria y un aumento de los niveles de endotoxina plasmática y citoquinas proinflamatorias y por otro lado, un agotamiento de los niveles de Bacteroidetes.

Para tener una visión general acerca de las bebidas alcohólicas, es importante destacar que:

- El alcohol destilado tiene cantidades de alcohol alrededor del 40%.
- Las bebidas alcohólicas fermentadas son ricas en nutrientes beneficiosos como polifenoles y fibras, y contienen una dosis más baja de etanol en comparación a las bebidas destiladas, alrededor del 4% al 8% para la cerveza y del 11% al 14% para el vino (4).

El consumo de alcohol, en cualquiera de sus formas, está muy asumido en la sociedad, pero es importante tener en cuenta los grados de alcohol que tienen cada uno de ellos. Sería interesante saber las unidades de bebida estándar (UBE) que consume cada persona para hacerles conscientes de lo que consumen y lo que supone un consumo de alcohol mantenido en el tiempo.

Los **azúcares refinados y edulcorantes** también presentan un gran riesgo para la microbiota (4).

Las grasas son digeridas por las lipasas intestinales y absorbidas en el intestino delgado, pero la evidencia reciente ha revelado que con el consumo normal de grasas en la dieta, una pequeña proporción de los ácidos grasos libres resultantes (7 %) escapa del intestino delgado y llega al colon donde los ácidos grasos pueden interactuar con grupos de bacterias.

La metabolización de las grasas de la dieta requiere oxígeno y en discrepancia la microbiota intestinal está dominada por anaerobios estrictos. Además, este tipo de dietas suelen ir acompañadas de bajas cantidades de carbohidratos y fibra, lo que restringe la disponibilidad de sustratos de fermentación para las bacterias. Estas dietas pueden estimular la producción de ácidos biliares, que tienen actividad antimicrobiana y eventualmente seleccionar las especies capaces de metabolizar los ácidos biliares en el intestino. Se produce una disminución de Bacteroidetes y aumento de Firmicutes, Proteobacteria y Actinobacteria.

La reducción de bacterias grampositivas como las bifidobacterias afecta directa y negativamente a la integridad de la membrana intestinal, ya que son las encargadas de mantener y mejorar la función de la barrera intestinal, impidiendo el paso de bacterias y toxinas (4) (11).

Un asunto muy actual que concierne a la sociedad es la ingestión de los **micro plásticos**. Estos se toman a través de la dieta y por la inhalación. Se sabe que las personas toman más de 100.000 piezas de micro plásticos al año. Estudios en animales han revelado inflamación intestinal significativa, oxidación, estrés y alteraciones en el microbioma intestinal, debido a este tipo de contaminantes ambientales. La correlación entre el agotamiento de bacterias intestinales específicas, la calidad de vida e incidencia de la depresión demuestran que los micro plásticos pueden reducir tipos particulares de bacterias intestinales, alterar el equilibrio de los metabolitos y afectar potencialmente a las vías de metabolismo de los aminoácidos y los glucolípidos (12).

Muy relacionado con esto mismo, cabe destacar que los **contaminantes atmosféricos** se pueden ingerir en alimentos y agua que contengan tales partículas o después del transporte mucociliar (4).

Ciertos **fármacos** y la gran mayoría de ellos afectan a la microbiota intestinal. A continuación, se van a describir algunos de ellos.

- Con respecto a la quimioterapia, es algo complejo de explicar, ya que la disbiosis en diversas ocasiones está relacionada con la aparición y el desarrollo del cáncer y a su vez afecta a su efecto terapéutico. La quimioterapia provoca la interrupción de la homeostasis intestinal microbiana durante largos períodos de tiempo y se produce la disminución de bacterias comensales, especialmente

Bifidobacterium spp. y Lactobacillus spp., no favorecen la curación y la regeneración del epitelio intestinal como resultado de la producción reducida de lactato. Desde otro punto de vista el deterioro cognitivo también es una complicación de la quimioterapia, inducido por ella. Se cree que su capacidad para controlar la neuroinflamación juega un papel en el deterioro cognitivo inducido por la quimioterapia a través del eje intestino-cerebro (13).

- Antibióticos: la disminución de la diversidad bacteriana intestinal depende la mayoría de veces del tipo de antibiótico administrado. El cese de estos induce la recuperación de la microbiota intestinal basal. Puede dar como resultado que se den algunos cambios permanentes, como una menor resistencia a la colonización de patógenos, que a su vez aumentan el riesgo de infección y la susceptibilidad al desarrollo de enfermedad. Aunque es muy relevante que en diversas ocasiones se pauta su administración para eliminar todos aquellos patógenos que inducen la disbiosis (4).
- Antihistamínicos (4).

Para concluir, algo que sufre una gran parte de la población como es el **estrés**, es un factor muy importante para desarrollar disbiosis intestinal. Se da en situaciones desagradables que el individuo no puede enfrentar. El estrés agudo y crónico tienen efectos adversos en la salud, que van desde la activación saludable del sistema inmunológico a la inmunosupresión, respectivamente. Por ello afecta al cerebro, al sistema inmunológico y tracto intestinal (4).

2.2 Enfermedades asociadas a la disbiosis

2.2.1. Síndrome del intestino irritable (SII)

El síndrome del intestino irritable cursa con un cambio en las características de las heces, con malestar abdominal asociado, que se da entre el 10 y el 15% de la población, pudiendo cursar con estreñimiento o con diarrea y también con hábitos intestinales alternantes entre los dos, denominado síndrome del intestino irritable con hábito intestinal mixto. Más de un tercio de los pacientes suelen asociarse a su vez con sobrecrecimiento bacteriano (SIBO).

La causa proviene desde hábitos dietéticos; incluidos los de baja fermentación, los antibióticos y el estilo de vida interviniendo en su desarrollo (14) (15).

Haciendo referencia a la fisiopatología del SII, la microbiota obtenida tiene una masa de biopelícula que contiene bacterias y matriz extracelulares en comparación con la de los controles sanos. Se sugiere que el aumento del flujo macromolecular en el intestino es un predictor de procesos inflamatorios. En definitiva, la pérdida de la integridad de la barrera intestinal es un evento temprano que contribuye a la inflamación crónica. Observaciones

epidemiológicas han demostrado que el desarrollo de los síntomas de este, a menudo es precedido por una interrupción de la microbiota intestinal normal del individuo. El SII post-infeccioso ahora se reconoce como el predictor más fuerte para el desarrollo de SII, siendo sus factores de riesgo una edad joven, género femenino, angustia psicológica, la gravedad y la duración de la infección, y la respuesta inflamatoria/inmune al evento infeccioso (14).

La mayoría de los pacientes con SII tienen niveles elevados de Firmicutes y niveles reducidos de Bacteroidetes. El tejido de pacientes con SII, tienen niveles alterados de sustancias proinflamatorias y citocinas antiinflamatorias, tanto en el tracto gastrointestinal como la sangre periférica (16). *Faecalibacterium* es más abundante tanto en duodeno y recto en el caso de la diarrea provocada por SII. Con ello se produce un tránsito intestinal más rápido, aumento de la permeabilidad del colon y aumento de los linfocitos T CD3+ (17).

La dieta de monosacáridos y polioles (FODMAP) ha de convertirse en una intervención común en estos pacientes. Se sabe que una dieta baja en FODMAP reduce la sintomatología de los problemas gastrointestinales en aproximadamente el 75% de los pacientes. Uno de los mecanismos por los que es así es porque incluyen un efecto sobre la histamina o ácidos grasos de cadena corta, disminuyendo sus niveles (15).

2.2.2. Psiquiátricas o neurológicas

El eje microbiota-intestino-cerebro tiene un profundo impacto en el comportamiento y ánimo de las personas. Es un mecanismo que establece comunicación en las dos direcciones, es decir, que lo que pueda afectar a nivel psiquiátrico o neurológico podrá afectar a la homeostasis del intestino y viceversa. Las vías que hacen posible esta interrelación son: las vías inmunitarias e inflamatorias, neurotransmisores, productos de la microbiota, señalización neuroendocrina y enteroendocrina, la respuesta al estrés y el nervio vago.

Las bacterias en el intestino pueden causar una respuesta neuroinflamatoria e incluso influir en el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA) a través de un aumento de la producción de citocinas y quimiocinas.

Los neurotransmisores implicados en este eje son producidos por diversas bacterias presentes en la microbiota. Estas a su vez dan como resultado productos microbianos importantes en la disbiosis intestinal.

Con respecto a la señalización neuroendocrina y enteroendocrina, da lugar a que el microbioma intestinal pueda comunicarse con el sistema nervioso central (SNC), por células endocrinas intestinales. Estas pueden coordinar cambios en el contenido luminal de nutrientes intestinales por adaptaciones metabólicas y conductuales.

La respuesta al estrés activa el eje HPA que conduce a la liberación de hormonas que pueden influir en el comportamiento de forma temporal. Si esta respuesta se prolongara aumentaría la neuroinflamación, lo que daría lugar a problemas de salud mental.

Respecto al nervio vago, que es el componente principal del sistema nervioso parasimpático, puede interactuar con la microbiota intestinal y transferir esta información al SNC, lo que conduce a la activación directa de las neuronas del cerebro (18).

Se recoge en la [Figura 3](#) un resumen de diversas patologías psiquiátricas y neurológicas en el que la disbiosis tiene influencia.

ENFERMEDADES	DEFINICIÓN	BACTERIAS IMPLICADAS	FISIOPATOLOGÍA	FÁRMACOS
Demencia Alzheimer	Enfermedad que afecta a la cognición y capacidad para realizar actividades cotidianas.	Disminución: Firmicutes + Bifidobacterium Aumento: Bacteroidetes	Proteínas patológicas causan neuroinflamación. Se produce una colonización de liposacáridos (LPS) y Escherichia Coli con placas amiloides.	
Depresión	Tristeza persistente y falta de interés o placer en las actividades que previamente eran agradables.	Aumento: Actinobacteria, Proteobacteria y Bacteroidetes. Disminución: Firmicutes.	Eje intestino- cerebro.	Fluoxetina Sertralina → Propiedades antimicrobianas
(Trastorno Obsesivo Compulsivo) TOC	Intrusión de pensamiento y comportamientos en forma de rituales que están diseñados para aliviar la angustia que provocan estos.		Las bacterias intestinales pueden comunicarse con el cerebro influyendo en los niveles de varios neurotransmisores, alterando el eje HPA, así como estimulando la producción de citoquinas. Desde la microbiota intestinal puede influir en la inflamación y la producción de citoquinas.	
Ansiedad	Estado emocional displacentero, que a menudo se acompaña de alteraciones fisiológicas y de comportamientos similares a los causados por el miedo.	Disminución: de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta.	Cambios en microbiota intestinal, influyen en metabolitos como fenilalanina, tirosina y triptófano.	
Trastorno bipolar (TB)	Enfermedad crónica y recurrente, con cambios de humor y energía, pudiendo observar dos variantes depresivo y maniaco y/o hipomaniaco o cualquiera de ellas	Disminución: Faecalibacterium	Eje intestino- cerebro	Litio → altera la microbiota
Esquizofrenia	Conjunto de síntomas como delirios, alucinaciones y habla desorganizada. En ocasiones expresión emocional disminuida, abulia y declive en el desempeño laboral y social.	Disminución: Faecalibacterium	Se produce aumento de las células TH17, que activan la microglía en el hipocampo, provocando comportamientos anormales	
Autismo	Deterioro de la comunicación social y patrones de comportamiento restrictivo repetitivo. Estos síntomas se hacen más evidentes alrededor de los 2-3 años.	Aumento: Firmicutes/ Bacteroidetes	Aumento de axones y mielinización entre áreas vecinas del cerebro, lo que sugiere un aumento de la conectividad, por lo que presentan exceso de sinapsis y conexiones sinápticas debido a déficits en la poda sináptica durante el desarrollo temprano del cerebro.	

Figura 3. Recopilación de ciertas enfermedades psiquiátricas y neurológicas con etiología probable de disbiosis intestinal. De elaboración propia (18) (19).

2.2.3. Enfermedades autoinmunes

Para proseguir se van a describir tres enfermedades de carácter autoinmune, que están influenciadas por la disbiosis.

En primer lugar, **la artritis reumatoide** es una enfermedad autoinmune crónica, en la que se produce la inflamación y dolor de las articulaciones, con diversos grados de compromiso sistémico. El cambio en la microbiota puede que influya en la respuesta al tratamiento principal de la artritis reumatoide que es el metotrexato.

En segundo lugar, el **lupus** es una enfermedad autoinmune con numerosa sintomatología clínica, marcada por remisiones y recaídas, variando de grados leves a graves. Las mujeres son más afectadas que los hombres, ya que se cree que involucra hormonas, factores ambientales y causas genéticas. Con respecto a su microbiota hay una menor relación Firmicutes/Bacteroidetes y se ha informado abundancia de varios géneros. No se sabe si la disbiosis intestinal es la causa o la consecuencia del lupus.

Para terminar, la **esclerosis** afectación que va desde la piel a órganos internos y que es degenerativa. Presenta una disminución de Faecalibacterium y Clostridium y un aumento de bacterias patógenas, como Fusobacterium y γ -Proteobacteria. Sin embargo, los pacientes con esclerosis también tenían aumento de Bifidobacterium y Lactobacillus, que disminuyen durante el estado de inflamación (1).

2.2.4. Alergias alimentarias

Las alergias alimentarias implican una desviación del estado predeterminado de inmunidad de las mucosas. Tolerancia que puede ser impulsada por la dieta, la microbiota comensal y las interacciones entre ellos.

- **Alergia a la leche:** estudios de niños con alergia a la leche han demostrado que los bebés con alergia a esta tienen un mayor recuento total de bacterias y anaerobios en comparación con sujetos de controles sanos. Otro estudio después de 6 meses de la ingesta diferencial de fórmula artificial, 46 lactantes con alergia a la leche estudiados tenían proporciones más altas de Lactobacilos y menores proporciones de Enterobacterias y Bifidobacterias. En contraste con estos estudios sobre el estado de la alergia a la leche, un reciente estudio longitudinal multicéntrico de 226 niños con alergia a la leche encontró que Firmicutes, incluyendo Clostridia, se enriquecieron en el intestino infantil temprano.
- **Alergia a los cacahuets:** cursa con una riqueza microbiana reducida y un aumento de Bacteroides (20).

Es plausible que la microbiota asociada con cada subfenotipo de alergia alimentaria sea distinto.

La mucosa intestinal y pulmonar puede funcionar como un único órgano, compartiendo las funciones fisiológicas de vigilancia inmunológica y configuración de las respuestas de la microbiota intestinal que regula el equilibrio entre las células T tipo 17 y células T reguladoras

en la lámina propia del intestino delgado. Del mismo modo, las células T reguladoras son inducidas por productos metabólicos microbianos. La microbiota intestinal induce la maduración de las células B y hace que tales células cambien sus isotipos de inmunoglobulina. Una inclinación por IgE tiende a activar basófilos y mastocitos, modificando a su vez la microbiota. Este mecanismo permite que el sistema inmunitario innato reconozca moléculas con características extrañas.

La diversidad microbiana reducida en la infancia se asocia con un mayor riesgo de manifestaciones alérgicas en niños en edad escolar. La microbiota temprana de los niños que luego desarrollaron alergias se caracterizó por una baja diversidad bacteriana, predominando las Firmicutes; recuentos más altos de Bacteroidaceae; mayor número de bacterias anaerobias *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bifidobacterium catenulatum*, *Bifidobacterium bifidum* y *Bifidobacterium longum*; y menor número de *Bifidobacterium bifidum* y *Lactobacillus*. Cuando la microbiota de los niños alérgicos se evaluó al inicio de los síntomas alérgicos, aparecieron mayores recuentos de *Bacteroides* y recuentos más bajos de *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* y *Clostridium* (21).

2.2.5. Asma

Se constata que hay interacción entre los tejidos de las mucosas intestinal y pulmonar dando lugar al eje intestino-pulmón. Una reducida diversidad en la microbiota intestinal y la disbiosis en la infancia temprana se asocia con un riesgo aumentado de asma y atopia. Uno de los factores que lo provocan es el desequilibrio o disbiosis en la composición de la microbiota respiratoria y gastrointestinal, como se representa en la [Figura 4](#).

Los hongos también podrían ser reguladores clave de la inflamación y la homeostasis inmune. De hecho, un informe reciente constata que la interrupción del microbioma con medicamentos antimicóticos puede predisponer a los ratones tanto a la colitis como a la inflamación alérgica de las vías respiratorias (21).

Con respecto al parto existe un 20% de riesgo de tener un diagnóstico de asma tras un parto por cesárea comparado con un parto vaginal. La lactancia materna (LM) con función prebiótica, favorece el crecimiento de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, que además son bacterias que contiene la LM, entre otras. Estas bacterias metabolizan los oligosacáridos no digeribles para producir acetato y lactato. La reducción fecal de acetato a los tres meses se ha asociado con enfermedades alérgicas en edades posteriores (22).

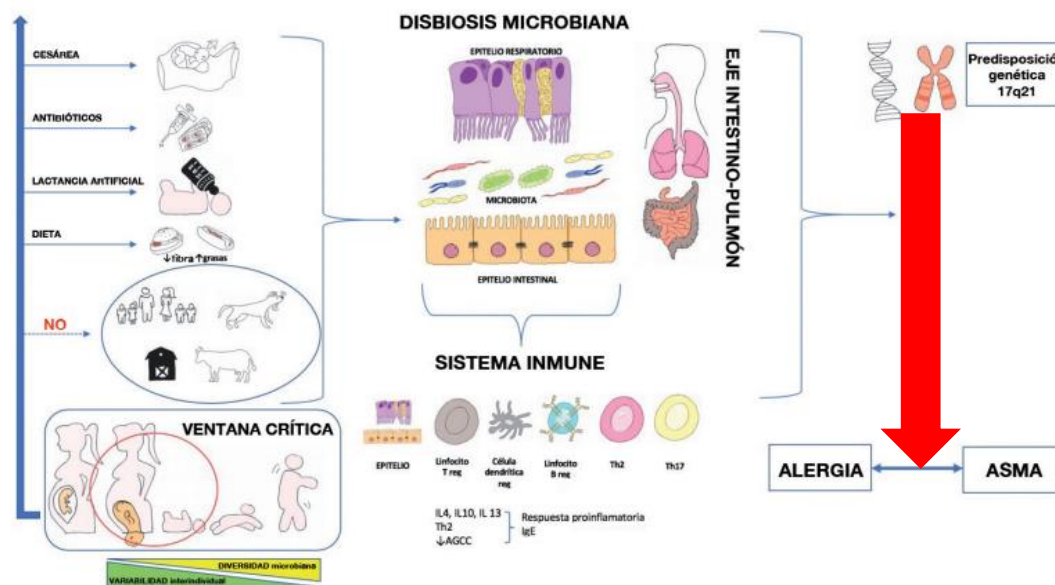


Figura 4. La influencia de la disbiosis en el asma y alergia. Adaptado de Molina JV, Valverde-Fuentes J (22)

2.2.6. Osteoartritis (OA)

Enfermedad degenerativa de las articulaciones, que cursa con dolor, inflamación, rigidez e invalidez. La etiopatogenia se ha demostrado que puede provenir de cambios significativos en genes identificados, filogenias y módulos funcionales en el microbioma intestinal para los pacientes con osteoartritis. La riqueza y diversidad microbiana intestinal fue baja en OA, con una disminución en algunas bacterias, como, *B. longum*, *B. pseudocatenulatum* y *F. prausnitzii*, así como un aumento de algunos patógenos microbios.

- *B. longum* es un productor de metabolitos que incluyen acetato, lactato, formiato, succinato, cobalamina, piridoxina y tiamina.
- *F. prausnitzii* es una especie antiinflamatoria que produce butirato para un intestino sano.
- *B. pseudocatenulatum* puede mejorar las alteraciones neuroendocrinas asociadas con una respuesta de estrés exagerada y anhedonia en ratones.

También destaca una degradación más alta de triptófano, glutamina y tirosina en los pacientes con OA. El **triptófano** se puede metabolizar principalmente a serotonina y piruvato, un productor de ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Una mayor degradación de este significa que haya más niveles en pacientes con OA lo que significa que la microbiota intestinal puede autorregularse bajo algunas condiciones inflamatorias. La **glutamina** es un sustrato principal de las células intestinales para proteger las células contra la apoptosis y el estrés celular y cuyo aumento de degradación significó una posible acentuación de la OA. La **tirosina** puede

ser degradada por algunas bacterias gram-positivas a piruvato y succinato para producir más AGCC (23).

Con respecto a otro estudio con osteoartritis de rodilla (OAR) (9) se revela por primera vez la interacción de la vitamina D y el estado de la OAR en el microbioma intestinal. La inflamación local y sistémica tiene una asociación con OAR.

Relacionada con la inflamación, *Faecalibacterium* está muy presente, sugiriendo que el microbioma asociado a OAR podría participar en el proceso de inflamación y el proceso de degeneración en la articulación (9).

El microbioma intestinal de estos pacientes con deficiencia de vitamina D se caracterizó por una mayor abundancia de *Parabacteroides*, *Butyricimonas*, *Gordonibacter*, mientras que *Intestimonas*, *Delftia*, *Peptococcus* fueron específicos para OAR sin deficiencia de esta vitamina. Por ello se cree que la deficiencia de vitaminas da forma al microbioma intestinal que está vinculado a la OAR, siendo probable que la suplementación con vitamina D ejerza un papel beneficioso en el microbioma intestinal alterado por OAR (9).

2.2.7. Patologías hepáticas

El aumento de la permeabilidad intestinal también da como resultado el movimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) en la sangre, que activan la respuesta inmune innata. La liberación de estos productos tiene consecuencias para los órganos, los cuales se han encontrado por primera vez en el hígado.

El hígado y el intestino están conectados a través de la circulación portal. La sangre fluye desde el intestino a través de la vena porta, los sinusoides del hígado para la desintoxicación y en la vena hepática antes de regresar al corazón y pulmones.

PAMPs como lipopolisacáridos y ARN bacterianos y virales activan receptores de reconocimiento de patógenos como TLR4 por las células de Kupffer (macrófagos residentes en el hígado) y otras células inmunes. Esta respuesta inmunitaria dará la inflamación hepática, que contribuye al desarrollo de lesiones y enfermedades hepáticas (24).

2.2.8. Hipertensión

La hipertensión, enfermedad crónica muy generalizada en la población, implica una notable disbiosis intestinal con reducción significativa de diversidad y cambio en la composición microbiana. Se dan diferentes bacterias como *Klebsiella* spp., *Streptococcus* spp., y *Parabacteroides merdae* que fueron frecuentemente distribuidos en el microbioma intestinal hipertenso, siendo predominante *Prevotella* y *Klebsiella*, mientras que el productor de ácidos grasos de cadena corta, tales como *Roseburia* spp. y *Faecalibacterium prausnitzii*, fueron mayores en los controles. En el microbioma intestinal hipertenso se ve un mayor transporte

de membrana, biosíntesis de lipopolisacáridos y degradación de esteroides, mientras en los controles sanos el metabolismo de aminoácidos, cofactores y vitaminas eran más altos. Se observa que tanto las características del microbioma en el grupo de prehipertensión y en el de hipertensión, eran bastante similares (25) (26).

Con respecto a alguno de sus tratamientos se sabe que uno de los atenuantes de la presión arterial alta, es la minociclina, un antibiótico que pudo reequilibrar el intestino disbiótico de la hipertensión. También se sugiere que la intervención dietética para corregir la microbiota intestinal podría ser una estrategia nutricional innovadora para la hipertensión (27).

2.2.9. Cáncer

Casi el 16% de los tipos de cáncer se han atribuido a organismos microbianos. La forma en que se induce el cáncer consiste en que diversas especies bacterianas debido al desequilibrio de la microbiota inducen a mutaciones de ADN y expresión de microARN (28). A continuación, se van a describir alguno de los tipos de cáncer que tienen estrecha relación con la disbiosis intestinal.

Para comenzar cabe hacer mención al **cáncer colorrectal (CCR)**. En sus etapas primarias los agentes bacterianos causan adenoma y producen inflamación por lo que inhiben las vías apoptóticas en el epitelio del colon. Este se ha debido a algunas especies bacterianas, como *Fuseobacterium nucleatum*, que, de hecho, es un biomarcador bacteriano potencial para CCR (29).

Con respecto al **cáncer gástrico**, su disbiosis se caracterizó por una disminución de diversidad microbiana y enriquecimiento de otros géneros bacterianos, de acuerdo con una comunidad microbiana genotóxica. A su vez en este, hay una disminución significativa de la carga de *Helicobacter* y en su lugar hay mayor abundancia en varios taxones que existen en el intestino como bacterias comensales, pero que pueden convertirse en patógenos oportunistas si se encuentran en el estómago.

Los mecanismos llevados a cabo que dan lugar a ello son diversos. Se produce la potenciación de la liberación de toxinas producidas por bacterias; reducción de los beneficios bacterianos en términos de derivados de los metabolitos bacterianos; ruptura de la barrera epitelial; producción de compuestos pro-cancerígenos y, en definitiva, modificaciones en la microbiota intestinal que inducen la inflamación crónica y aumenta la proliferación celular, favoreciendo el progreso del CCR (30).

Con respecto a los hongos que colonizan el intestino se encuentran Ascomycota, Basidiomycota y Chytridiomycota. Se observó que *Fusarium* y *Trichoderma* estaban muy

presentes en adenomas avanzados, lo que indicaba el posible papel a auxiliar en el diagnóstico de adenomas en estadios avanzados (6). La proporción de Basidiomycota/Ascomycota se define como un indicador de disbiosis fúngica. La exposición sostenida a hongos en el entorno natural se encontró que mejora la diferenciación de las células T y afecta el número de granulocitos circulantes. A su vez, los hongos comensales podrían impulsar la emigración de células dendríticas intestinales a los ganglios linfáticos, y dirige la localización de los linfocitos tanto en los tejidos linfoides asociados con el intestino, como en los linfáticos periféricos (6).

En este mismo estudio de Qin et al. (6) exponen que el género *Aspergillus* contribuye al carcinoma hepatocelular al excretar productos metabólicos llamados aflatoxinas y la especie *Cándida albicans*, podría promover el cáncer mediante subproductos carcinogénicos, desencadenar inflamación e inducir la respuesta Th17 y mimetismo molecular.

Existe una diafonía muy íntima entre hongos y bacterias en el intestino que se refiere al mantenimiento de la salud y la ocurrencia de enfermedades. Se consideró que las biopelículas estaban estrechamente relacionadas con el CCR a través del escape de la respuesta inmune del huésped, mejorando la permeabilidad epitelial o promoviendo la inflamación precancerosa.

La producción de toxinas a partir de microorganismos intestinales podría provocar daños en el ADN, lo que aumentaría el riesgo de cáncer. Con respecto al potencial diagnóstico de los hongos en el CCR, se ha identificado disbiosis fúngica para distinguir a los pacientes con CCR de los individuos sanos. Se encontró una abundancia de 14 biomarcadores fúngicos de CCR (5).

Por otro lado, se ha constatado que *Fusobacterium nucleatum* y ciertas bacterias concurrentes se han encontrado no sólo en CCR primario sino también en metástasis. Las alteraciones en el metabolismo de TMAO pueden estar asociadas con un mayor riesgo de CCR, aparte de aparecer en enfermedades cardiovasculares (28).

Con respecto al **cáncer de páncreas** inducido por la inflamación se activan los receptores inmunes, perpetuando la inflamación asociada al cáncer.

Hay una asociación con la colonización de *Helicobacter pylori* y seropositividad, y la inflamación relacionada y el aumento de nitrosamina. Este induce una reducción de la secreción de ácido, con la consecuente estimulación para la proliferación de diferentes bacterias en la mucosa gástrica, pudiendo inducir daño y contribuir a la malignidad (30).

El objetivo para paliar el cáncer es alterar el equilibrio de la proliferación y apoptosis de la célula huésped, obstaculizar la inmunidad antitumoral, e influir en el metabolismo de los factores producidos por el huésped, la comida y los fármacos (28).

TRATAMIENTO DEL CÁNCER Y RELACIÓN CON LA MICROBIOTA

A continuación, se van a exponer algunos ejemplos de tratamientos:

- **Oxaliplatino**, es un agente quimioterápico, el cual está influenciado por la microbiota junto con el sistema inmunológico. En la microbiota intestinal priman las células mieloides para la producción de altos niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS). De esta forma, el aumento mejora la producción de ROS por estrés oxidativo; en consecuencia, aumenta el oxaliplatino asociado, por lo que se produce el daño del ADN que desencadena la muerte de las células cancerosas (29).
- **Ciclofosfamida**, es un agente quimioterapéutico que conduce a lesiones en el epitelio del intestino delgado. Se encontró que los ratones con cáncer que están libres de gérmenes o tratados con antibióticos ejercen una reducción de la activación inmunitaria patógena Th17 y en consecuencia obtuvo menos beneficios con ciclofosfamida (31).
- **Irinotecán**: Dentro de la luz del intestino, las β -glucuronidasas producidas por microbios regulan los niveles de la forma bioactiva del irinotecán y por tanto, influyen en la actividad y toxicidad de este. Por tanto, el uso de β -glucuronidasa bacteriana oral hace que los inhibidores mitiguen las toxicidades limitantes de la dosis del irinotecán, sin dañar las células huésped ni destruir las bacterias (29).
- Se encontró que la infección por *Fusobacterium nucleatum* puede afectar la respuesta al **5-FU** en CCR en vitro e in vivo.

Esto proporcionó apoyo adicional a la disbiosis como mediador clave de la respuesta a la quimioterapia que pueden potenciarse mediante la coadministración de antibióticos. De hecho, existe evidencia de la modulación de la eficacia de la inmunoterapia por la microbiota intestinal (31).

2.2.10. Sobrecrecimiento bacteriano (SIBO)

El diagnóstico del SIBO podría definirse como la presencia de más de 10³ colonias mediante la prueba diagnóstica de aspirado yeyunal por cultivo, aunque este procedimiento es muy costoso, por lo que se suele realizar la prueba del aliento. Con respecto a esta última el hidrógeno y el metano se producen exclusivamente por metabolismo microbiano y se exhalan con la respiración. El consenso define un aumento en hidrógeno mayor a 20 partes por millón (ppm) de línea de base dentro de los 90 minutos de la ingestión del sustrato como positivo para el hidrógeno y un nivel de metano mayor o igual 10 ppm en cualquier momento se define como positivo para la prueba de aliento. Para ello se utiliza glucosa y lactulosa.

Entre los síntomas del SIBO se encuentran: hinchazón, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento y diarrea.

Como se mencionó anteriormente está estrechamente relacionado con el SII. Se cree que las gastroenteritis, infecciones y diverticulitis se asocian al SII, lo que inducen cambios a través de una inflamación prolongada de bajo grado, un aumento en permeabilidad intestinal y autoinmunidad.

Ciertos estudios encontraron niveles más bajos de familias de bacterias productoras de butirato como Ruminococcaceae, una familia desconocida del orden Clostridiales, y Erysipelotrichaceae en sujetos con SII con diarrea.

La glutamina, es un aminoácido clave que ayuda a la integridad epitelial. Su uso observó la mejora en los síntomas que se correlacionó con la mejoría de la permeabilidad del intestino (32). Por otro lado, se encuentra que el acetato y el butirato se reducen con la dieta baja en fibra y alta en azúcares simples y es por ello por lo que la dieta baja en FODMAP es muy útil para paliar esta situación (33).

Se ha encontrado que los antibióticos alivian síntomas en el 81,6% de los pacientes que tienen SIBO relacionado con SII.

La correlación de la diversidad microbiana disminuida con el aumento de la permeabilidad duodenal y la aparición de síntomas sugiere que este efecto puede ser impulsado, al menos en parte, a través de la microbiota intestinal (33).

2.2.11. Covid-19

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), más del 30% de los casos graves de COVID-19 están asociados con síntomas neuropsiquiátricos, y no solo en los casos graves. Entre los síntomas que presenta podemos enumerar la mialgia, dolor de cabeza, encefalopatía y mareos. Entre los trastornos neuropsiquiátricos encontramos trastorno de ansiedad generalizada, trastornos depresivos, trastornos de estrés postraumático, trastornos neurológicos, trastornos neurodegenerativos, pérdida de olfato o anosmia y pérdida del gusto o disgeusia.

Todos ellos se han asociado con el Covid-19, relacionado con cambios en la microbiota intestinal, eje alterado microbiota-intestino-cerebro y la inflamación del cerebro.

Es necesario señalar las diferencias de género en inmunidad innata y adaptativa. En el caso de las mujeres, estas demuestran respuestas inmunológicas más sólidas, mientras que los hombres tienen más probabilidades de desarrollar complicaciones autoinmunes y neurológicas. Todo ello puede estar relacionado con la naturaleza sexualmente dismórfica de la microbiota del intestino.

Se da una deficiencia de ácidos grasos de cadena corta debido a la disminución de bacterias productoras de ellos y una disminución de la diversidad y riqueza bacteriana, agotamiento de bacterias simbióticas antiinflamatorias beneficiosas y un aumento de patógenos oportunistas, junto al de las bacterias productoras y sus metabolitos neuroprotectores. La disminución de AGCC da como resultado un aumento de la permeabilidad intestinal, con la consecuente traslocación de bacterias y los componentes de la pared celular, dando inflamación.

Por estas razones la evidencia sugiere que la microbiota intestinal tiene un papel potencial en la susceptibilidad, progresión y gravedad de Covid-19, y es cierto que los síntomas gastrointestinales son similares a los que presenta una disbiosis intestinal, como son diarreas, anorexia y náuseas que ocurre aproximadamente entre el 50% y el 60% de los pacientes.

Se produce una disminución de la biodiversidad y el número de comensales que promueven la salud, como *Lactobacillus* y un incremento de bacterias inflamatorias como los Clostridiales. Cuando el virus Covid-19 se une a ACE-2, disminuye la cantidad de ACE-2 luminal, con la consecuente implicación en el transporte de nutrientes, la regulación microbiana, la inmunidad local y la permeabilidad de la barrera intestinal cerebral, dando una inflamación sistémica y por tanto cascada de citocinas.

Todo ello lleva una disminución de AGCC, que produce una inflamación del cerebro lo que puede dar cambios críticos en procesos neurológicos y conductuales como ya relacionábamos anteriormente (34).

Infecciones por Covid-19 en personas de edad avanzada puede acelerar la inflamación, dando lugar a hiperinflamación. En estos, probablemente haya un aumento de Proteobacterias, lo que se correlaciona positivamente con citocinas proinflamatorias, y una disminución de bacterias productoras de butirato. Esta disminución podría facilitar la progresión de la hiperinflamación. Otros como el acetato y propionato, también se ha demostrado que tiene un efecto protector sobre las infecciones virales respiratorias (8).

2.2.12. Fibromialgia (FM)

La FM puede describirse como un dolor musculoesquelético crónico generalizado. Entre los factores de riesgo incluyen un aumento de la edad, sexo femenino y aumento del índice de masa corporal y algo sorprendente como es el nivel socioeconómico más bajo.

Los resultados generales indican que el sistema de señalización nociceptiva está recableado y posiblemente interrumpido por una respuesta de estrés excesivo. Los datos refuerzan la hipótesis de que una dieta alta en grasas promueve la disminución de *Coprococcus* y otras especies antiinflamatorias, lo que a su vez da como resultado una inflamación de bajo grado, favoreciendo el desarrollo de dolor crónico generalizado (35).

La disbiosis parece prevalecer en los pacientes con FM, lo que respalda el modelo de que la microbiota puede alterar la función cerebral a través del eje intestino-cerebro.

En un estudio se produjo el aumento de arabinosa observado en los pacientes con fibromialgia en comparación a los controles. El perfil urinario también incluía monosacáridos que son constituyentes de polisacáridos dietéticos pero que no forman parte del metaboloma normal de la orina y rara vez se detectan en la orina humana (sorbosa, ramnosa y tagatosa).

Por tanto, puede razonarse que la combinación de malestar gastrointestinal y un monosacárido urinario anormal proporcionan biomarcadores que una composición alterada del microbioma intestinal prevalece en los pacientes con fibromialgia (36).

Otros han realizado el estudio del microbioma mediante muestras de heces y muestras sanguíneas. Entre los dos grupos en el análisis del microbioma intestinal, uno con fibromialgia y el otro sin manifestación clínica de ellos, mostró una reducción en la diversidad bacteriana en el grupo con fibromialgia.

En primer lugar, la ruptura de la barrera intestinal hace que se produjeran interacciones de las bacterias con el sistema inmunológico del huésped dando como resultado inflamación local, por lo que se respalda por el dolor abdominal que reportan estos pacientes como el número de enfermedades intestinales, consideradas comorbilidades de la FM.

En segundo lugar, se produce una disminución en la abundancia de varios miembros de Lachnospiraceae, bacterias que producen ácido butírico.

Acerca del metabolismo de los neurotransmisores, se observa un aumento significativo en los niveles séricos de **glutamato** en pacientes con FM con respecto al grupo control, además de la disminución de bacterias de Bifidobacterium y Lactobacillus (transforman glutamato en GABA). El glutamato afecta al desarrollo del dolor, a través de las sinapsis glutaminérgicas, y el estrés puede alterar la regulación de esta vía. Curiosamente, varios pacientes presentaron síntomas asociados con el sistema nervioso entérico como comorbilidades de la fibromialgia (SII (46%), dolor abdominal (13%) y dolor en la parte superior del abdomen (45%), diarrea (20%), etc.). Estos niveles de glutamato aumentan en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con FM. Es fundamental tener en cuenta la relación entre la inhibición del dolor GABAérgico y el género de la fibromialgia que es tres veces más frecuente en mujeres que en hombres.

Para concluir, cabe destacar que se da un aumento de las concentraciones de **arginina** y **ornitina** en el suero de los pacientes con FM. Su función consiste en la síntesis de óxido nítrico, y este a su vez juega un papel fundamental en el dolor agudo y dolor crónico, ya que

es un mediador de la nocicepción, por lo que también media en la analgesia y aumenta el efecto de la morfina en la inhibición del dolor (37).

2.3 Diagnóstico

Los métodos diagnósticos son escasos ya que la disbiosis como se ha descrito es un factor predisponente de todas las patologías nombradas y no está tan estudiado como otras patologías. A continuación, se van a describir algunas de ellas.

Por un lado, en la mayoría de las ocasiones deben darse manifestaciones clínicas como son diarrea, esteatorrea, distensión abdominal, gases, cólicos y estreñimiento (38).

Con respecto a las técnicas diagnósticas para comenzar se puede hablar de la **prueba de aliento**. Esta consiste en la medición del hidrógeno y el metano del aliento que se derivan casi exclusivamente de la fermentación microbiana anaeróbica de carbohidratos en el intestino grueso, y se utilizan como marcador sustituto no invasivo de la actividad de fermentación en el colon. Se evalúa la variación de estos niveles desde una situación basal y durante tres horas, tras la administración de lactulosa o glucosa. Se ha informado de una disminución en el aliento de hidrógeno en humanos que consumen una dieta baja en oligosacáridos, di, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP) complementada con oligofruktosa, encontrando asociaciones entre la abundancia microbiana y la producción de hidrógeno.

Para proseguir, otra técnica podría ser una **cápsula telemétrica** para medir y cuantificar directamente los gases intestinales (39) o bien un **test o prueba** que consiste en llevar a cabo una serie de perfiles de microbiota fecal, estableciendo los marcadores comensales, como son el piruvato y butirato y los marcadores patógeno, con vías de liberación de amoníaco (40).

2.4 Prevención

Previo al tratamiento, el objetivo de todo sanitario deberá ser la prevención. Para ello la clave indudable es la dieta. Primeramente, será importante la dieta rica en fibra para poder dar como productos AGCC, con la consecuente reparación de la permeabilidad intestinal. Las fibras no degradables inhiben todas estas enfermedades al regular los microbios intestinales y por tanto reduce la inflamación. Los fructooligosacáridos (FOS), un tipo de fibra dietética soluble que se encuentra en frutas y verduras, mejora de la homeostasis de la glucosa.

Por otro lado, se descubrió que el arroz mejora el equilibrio de la microbiota humana. También los polifenoles de los frutos rojos y las algas marinas, que aparte contienen proteínas, vitaminas, minerales y suplementos dietéticos. Una dieta baja en carbohidratos resultó en la disminución de la diversidad de la microbiota intestinal.

Es importante evitar el consumo de medicamentos si no es estrictamente necesario.

Acerca de la suplementación con probióticos y en concreto para mujeres embarazadas, se obtiene un papel protector en la preeclampsia, la diabetes gestacional, las infecciones vaginales y el parto prematuro espontáneo. Con respecto al neonato la suplementación con prebióticos y probióticos, puede brindar oportunidades para promover la salud en la edad adulta. Aunque se considera seguro en bebés y niños sanos, se desconoce en gran medida el efecto de los probióticos en el desarrollo del sistema inmunitario y la seguridad en los recién nacidos. Asimismo, rara vez se documentan los efectos adversos de los prebióticos agregados a las fórmulas infantiles (41). Con respecto a los probióticos en la dieta se pueden obtener a partir del chocolate negro, chucrut, microalgas y yogur. Todos ellos pensados desde la perspectiva de una dieta occidental (42).

Cabe hacer un inciso acerca de **los polisacáridos de las manzanas**. Estos tienen efecto protector debido en parte a los fitoquímicos que contienen como quercetina, catequina, floridzina y ácido clorogénico, todos los cuales son fuertes antioxidantes.

En diversos estudios actuales se ha mostrado que esta suprimió la carcinogénesis crónica de colon en ratones. Los lipopolisacáridos son bien conocidos como el principal factor de virulencia de las bacterias gramnegativas. Un aumento de los niveles sanguíneos de estas, causan inflamación crónica y enfermedades crónicas.

Se inhibió significativamente la inflamación crónica inducida por dieta alta en grasas. Completamente, la manzana revirtió el cambio de la composición de la flora intestinal, recuperó el nivel total de AGCC e inhibió la inflamación crónica asociada a la disbiosis, ejerciendo importantes efectos sobre la regulación de la flora intestinal (43).

Para continuar los componentes similares a los prebióticos que se encuentran comúnmente en los alimentos funcionales consumibles, como los flavonoides; presentes en frutas, verduras y especias, los polifenoles; en frutas y verduras, y las vitaminas. También otros alimentos ricos en prebióticos, como el ajo, se utilizan como una estrategia para reprogramar y prevenir la hipertensión inducida por una dieta rica en grasas en la progenie adulta. Se observó que el ginsenósido Rk3 podría aliviar el desequilibrio de abundancia de la microbiota intestinal e inhibir la expresión de citoquinas proinflamatorias al reducir la permeabilidad intestinal, previniendo así la inflamación de colon de bajo grado, causada por una dieta rica en grasas (44). Otros alimentos ricos en ello son aceite de oliva, cebolla, espárragos, espinacas, manzana, puerro, queso de cabra y remolacha.

Para terminar, es importante resaltar que los hábitos de vida saludables, sin alto consumo de alcohol, ni otras drogas como el tabaco intervienen en la mejora de la microbiota intestinal.

2.5 Tratamiento

Cuando la disbiosis intestinal ya está instaurada, y lleva consigo cualquiera de las patologías descritas, se pueden llevar a cabo los siguientes tratamientos:

Probióticos: macroorganismos vivos que confieren beneficios de salud al huésped cuando se toman en cantidades adecuadas.

- La ingestión oral de *Lactobacillus casei* con colágeno tipo II y glucosamina reduce el dolor, la destrucción del cartílago y la formación de pannus. *L. casei* es un probiótico que suprime las citocinas proinflamatorias (IL-1b, IL-6, etc.) y aumenta las citocinas antiinflamatorias (IL-10 e IL-4) en el modelo de osteoartritis de rata (21).
- La glutamina ayuda a potenciar los efectos de estos. Una dieta enriquecida con ello puede aumentar las actividades de transporte y además mejorar el rendimiento de los enterocitos (38).

Prebióticos: ingredientes alimenticios no digeribles que afectan de modo provechoso al huésped al estimular el crecimiento o la actividad o ambos, de bacterias colónicas benéficas.

Importante diferenciar que en este caso se está haciendo referencia a probióticos y prebióticos en fórmula farmacéutica.

La combinación de ambos es lo que se denomina **simbióticos**.

Antibióticos: hay contraposición de pareceres, por un lado, son eficaces para erradicar los patógenos, pero también reducen de manera inespecífica la diversidad microbiana.

Trasplante fecal: restablecimiento de la microbiota normal por medio del trasplante de heces de un donador sano a un huésped sintomático. Es una técnica antigua que se dio a principios del 98. Se trataba de un paciente que tenía una inflamación activa del colon y que fue tratada a través de trasplante fecal y los síntomas desaparecieron durante 6 meses después del tratamiento. En medios clínicos, éste ha surgido como un procedimiento mucho más eficaz. En la actualidad, carece de un método estándar; no obstante, su tasa de éxito es mayor a 95% y su aparente carencia de efectos adversos ha llevado a los expertos a investigar su uso en el tratamiento de enfermedades crónicas (6).

Para llevarlo a cabo deben establecerse protocolos estándar de selección de donantes para reducir los riesgos de transmisión de infecciones desde el donante al receptor. Hasta el momento, un cónyuge o pariente cercano se consideraba históricamente como un ideal donante para ello (45).

Entre sus formas de administración, se encuentran:

- Vía oral:
 - Sonda gástrica oral: administración directamente en el estómago. Puede causar irritación gástrica. Usado principalmente en los estudios con ratones.
 - Cápsulas.
- Vía rectal:
 - Enema: más utilizado en humanos. Su desventaja está asociada con la fuga del recto, la absorción impredecible y el riesgo de lesión en el revestimiento interno del recto que podría provocar infección.
 - Infusión a través de colonoscopia.

Importante hay que destacar que se trata de una **técnica experimental** (46) y que los efectos de la cotransferencia del virus y otros microbios son difíciles de identificar ya que no han sido ampliamente estudiados (47).

Tratamiento en estudio con inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (TNFi): descubrieron que el tratamiento restauraba la microbiota con aumento de la diversidad alfa y beta solo para pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria.

Concluyó que la respuesta a TNFi se vio afectado por la alta actividad de la enfermedad y la inestabilidad de la composición de la microbiota y pacientes con reducción de la biodiversidad en la línea de base tenía más probabilidades de fallar en el tratamiento TNFi. Este abolió las diferencias entre grupos de pacientes, lo que sugiere que el tratamiento puede restaurar la microbiota, lo que ocurre de forma independiente a la respuesta clínica. Se realizó más análisis para verificar el impacto del estado inflamatorio en el cambio de la microbiota y comprobar la relación entre el movimiento de la microbiota y el curso de la enfermedad. El análisis univariado mostró que la tendencia de la PCR, un parámetro de inflamación para SII, es consistente con la tendencia Coprococcus; esto confirmaría la hipótesis de que la terapia TNFi tiende a restaurar la eubiosis intestinal, al disminuir la inflamación.

Se ha comprobado la asociación de TNFi con la disminución de Proteobacteria y con el aumento de Lachnospiraceae y Coprococcus (48).

Justificación

En primer lugar, es necesario recalcar la gran extensión del estado de la cuestión. Debido a que se trata de un tema muy novedoso con implicaciones en muchos ámbitos, ha sido necesario tal cantidad de información.

Una vez recabada toda esta información a través de una intensa búsqueda bibliográfica sobre la disbiosis intestinal, sus posibles causas y las patologías en que derivan o que bien son la causa, se va a llevar a cabo un proyecto cuasi-experimental.

La importancia de llevar a cabo un estudio como este es muy grande. La bibliografía encontrada y seleccionada consta de 49 referencias bibliográficas, de las cuales 3 son en castellano, 1 en portugués y el resto en inglés. Por lo que la incidencia de esta afectación es inmensa. No llega a ser una patología como tal que diagnosticas como una hipertensión, ya que a no ser que se haga una prueba diagnóstica se pensará de su existencia por los indicios y por probabilidades dependiendo de la clínica y patologías previas que presente.

Una vez recabada toda la información, mencionando el impacto que tiene el desarrollo en la infancia (1,2) y también en la inmunidad (3), se van a ir desarrollando las causas y enfermedades asociadas a ello. Las causas (8,9,10,11,12,13) son un pilar fundamental ya que a partir de ellas se van a poder establecer escalas de incidencia de la disbiosis y por tanto donde abordarlo para su prevención. Con respecto a la estrategia de búsqueda que se ha llevado a cabo, ha consistido en buscar con términos Decs y Mesh tales como disbiosis y disbiosis intestinal en las siguientes bases de datos: Pubmed, Medline, Elsevier, C17, CINAHL y Academic Search Complete, como las principales. Una vez recogidos muchos artículos acerca de la disbiosis se ha llevado a cabo una clasificación de estos, para crear apartados en función de la temática que abordaba y para terminar se ha ido analizando artículo por artículo, recogiendo aquella información valiosa.

El porqué de la elección de esta metodología es, por un lado, incluir métodos novedosos y tecnológicos, ya que, aunque las nuevas tecnologías estén creando mucha dependencia se pueden usar como herramientas útiles para mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes. En segundo lugar, vamos a poder intervenir en los conocimientos que presenta la enfermería, aumentándolos. Y, en tercer lugar, se va a poder llevar a cabo un estudio acerca de cómo interfieren las recomendaciones en la evolución de la disbiosis.

Para terminar, es necesario recalcar que este proyecto podrá aportar a la práctica profesional, por un lado la independencia de la enfermería con esta herramienta y el aumento de sus conocimientos.

Proyecto

Este proyecto pretende elaborar una guía clínica de difusión entre las enfermeras de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid, a través de una aplicación móvil de fácil manejo y acceso gratuito con dos funciones. Por un lado, aumentar el conocimiento de la enfermería y, por otro lado, una mejora en la calidad de los cuidados que puedan ofrecer a sus pacientes. Se valorará si una intervención, sobre la posible disbiosis, mejora la situación inicial y la disminución de incidencia de padecerla.

1. Objetivos

1.1 Objetivo general

Mejorar los efectos de la disbiosis sobre la calidad de vida y la salud de los usuarios.

1.2 Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios serán los siguientes:

- Elaborar un material/guía destinado a la enfermería de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid, para la prevención de la disbiosis y el conocimiento de su implicación en diversas patologías.
- Aumentar el conocimiento de la enfermería en el ámbito de la disbiosis, aspecto poco conocido y raramente abordado dentro de las intervenciones de este profesional.
- Valorar la utilidad de este tipo de herramientas en el sector sanitario.

2. Hipótesis

La aplicación diseñada para el manejo por parte de la enfermera de la disbiosis va a lograr, por un lado, hacer consciente a la enfermería de este problema de salud y, por otro lado, va a evaluar el impacto que tienen las recomendaciones en la mejoría de la enfermedad, a través de la recogida de datos por esta misma aplicación.

3. Metodología

3.1 Diseño del estudio

Este proyecto presenta un formato de estudio cuasi-experimental, sin grupo control y longitudinal. Ha sido la metodología elegida ya que la intervención que se va a realizar es sobre una población concreta sin aleatorización, en el que se va a llevar a cabo un método de aprendizaje destinado para los pacientes en los que se intervenga, con su consecuente evaluación acerca de la efectividad de las recomendaciones dadas y a su vez va a producir un efecto en la propia enfermería con el aumento de sus conocimientos en este ámbito. La duración del estudio será de un año. Se va a establecer la evaluación de las intervenciones realizadas en un tiempo mínimo de 6 meses, con una reevaluación al año y solo en la Atención

Primaria de la Comunidad de Madrid. En función de los datos obtenidos se podrá extrapolar al resto del territorio nacional.

3.2 Sujetos de estudio

Para proseguir se va a hacer referencia a los sujetos de estudio, que en este caso son todas las enfermeras de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid que participarán en el estudio a través de una aplicación para el móvil con su correspondiente consentimiento para ser incluidos en el este.

Finalmente se considera que, aunque los profesionales de enfermería son necesarios para llevar a cabo el estudio, los últimos sujetos son los usuarios. Es así ya que de ellos va a ser de quien se recoja la información que valora la intervención.

Criterios de inclusión:

- Enfermeros/as de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid.
- Enfermeros/as que quieran participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Enfermeros/as del ámbito hospitalario.
- Enfermeros/as que no quieran participar en el estudio.
- Enfermeros/as con práctica asistencial fuera de la Comunidad de Madrid.
- Enfermeros/as con práctica asistencial fuera de España.

3.3 Recogida de datos

Para la participación en este estudio será necesario ponerse en contacto con la Dirección Asistencial Enfermera centro, norte, sur, este, sureste, oeste y noroeste, e informarles del propósito del proyecto, a los cuales se les comunicará a través del correo electrónico corporativo recogido en el [anexo 1](#). Cuando las Direcciones Asistenciales lo acepten se recopilarán los correos de las enfermeras de Atención Primaria y se les enviará otro correo electrónico recogido en el [anexo 2](#), que llevará adjunto un documento de consentimiento informado para el participante, es decir, el personal de enfermería, también recogido en el [anexo 3](#). En referencia a los datos, siempre se recogerán protegiendo al paciente con la Ley de Protección de Datos, en el que no aparecerá ningún dato que pueda llevar a encontrar a ese paciente, excepto para la enfermera que le trate. El procedimiento para poder llevarlo a cabo asegurando el anonimato del paciente, es desasociar sus datos personales para poder llevar a cabo su evaluación a los 6 meses y al año. La forma de realizarlo es que en el equipo informático que tenga la enfermera se cree un documento Excel en el cual incluirá una clave para cada paciente registrado en este con su número CIPA. De esta manera cuando un paciente acuda a su consulta y decida que puede ser candidato para el estudio, lo recogerá

en el Excel, y ese será el número que se use en la aplicación. Por lo que una vez dada la cita para dentro de 6 meses, si quisiera volver a él para saber de quien se trata podría acceder con la clave asociada al número CIPA en el documento de Excel.

3.4 Variables

Con respecto a las variables, se van a definir a continuación:

Riesgo. Es una variable cuantitativa de medida escalar que se mide a través de un instrumento denominado “riesgo DBO” construido para este estudio.

Sexo. Variable categórica, dicotómica de medida nominal.

Edad. Variable categórica de medida nominal con las categorías ‘menores de 40 años’ y ‘mayores de 40 años’.

Consumo de carne excesiva. Variable categórica con las categorías “menos de 3 veces/semana” y “más de 3 veces/semana”.

Consumo de alcohol. Variable categórica con las categorías “menos de 40g/ día varones y menos 24g/día en mujeres” y “más de 40 g/día en varones y más de 25 g/día en mujeres.

Consumo de azúcares refinados. Variable categórica con las categorías “No” y “Sí”.

Fármacos. Variable categórica con las categorías “menos de 5 fármacos” y “más de 5 fármacos”.

Lugar de residencia. Variable categórica con las categorías “ambiente rural” y “ambiente metropolitano”.

Estrés. Variable categórica con las categorías “No” y “Sí”.

A continuación, las siguientes variables se refieren a si padece o ha padecido las siguientes patologías.

Síndrome de intestino irritable. Variable categórica con las categorías “No” y “Sí”.

Enfermedades psiquiátricas o neurológicas. Variable categórica con las categorías “No” y “Sí”.

Enfermedades autoinmunes. Variable categórica con las categorías “No” y “Sí”.

Alergias alimenticias. Variable categórica con las categorías “No” y “Sí”.

Asma. Variable categórica con las categorías “No” y “Sí”.

Osteoartritis. Variable categórica con las categorías “No” y “Sí”.

Patologías hepáticas. Variable categórica con las categorías “No” y “Sí”.

Hipertensión. Variable categórica con las categorías “No” y “Sí”.

Cáncer. Variable categórica con las categorías “No” y “Sí”.

SIBO. Variable categórica con las categorías “No” y “Sí”.

Covid-19. Variable categórica con las categorías “No” y “Sí”.

Fibromialgia. Variable categórica con las categorías “No” y “Sí”.

Para analizar todas estas variables que intervienen en ello, como se ha indicado se va a utilizar un instrumento de recogida de datos, que en este caso es una aplicación móvil, la cual volcará toda esta información a una base de datos y se harán las estimaciones pertinentes.

3.5 Intervención

Como se ha indicado se va a llevar a cabo una aplicación móvil. Es una aplicación donde se puede encontrar información muy útil para la enfermería de Atención Primaria. En esta se podrán aumentar los conocimientos en la disbiosis intestinal, además darle un porcentaje al paciente atendido sobre la probabilidad de sufrirlo.

Esta aplicación es de acceso gratuito, compatible para sistema Android e IOS.

A continuación, se expone la guía clínica a partir de la cual se ha llevado a cabo la maqueta de lo que sería la aplicación.

3.5.1. Guía clínica

APP DISBIOSIS

- DISBIOSIS. ¿Qué es?
- DIAGNÓSTICO
- ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA DISBIOSIS
- CASOS
- TRATAMIENTOS CON DISBIOSIS YA INSTAURADA
- EVALUACIÓN

- DISBIOSIS

Alteraciones de la microbiota intestinal, que provoca una respuesta adversa por parte del huésped a estos cambios. Caracterizado por la pérdida o representación insuficiente de especies beneficiosas que suelen ser dominantes y un aumento de la abundancia de especies

minoritarias, que suelen ser patógenos oportunistas. Los cambios pueden ser específicos de cada nicho y de cada enfermedad. Las proporciones bacterianas que se contemplan son un 35% de Firmicutes, donde se encontrarían *Faecalibacterium* y *Roseburia*; Bacteroidetes, donde se encuentran los Bacteroides y un 10% de Actinobacterias. En función del cambio que se produzcan en ellas dará lugar a una cosa u otra.

DIAGNÓSTICO

- Por manifestaciones clínicas:
 - o Diarrea
 - o Esteatorrea
 - o Distensión abdominal
 - o Gases
 - o Cólicos
 - o Estreñimiento
- Prueba de aliento
- Cápsula telemétrica
- Test de perfiles de microbiota fecal

ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA DISBIOSIS

- SII:
 - o Cursa con cambio en las características de las heces, malestar abdominal, con estreñimiento o diarrea o ambas.
 - o Más de 1/3 de los pacientes se asocia al SIBO.
 - o Causas y factores de riesgo: hábitos dietéticos, de baja fermentación, los antibióticos y el estilo de vida. Edad joven, género femenino, angustia psicológica, la gravedad y duración de la infección y la respuesta inflamatoria/inmune al evento infeccioso.
 - o Fisiología: aumento del flujo macromolecular en el intestino, lo cual es predictor de procesos inflamatorios. Por lo que la pérdida de integridad de la barrera intestinal contribuye a la inflamación crónica.
 - o Microbiota: niveles elevados de Firmicutes y reducidos de Bacteroidetes.
 - o Tratamiento: dieta FODMAP (dieta de polisacáridos y polioles), es una opción.
- Psiquiátricas o neurológicas
 - o Fisiología: el eje microbiota-intestino-cerebro profundo impacto en el comportamiento y ánimo. Es un mecanismo que tiene comunicación en las dos direcciones que usan vías inmunitarias e inflamatorias, neurotransmisores,

- productos de la microbiota, señalización neuroendocrina y enteroendocrina, la respuesta al estrés y el nervio vago.
- Microbiota: bacterias pueden causar respuesta neuroinflamatoria, por aumento de la producción de citocinas y quimiocinas.
 - Patologías:
 - Demencia o alzheimer: disminución de Firmicutes y Bifidobacterium y aumento de Bacteroidetes.
 - Depresión: Aumento de Actinobacteria, Proteobacteria y Bacteroidetes y disminución de Firmicutes.
 - TOC
 - Ansiedad: disminución de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta.
 - Trastorno bipolar: disminución de Faecalibacterium.
 - Esquizofrenia: disminución de Faecalibacterium.
 - Autismo: aumento de Firmicutes/ Bacteroidetes.
 - Tratamiento: hay pocos estudios aún.
- Autoinmunes
- Artritis reumatoide:
 - Enfermedad autoinmune crónica, con inflamación y dolor de las articulaciones.
 - Tratamiento: metotrexato
 - Lupus:
 - Enfermedad autoinmune marcada por remisiones y recaídas, variando de leves a graves. Mujeres más afectadas que los hombres.
 - Microbiota: menor relación Firmicutes/Bacteroidetes
 - Esclerosis
 - Microbiota: disminución de Faecalibacterium y Clostridium y aumento de bacterias patógenas como Fusobacterium y y-Proteobacteria.
- Alergias alimenticias
- Implican desviación del estado predeterminado de inmunidad de las mucosas.
 - A la leche:
 - Microbiota: mayor recuento total de bacterias y anaerobios. Firmicutes, se enriquecieron en el intestino infantil.
 - A los cacahuetes:
 - Microbiota: riqueza microbiana reducida y un aumento de Bacteroides.
- Asma:

- Datos de interés: interacción entre los tejidos de la mucosa intestinal y pulmonar dando lugar al eje intestino-pulmón.
- Fisiología: tras parto por cesárea hay un 20% de riesgo de tener un diagnóstico de asma.
- Microbiota: reducida diversidad. La disbiosis en la infancia temprana se asocia con un riesgo aumentado de asma y atopia.
- Osteoartritis:
 - Fisiología: se produce una degradación más alta de triptófano, glutamina y tirosina en estos pacientes.
 - Microbiota: diversidad microbiana intestinal es baja, junto con disminución en algunas bacterias y aumento de algunos patógenos.
- Patologías hepáticas:
 - Fisiología: aumento de la permeabilidad intestinal también da patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) en la sangre, activando respuesta inmune innata la liberación de estos tienen consecuencias para los órganos, como el hígado, a través de la circulación portal. Activan receptores de reconocimiento de patógenos. Su inflamación contribuye al desarrollo de lesiones y enfermedades hepáticas.
- Hipertensión
 - Microbiota: reducción significativa de diversidad y cambio en la composición de la microbiota.
 - Tratamiento: minociclina, un antibiótico, que puede reequilibrar el intestino disbiótico de la hipertensión. También la intervención dietética.
- Cáncer
 - El 16% de los tipos de cáncer se han atribuido a organismo microbianos.
 - Fisiología: debido al desequilibrio de la microbiota se inducen mutaciones de ADN y expresión de microARN.
 - Cáncer colorrectal: etapas primarias los agentes bacterianos causan adenoma. Producen inflamación por lo que se inhiben las vías apoptóticas en el epitelio del colon. La especie bacteriana más potencial de provocarlo es el *Fuseobacterium nucleatum*.
 - Cáncer gástrico: disminución de diversidad microbiana y enriquecimiento de otros géneros bacterianos.
 - Cáncer de páncreas: inducido por la inflamación. Activan los receptores inmunes, perpetuando inflamación asociada al cáncer.
 - Tratamiento: El objetivo para paliar el cáncer es alterar el equilibrio de la proliferación y apoptosis de la célula huésped, obstaculizar la inmunidad

antitumoral, e influir en el metabolismo de los factores producidos por el huésped, la comida y los fármacos

- Oxaliplatino
- Ciclofosfamida
- Irinotecán
- 5-FU

- Sobrecrecimiento bacteriano (SIBO):

- Datos de interés: presencia de más de 103 colonias bacterianas. Cursa con hinchazón, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento y diarrea. Suele asociarse con el Síndrome de intestino irritable.
- Causas o factores de riesgo: gastroenteritis, infecciones y diverticulitis, se asocia lo que induce a una inflamación prolongada de bajo grado, aumento de permeabilidad intestinal y autoinmunidad.
- Tratamiento: antibióticos alivian los síntomas en 81,6% de los pacientes.

- Covid-19:

- Datos de interés: asociados con síntomas neuropsiquiátricos como; trastorno de ansiedad generalizada, trastornos depresivos, trastorno de estrés postraumático, trastornos neurológicos, trastornos neurodegenerativos, pérdida de olfato o anosmia, pérdida del gusto o disgeusia y mialgia, dolor de cabeza, encefalopatía, mareos y a nivel intestinal diarreas, anorexia y náuseas.
- Fisiología: cambios en la microbiota intestinal, eje alterado microbiota-intestino-cerebro y la inflamación del cerebro. Diferencias de género en inmunidad innata y adaptativa, en el que los hombres tienen más probabilidades de desarrollar complicaciones autoinmunes y neurológicas.
- Microbiota: deficiencia de ácidos grasos de cadena corta debido a la disminución de bacterias productoras de ello y una disminución de bacterias productoras de ellos y una disminución de la diversidad y riqueza bacteriana, agotamiento de bacterias simbióticas antiinflamatorias beneficiosas y un aumento de patógenos oportunistas

- Fibromialgia:

- Datos de interés: dolor musculoesquelético crónico generalizado. La microbiota puede alterar la función cerebral a través del eje intestino-cerebro.
- Causas o factores de riesgo: aumento de la edad, sexo femenino, aumento del índice de masa corporal, el nivel socioeconómico más bajo, estrés y dieta alta en grasas.
- Microbiota: dieta alta en grasas promueve la disminución de Coprococcus y otras especies antiinflamatorias. Aumento significativo en niveles séricos de

glutamato en pacientes con fibromialgia. Este afecta al desarrollo del dolor, a través de las sinapsis glutaminérgicas. También se da un aumento de las concentraciones de arginina y ornitina. Estos llevan a cabo la síntesis de óxido nítrico, el cual juega un papel fundamental en el dolor agudo y dolor crónico, ya que es un mediador de la nocicepción.

CASOS

- Añadir nuevo caso
 - o CLAVE
 - o Patología/s sospechosa/s
 - o Antecedentes
 - o PREVENCIÓN
 - Probabilidad de sufrirlo. Escala. ítems:
 - Determinantes de la persona, que hacen más probable padecer disbiosis.
 - o Sexo, mayoritariamente en hombres.
 - o Edad, a mayor edad más riesgo pues hay disminución de la diversidad bacteriana y niveles más altos de bacterias proinflamatorias.
 - o Consumo de carne roja regular, que produce aumento de Bacteroides.
 - o Consumo de alcohol: producen aumento de los niveles de endotoxina plasmática y citoquinas proinflamatorias.
 - o Azúcares refinados y edulcorantes.
 - o Número de consumo de fármacos habituales: antibióticos, antihistamínicos, etc.
 - o Lugar de residencia. Ambiente rural y ambiente metropolitano, ya que este último tiene mayor presencia de contaminantes atmosféricos.
 - o Nivel de estrés mantenido en el tiempo.

Cada ítem tendrá un porcentaje de un 5% si se cumpliera. Posteriormente se sumará a los porcentajes obtenidos de las patologías ya instauradas.

- Patologías ya instauradas
 - o SII
 - o Psiquiátricas o neurológicas
 - o Enfermedades autoinmunes

- Alergias alimenticias
- Asma
- Osteoartritis
- Disbiosis e hígado
- Hipertensión
- Cáncer
- Sobrecrecimiento bacteriano (SIBO)
- COVID-19
- Fibromialgia

La puntuación de cada patología sufrida se sumará a la previa, obtenido en el apartado de determinantes de la persona, siendo este de un 5%, si se padeciera. El resultado será sobre 100% y mostrará la probabilidad que se tiene de poder estar sufriendo disbiosis intestinal.

De un 0 a un 30% presentará un riesgo leve, de un 31% a un 60% presentará un riesgo moderado y de un 61% a un 100% presentará un riesgo alto.

- Recomendaciones para su prevención
 - Dieta rica en fibra más aún los fructooligosacáridos, (FOS) presente en frutas y verduras.
 - Arroz.
 - Frutos rojos.
 - Algas marinas.
 - Dieta baja en carbohidratos.
 - No automedicación.
 - Suplementación con probióticos naturales: como en chocolate negro, chucrut, yogurt, encurtidos y aceitunas.
 - Suplementación con prebióticos naturales: flavonoides; presentes en frutas, verduras y especias, los polifenoles; en frutas y verduras, y vitaminas. Ajo, aceite de oliva, cebolla, espárragos, espinacas, manzana, puerro, queso de cabra y remolacha.
 - Evitar el consumo de drogas convencionales como el alcohol y tabaco y el resto de ellas.

- Recopilación de casos

TRATAMIENTOS CON DISBIOSIS YA INSTAURADA

En muchas de las enfermedades no será tan evidente que uno de los mayores problemas que abarque sea la disbiosis, por ello en ese caso deberá dirigirse al apartado de prevención por si aún no está instaurado intentar prevenirlo y en caso más evidente se podrán llevar a cabo los siguientes procedimientos:

- Consumo de probióticos.
- Consumo de prebióticos.
- Consumo de simbióticos.
- Antibióticos: parece una contraposición, pero en diversos casos son eficaces para erradicar los patógenos que han provocado la disbiosis intestinal.
- Trasplante fecal: opción a valorar con el médico que todavía es incipiente en este mundo, ya que de momento se establece como una técnica experimental.
- Tratamiento en estudio con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi).

EVALUACIÓN: el siguiente cuestionario se realizará siempre y cuando las recomendaciones dadas al paciente se hayan llevado a cabo, al menos, durante 6 meses, siendo lo más conveniente que el tiempo sea de un año:

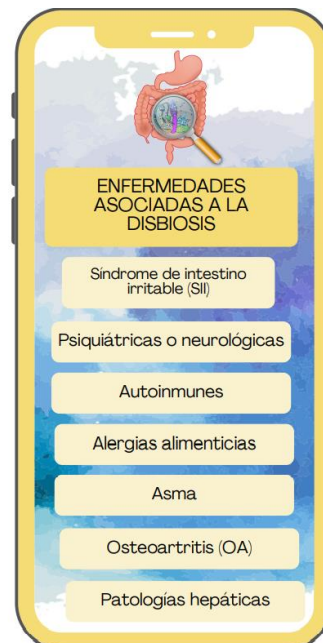
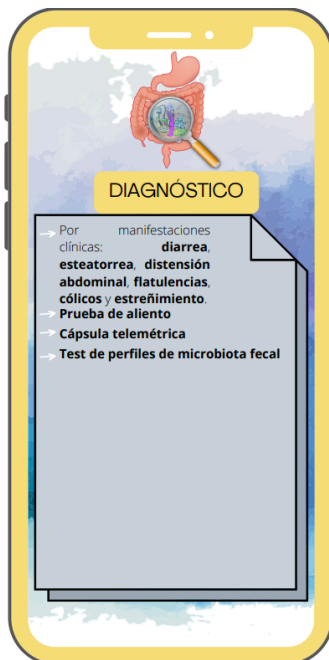
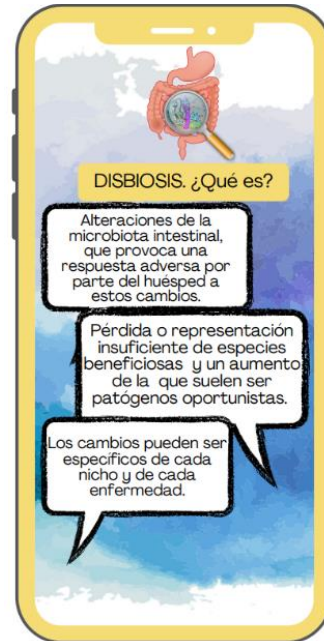
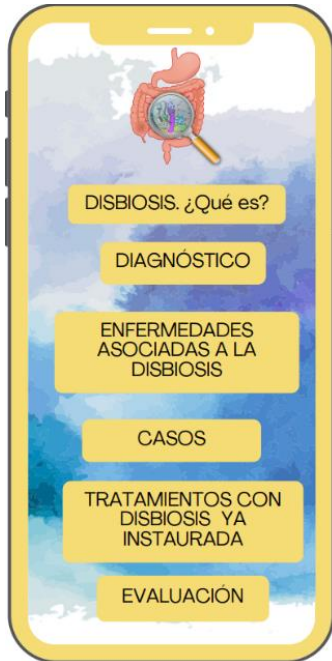
- 1- ¿Cree que esta herramienta ha sido útil para su práctica profesional?
 - Sí
 - No
- 2- ¿La app es fácil de utilizar?
 - Sí
 - No
- 3- ¿Habría algún aspecto que le hubiera gustado que estuviera en la aplicación?
 - Sí
 - No
- 4- ¿Le proporciona toda la información que necesita para atender a su paciente?
 - Sí
 - No
- 5- Sugerencias.

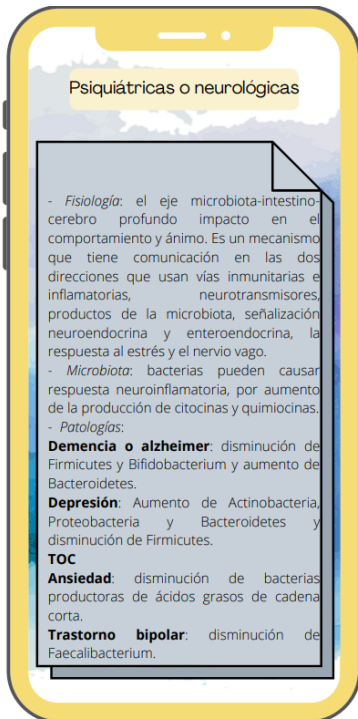
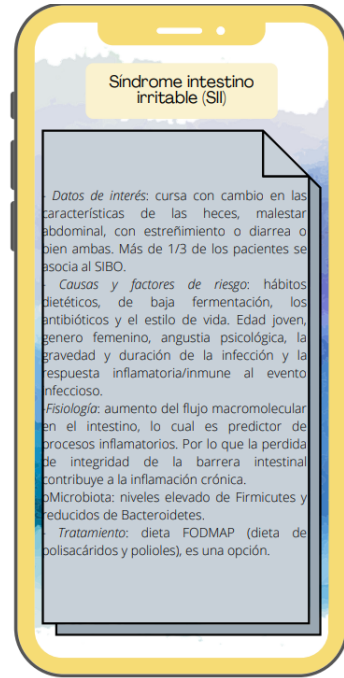
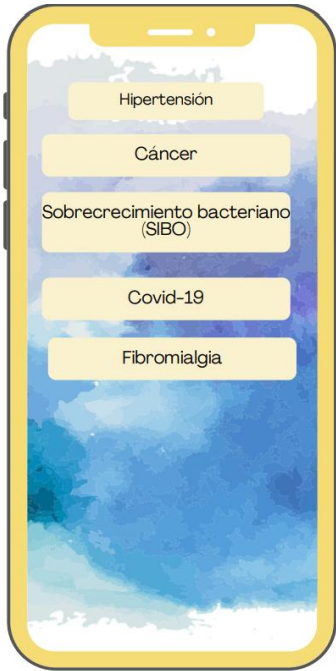
3.5.2. Diseño de la aplicación

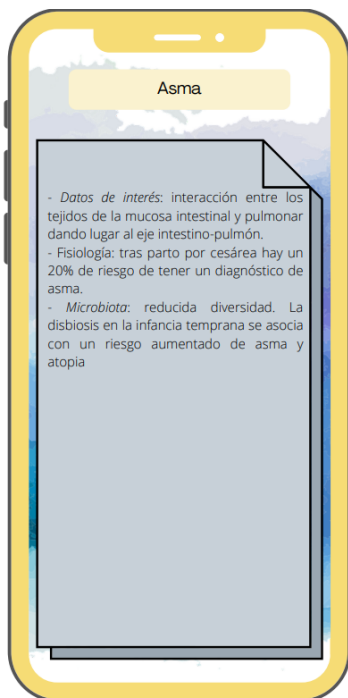
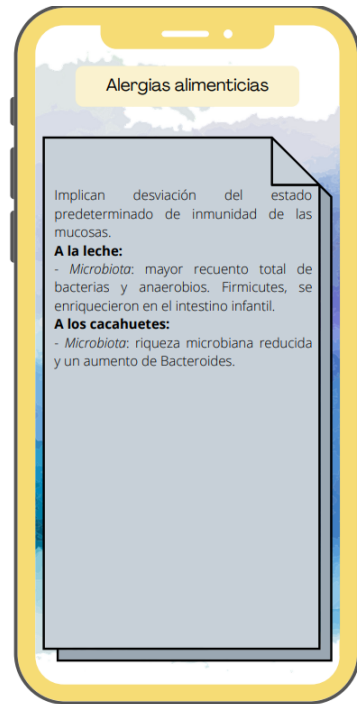
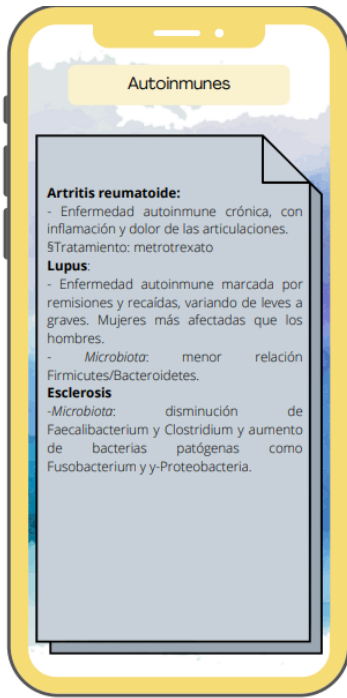
Una vez expuesto, se va a explicar cómo funcionaría.

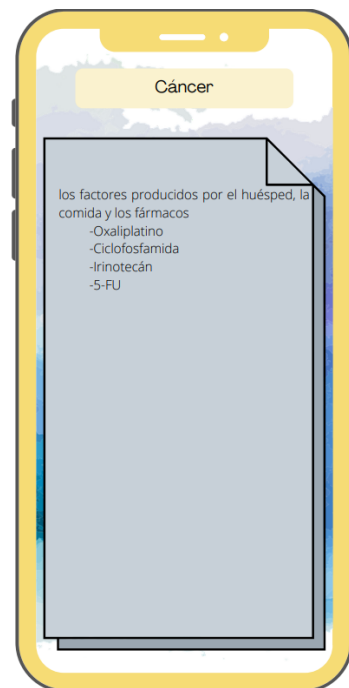
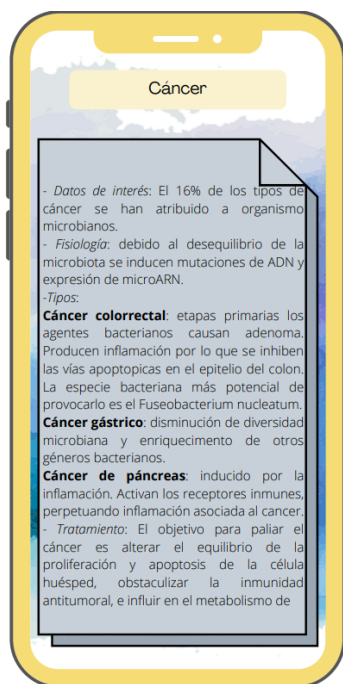
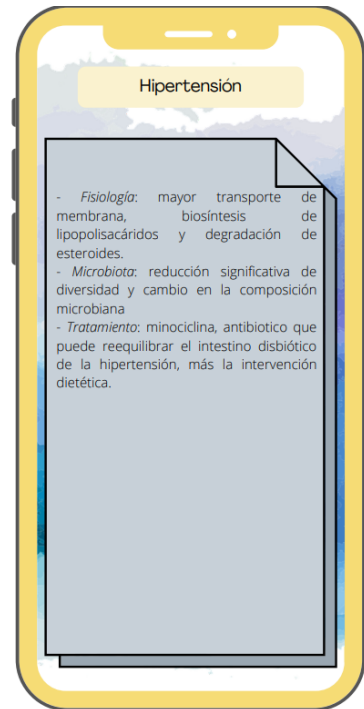
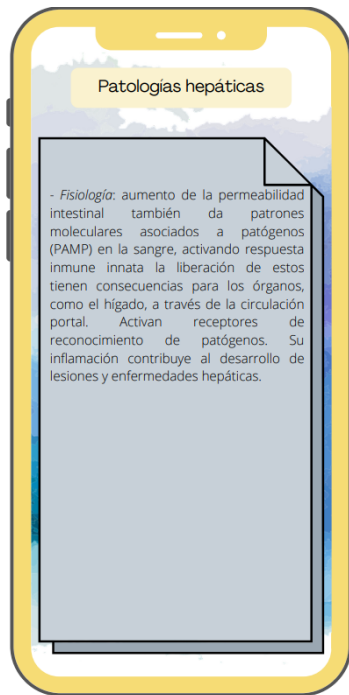
Sabiendo en qué consiste la disbiosis, descrito en la primera pestaña, la enfermera tendría una opción por si se quisiera diagnosticar de forma fehaciente. Estos apartados, junto con el

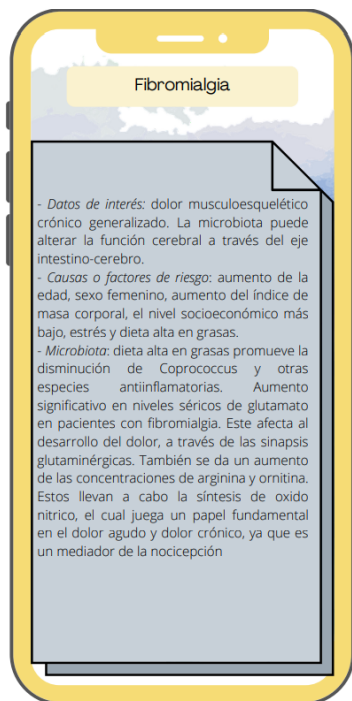
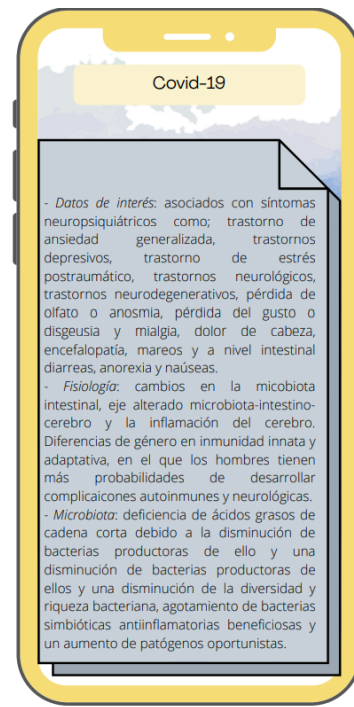
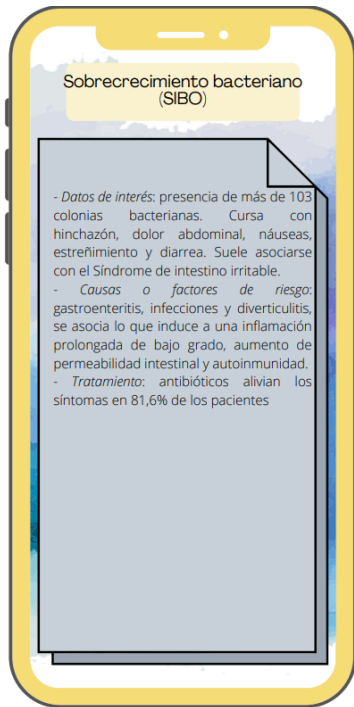
de las patologías servirían para el conocimiento propio de la enfermera y conocer más acerca de ello para poder transmitírselo a los pacientes.







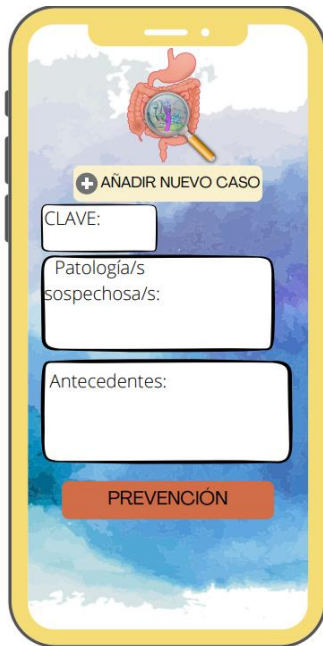




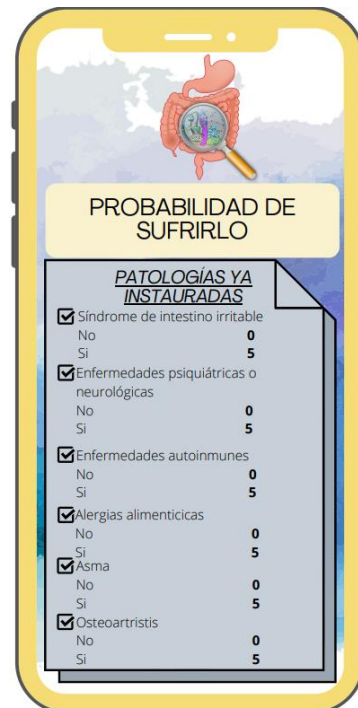
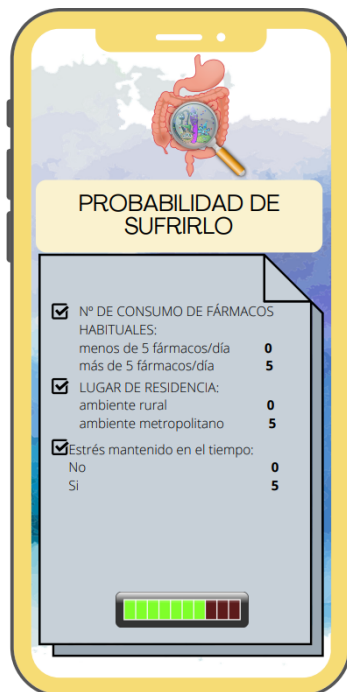
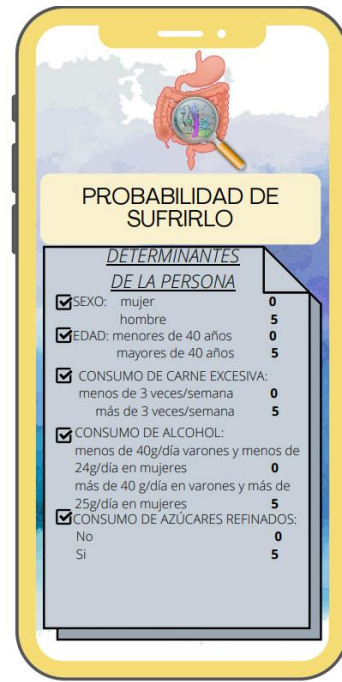
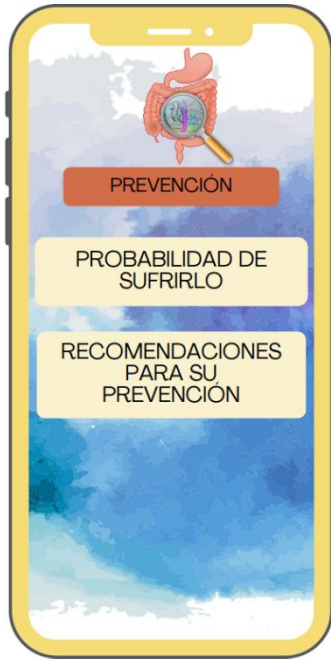
Con respecto al siguiente apartado comienza la parte de la herramienta que lleva a cabo el estudio de casos. Al seleccionar esta opción, aparecerán dos opciones. Una para añadir un nuevo caso y otro donde se encontrarán guardados el resto de ellos. Esta base de datos se volcará a la nube para tener constancia de todos los casos que registren las enfermeras.

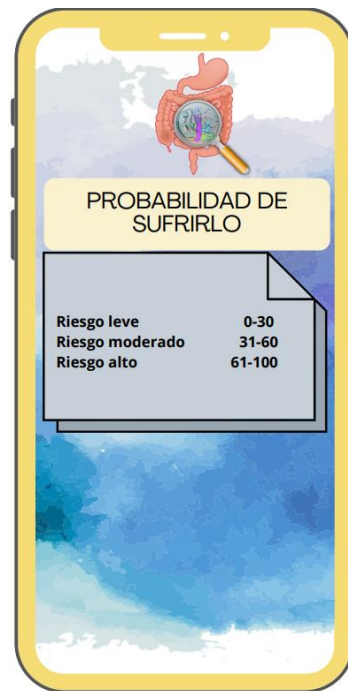
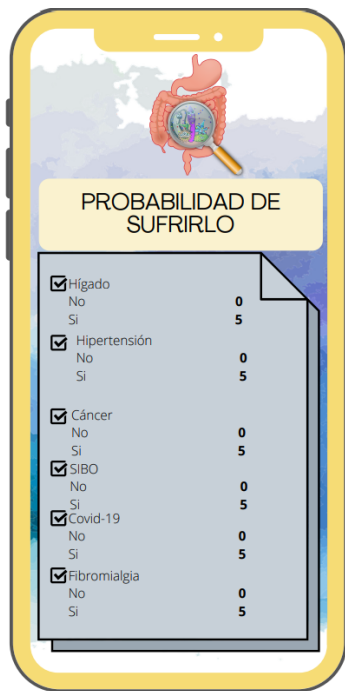


Se lleva a cabo de la siguiente manera. Debido a la protección de datos, a la base de datos de la aplicación no llegará ningún número de identificación que haga referencia a esa persona con el que pueda ser encontrada, por ello cuando se recopilen los casos se van a clasificar por la posible patología o patologías que puede estar sufriendo en relación con las que se han descrito previamente que puedan tener relación con la disbiosis, para tener una referencia, aparte de los antecedentes que presente. Pero si destacar que el enfermero que lo use si podrá registrar su número CIPA, para hacerle el seguimiento en los 6 meses o 1 año previstos.

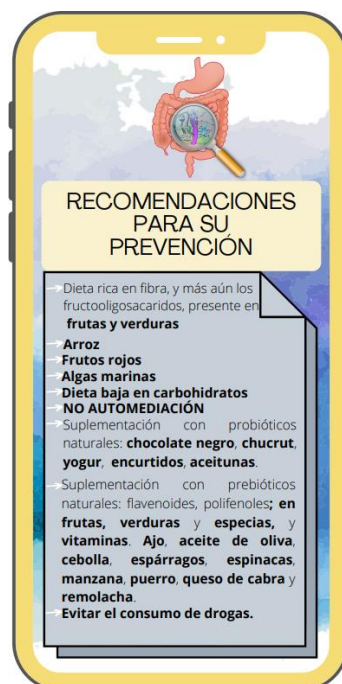


Al terminar se van a encontrar otra pestaña, denominada prevención donde se va a calcular la probabilidad que tendría de sufrirlo. Nunca será fehaciente sin hacer una prueba diagnóstica, pero sí que el enfermero tendrá un dato numérico que aportará a la enfermera esa probabilidad de sufrirlo, y por tanto poder facilitarle las recomendaciones pertinentes. La probabilidad se dará sobre 100 y en porcentaje. Por un lado, se tienen los determinantes de la persona o factores de riesgo que pueden llevarlo a cabo, establecidos a través de la bibliografía estudiada. Por otro lado, tendremos las patologías que pueda estar sufriendo la persona, para establecer un nexo entre ello, y dar un valor numérico a cómo podría encontrarse la disbiosis en esa persona. Debido a falta de más estudios se han establecido todos los factores de riesgo y todas las patologías con una puntuación de 0 o 5 en función de si se realiza o no. Para terminar el resultado que se obtenga dará un riesgo de sufrirlo. Del 0 al 30 será un riesgo leve, de 31 a 60 riesgo moderado y de 61 a 100 riesgo alto.





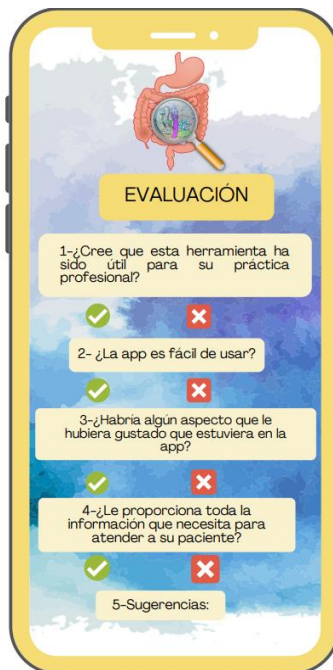
La siguiente opción que tenemos es la de recomendaciones para su prevención. Se pueden recomendar todas o solo las que valore la enfermera que le atiende.



Una vez llevadas a cabo las recomendaciones, pasamos a otro ítem que son los tratamientos usados. Puede parecer lo mismo, pero esta pestaña solo se utilizará en caso de que el diagnóstico de disbiosis este confirmado mediante una prueba diagnóstica.



Para terminar, se van a realizar unas cuantas preguntas a la enfermera sobre alguna manera de mejorar la aplicación, ya que no hay mejor feedback que el de aquellas personas que van a utilizarla.



3.6 Fases del estudio, cronograma

	Octubre 21	Noviembre 21	Diciembre 21	Enero 22	Febrero 22	Marzo 22	Abril 22	Mayo 22	Junio 22	Julio 22	Agosto 22	Septiembre 22	Noviembre 22 Abril 23	Mayo 23
Búsqueda bibliográfica	x	x													
Elaboración guía			x												
Diseño de la aplicación			x	x											
Puesta en marcha de la aplicación por programadores					x	x	x								
Buscar financiación								x	x	x					
Contactar con la Dirección Asistencial Enfermera											x				
Contactar con las enfermeras de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid												x			
Comienzo del estudio													x		
Finalización del estudio														x	
Informe de resultados															x

3.7 Análisis de datos

Se llevará a cabo un análisis descriptivo de la variable riesgo, tomada como variable cuantitativa, analizando parámetros centrales, media y mediana, así como parámetros de dispersión, desviación típica y cálculo de cuartiles.

Las variables categóricas, se describirán con un análisis y gráficos de frecuencias.

Respecto a la variable riesgo, las pruebas T-student para la comparación de medias para muestras independientes, se analizará, por ejemplo:

La diferencia en las medias de riesgo entre el grupo de menos de 40 años y el grupo de más de 40 años.

Se analizarán las diferencias en el riesgo entre el grupo “menos de 40g/ día varones y menos 24g/día en mujeres” y “más de 40 g/día en varones y más de 25 g/día en mujeres.

También se analizará las medias de riesgo de sufrir disbiosis intestinal entre el consumo de azúcares refinados o el no consumo de ello.

Y para concluir se establecerán las diferencias entre el grupo que presente estrés y el que no.

Con las variables categóricas se aplicarán análisis de contingencia chí-cuadrado para estudiar la posible relación ente las variables:

Estrés - síndrome de intestino irritable.

SIBO - síndrome de intestino irritable.

Riesgo (cuando es categorizada en riesgo leve, medio y alto) – estrés.

Consumo de carne excesiva – sexo.

Enfermedades autoinmunes – sexo.

4. Aspectos éticos

El procedimiento llevado a cabo para la recolección de datos será revisado por el Comité de Investigación de la Gerencia de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid y en caso de llevarse a cabo será aprobado por la Dirección Asistencial correspondiente de cada zona.

En todo momento se garantizará la privacidad, confidencialidad y anonimato de los datos obtenidos, acorde a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Para llevarlo a cabo, en relación al participante o personal de enfermería será necesario la obtención de un consentimiento informado presente en el [anexo 3](#) acerca de la participación en el estudio.

En segundo lugar, con respecto a la aplicación es muy importante resaltar que la recogida de datos en todo momento será anónima, solo se tendrá constancia de una clave con su equivalente número CIPA en un ordenador aparte y la patología o patologías sospechosas y sus antecedentes personales. En ningún momento la base de datos de la aplicación va a tener constancia de ningún número de identificación, nombre o datos que puedan servir de búsqueda al paciente.

Destacando otros aspectos éticos, es importante resaltar que este estudio de investigación lleva a cabo todas las responsabilidades de la Declaración de Singapur (49) sobre la Integridad de la Investigación.

5. Limitaciones del estudio

Las limitaciones del estudio están determinadas por la validez externa e interna.

Con respecto a la validez externa uno de los factores que puede influir en ello es el tamaño muestral. Si fuera un tamaño muestral más grande los resultados serían más fehacientes. En este caso se limita a la Comunidad de Madrid sin saber a ciencia exacta cuantos participantes querrán participar finalmente.

Con respecto a la validez interna hay diversos factores que pueden influir en ello como son, la falta de compromiso por parte de la enfermera para registrar los datos de la evolución de los pacientes captados o bien al captarlos, que no lo recuerda. Otro podría ser la falta de compromiso por parte del paciente con la enfermera con las faltas a las citas previstas. Pudiera ser otra limitación la falta de precisión en los datos que se recogen, pudiendo categorizar los factores de riesgo de forma más específica, para recoger más variabilidad. Se podría haber extrapolado a enfermeras de más ámbitos como las enfermeras del servicio de digestivo, pero bajo el criterio de que la enfermería a nivel hospitalario rota por muchas plantas no tendría mucha consistencia. Y por último, interferencias en la comunicación de la enfermera con su paciente, con una mala recogida de datos.

6. Bibliografía

- (1) De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol* 2019;195(1):74.
- (2) Eltokhi A, Janmaat IE, Genedi M, Haarman B, Sommer I. Dysregulation of synaptic pruning as a possible link between intestinal microbiota dysbiosis and neuropsychiatric disorders. *J Neurosci Res* 2020;98(7):1335.
- (3) 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 August 1,;44(7):519-535.
- (4) Redondo-Useros N, Nova E, González-Zancada N, Díaz LE, Gómez-Martínez S, Marcos A. Microbiota and Lifestyle: A Special Focus on Diet. *Nutrients* 2020 -06-15;12(6).
- (5) Qin X, Gu Y, Liu T, Wang C, Zhong W, Wang B, et al. Gut mycobiome: A promising target for colorectal cancer. *Biochimica et biophysica acta.Reviews on cancer* 2021;1875(1):188489.
- (6) Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol Mex* 2013 /10/01;78(4):240-248.
- (7) Chan YK, Estaki M, Gibson DL. Clinical Consequences of Diet-Induced Dysbiosis. *Annals of nutrition and metabolism* 2013 Jan 01,;63(2):28-40.
- (8) Sajdel-Sulkowska EM. Neuropsychiatric Ramifications of COVID-19: Short-Chain Fatty Acid Deficiency and Disturbance of Microbiota-Gut-Brain Axis Signaling. *Biomed Res Int* 2021;2021:7880448.
- (9) Ramasamy B, Magne F, Tripathy SK, Venugopal G, Mukherjee D, Balamurugan R. Association of Gut Microbiome and Vitamin D Deficiency in Knee Osteoarthritis Patients: A Pilot Study. *Nutrients* 2021 -04-13;13(4).
- (10) Age-Associated Microbial Dysbiosis Promotes Intestinal Permeability, Systemic Inflammation, and Macrophage Dysfunction | Elsevier Enhanced Reader.
- (11) Netto Candido TL, Bressan J, Alfenas, Rita de Cássia Gonçalves. Dysbiosis and metabolic endotoxemia induced by high-fat diet. *Nutrición hospitalaria : organo oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral* 2018 Dec 03,;35(6):1432-1440.
- (12) Moulin TC, van Egmond LT. A possible role for pollutants in mental disorders via gut microbiota. *Sci Total Environ* 2019;693:133639.
- (13) Wei L, Wen X, Xian CJ. Chemotherapy-Induced Intestinal Microbiota Dysbiosis Impairs Mucosal Homeostasis by Modulating Toll-like Receptor Signaling Pathways. *International journal of molecular sciences* 2021 Aug 31,;22(17).
- (14) Yu LC. Microbiota dysbiosis and barrier dysfunction in inflammatory bowel disease and colorectal cancers: exploring a common ground hypothesis. *J Biomed Sci* 2018 -11-09;25(1):79.

- (15) Pearson JS, Whorwell PJ. Progress with treating the microbial dysbiosis associated with irritable bowel syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2017 -01;33(1):21-25.
- (16) Ringel Y, Ringel-Kulka T. The Intestinal Microbiota and Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2015 Nov-Dec;49 Suppl 1:56.
- (17) Kastl AJ, Terry NA, Wu GD, Albenberg LG. The Structure and Function of the Human Small Intestinal Microbiota: Current Understanding and Future Directions. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2020;9(1):33-45.
- (18) Halverson T, Alagiakrishnan K. Gut microbes in neurocognitive and mental health disorders. *Ann Med* 2020;52(8):423.
- (19) Hughes HK, Rose D, Ashwood P. The Gut Microbiota and Dysbiosis in Autism Spectrum Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018 Sep 24;18(11):1-15.
- (20) Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, O'Mahony L, Leung DYM, Muraro A, et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities—2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017 -4;139(4):1099-1110.
- (21) Ipci K, Altıntoprak N, Muluk NB, Senturk M, Cingi C. The possible mechanisms of the human microbiome in allergic diseases. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 2017;274(2):617.
- (22) Molina JV, Valverde-Fuentes J. La disbiosis microbiana como origen precoz del asma. *Revista de asma* 2019 /02/06;3(2).
- (23) Chen J, Wang A, Wang Q. Dysbiosis of the gut microbiome is a risk factor for osteoarthritis in older female adults: a case control study. *BMC Bioinformatics* 2021 -06-03;22(1):299.
- (24) Chopyk DM, Grakoui A. Contribution of the Intestinal Microbiome and Gut Barrier to Hepatic Disorders. *Gastroenterology* 2020;159(3):849.
- (25) Yan Q, Gu Y, Li X, Yang W, Jia L, Chen C, et al. Alterations of the Gut Microbiome in Hypertension. *Front Cell Infect Microbiol* 2017 -08;7.
- (26) Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome* 2017 -02-01;5(1):14.
- (27) Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension* 2015 -06;65(6):1331-1340.
- (28) Herrera S, Martínez-Sanz J, Serrano-Villar S. HIV, Cancer, and the Microbiota: Common Pathways Influencing Different Diseases. *Frontiers in immunology* 2019;10:1466.
- (29) Shirazi M, Al-Alo K, Al-Yasiri MH, Lateef ZM, Ghasemian A. Microbiome Dysbiosis and Predominant Bacterial Species as Human Cancer Biomarkers. *Journal of gastrointestinal cancer* 2020;51(3):725.

- (30) Azevedo MM, Pina-Vaz C, Baltazar F. Microbes and Cancer: Friends or Faux? *International journal of molecular sciences* 2020;21(9).
- (31) El Bairi K, Jabi R, Trapani D, Boutallaka H, Ouled Amar Bencheikh B, Bouziane M, et al. Can the microbiota predict response to systemic cancer therapy, surgical outcomes, and survival? The answer is in the gut. *Expert review of clinical pharmacology* 2020;13(4):403.
- (32) Takakura W, Pimentel M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome - An Update. *Front Psychiatry* 2020;11:664.
- (33) Saffouri GB, Shields-Cutler RR, Chen J, Yang Y, Lekatz HR, Hale VL, et al. Small intestinal microbial dysbiosis underlies symptoms associated with functional gastrointestinal disorders. *Nat Commun* 2019 -05-01;10(1):2012.
- (34) Chen J, Hall S, Vitetta L. Altered gut microbial metabolites could mediate the effects of risk factors in Covid-19. *Rev Med Virol* 2021 -09;31(5):1-13.
- (35) Freidin MB, Stalteri MA, Wells PM, Lachance G, Baleanu AF, Bowyer R, et al. An association between chronic widespread pain and the gut microbiome. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60(8):3727.
- (36) Malatji BG, Mason S, Mienie LJ, Wevers RA, Meyer H, van Reenen M, et al. The GC-MS metabolomics signature in patients with fibromyalgia syndrome directs to dysbiosis as an aspect contributing factor of FMS pathophysiology. *Metabolomics* 2019 -03-27;15(4):54.
- (37) Clos-Garcia M, Andrés-Marin N, Fernández-Eulate G, Abecia L, Lavín JL, van Liempd S, et al. Gut microbiome and serum metabolome analyses identify molecular biomarkers and altered glutamate metabolism in fibromyalgia. *EBioMedicine* 2019 -08;46:499-511.
- (38) Pantoja CL, Costa ACC, Costa, Paula Lavigne de Sousa, Andrade, Monique de Almeida Hingel, Silva VV, Brito, Ana Paula Santos Oliveira, et al. Diagnóstico e tratamento da disbiose: Revisão Sistemática. *Revista Eletrônica Acervo Saúde* 2019 Oct 07,(32).
- (39) Dharmawardana N, Goddard T, Woods C, Watson DI, Butler R, Ooi EH, et al. Breath methane to hydrogen ratio as a surrogate marker of intestinal dysbiosis in head and neck cancer. *Sci Rep* 2020 -9-14;10.
- (40) Anand S, Bose C, Kaur H, Mande SS. 'GutFeel': an in silico method for predicting gut health status based on the metabolic functional capabilities of the resident microbiome. *FEBS Lett* 2021 -07;595(13):1825-1843.
- (41) Hsu C, Hou C, Hsu W, Tain Y. Cardiovascular Diseases of Developmental Origins: Preventive Aspects of Gut Microbiota-Targeted Therapy. *Nutrients* 2021 -7-01;13(7).
- (42) Yu D, Meng X, Vos d, Willem M, Wu H, Fang X, Maiti AK. Implications of gut microbiota in complex human diseases. *International journal of molecular sciences* 2021;22(23).
- (43) Wang S, Li Q, Zang Y, Zhao Y, Liu N, Wang Y, et al. Apple Polysaccharide inhibits microbial dysbiosis and chronic inflammation and modulates gut permeability in HFD-fed rats. *Int J Biol Macromol* 2017;99:282.

- (44) Xia X, Xiao J. Natural Ingredients from Medicine Food Homology as Chemopreventive Reagents against Type 2 Diabetes Mellitus by Modulating Gut Microbiota Homoeostasis. *Molecules* 2021 -11-17;26(22).
- (45) Ademe M. Benefits of fecal microbiota transplantation: A comprehensive review. *Journal of infection in developing countries* 2020;14(10):1074.
- (46) Bokoliya SC, Dorsett Y, Panier H, Zhou Y. Procedures for Fecal Microbiota Transplantation in Murine Microbiome Studies. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11:711055.
- (47) Hoffmann-Vold A, Fretheim H, Didriksen H, Molberg Ø. The potential of fecal microbiota transplantation in systemic sclerosis. *Expert Review of Clinical Immunology* 2020 -01-06;16(2).
- (48) Ditto MC, Parisi S, Landolfi G, Borrelli R, Realmuto C, Finucci A, et al. Intestinal microbiota changes induced by TNF-inhibitors in IBD-related spondyloarthritis. *Rheumatic & musculoskeletal diseases open* 2021 Sep 06;7(3).
- (49) Resnik DB, Shamoo AE. The Singapore Statement on Research Integrity. *Accountability in research* 2011 Mar 09;18(2):71-75.

7. Anexos

Anexo 1

CARTA A LA DIRECCIÓN DEL ÁREA DE SALUD

Me dirijo a usted de la Dirección Asistencial Enfermera _____, para comunicarle el proyecto que se quiere llevar a cabo con todas las enfermeras de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid.

El proyecto consiste en lo siguiente:

- Se le facilitará un enlace a la enfermera que le dirigirá a una app de acceso gratuito.
- Con esta app, será capaz de aprender y enseñar a sus pacientes la incidencia de la disbiosis intestinal en la población.
- Como segundo objetivo, todo paciente que acuda a su consulta y que el enfermero sospeche que pueda padecer disbiosis, abrirá un nuevo caso en la app, donde se registrará con su número CIPA en un documento externo para asociarle una clave, y así poder volver a ese paciente en 6 meses mínimo o en 1 año, patología o patologías que sospeche que padece en relación a la disbiosis y sus antecedentes.
- A continuación, se marcarán sus factores de riesgo, y si padece alguna enfermedad, dando un valor numérico, donde se representaría la probabilidad de sufrirlo.
- Con esos datos volcado a la nube de la app, y las recomendaciones que se le den, se reevaluará al paciente en mínimo 6 meses o 1 año.

La finalidad del proyecto es ver la utilidad de estas recomendaciones en personas con probable disbiosis intestinal y el funcionamiento de estas apps en la sanidad.

Si estuviera de acuerdo con el propósito de este proyecto, le pediría, si pudiera facilitarme los correos electrónicos corporativos de todo su personal de enfermería para hacerles llegar la información acerca del proyecto y en caso de que quisieran participar el consentimiento informado correspondiente.

Muchas gracias por su atención.

Espero su respuesta.

Anexo 2

MODELO DE CORREO ELECTRÓNICO PARA LOS PARTICIPANTES

Estimado participante,

Este correo electrónico, está realizado con el propósito de facilitarle la información del estudio para el que usted ha sido propuesto.

Es un estudio de ámbito comunitario, sólo realizado en la Comunidad de Madrid, que consiste en lo siguiente, en caso de querer participar en este:

- Se le facilitará un enlace que le dirigirá a una app de acceso gratuito.
- Con esta app, será capaz de aprender y enseñar a sus pacientes, la incidencia de la disbiosis intestinal en la población.
- Como segundo objetivo, todo paciente que acuda a su consulta y que el enfermero sospeche que pueda padecer disbiosis, abrirá un nuevo caso en la app, donde se registrará con su número CIPA en un documento externo para asociarle una clave, y así poder volver a ese paciente en 6 meses mínimo o en 1 año, patología o patologías que sospeche que padece en relación a la disbiosis y sus antecedentes.
- A continuación, se marcarán sus factores de riesgo, y si padece alguna enfermedad, dando un valor numérico, donde se representaría la probabilidad de sufrirlo.
- Con esos datos volcado a la nube de la app, y las recomendaciones que se le den, se reevaluará en mínimo 6 meses o 1 año.

La finalidad del proyecto es ver la utilidad de estas recomendaciones en personas con probable disbiosis intestinal y el funcionamiento de estas apps en la sanidad.

Si estuviera conforme y deseara participar en este proyecto, se encuentra adjuntado el consentimiento informado, que deberá enviar a la siguiente dirección de correo electrónico:

disbiosisalud@gmail.com

Esperemos que se una al cambio.



Anexo 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PARTICIPANTE

Datos del estudio para el que se otorga el consentimiento

Investigador principal: Sara Delgado Di Nuzzo.

Título del proyecto: Intervención enfermera en la disbiosis intestinal y su incidencia en la mejora y prevención de enfermedades.

Datos del participante

Centro:

Nombre:

1. Declaro que he leído en que consiste el estudio citado.
2. Se me ha entregado una copia de la Hoja de Información al Participante y una copia de este Consentimiento Informado, fechado y firmado. Se me han explicado las características y el objetivo del estudio, así como los posibles beneficios y riesgos del mismo.
3. He contado con el tiempo y la oportunidad para realizar preguntas y plantear las dudas que poseía. Todas las preguntas fueron respondidas a mi entera satisfacción
4. Se me ha asegurado que se mantendrá la confidencialidad de mis datos.
5. El consentimiento lo otorgo de manera voluntaria y sé que soy libre de retirarme del estudio en cualquier momento del mismo, por cualquier razón y sin que tenga ningún efecto sobre mi tratamiento médico futuro

DOY

NO DOY

Mi consentimiento para la participación en el estudio propuesto

Firmo por duplicado, quedándome con una copia

Fecha:

Firma del participante

“Hago constar que he explicado las características y el objetivo del estudio y sus riesgos y beneficios potenciales a la persona cuyo nombre aparece escrito más arriba. Esta persona otorga su consentimiento por medio de su firma fechada en este documento”.

Fecha

Firma del Investigador o la persona que proporciona la información y la hoja de consentimiento

A handwritten signature in blue ink is written over a horizontal line. The signature is stylized and appears to be a cursive name.