



# MICROBIOMA INTESTINAL Y EJERCICIO FÍSICO COMO DIANA TERAPÉUTICA FRENTE A LA SARCOPENIA RELACIONADA CON LA EDAD

GUT MICROBIOME AND PHYSICAL EXERCISE AS A THERAPEUTIC TARGET AGAINST AGE-RELATED SARCOPENIA.

Facultad de Enfermería, Universidad de Cantabria.

Trabajo Fin de Grado de Enfermería

Fecha: mayo de 2023

AUTORA: BERNARDO BÉCARES, LAURA

DIRECTORA: ABAJAS BUSTILLO, REBECA

### **AVISO RESPONSABILIDAD UC**

Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido.

Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición.

Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido.

Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros.

La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.”

## CONTENIDO

RESUMEN .....	3
ABSTRACT .....	3
INTRODUCCIÓN .....	4
CAPÍTULO 1: Microbioma intestinal.....	8
I. Composición de la microbiota intestinal.....	8
II. Funciones del microbioma intestinal .....	11
III. Factores que modifican el microbioma intestinal.....	14
IV. Consecuencias de la alteración de la microbiota intestinal .....	17
CAPITULO 2: Microbioma intestinal como diana terapéutica frente a la sarcopenia.....	21
I. Eje intestino-músculo esquelético .....	21
II. Microbioma intestinal y sarcopenia .....	23
III. Actividad física y microbioma intestinal.....	27
CONCLUSIONES .....	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	31

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN.** El microbioma intestinal es el conjunto de microorganismos alojados en el tracto digestivo que participan en la homeostasis del organismo. Por el contrario, un desequilibrio del microbioma intestinal da lugar a un estado de disbiosis asociado a enfermedades.

**OBJETIVO.** El objetivo de este trabajo fue exponer la relación entre el microbioma intestinal y el ejercicio físico como terapia frente a la sarcopenia relacionada con la edad.

**METODOLOGÍA.** Se ha realizado una revisión bibliográfica obteniéndose información basada en la evidencia científica de fuentes con una antigüedad máxima de 10 años.

**CONTENIDO:** Se conoce la existencia de un “eje intestino-músculo” que explica la relación entre la disbiosis intestinal y la sarcopenia. La sarcopenia es un trastorno progresivo y generalizado del músculo esquelético. Un estudio realizado en humanos demostró una reducción en la diversidad microbiana en pacientes sarcopénicos. Por otro lado, la realización de actividad física produce cambios en el microbioma intestinal.

**CONCLUSIÓN.** El microbioma intestinal y el ejercicio físico tienen un papel importante en la terapia frente a la sarcopenia relacionada con la edad. No obstante, es necesario realizar más investigaciones en humanos porque la mayoría se han realizado en animales.

**Palabras clave:** Microbioma gastrointestinal, disbiosis, músculo esquelético, sarcopenia, ejercicio físico.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Gut microbiome is the set of microorganisms located in the digestive tract that participate in the homeostasis of the organism. On the contrary, an imbalance in the gut microbiome results in a disease-associated state of dysbiosis.

**AIM.** The objective of this work was to expose the relationship between the intestinal microbiome and physical exercise as a therapy against age-related sarcopenia.

**METHODOLOGY.** A bibliographical review has been carried out, obtaining information based on scientific evidence from sources with a maximum age of 10 years.

**CONTENT:** The existence of a "gut-muscle axis" is known to explain the relationship between intestinal dysbiosis and sarcopenia. Sarcopenia is a progressive and pervasive disorder of the skeletal muscle. A human study demonstrated a reduction in microbial diversity in sarcopenic patients. On the other hand, physical activity produces changes in the intestinal microbiome.

**CONCLUSION.** The gastrointestinal microbiome and physical exercise may play an important role in the therapy against age-related sarcopenia. However, more research is needed in humans as most of it has been done in animals.

**Keywords:** Gastrointestinal microbiome, dysbiosis, skeletal muscle, sarcopenia, exercise.

## INTRODUCCIÓN

Para conocer el origen de los estudios sobre la microbiología se ha de retomar al siglo XVII donde el científico neerlandés Antoni Van Leeuwenhoek hizo los primeros descubrimientos sobre microorganismos. Leeuwenhoek fabricó un microscopio con el que analizó diferentes muestras. En 1683 escribe una carta a la *Royal Society of London* haciendo referencia a unos pequeños organismos a los que denomina “animálculos”, los cuales había observado en muestras procedentes de su saliva. La comunidad microbiológica está de acuerdo en que los “animálculos” correspondían a bacterias, por esta razón se considera a Leeuwenhoek como el padre de la Microbiología (1). Posteriormente, el bacteriólogo francés Louis Pasteur y el médico alemán Robert Koch aportaron múltiples documentos donde hablan de la relación que existe entre las bacterias y las enfermedades (2).

En 1892 Ilya Metchnikov, científico premiado con el Premio Nobel en 1908 y profesor del Instituto Pasteur, tuvo un papel importante en la historia de la microbiota intestinal. Durante una epidemia de cólera decidió experimentar con él mismo ingiriendo *Vibrio Cholerae*. Su objetivo era conocer como actuaba el sistema inmunitario frente a este microorganismo. El resultado no fue el deseado ya que no desarrolló la enfermedad. Lo intentó una segunda vez con un voluntario el cual estuvo entre la vida y la muerte. Observó que algunas personas enfermaban mientras otras permanecían asintomáticas. Trató de explicar que esta diferencia yacía de un desequilibrio entre las bacterias intestinales que participaban en la defensa del organismo al frenar el crecimiento de la *Vibrio Cholerae* y entre otras bacterias alojadas en el tracto digestivo que estimulaban el crecimiento del germen agresor. Según el científico ucraniano estas últimas inducían un proceso de autointoxicación que favorecían el envejecimiento del organismo (3).

Aunque el conocimiento de la colonización de microorganismos en el aparato digestivo es conocido desde el siglo XVII, la dificultad para cultivar estas especies alojadas en el intestino supuso un gran obstáculo para la ciencia a la hora de adquirir más conocimientos sobre el tema. Desde el siglo XVII hasta el XX la mayoría de las aportaciones científicas explican la vinculación entre gérmenes y el ser humano como factor causante del desarrollo de enfermedades (4). Sin embargo, en 1991, Lynn Margulis en su obra "*Symbiogenesis and Symbioticism*" hace mención del término “holobionte”. Los holobiontes son asociaciones entre un huésped y microorganismos que viven en una relación de simbiosis y que constituyen una unidad funcional por sí misma (5).

A lo largo de la historia se han utilizado una gran cantidad de palabras para denominar al conjunto de microbios que habitan en nuestro tracto digestivo. Hasta los años 90 de este siglo se denominaba “flora intestinal”, este concepto quedó en desuso cuando se empezó a tener más conocimientos sobre la composición de esta agrupación de microorganismos ya que flora hace referencia al reino vegetal. En 2001 el microbiólogo Joshua Lederberg acuñó por primera vez el término “microbioma” (6). En muchos artículos de la actualidad se utilizan los términos microbiota y microbioma intestinal indistintamente, pero lo cierto es que se trata de conceptos diferentes. La *microbiota intestinal* se define como el conjunto de microorganismos (bacterias, virus, hongos, levaduras...) que habitan en el tracto digestivo. Sin embargo, el *microbioma intestinal* hace referencia a la microbiota y a la función que desempeña en el organismo del huésped (7).

Para el análisis del microbioma intestinal es necesario técnicas que permitan secuenciar el ADN. En 1975, se desarrolló el *Método Sanger* el cual dio acceso a conocer la secuenciación de nucleótidos (8). No obstante, esta técnica era muy costosa y lenta por el escaso desarrollo tecnológico de softwares y hardwares de esos años. Posteriormente se han creado equipos de secuenciación como el NSG-Next Generation Sequencing, MiniSeq, HiSeqXTen, MiniON, etc, que permiten analizar el ADN microbiano de manera más económica y con mayor rapidez. En 2008

el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH) inició el *Proyecto del Microbioma Humano* (HMP). La duración de este proyecto fue de diez años donde los principales resultados obtenidos fueron la secuenciación de 3000 genomas bacterianos, el conocimiento del perfil microbiano de 300 humanos sanos, la obtención de datos metagenómicos, la interacción entre microbioma-huésped y la relación con patologías como la inflamación intestinal, prediabetes, etc (9) .

El desarrollo de estas técnicas de secuenciación del genoma bacteriano y los resultados aportados por el Proyecto del Microbioma Humano (HMP), han aumentado los conocimientos existentes sobre el microbioma intestinal, despertando un gran interés en la comunidad científica sobre la funcionalidad de estos microorganismos y la relación con la salud de nuestro organismo (10). Los estudios relacionados con el microbioma intestinal se han visto aumentados exponencialmente en los últimos diez años. Muchos de ellos han demostrado la directa vinculación entre el microbioma intestinal y el desarrollo de enfermedades. A raíz de estos descubrimientos nace el término “*disbiosis*” que se define como el desequilibrio de la composición de los microorganismos intestinales. Las consecuencias de las disbiosis son de gran importancia para el ser humano ya que se relaciona con trastornos digestivos inflamatorios y con otras enfermedades extraintestinales como alergias, asma, síndromes metabólicos, enfermedades cardiovasculares, etc (11). El estrés, el consumo prolongado de antibióticos, toxinas y/o la dieta son los principales factores causantes de la disbiosis (11,12).

En 2012, la Sociedad Europea de Neurogastroenterología y Motilidad (ESNM) tenía como objetivo concienciar a la comunidad científica y a la sociedad en general de la importancia de la microbiota intestinal para la salud y la calidad de vida, por ello crearon el proyecto *METAgenomic of the Human Intestinal Trac* (MetaHIT). Este estudio aportó información sobre los genes microbianos del tracto intestinal y el descubrimiento de los enterotipos. Los enterotipos se definen como la combinación única de diferentes tipos y cantidades de bacterias que tiene un individuo. Actualmente se conoce la existencia de tres grupos diferentes de enterotipos que se nombran en función de la bacteria dominante: *Bacteroides*, *Prevotella* y *Ruminococcus*. El desarrollo de este estudio ha permitido establecer un método que permita comparar las características del microbioma intestinal de los individuos y así poder hallar asociaciones entre genes bacterianos y enfermedades humanas (13).

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) abarca la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa, muchas son las causas que predisponen a desarrollar este tipo de enfermedad (factores genéticos, alteraciones inmunitarias, tipo de dieta etc). Se ha visto una estrecha relación entre la microbiota intestinal y la EII. Existen estudios que demuestran que ratones sin microbiota intestinal tienen más disposición de desarrollar una enfermedad inflamatoria intestinal (14).

Por otro lado, se han realizado multitud de estudios que encuentran relación entre la obesidad y el microbioma intestinal. Han descubierto que las personas que padecen obesidad presentan diferencias en la composición de los microorganismos intestinales y en la función metabólica que estos llevan a cabo. Es una realidad que el uso de probióticos, prebióticos, simbióticos y el trasplante de la microbiota fecal es efectivo para mejorar la salud del microbioma intestinal. Por este motivo, en la actualidad, muchos autores proponen estudios prospectivos que demuestren que el uso de probióticos, prebióticos, simbióticos y el trasplante de la microbiota fecal pueda ser usado como terapia para solventar las alteraciones de la microbiota intestinal de personas obesas y la utilización de estas terapias como medida preventiva del desarrollo de esta enfermedad (15).

Se ha visto que hay una comunicación entre el cerebro y sistema inmune intestinal, a esto se le denomina eje intestino-cerebro. Este eje está formado por la microbiota intestinal, el sistema nervioso entérico, el sistema nervioso autónomo, el sistema neuroendocrino, el sistema neuroinmune y el sistema nervioso central. Un desequilibrio en la comunicación entre el eje

intestino-cerebro puede dar lugar a trastornos neuropsiquiátricos (16). Estudios clínicos demuestran que la administración de probióticos que contengan *Bifidobacteria*, *Lactobacilli* y *Baveteroides fragilis* pueden tener efectos positivos en la ansiedad, depresión, la cognición y en comportamientos relacionados con el autismo (17).

Otro de los términos que se está estudiando en la comunidad científica recientemente es el eje intestino-músculo. Se ha encontrado una relación bidireccional entre el microbioma intestinal y el músculo esquelético. Los microorganismos intestinales metabolizan ácidos grasos de cadena corta (AGCC) a raíz de la fermentación de la fibra dietética (18). El acetato, propionato y el butirato son los principales AGCC. A nivel local son moléculas energéticas para el epitelio intestinal, además de muchas otras funciones. A nivel sistémico, y en relación con el músculo esquelético, los AGCC participan en el metabolismo lipídico muscular, regulan el metabolismo de la glucosa y disminuyen la tasa catabólica muscular (19). Inversamente, la realización de actividad física permite una mejor disponibilidad de los AGCC para los microorganismos intestinales (20). Por otro lado, la contracción de los miocitos desencadena una liberación de mioquinas que median en la secreción del péptido-1 (GLP-1) (19). El GLP-1 es una hormona insulino-trópica secretada en las células L intestinales que regula la secreción de insulina y glucagón, el vaciamiento gástrico, la ingesta de alimentos y el flujo sanguíneo (21).

Un porcentaje de masa muscular saludable es sinónimo de mejor calidad de vida. Además, existen estudios que demuestran que la masa muscular es un marcador independiente para una mayor supervivencia en adultos mayores (22). Según el Instituto Nacional de Estadística el porcentaje de personas mayores de 65 años en la población española es de 20,08%. Siendo el índice de Envejecimiento en 2022 del 133,46%. Con estos datos podemos concluir que la sociedad española esta envejecida. Esto va a ir en aumento porque se estima que el porcentaje de personas mayores de 65 años será de un 30,4% en 2050 (23). El envejecimiento lleva consigo unos cambios fisiológicos y anatómicos que afectan a todos los sistemas del organismo. Una de las enfermedades más asociadas al proceso de envejecimiento es la sarcopenia. Es así que en un estudio realizado en residencias de ancianos españolas el 37% de 276 personas mayores de 70 años con capacidad para caminar padecían de sarcopenia (24). La sarcopenia se caracteriza por una pérdida excesiva de la masa muscular esquelética y una disminución de la función de esta, dando lugar a dependencia física, fragilidad e incapacidad.

Teniendo en cuenta los datos de envejecimiento anteriores, su estrecha relación con la sarcopenia y la importancia del eje intestino-músculo, se considera relevante realizar una revisión bibliográfica que recoja información sobre el mantenimiento de la salud del microbioma intestinal a lo largo de la vida como medida preventiva para el desarrollo de la sarcopenia en edades avanzadas. Recogiendo información sobre el interés de la realización de actividad física para mantener un adecuado microbioma intestinal y tratar de evitar enfermedades o trastornos derivados de la disbiosis intestinal.

## OBJETIVOS

### **Objetivo principal:**

- Exponer la relación entre el microbioma intestinal y el ejercicio físico como terapia frente a la sarcopenia relacionada con la edad.

### **Objetivos secundarios:**

- Describir el papel del microbioma intestinal en la salud del organismo.
- Identificar los factores que pueden provocar cambios sobre el microbioma.
- Exponer las enfermedades con mayor prevalencia asociadas al desequilibrio del microbioma intestinal.
- Explicar la relación bidireccional entre el tejido muscular esquelético y el microbioma intestinal.

- Establecer el vínculo entre la disbiosis intestinal y la sarcopenia relacionada con la edad.
- Conocer cómo afecta el ejercicio físico sobre el microbioma intestinal.

#### ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Este documento es un Trabajo Fin de Grado en Enfermería donde se ha realizado una revisión bibliográfica exhaustiva con el fin de adquirir información basada en la evidencia científica actual relacionada con el conocimiento del microbioma intestinal. Estos datos se han obtenido de páginas web, buscadores y bases de datos como Scopus, Dialnet, Pubmed, ScienceDirect, Scielo o Google Académico. La búsqueda bibliográfica se realizó entre noviembre de 2022 y abril de 2023.

Para realizar esta búsqueda se han utilizado estos términos MeSH y DeCs principales:

MeSH	DeCs
Gastrointestinal, Microbiome	Microbioma Gastrointestinal
Dysbiosis	Disbiosis
Muscle, Skeletal	Músculo esquelético
Sarcopenia	Sarcopenia
Exercise	Ejercicio físico

**TABLA 1:** Términos MeSH/DeCs utilizados.

Fuente: Elaboración propia.

No obstante, se emplearon otros descriptores como “sistema inmune”, “envejecimiento”, “dieta”, “diabetes mellitus”, etc, unidos con operadores booleanos (AND y OR) con el objetivo de encontrar más información relacionada con lo que se ha querido encontrar.

Para la realización de este trabajo se han utilizado un total de 118 fuentes donde los criterios de selección utilizados fueron:

- Idioma en español o inglés.
- Texto de acceso completo gratuito.
- Fecha de publicación: últimos 10 años.

#### DESCRIPCIÓN DE CAPÍTULOS

El presente trabajo se encuentra dividido en dos capítulos:

- **CAPÍTULO 1:** Microbioma intestinal.

Hace mención sobre la composición de la microbiota intestinal, las funciones que llevan a cabo en el organismo los microorganismos intestinales, los factores que modifican la composición y diversidad microbiana a lo largo de la vida. Por último, se desarrollan las consecuencias para la salud de un microbioma alterado.

- **CAPÍTULO 2.** Microbioma intestinal como diana terapéutica frente a la sarcopenia.

Define la relación entre el microbioma intestinal y el tejido músculo esquelético, vincula la sarcopenia con la disbiosis intestinal y explica cómo afecta el ejercicio físico sobre el microbioma intestinal.

## CAPÍTULO 1: Microbioma intestinal

### I. Composición de la microbiota intestinal

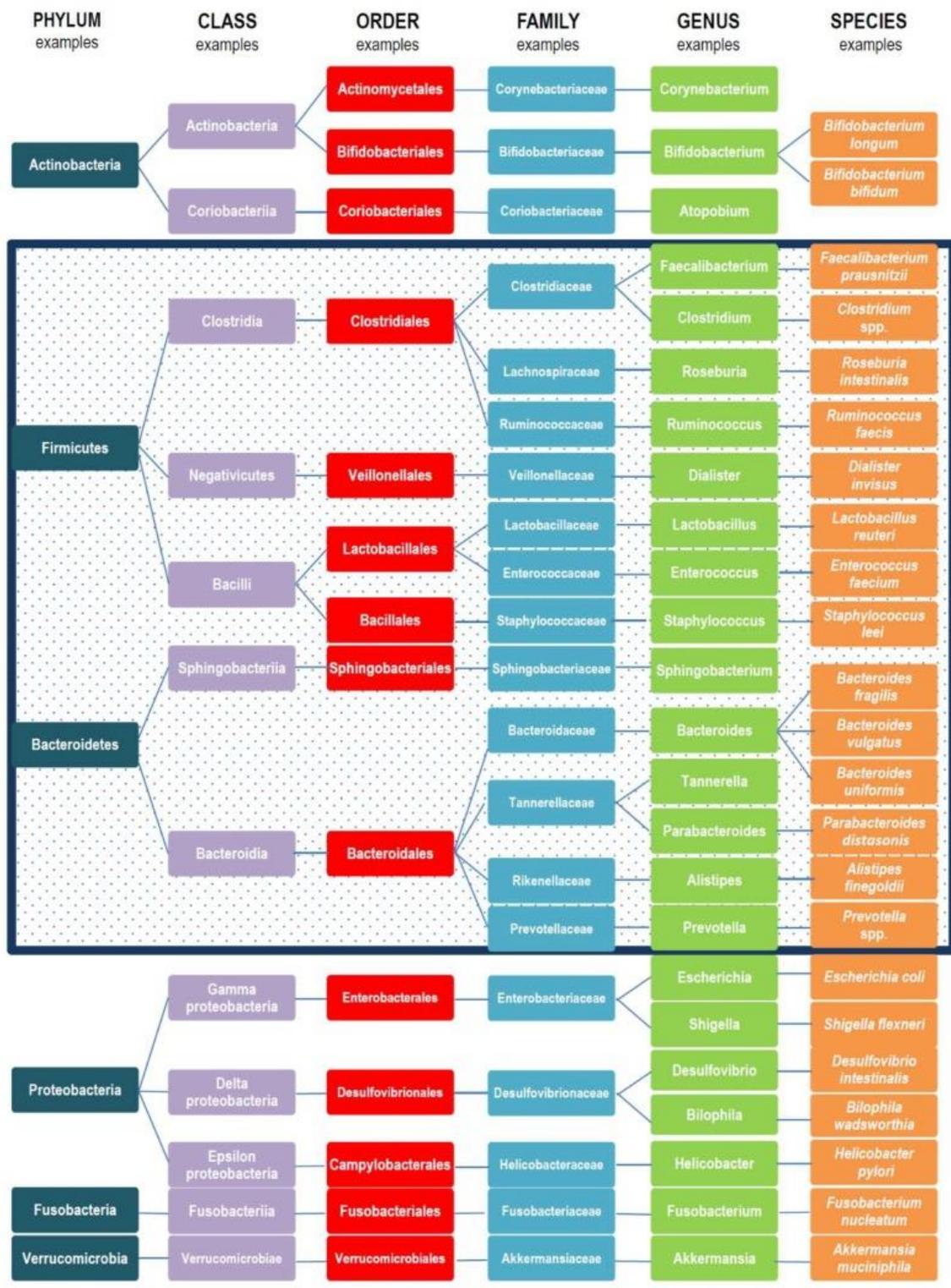
La microbiota intestinal se define como el conjunto de microorganismos que habitan desde la cavidad oral hasta el colon (25). Estos microorganismos pueden ser virus, hongos, protozoos, arqueas, parásitos y bacterias (26). Lo cierto es que el componente bacteriano es el más estudiado ya que supone un gran porcentaje del total de microorganismos que habitan en el tracto intestinal.

Conocemos la composición de la microbiota intestinal gracias a la clasificación de las secuencias de ADN taxonómica extraídos de muestras fecales. La técnica más utilizada en la actualidad es el análisis del gen ARN ribosómico de subunidad pequeña 16s (ARNr), también denominado ADNr 16s. Gracias a esta técnica se obtienen datos filogenéticos y taxonómicos que proporcionan información sobre la biodiversidad de la comunidad microbiana. A su vez, permite realizar una diferenciación y clasificación de las bacterias (27).

Gracias a las técnicas de secuenciación metagenómica y las bases de datos informáticas se estima que habitan  $10^{14}$  microorganismos en el intestino humano (28). En el organismo humano habitan aproximadamente el mismo número de células somáticas que células bacterianas (29). El ratio entre bacterias y células humanas en el organismo es de 1,3 en un varón estándar (peso corporal de 70 kg; estatura de 170cm; edad entre 20-30 años) (6). Sin embargo, ocupan un espacio menor que las propias células del organismo. En el intestino humano, se ha calculado que un varón con características estándar, su microbiota intestinal tiene un peso de 200 gramos respecto la masa corporal (29). El número de bacterias exacto aun es desconocido por la dificultad de cultivo de estas. No obstante, en un estudio reciente, se han descubierto 1952 especies bacterianas no cultivadas (30). El número de bacterias que se pueden encontrar en un 1 gramo de heces es aproximadamente de 1012 bacterias (31). El microbioma intestinal codifica 3,3 millones de genes, es decir el genoma de las bacterias intestinales es 100-150 veces mayor que el genoma humano (26). Es por ello que algunos autores lo consideren como nuestro “segundo genoma” y otros como un “órgano más” (25).

La mayoría de las bacterias que conforman el microbioma intestinal mantienen una relación simbiótica con el ser humano, sin embargo, algunas otras con características potencialmente patógenas conviven con nosotros sin producir daño en estado de homeostasis y ante determinadas circunstancias como estados de inmunodepresión pueden desencadenar enfermedades (29).

La vida se clasifica en tres dominios biológicos: Bacterias, Archaea y Eukaryota. Las bacterias a su vez se clasifican en filos (phylas) y dentro de ellos en: clases – órdenes – familias – géneros, y por último especies (32). En el microbioma humano se han encontrado alrededor de 50 filos, pero los más dominantes son: *Firmicutes* (grampositivas), *Bacteroidetes* (gramnegativas) y *Actinobacteria* (grampositivas) (31,33) (Figura 1). Los *Firmicutes* suponen el 60% de total, dentro de este filo los géneros más numerosos son: *Mycoplasma*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Faecalibacterium*, *Blautia* y *Ruminococcus* (33). El segundo filo más numeroso es el *Bacteroidetes*, dentro de este filo los géneros más destacados son: *Bacteroides* y *Prevotella*. Los *Firmicutes* y los *Bacteroidetes* suponen un 90% de la microbiota intestinal (32). El género más destacado de los *Actinobacteria* son los *Bifidobacterium*. Otros filos que residen, pero en menor proporción, son: *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria* y *Spirochaetae* (31).



**FIGURA 1.** Ejemplo de la composición taxonómica del microbiota intestinal

Fuente: Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggianno GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019 (34).

No existe una composición de la microbiota intestinal estándar u óptima ya que cada individuo posee una combinación única y diferente de tipos y cantidades de bacterias. Incluso esta combinación puede variar a lo largo de la vida por factores como la dieta, fármacos ingeridos, enfermedades, estrés, actividad física, tóxicos, etc. No obstante, el proyecto *MetaHIT* lanzado

por la *Sociedad Europea de Neurogastroenterología y Motilidad* (ESNM) ha conseguido identificar y caracterizar tres grupos diferentes de microbiota denominados “*enterotipos*” (35). Los enterotipos se denominan según la bacteria dominante. El primer enterotipo está enriquecido mayoritariamente por bacterias del filo *Bacteroides*, contiene bajo contenido de *Prevotella* (36). En el segundo enterotipo el filo bacteriano en mayor proporción es el *Prevotella*, y en menor el *Bacteroides* (36). El tercer enterotipo es alto en *Firmicutes*, especialmente del género *Ruminococcus* (34). La distribución de las bacterias intestinales se ve influenciada por la diversidad de genes, por esta razón en función de esta variable se dividen en *low gene count* o LGC (bajo número de genes) o *high gene count* o HGC (elevado número de genes) (37). El enterotipo I suele presentar un bajo número de genes (LGC), por el contrario, la bacteria dominante del enterotipo III abarcar el mayor número de casos con alto número de genes (HGC) (37). La diversidad de los genes bacterianos es de gran importancia ya que se ha visto que los individuos con HGC contienen especies tales como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Roseburia inulinivorans*, caracterizadas por ser antiinflamatorias (37). Opuestamente los individuos con LGC presentan bacterias como *Bacteroides* y *Ruminococcus gnavus* con características proinflamatorias (37).

Parte anatómica del tracto gastrointestinal	Grupos bacterianos	Concentración
ESÓFAGO	Streptococcus, Prevotella, Veillonella	10 <sup>1</sup> -10 <sup>3</sup> /ml
ESTÓMAGO	<i>Bacteroides</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i>	10 <sup>7</sup> /ml
DUODENO	Bacteroides, Enterobacteriaceae, Lactobacillus	10/ml
YEYUNO E ÍLEO	<i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Enterobacterias</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Streptococcus</i>	10 <sup>9</sup> /g
COLON	<i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Metanobacterias</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Estafilococcus</i> , <i>Streptococcus</i>	10 <sup>14</sup> /g

**TABLA 2:** Microbiota del tracto gastrointestinal. Grupos más representativos de la microbiota en las diferentes estructuras del TGI.

Fuente: Cornejo Pareja I. Cambios en las hormonas reguladoras de la ingesta, microbiota intestinal y metabolismo hidrocarbonado, antes y después del tratamiento antibiótico erradicador en pacientes con helicobacter pylori positivo. 2017 (33).

Se denomina tracto gastrointestinal (TGI) a las estructuras anatómicas comprendidas entre la cavidad bucal y el ano. Siguiendo un sentido descendente en primer lugar se encuentra la boca, seguido de la faringe, esófago, estómago, intestino delgado que consta de tres partes: duodeno, yeyuno e íleon, prosigue con el intestino grueso formado por el ciego, colón y recto, y por último el ano. El tracto gastrointestinal ocupa una superficie entre 250-400 m<sup>2</sup> (38). Sin embargo, la microbiota intestinal no posee las mismas características de composición y proporción en todas las regiones del tracto gastrointestinal ya que varía en función de la fisiología, pH, cantidad de oxígeno, secreciones del huésped, etc. (34). A medida que se desciende por el TGI la cantidad y complejidad del microbioma intestinal se ve aumentado (Tabla 2). El estómago y el intestino delgado poseen un pH ácido, esta es la razón por la que la cantidad de bacterias se ve disminuida. No obstante, la concentración de bacterias va aumentando desde el duodeno proximal hasta el íleon terminal. Esta parte superior del TGI se caracteriza por tener bacterias de tipo aeróbicas

(31). El mayor número de bacterias intestinales (entre el 35-59%) habitan en el intestino grueso (33), especialmente en el colon (31). Las características que favorecen al aumento de la cantidad de bacterias es la elevación del pH respecto a las anteriores zonas, la disminución de las secreciones biliares y pancreáticas, y la disminución de la velocidad del tránsito digestivo (33). Además, contrariamente a la parte superior del TGI aparecen en mayor proporción las bacterias anaeróbicas (31).

## **II. Funciones del microbioma intestinal**

### Función metabólica y digestiva

El microbioma intestinal lleva a cabo un importante papel en la digestión y el metabolismo del ser humano. Se estima que la liberación de energía por parte del microbioma intestinal es de un 10% de la energía absorbida, aunque este porcentaje depende de la dieta consumida (33). Cuando los alimentos son ingeridos avanzan por el tubo gastrointestinal siendo degradados por enzimas endógenas. En el colon se encuentra una gran densidad de microbiota intestinal que metaboliza los residuos alimentarios que no han sido digeridos anteriormente. En el ciego y el colon ascendente se lleva a cabo la fermentación de polisacáridos vegetales de estructura compleja (fibra) (39). Como resultado de este proceso metabólico se obtienen principalmente ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente ácido acético, propiónico y butírico (39). Los AGCC son absorbidos casi en su totalidad, únicamente se excretan un 5% por vía fecal y son utilizados como fuente de energía por los enterocitos (39), aportan entre el 60-70% del aporte energético de estas células (40,41). Además, pasan al torrente sanguíneo para llevar a cabo una multitud de funciones (40,41):

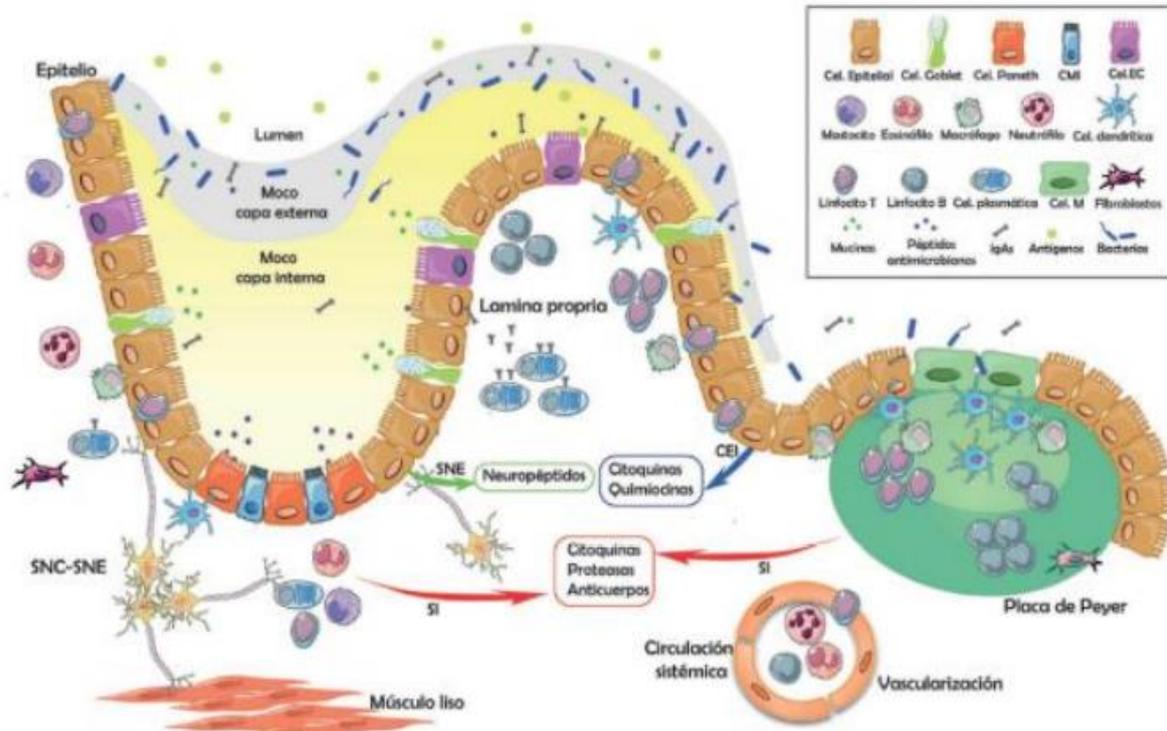
- Antiinflamatorios. Inhiben la liberación de sustancias proinflamatorias y citoquinas por parte de células inmunitarias como los neutrófilos.
- Regulan los niveles de glucosa en la sangre. Estimulan la síntesis del péptido 1 (GLP1) en las células enteroendocrinas aumentando la secreción de insulina.
- Antioxidantes. Disminuyen la formación de radicales libres.
- Hipocolesterolemiantes. Reducen la síntesis de colesterol endógeno.

También en esta parte del colon las bacterias comensales producen compuestos bioactivos como vitaminas del grupo B o la vitamina K (39). Las vitaminas producidas son cofactores de rutas metabólicas e inmunitarias del ser humano (42). La función metabólica llevada a cabo por el microbioma intestinal favorece la absorción de iones esenciales como el hierro, calcio, fósforo y magnesio (33). Observando los beneficios que se obtienen de la función llevada a cabo por la microbiota intestinal en esta parte del colon, a este tipo de metabolismo se le denomina "saludable" (43). Sin embargo, en la parte distal del colon se produce un metabolismo "perjudicial" (44) ya que se realiza una fermentación de proteínas donde el resultado son compuestos tóxicos como ácidos grasos de cadena ramificada (AGCR), amonio, aminos, compuesto fenólicos, tioles, indoles y sulfurados volátiles (33). Los AGCR están relacionados con la resistencia a la insulina y aumenta los niveles séricos de lipoproteína de baja densidad (LDL). El óxido trimetilamina es un metabolito resultante de la fermentación microbiana, viaja hasta el hígado donde se oxida y altera el transporte de la lipoproteína de baja densidad y la síntesis de ácidos biliares (45). Este metabolito es factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares (39).

### Función inmunitaria y de defensa

La barrera intestinal recubre la pared del tracto gastrointestinal. Al ser dinámica y semipermeable tiene la capacidad de absorber nutrientes e iones a la vez que concede una barrera de defensa frente a antígenos externos (permeabilidad intestinal) (46). El epitelio intestinal está formado por una monocapa de células epiteliales conectadas por tres tipos de uniones intracelulares (uniones de proteínas transmembrana, uniones anclajes y uniones comunicantes-GAP) (39). Este tejido epitelial se dispone sobre un tejido conectivo que recibe el nombre de lámina propia. Las células epiteliales se encuentran recubiertas por dos capas de

mucosa ricas en péptidos antimicrobianos e inmunoglobulinas A, desempeñando una función de protección al evitar la colonización de bacterias exógenas e impidiendo que entre en contacto físico con células epiteliales (46,47). (Figura 2).



**FIGURA 2.** Anatomía y componentes de la barrera intestinal.

Fuente: Salvo-Romero E, Alonso-Cotoner C, Pardo-Camacho C, Casado-Bedmar M, Vicario M. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. *Rev esp enferM Dig.* 2015 (48).

La barrera intestinal está formada por enterocitos, células enteroendocrinas, células Goblet (calciformes), células M, células Paneth y por la microbiota intestinal (39). Las células Paneth localizadas en la lámina propia y los enterocitos son los encargados de la secreción de sustancias antimicrobianas (a-defensinas, lisozimas C, fosfolipasas, lectinas tipo C) a la capa externa del moco con el fin de inhibir la colonización bacteriana (49). Las células calciformes, también conocidas como células Goblet, son glándulas intraepiteliales que se encargan de la secreción de glicoproteínas de mucina al lumen intestinal para formar las capas de mucosa (49). Las células M son enterocitos especializados en la captación y presentación de antígenos desde el lumen intestinal hasta la lámina propia donde se encuentran las células inmunitarias y se desencadena una respuesta inmunitaria (50).

En la lámina propia se localizan células inmunes innatas y adaptativas (células B, células T, macrófagos, células dendríticas y linfoides) (47). En el tracto gastrointestinal se encuentra aproximadamente el 70 % de los linfocitos totales del organismo (49). Las células dendríticas se desplazan desde los órganos linfoides secundarios hasta la lámina propia (49). Captan antígenos del lumen intestinal y se lo presentan a linfocitos B y T de las Placas de Peyers (tejidos linfoides ubicados en la lámina propia) (49). Esto desencadena una respuesta inmunitaria adaptativa con la secreción de inmunoglobulinas A (IgA) por parte de las células plasmáticas (46). Las IgA neutralizan los antígenos y participan en su eliminación (49). Por otro lado, las células dendríticas participan en la diferenciación de linfocitos a linfocitos T reguladores (49). Los linfocitos T reguladores actúan sobre la homeostasis intestinal al anular la respuesta inmunitaria permitiendo la tolerancia a autoantígenos (51).

El microbioma intestinal y algunos de sus metabolitos mantienen una relación bidireccional estrecha con la inmunidad del huésped. Modula el sistema inmunitario innato y adaptativo, además crea tolerancia para organismos no patógenos (52). Existen estudios realizados en ratones donde demuestran una asociación entre ratones sin microbiota intestinal y un sistema inmune deficiente (49). Algunas de las funciones inmunológicas y de defensa llevadas a cabo por el microbioma intestinal son las siguientes:

- Las bacterias intestinales se encuentran en la parte más externa de la barrera intestinal (lumen). Estas bacterias desempeñan una importante función de defensa ya que evitan la colonización de microorganismos patógenos exógenos. La barrera microbiana efectúa tres mecanismos para evitar la colonización de otros microorganismos: competición por sitios de adherencia, competencia con nutrientes (nichos ecológicos) e inhibición de crecimiento de otras bacterias (secreción de bacteriocinas) (47).
- Contribuye al crecimiento y la renovación del epitelio intestinal. Y mantiene las uniones intracelulares (39). Esto favorece a la permeabilidad intestinal.
- Participa en la producción de péptidos antimicrobianos de enterocitos y células Paneth (49).
- Protegen la integridad intestinal aumentando el número de células calciformes. Regulan la expresión de genes de (MUC-2, MUC-3) aumentando la producción de moco por parte de éstas (39). Por otro lado, acidifican el medio inhibiendo la colonización de bacterias patógenas y parásitas (41).
- Los metabolitos producidos por el microbioma intestinal estimulan la síntesis de mediadores (citocinas, moléculas estimuladoras, etc) que regulan el equilibrio entre los linfocitos T reguladores antiinflamatorios y los linfocitos T efectores (39). Es de esencial importancia que exista este equilibrio entre células linfoides (52). En el caso de que los linfocitos reguladores no frenasen la respuesta antiinflamatoria podría dar lugar a una respuesta desmedida del sistema inmunitario provocando enfermedades tumorales, alérgicas, autoinmunitarias, inflamatorias, etc (39). Por eso se le concede a la microbiota intestinal las características de antineoplásica y antialérgica (40,41).
- Las bacterias comensales se unen a inmunoglobulinas A secretoras (IgAs) con el objetivo de neutralizar toxinas para favorecer su eliminación y controlar los patógenos (39).

#### Función endocrina

También existe una relación bidireccional entre el sistema endocrino y el microbioma intestinal. Por un lado, los AGCC producidos por las bacterias intestinales son detectados por receptores (GPR41 y GPR43) ligados a proteínas G ubicados en las células L intestinales estimulando a las mismas a la secreción del péptido similar al glucagón (GLP-1) y del péptido tirosina-tirosina (PYY) (53). Los AGCC y los péptidos enteroendocrinos resultantes están implicados en la regulación del apetito, en el metabolismo de la glucosa, en la sensibilidad a la insulina, en la termogénesis, en el balance energético, etc (39).

Por otro lado, la microbiota intestinal participa en el metabolismo y en la circulación enterohepática de las sales biliares, y contribuyen a la generación de ácidos biliares secundarios, lo que consecuentemente induce la diferenciación y aumento de células L y secreción de GLP-1 aumentando la tolerancia oral a la glucosa (39).

Además, las células del epitelio intestinal sintetizan glucocorticoides encargados de funciones antiinflamatorias y endocrinas (39). El microbioma intestinal puede modificar esta síntesis ya que participan en la regulación circadiana dependiente del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (54). Se han encontrado estudios que demuestran esta teoría. Uno de estos estudios explica el aumento exagerado de citocinas inflamatorias ante situación de estrés en ratones libres de microbiota intestinal ("*germ free*") (54).

### Función neurológica

El eje intestino-cerebro está formado por el microbioma, el sistema nervioso entérico (encargado de la motilidad, secreción de mucosa, flujo sanguíneo, etc), el sistema nervioso autónomo, el sistema neuroendocrino, el sistema neuroinmune y el sistema nervioso central (54). El nervio vago constituye la principal vía de comunicación entre el microbioma intestinal y el sistema nervioso central (54). El microbioma participa en la modulación de ciertos neurotransmisores tales como:

- Serotonina

El 90% de este neurotransmisor se sintetiza en las células neuroendocrinas del intestino (39). La serotonina regula el estado de ánimo, el apetito, las funciones cognitivas, la inflamación y la motilidad intestinal (39). El microbioma intestinal modifica los niveles de serotonina ya que posee enzimas que metabolizan el triptófano, el cual es el precursor de la serotonina (54).

- Dopamina

La dopamina es el neurotransmisor de la recompensa y la adicción. A su vez es precursora de la norepinefrina (noradrenalina), la cual permite una respuesta rápida de lucha o huida en situaciones de peligro de muerte. Algunas bacterias poseen enzimas tirosinasas que transforman la tirosina en L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), la cual sintetiza dopamina, norepinefrina y epinefrina (39).

- Ácido gamma-aminobutírico (GABA)

Este neurotransmisor está implicado en efectos inhibitorios del sistema nervioso central. Su alteración está relacionada con enfermedades como el autismo y la esquizofrenia (39). Algunas bacterias intestinales poseen glutamato descarboxilasa que degrada el glutamato de alimentos ingeridos a GABA (54). Se han realizado estudios que demuestran la modulación de las bacterias intestinales en la liberación de ácido gamma-aminobutírico y la mejora del comportamiento. En uno de estos estudios se administró *Lactobacillus rhamnosus* (bacterias productoras de GABA) a ratones, como resultado se obtuvo una disminución de la depresión y de la ansiedad en estos animales (55).

Por último, los AGCC producidos por el microbioma intestinal tienen la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica llegando al hipotálamo. Es en esta estructura cerebral donde aumenta la expresión de péptidos anorexígenos los cuales participan en el mantenimiento de la integridad de la barrera hematoencefálica (54).

### **III. Factores que modifican el microbioma intestinal**

La composición de la microbiota intestinal es diferente en cada individuo, y puede variar a lo largo de la vida. Se ve modificada por factores intrínsecos o extrínsecos a la persona. A continuación, se analizan los principales factores que afectan en la diversidad de los microorganismos que habitan en nuestro intestino.

Inicialmente se creía que la colonización de la microbiota intestinal no se producía hasta el momento del parto, previamente al parto el tracto gastrointestinal se encontraba en una situación de esterilidad. Pero estudios recientes han demostrado que en el periodo intrauterino el feto entra en contacto con la microbiota intestinal materna a través de la placenta y líquido amniótico (56).

Se ha observado que los neonatos nacidos por parto vaginal digieren la microbiota del canal vaginal materno (52). En este contexto se han realizado estudios que indican que los niños nacidos por este tipo de parto tienen mayores concentraciones de *Bifidobacterium* y *Bacteroides* (52). Lo que se traduce en una microbiota intestinal más diversa y abundante (57). Sin embargo, los niños nacidos por cesárea se colonizan mayormente de bacterias típicamente encontradas

en la piel materna, como son *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium* (52) (Figura 3). Es importante la vía de nacimiento y las variaciones que ocasionan en la microbiota porque se ha estudiado que generan diferencias en la prevalencia de enfermedades en la infancia e incluso en la edad adulta (57).

Nacidos por cesárea	Nacidos por vía vaginal	Alimentado con fórmula	Alimentados al seno	Edad del destete
<ul style="list-style-type: none"> <li>·Menor cantidad de bacterias</li> <li>·El tiempo que tarde en colonizarse es una ventana de riesgo y factor de riesgo para colonización de <i>clostridium</i></li> <li>·Menor diversidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>·Mas <i>bifidobacterias</i> y <i>lactobacilos</i> que tiene origen en el área genital materna</li> <li>·Las poblaciones de <i>bifidobacterias</i> son de instalación mas precoz y mas abundantes <i>Firmicutes</i> y <i>bifidobacterias</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>·Mayor colonización por <i>bacteroides</i>, <i>biifidobacterias</i>, <i>enterobacterias</i> y <i>estreptococcus</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>·Predomina casi de forma exclusiva <i>bifidobacterias</i>, <i>lactobacilos</i>, <i>B. longum</i> y otras especies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>·Las <i>bifidobacterias</i> constituyen solo el 5-15% del total de la microbiota, superadas por <i>bacteroidetes</i>, <i>eubacterias</i> y <i>peptococacea</i>.</li> <li>·Al segundo año de vida ya es el esbozo de lo que será en la edad adulta</li> </ul>

**FIGURA 3.** Factores que modifican el desarrollo y las características de la microbiota.

Fuente: Zamudio-Vázquez VP, Ramírez-Mayans JA, Toro-Monjaraz EM, Cervantes- Bustamante R, Zárate-Mondragón F, Montijo-Barríos E, et al. Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría. Acta Pediátrica de México. 2017 (57).

El tipo de alimentación llevada durante los primeros meses de vida también es relevante. Es conocido que la leche materna es rica en factores inmunológicos como inmunoglobulinas, citocinas, probióticos y prebióticos (56). Pero, además, la microbiota intestinal de recién nacidos alimentados exclusivamente por lactancia materna tiene un predominio de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterias* y *Lactobacillus* (56). Estudios han demostrado que la suplementación probiótica en la madre durante lactancia exclusiva materna incrementa las concentraciones de citocina TGF- $\beta$  que transmite al neonato mejorando su maduración intestinal (56). Los niños alimentados con leche de fórmulas tienen una microbiota similar a la de los adultos. Lo cierto es que con la introducción de la alimentación complementaria desaparecen las diferencias de la microbiota entre los niños alimentados con leche materna o con leche artificial, presentando en ambos casos una microbiota predominante en *Bacteroides* y *Firmicutes* (52).

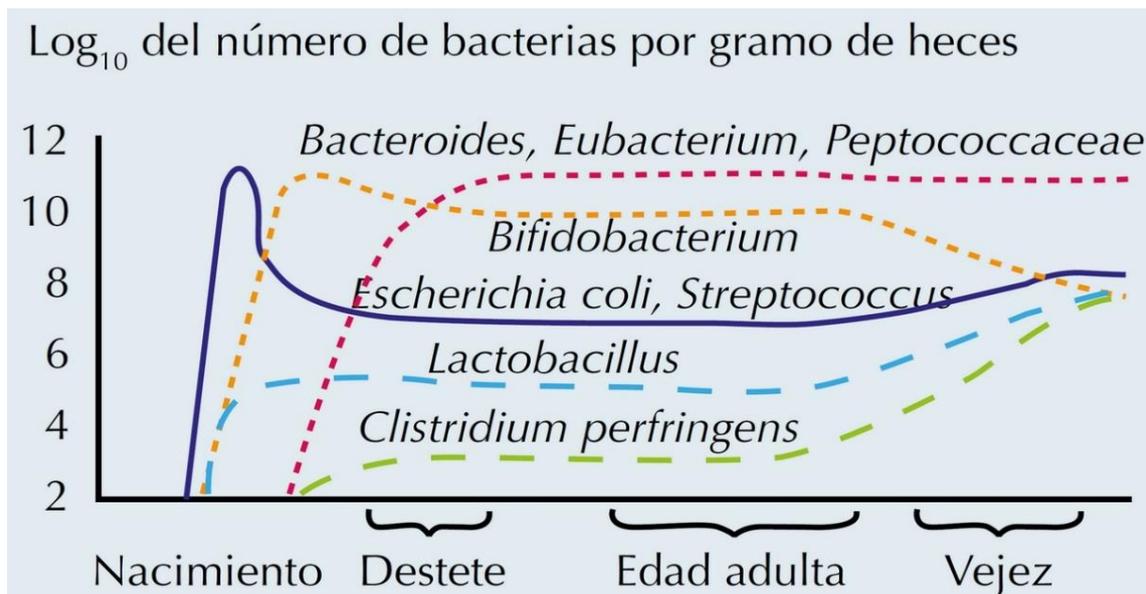
La alimentación es un pilar fundamental en el funcionamiento correcto del microbioma intestinal y en la relación de simbiosis que tiene con el huésped, principalmente porque las bacterias comensales de nuestro intestino se alimentan también de lo que nosotros ingerimos. Además, es oportuno recordar que las bacterias intestinales metabolizan polisacáridos complejos como la fibra dando como resultado ácidos grasos de cadena corta (AGCC) los cuales participan en numerosas funciones en el organismo aportando multitud de beneficios. En gran medida la diversidad de la composición de la microbiota intestinal depende del lugar donde vivas ya que el lugar de residencia influye en los hábitos alimentarios. Las diferencias dietéticas entre las distintas poblaciones podrían explicar la variabilidad taxonómica de la comunidad microbiana del intestino (39). Los enterotipos están influenciados por el tipo de dieta que consumimos habitualmente. De este modo el primer enterotipo (predominio de *Bacteroides* y bajo contenido en *Prevotella*) se asocia a comunidades occidentales con países industrializados y tendentes a vivir en zonas urbanas (39). Estas poblaciones consumen dietas ricas en grasas y proteínas de origen animal, y bajas en fibra (33). Los individuos que consumen este tipo de dietas poseen mayores concentraciones de bacterias que secretan productos proinflamatorios y aumentan la obtención de energía (33). Esto da lugar a enfermedades inflamatorias y mayor prevalencia a padecer obesidad. Sin embargo, el segundo enterotipo (predominio de *Prevotella* y bajo contenido en *Bacteroides*) es más común en comunidades orientales con mayor cultura agrícola y consumo abundante de frutas y verduras (mayor consumo de fibra) (39). El consumo

regular a largo plazo de fibra soluble e insoluble aumenta la concentración de bacterias beneficiosas antiinflamatorias como *Bifidobacterium* y *Roseburia*, a la vez que disminuye la presencia de bacterias patógenas proinflamatorias, como *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* y *Listeria spp.* (58). También aumenta el número de metabolitos resultantes del catabolismo bacteriano como son los AGCC, vitaminas, iones, etc. De esta manera se han realizado números estudios que analizan la dieta vegetariana o vegana para conocer si aporta grandes beneficios al microbioma intestinal. Estudios transversales y de intervención explican que la diferencia entre ambos tipos de alimentación es a nivel de taxones, pero no tanto a nivel de riqueza y diversidad bacteriana (39). Es probable que los beneficios de las dietas vegetarianas deriven de los polifenoles. Los polifenoles son compuestos que se encuentran en las frutas, verduras, cereales, té, café y vino que estimulan el crecimiento de bacterias beneficiosas e inhiben el de las patógenas (33). No obstante, existen pocos datos actualmente sobre los beneficios de estos en la microbiota intestinal y sus mecanismos de acción (33). En nuestro país la dieta mayormente consumida es la mediterránea. Es conocido que esta dieta tiene multitud de beneficios en la salud de la población, asimismo se está observando que favorece a la homeostasis y funcionalidad microbiana. Por ejemplo, en pacientes con Alzheimer se ha visto que el llevar una dieta mediterránea incrementa las *Bacteroidetes*, *Prevotellaceae* y *Prevotella*, y disminuye los *Firmicutes* y *Lachnospiraceae*, lo cual se tradujo clínicamente en mejoría cognitiva (56). En definitiva, se ha visto que la dieta mantiene una relación estrecha con el microbioma y la predisposición a padecer enfermedades. En este escenario se encuentran estudios que plantean que la intervención alimentaria debería basarse en aumentar la cantidad y variedad de alimentos de origen vegetal más que la exclusión de alimentos de origen animal (39). Las modificaciones en la comunidad microbiana intestinal inducidos por la dieta son reversibles (33), es así que cambios drásticos transitorios en el patrón alimentario producen efectos en 24 horas (59). Esta afirmación es de gran interés ya que postula un enorme potencial terapéutico frente a la disbiosis intestinal y su relación con la prevalencia de enfermedades.

Otro de los principales factores que modifican la microbiota intestinal es el consumo de antibióticos. Estudios evidencian que durante el periodo fetal el consumo de antibióticos por parte de la madre aumenta la prevalencia de alergias en el recién nacido (52). El tratamiento de antibióticos durante la infancia y la edad adulta modifica la composición de las bacterias intestinales favoreciendo a un estado de disbiosis y aumenta la resistencia bacteriana a este tipo de fármacos (52). A su vez modifican los componentes de la barrera intestinal provocando lesiones histopatológicas, destrucción del tejido epitelial e hinchazón (60). Un efecto secundario al tratamiento antibiótico muy frecuente es la diarrea esto se debe al desequilibrio producido en la composición microbiana intestinal por la destrucción del fármaco de bacterias comensales. Este desequilibrio da lugar a la aparición de infecciones oportunistas de bacterias patógenas como *Clostridium difficile*, *C. perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae complex*, *Klebsiella oxytoca* y *K. pneumoniae* (60).

Como ya se ha descrito anteriormente el tracto gastrointestinal entra en contacto por primera vez con bacterias que conformarán la microbiota intestinal durante el periodo intrauterino. Pero no es realmente hasta el momento del parto y con la lactancia cuando se crea la relación simbiótica ente las bacterias intestinales y nuestro organismo. Alrededor del tercer año de vida la microbiota comienza a ser similar a la del adulto (61). Durante la etapa adulta la microbiota tiende a mantenerse estable (Figura 4). Se estima que la composición bacteriana de un sujeto sano se mantiene estable entre los 30 y 70 años, aunque puede ir perdiendo funcionalidad (62). Es complejo conocer cómo afecta el envejecimiento directamente en el microbioma intestinal, ya que como se ha explicado hasta ahora, la composición de la microbiota varía en función de factores extrínsecos al individuo. Lo mismo ocurre con el proceso de envejecer ya que solo un 25% del envejecimiento depende del patrón fisiológico, el porcentaje restante se atribuye a enfermedades acumuladas a lo largo de la vida y a factores ambientales vinculados al tipo de vida (62). Un estudio demuestra la importancia del estilo de vida en la diversidad de la

microbiota intestinal ya que ha descubierto que la composición de la microbiota intestinal de ancianos sanos en zonas rurales y urbanas de China era muy similar a la jóvenes de la misma población (61). En las edades más avanzadas se disminuye la diversidad bacteriana y aumenta la variabilidad interindividual. En los ancianos se producen una serie de cambios a nivel digestivo como es la reducción de la motilidad gastrointestinal, disminución en la síntesis de prostaglandinas, de la secreción mucosa de sodio y de bicarbonato, etc. Lo que provocan cambios en el metabolismo de los nutrientes y producen cambios en la composición bacteriana con disminución de las especies de *Bifidobacterias*, aumento de las *Enterobacterias*, *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Candida albicans* (57). Estos cambios a nivel del microbioma intestinal están estrechamente ligados a la fragilidad en el anciano y la inflamación (62). Existen estudios que demuestran la certeza de que una microbiota estable contribuye a mantener un buen estado de salud durante esta etapa de la vida (62).



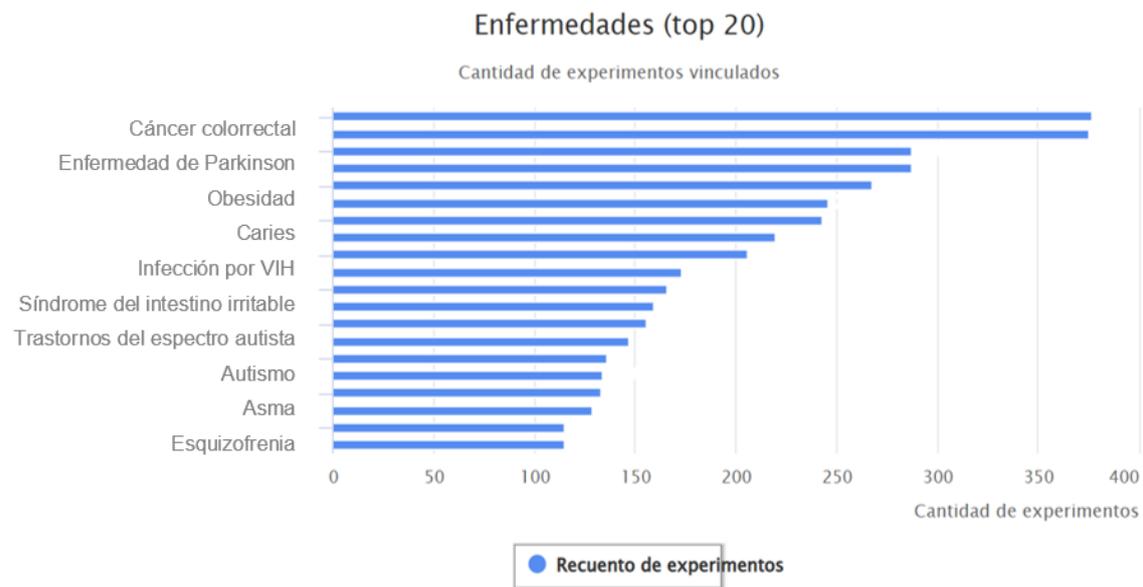
**FIGURA 4.** Cambios que sufre la microbiota según la edad.

Fuente: Zamudio-Vázquez VP, Ramírez-Mayans JA, Toro-Monjaraz EM, Cervantes- Bustamante R, Zárate-Mondragón F, Montijo-Barríos E, et al. Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría. Acta Pediátrica de México. 2017 (57).

La realización de ejercicio físico también es uno de los factores que modifica la composición de la microbiota intestinal, no obstante los efectos de la práctica deportiva en el microbioma intestinal se desarrollará más extensamente en el próximo capítulo.

#### IV. Consecuencias de la alteración de la microbiota intestinal

Como se ha visto anteriormente el microbioma intestinal está implicado en una multitud de funciones fisiológicas del organismo por esta razón un desequilibrio en su composición puede dar lugar a alteraciones y enfermedades. En los últimos años se están realizando estudios que relacionan la disbiosis intestinal con diversas enfermedades. Con el fin de recopilar toda esta información la Universidad de Gante crea una base de datos llamada "*Disbiome*" (63). Esta base de datos recoge los experimentos existentes que asocian el desequilibrio de la composición de la microbiota intestinal con más de 300 enfermedades. A continuación, se explicarán algunas de las enfermedades con mayor número de experimentos y estudios publicados (Figura 5).



**FIGURA 5:** Top 20 enfermedades vinculadas con el microbioma intestinal con mayor cantidad de experimentos vinculados.

Fuente: Janssens, Y., Nielandt, J., Bronselaer, A. et al. Base de datos Debiome: vinculando el microbioma a la enfermedad Disbiome.ugent.be (63).

A nivel local la disbiosis intestinal produce una serie de alteraciones digestivas. El síndrome del intestino irritable es una enfermedad crónica caracterizada por dolor abdominal, distensión, defecación diarrea y/o estreñimiento (64). La fisiopatología aún es desconocida, pero se sabe que hay factores involucrados en la patogénesis que influyen en el eje bidireccional cerebro-intestino. Uno de estos factores es la disbiosis intestinal. En pacientes con este síndrome, la disbiosis intestinal se ha asociado a mayor dolor visceral, mayor permeabilidad intestinal y consecuentemente mayor inflamación local, alteraciones en la motilidad intestinal y alteraciones del sistema nervioso entérico (65).

En la enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) se ha visto una disminución de *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, y un aumento de la *Gammaproteobacteria* (66). Concretamente en la colitis ulcerosa la bacteria disminuida es la *Akkermansia muciniphila* y en la enfermedad de Crohn es la *Faecalibacterium prausnitzii* (67). Esta puede ser la causa de la respuesta inflamatoria que se produce en la enfermedad inflamatoria intestinal ya que se trata de especies que llevan a cabo funciones antiinflamatorias.

La enfermedad celíaca se produce debido a una respuesta del sistema inmune tras la ingesta de gluten. Actualmente se está estudiando si la disbiosis intestinal es un factor causal en la celiaquía ya sea por influencia directa en la respuesta inmune de la mucosa o al incrementar la respuesta inflamatoria frente al gluten (68). Las bacterias comensales producen ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que participan en la diferenciación de linfocitos T, los cuales se encuentran implicados en la respuesta inmunitaria tras la ingesta de gluten (69).

Otra de las enfermedades digestivas relacionadas con un desequilibrio del microbioma intestinal es el hígado graso no alcohólico. La disbiosis en estos pacientes afecta a la permeabilidad intestinal haciendo que algunas sustancias tóxicas lleguen al hígado a través de la circulación enterohepática produciendo un daño a nivel hepático (70).

El cáncer colorrectal tiene una elevada prevalencia y mortalidad en la sociedad actual, siendo el tercer cáncer más común a nivel mundial (71). Son varias especies bacterianas las que se han visto implicadas en la patogénesis de este cáncer. Se han encontrado mayores concentraciones

de *Fusobacterium Nuclatum* en pacientes diagnosticados de cáncer de colon. De esta manera equipos de investigadores proponen analizar la microbiota fecal como herramienta complementaria a la colonoscopia y la prueba de sangre oculta en heces para el diagnóstico de cáncer colorrectal (71). La bacteria *Fusobacterium Nuclatum* potencia la tumorigénesis intestinal y modula la respuesta inmunitaria del huésped frente a tumores (71). El microbioma intestinal puede tener dos funciones en cuanto al cáncer ya que puede promover la aparición de tumores en situaciones de disbiosis o puede suprimir tumores en situaciones de eubiosis. En las disbiosis intestinales las bacterias patógenas aumentan y liberan toxinas que inducen la ruptura del ADN del huésped lo que contribuye a la inestabilidad genómica, el inicio del tumor y la progresión en las células predispuestas (72). Sin embargo, en una situación de homeostasis intestinal los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) producidos por las bacterias comensales tienen un efecto anticancerígeno (72) (Tabla 3).

Microorganismos	Efectores	Efectos
<i>Propionibacteria</i>	Butirato y Propionato	Inhibición de las desacetilas de histonas
<i>Salmonella entérica</i>	Monofosforilo lípido A	Utilizado como adyuvante en vacunas anticáncer
<i>Lactocaseibacillus casei</i>	Ferricromo	Detona la apoptosis en las células cancerosas
<i>Gut bacteria spp</i>	Piridoxina	Activación de la respuesta inmunológica contra el cáncer
<i>Bacterias gramnegativas</i>	Lipopolisacáridos	
<i>Lactobacillus spp</i>	Desconocido	

**TABLA 3:** Efectos antitumorales de la microbiota intestinal.

Fuente: Rodríguez D, et al. Microbiota intestinal y cáncer. Rev. Nutr. Clin. Metab. 2021 (72).

La obesidad es una enfermedad de origen multifactorial pero la literatura publicada afirma que los pacientes obesos difieren en la composición intestinal. Es así que en un estudio demostró que el trasplante de microbiota fecal de ratones genéticamente obesos a ratones libre de gérmenes provocó un incremento de peso significativo comparado con ratones libre de gérmenes que se les había trasplantado microbiota de ratones con normopeso (73). En los primeros estudios se estableció que las personas obesas tenían mayor proporción de *Bacteroidetes* y *Firmicutes* pero recientemente se ha concluido que no existe una firma taxonómica de obesidad en la microbiota (74). Por otro lado, tampoco se sabe con seguridad si la disbiosis intestinal es la causa o un efecto de la obesidad. Lo que sí se conoce es que los hábitos alimentarios son un factor modificador de la composición bacteriana y consecuentemente se encuentran asociados a la obesidad. En la obesidad aparece un sobrecrecimiento de microorganismos que favorecen la degradación de los alimentos y aumentan la obtención de energía de la dieta (73). La relación entre la microbiota intestinal y la obesidad se cree que puede ser a raíz de los metabolitos generados por las bacterias intestinales (AGCC o proteínas de membrana) que afectan a la regulación del apetito, lipogénesis, gluconeogénesis y la inflamación del individuo (74).

Una alteración en la composición y diversidad de las bacterias intestinales está relacionada con patogénesis del funcionamiento de la insulina y la enfermedad diabética. La diabetes es una enfermedad metabólica crónica. Los principales tipos de diabetes de tipo I (etiología autoinmune) y de tipo II (etiología no inmunitaria). Respecto a la diabetes tipo I un estado de disbiosis puede favorecer a la aparición de la enfermedad ya que el microbioma intestinal influye sobre la respuesta inmunológica innata y adaptativa. Además, la diabetes se relaciona con un

aumento de la proporción de bacterias gramnegativas que pueden dar lugar a una situación de endotoxemia ya que este tipo de bacterias tienen liposacáridos en sus membranas celulares que participan en el incremento de citocinas proinflamatorias, afectando a las células pancreáticas tipo beta y a su secreción de insulina (75). Los estudios comparativos entre personas con diabetes tipo II y personas sanas han dado como resultado que los diabéticos tipo II tienen menor cantidad de *Bifidobacterium* y *Akkermansia*, bacterias productoras de butirato (75). El butirato es un ácido graso de cadena corta que proporciona energía a las células epiteliales especialmente del colón, también disminuye la permeabilidad intestinal mediante la regulación de niveles de serotonina, neurotransmisor involucrado en la regulación del peso corporal y el apetito (73). Esta afirmación es de esencial importancia ya que la diabetes tipo II está estrechamente unida a la obesidad. Al igual que la diabetes tipo I, la diabetes tipo II se asocia con un incremento de endotoxemia. Las dietas ricas en grasas dan lugar a un aumento de lipopolisacáridos que son absorbidos por los enterocitos y son fagocitados por los macrófagos dando lugar a un aumento de moléculas proinflamatorias (73). Si existe una disbiosis intestinal, la permeabilidad de la barrera epitelial se ve reducida por consiguiente se ve aumentando el paso de lipopolisacáridos al torrente sanguíneo y consecuentemente una respuesta proinflamatoria que afecta a las células pancreáticas productoras de insulina. Asimismo, se ha observado que los pacientes con obesidad y diabetes tipo II tienen menor número de ácidos biliares secundarios, los cuales son productos metabólicos de las bacterias intestinales (73). Como ya se había explicado anteriormente los ácidos biliares secundarios son insulinosensibilizadores al estimular la secreción de péptidos GLP1 (función similar al glucagón) por parte de las células L intestinales (39).

En anteriores capítulos se ha explicado el eje intestino-cerebro y las funciones que lleva a cabo el microbioma intestinal a nivel neurológico. Por ello es de esperar que una alteración en la composición bacteriana de lugar a alteraciones cognitivas y de comportamiento.

En 2019 se publicó un estudio realizado en humanos que muestra diferencias en la diversidad, composición y capacidad funcional de la microbiota intestinal en pacientes con trastornos del espectro autista en comparación a personas sin alteraciones del comportamiento (76).

Por otro lado, se realizó otro estudio comparativo para determinar la asociación del microbioma con la esquizofrenia dando como resultados que los pacientes con esta enfermedad también presentan diferencias de diversidad microbiana con un aumento de *Bacteroidetes* y *Proteobacteria* respecto al grupo control (77).

Tras la pandemia de Covid-19 la prevalencia de ansiedad y depresión aumento en nuestro país por este motivo se comenzaron a realizar un gran número de estudios para conocer los factores que desencadenan estos trastornos. Se observó que al igual de otras enfermedades mentales los pacientes presentan alteraciones en su microbioma (78).

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo con manifestaciones clínicas a nivel motor y no motor (trastornos del sueño, síntomas cognitivos, trastornos del ánimo, disfunción autonómica, dolor, trastornos sensorio-perceptivos, temblores, bradicinesia, rigidez muscular, deterioro postural y del equilibrio, etc) (79). La etiología de esta enfermedad aún se desconoce en su totalidad, pero se sabe que los procesos fisiopatológicos desencadenados originan la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (80). El microbioma intestinal se encuentra conectado con el sistema nervioso central mediante el nervio vago favoreciendo su participación en la modulación de neurotransmisores. En la Enfermedad de Parkinson se ven aumentadas las fibrillas de  $\alpha$ -sinucleína (Cuerpos de Lewy). La  $\alpha$ -sinucleína es una proteína que almacena neurotransmisores, especialmente dopamina. Cuando se producen los Cuerpos de Lewy se alteran las funciones de  $\alpha$ -sinucleína y favorecen la toxicidad. Se cree que las bacterias intestinales están involucradas en la formación de fibrillas intestinales de  $\alpha$ -sinucleína. Se ha visto que personas que padecen esta enfermedad tienen mayores

concentraciones de *Akkermansia*, bacteria que degrada la mucina y por lo tanto disminuye el moco que recubre el epitelio intestinal (81). Y las bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta disminuyen (81). Este desequilibrio produce un aumento de la permeabilidad intestinal dejando que se introduzcan toxinas y formen de manera anormal de fibrillas de  $\alpha$ -sinucleína (81).

En conclusión, podemos observar que el microbioma intestinal en su conjunto tiene un gran valor. Ya que un desequilibrio en su composición está relacionado con una multitud de enfermedades. Es cierto que se desconoce en muchos casos si es un factor causante o la consecuencia de poseer enfermedades. No obstante, tiene un gran potencial a la hora de utilizarlo como herramienta complementaria para el diagnóstico de enfermedades o como régimen terapéutico.

## **CAPITULO 2: Microbioma intestinal como diana terapéutica frente a la sarcopenia.**

### **I. Eje intestino-músculo esquelético**

El músculo esquelético es un tipo de tejido muscular estriado que lleva a cabo importantes funciones en el organismo como el mantenimiento de la postura, el movimiento, la protección de órganos internos, la regulación del metabolismo energético, etc. Por lo tanto, es esencial la existencia de un tejido muscular esquelético fortalecido para el mantenimiento de la salud humana. No obstante, el proceso de envejecer lleva consigo unos cambios morfológicos y fisiológicos que desencadenan una reducción de la masa y fuerza muscular (82). Por otro lado, como se ha citado anteriormente, los microbios alojados en el intestino participan en multitud de funciones que fomentan un estado de bienestar fisiológico al organismo y su diversidad también se ve modificada con el envejecimiento.

En la actualidad se están realizando diversos estudios preclínicos y en humanos que verifican la existencia de una relación bidireccional directa e indirecta entre el microbioma intestinal y el músculo esquelético denominado “ eje intestino-músculo”.

Por ejemplo, en un estudio reciente se ha observado la diferencia de la composición microbiana intestinal en pacientes con la enfermedad neuromuscular autoinmune de la miastenia gravis respecto a personas sanas. Estos pacientes se caracterizaban por tener una mayor abundancia de *Fusobacterias*, *Bacteroidetes* y *Proteobacterias*, y una disminución *Actinobacteria* y *Firmicutes* (83).

En otro estudio de cohorte poblacional se recogieron muestras fecales de más de mil personas coreanas de 25 a 64 años. El objetivo de este estudio era demostrar la hipótesis de que el microbioma intestinal está relacionado con la masa muscular esquelética teniendo en cuenta la variable sexo ya que la masa muscular difiere entre mujeres y hombres. Como resultado se pudo demostrar que la diversidad y la composición de la microbiota intestinal se asocia positivamente con la masa muscular esquelética en los participantes masculinos. En el caso de las mujeres no encontraron datos estadísticamente significativos para demostrar una asociación sólida (84).

Se desconoce con exactitud los mecanismos por los cuales el microbioma intestinal contribuye al mantenimiento de la masa y función del músculo. No obstante, a continuación, se exponen las principales vías de interacción entre el músculo esquelético y el microbioma intestinal humano conocidas hasta el momento.

#### Relación entre el sistema inmunológico y el microbioma intestinal

Las investigaciones más recientes establecen la propiedad inmunológica del microbioma intestinal como una de las explicaciones al “eje intestino-músculo”. La diversidad y composición de la microbiota puede modificar la barrera intestinal aumentando su permeabilidad, permitiendo que productos microbianos de las propias bacterias intestinales, como los lipolisacáridos (LPS), entren a la circulación sanguínea desencadenando una respuesta inmune

mediada por receptores de proteínas transmembrana tipo toll (TLR), localizados en células inmunológicas (85). La activación de los TLR provoca la secreción de citoquinas proinflamatorias como el factor tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina (IL-6) dando como resultado una inflamación sistémica (85). Estas citoquinas proinflamatorias activan la vía de señalización del factor de transcripción NF-kB induciendo el catabolismo muscular y la atrofia de las fibras musculares (86). En estados inflamatorios crónicos persiste una elevación en los niveles séricos de IL-6 que produce resistencia a la insulina (87) siendo esto una gran afectación para la salud muscular ya que es uno de los principales tejidos del organismo que utiliza la glucosa como fuente de energía para la contracción muscular y otras funciones metabólicas.

#### Diversidad y composición del microbioma intestinal

Una revisión sistemática realizada recientemente ha analizado diferentes estudios sobre la vinculación entre el desgaste del músculo esquelético y la disbiosis de la microbiota intestinal de humanos y animales sarcopénicos y caquéxicos (88). Concluye con que uno de los posibles mecanismos que podría explicar el desgaste del músculo esquelético en dichas patologías es un aumento de las bacterias que desencadenan la inflamación en el organismo y una disminución de las bacterias que producen sustancias beneficiosas en el intestino, como los AGCC. Entre las bacterias beneficiosas se encuentra la *F. prausnitzii* de la familia *Oscillospiraceae*, uno de los principales géneros bacterianos productores de AGCC, sus concentraciones se han visto disminuidas en pacientes frágiles. Esta revisión explica la posibilidad de que la bacteria *Prevotella* participe en el mantenimiento de la fuerza muscular al alterar de forma positiva la permeabilidad intestinal. Por el contrario, *Porphyromonadacea* aumenta en ancianos sarcopénicos asociándose con el estrés oxidativo, la resistencia a la insulina, la adiposidad corporal y un aumento de citoquinas proinflamatorias.

#### Papel del microbioma intestinal en la absorción de nutrientes

Como ya se ha mencionado anteriormente la composición y diversidad del conjunto de microorganismos que habitan en el intestino es de gran relevancia por su implicación en la absorción de nutrientes necesarios para mantener una salud óptima en todo el organismo. Estados de disbiosis pueden reducir la absorción de elementos nutricionales implicados en el metabolismo muscular como son los aminoácidos presentes en las proteínas que ingerimos en la dieta, los cuales son la materia prima para la síntesis de proteínas musculares (86). Estudios en humanos demuestran que el microbioma intestinal influye en la cantidad y tipo de aminoácidos disponibles para el huésped (86). Un ejemplo, es el triptófano, aminoácido esencial que puede ser metabolizado por el microbiota intestinal dando lugar a diferentes productos. Uno de estos compuestos es el ácido indolacético, el cual puede estimular la síntesis de proteínas musculares favoreciendo el anabolismo muscular (86).

Otros nutrientes involucrados en la regulación del músculo esquelético son los ácidos grasos polinsaturados. Se ha visto que incrementan la actividad mitocondrial de las células musculares aumentando el catabolismo de ácidos grasos, controlan el gasto de energía, promueven la utilización de glucosa mejorando la sensibilidad a la insulina, reducen los mediadores inflamatorios, disminuyen la permeabilidad intestinal, mejoran la actividad contráctil de las células musculares y modulan directamente la activación y proliferación de células madre y su diferenciación en células musculares (85,86)

Por otro lado, la suplementación con prebióticos, compuestos de fibra vegetal no digerible, mejoran la salud del músculo esquelético al fomentar la proliferación de bacterias beneficiosas para el organismo (89). Se ha realizado un ensayo clínico en roedores que ha demostrado la posibilidad de suplementación con probióticos para limitar la pérdida muscular en personas mayores. Se suplementó con la cepa 63 de *Lactobacillus casei* a ratas, obteniéndose una mejora de la sensibilidad a la insulina a nivel de todo el organismo y en el interior de las fibras musculares, lo que condujo a una mejora del metabolismo de proteínas musculares (90).

Asimismo, la suplementación con vitamina D tiene efectos beneficiosos sobre la fuerza muscular disminuyendo el riesgo de caídas en personas mayores (91).

#### Función de los productos microbianos en el tejido muscular esquelético

Los principales productos microbianos son los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), estos pasan a la circulación sanguínea para desempeñar una serie de funciones ya mencionadas en el primer capítulo. A nivel del tejido muscular esquelético, recientemente se ha demostrado que la suplementación de AGCC revierte parcialmente las deficiencias del músculo esquelético en ratones libres de gérmenes (20). Los AGCC estimulan la síntesis del péptido 1 (GLP1) en las células enteroendocrinas aumentando la secreción de insulina y por lo tanto incremental la captación de glucosa en el músculo esquelético (86). El GLP-1 también tiene la capacidad de mejorar el suministro de oxígeno al músculo (86). Los AGCC suprimen las vías inflamatorias reduciendo el almacenamiento de grasa en el tejido muscular (88) y aumentando la degradación de estos ácidos grasos en las mitocondrias de las células musculares (86). Los AGCC contienen de 2 a 6 átomos de carbono siendo los principales el ácido acético, propiónico y butírico (92). El butirato y el acetato disminuyen la pérdida de masa muscular al reducir el catabolismo de las proteínas musculares (93) y regulan la actividad de autofagia, fomentando una función muscular saludable (85). Además, el butirato mejora las uniones de la barrera intestinal reduciendo la permeabilidad (88).

Las bacterias intestinales pueden influir en la producción y liberación de la grelina y la leptina. La grelina estimula el apetito y participa en la secreción de hormonas de crecimiento. Además, algunos estudios recientes generan la hipótesis de que la grelina también puede tener efectos positivos sobre el músculo esquelético al reducir la actividad inflamatoria e inhibir la apoptosis (86). La leptina es una hormona producida principalmente en el tejido adiposo que suprime el apetito y puede mejorar la sensibilidad a la insulina. El músculo esquelético es uno de los principales tejidos periféricos responsables de la captación y utilización de la glucosa en respuesta a la insulina. Cuando la sensibilidad a la insulina del músculo esquelético es alta, las células musculares pueden captar la glucosa de manera efectiva en respuesta a la insulina, lo que resulta en una mayor utilización de la glucosa y una disminución de la concentración de glucosa en la sangre. Además, la sensibilidad a la insulina también está relacionada con la capacidad del músculo esquelético para oxidar ácidos grasos y producir energía (86). Por otro lado, cuando la sensibilidad a la insulina del músculo esquelético es baja, las células musculares no pueden captar la glucosa de manera efectiva, lo que lleva a una disminución en la utilización de la glucosa y una acumulación de glucosa en la sangre. Una reducción en la sensibilidad a la insulina se asocia con una disminución del anabolismo proteico (85) el cual es indispensable para preservar la funcionalidad muscular.

Los ácidos biliares secundarios son productos metabólicos producidos por el microbioma intestinal a partir de los ácidos biliares primarios secretados por el hígado. Los ácidos biliares secundarios han demostrado tener efectos positivos sobre el músculo esquelético ya que también aumentan la sensibilidad a la insulina y el gasto energético (86).

Algunas bacterias intestinales son capaces de sintetizar vitaminas como la riboflavina, folatos y vitamina B12 (86). Estas vitaminas hidrosolubles desempeñan funciones importantes relacionadas con el metabolismo energético y la función muscular. Existen estudios que demuestran que el tratamiento con vitamina B12 mejora la disfunción del músculo esquelético en paciente con hiperhomocisteinemia, además de reducir el dolor muscular (94).

## **II. Microbioma intestinal y sarcopenia**

El proceso de envejecimiento lleva consigo una serie de cambios fisiológicos en los órganos y sistemas del cuerpo humano que suponen una pérdida de su funcionalidad. Con el paso del tiempo, se produce una disminución de la masa muscular esquelética, aunque la velocidad y la gravedad de su progresión pueden ser influenciadas por factores dietéticos y de estilo de vida

(95). Estos cambios fisiológicos asociados al envejecimiento se caracterizan por una transición de las fibras tipo II a tipo I, reduciéndose el número de fibras tipo II hasta un 50% en las personas con sarcopenia (96). Las fibras tipo II son fibras de contracción rápida mientras que las fibras de tipo I se caracterizan por una contracción lenta.

La sociedad española está envejecida, se espera que el porcentaje de personas mayores de 65 años aumente (23). Actualmente la población anciana a nivel mundial tiene un alto riesgo de padecer sarcopenia. Se estima que la prevalencia global de sarcopenia relacionada con la edad oscile entre el 10% y el 27% (97).

<b>CRITERIOS</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Baja fuerza muscular</li> <li>2. Baja cantidad o calidad muscular</li> <li>3. Bajo rendimiento físico</li> </ol>
<p><b>La sarcopenia probable se identifica mediante el Criterio 1.</b></p> <p><b>El diagnóstico se confirma mediante documentación adicional del Criterio 2.</b></p> <p><b>Si se cumplen todos los criterios 1, 2 y 3, la sarcopenia se considera grave.</b></p>

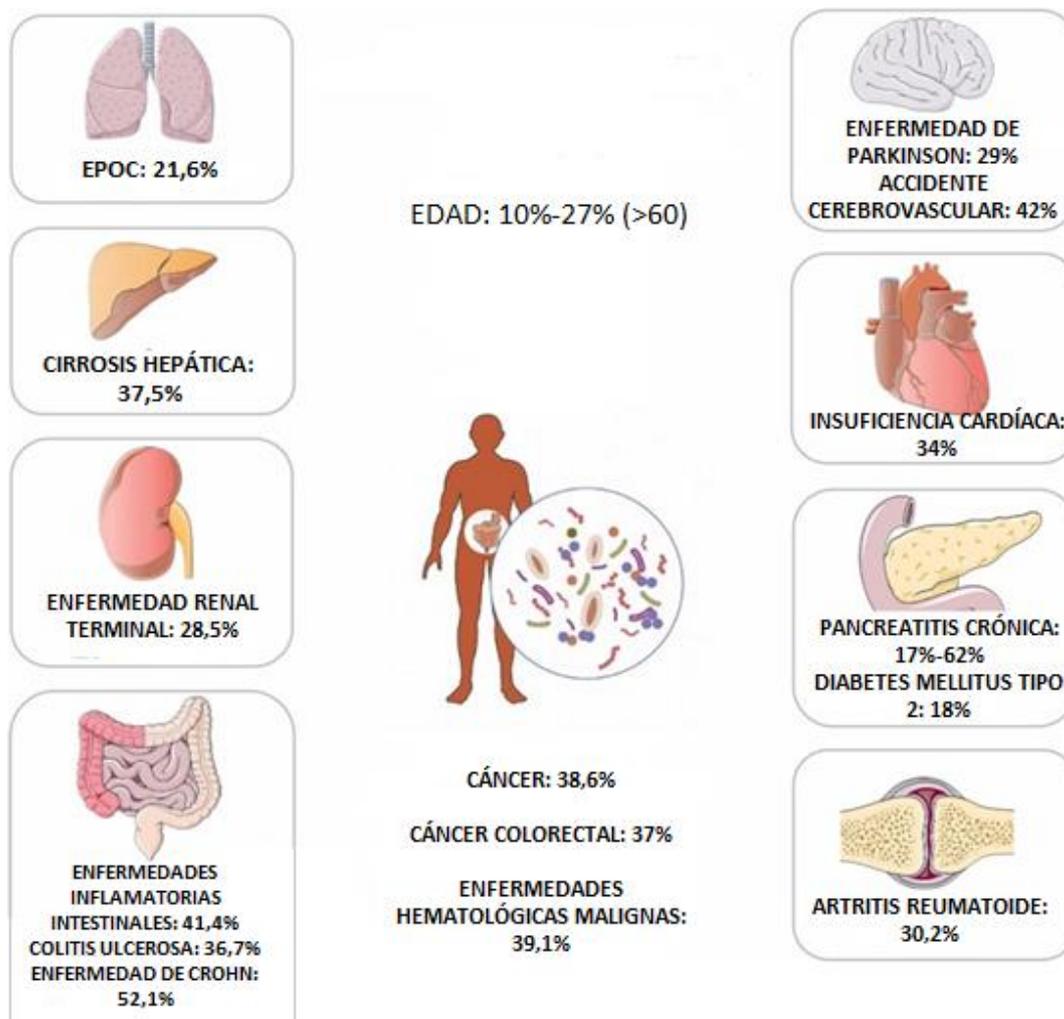
**TABLA 4:** Definición operacional de sarcopenia 2018 según el Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia en Personas Mayores.

Fuente: Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019 (98).

En 2018 el Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia en Personas Mayores trató de formular una definición en la que se involucrase los nuevos conocimientos científicos sobre la enfermedad que incluyese variables medibles que caractericen la sarcopenia. De tal manera que esta enfermedad se define como un trastorno progresivo y generalizado del músculo esquelético que se asocia con una mayor probabilidad de resultados adversos que incluyen caídas, fracturas, discapacidad física y mortalidad. (Tabla 4).

La sarcopenia es una enfermedad relacionada con el envejecimiento (sarcopenia primaria) no obstante puede ser producto de otras causas (sarcopenia secundaria). Una de las causas de la sarcopenia secundaria es la aparición de otras enfermedades, de igual manera la sarcopenia relacionada con la enfermedad también aparece en adultos mayores (Figura 6).

La sarcopenia relacionada con la edad está vinculada con la inflamación sistémica crónica (99). La calidad del músculo esquelético depende del equilibrio entre la síntesis proteica, la degradación/autofagia y la producción de energía por parte de las mitocondrias musculares (96). Con la edad se producen mutaciones a nivel del ADN mitocondrial que disminuyen su capacidad para metabolizar la glucosa (96). La glucosa es la fuente de energía principal para la síntesis de proteínas intramusculares. Esta disfunción mitocondrial de las células musculares produce un aumento de la resistencia a la insulina (96) que afecta al anabolismo proteico muscular. El músculo esquelético tiene un papel fundamental en el control metabólico del organismo, es así que personas mayores con disminución de la función muscular pueden desarrollar enfermedades metabólicas como diabetes tipo II y/o obesidad las cuales están relacionadas con procesos inflamatorios crónicos (96). Con el envejecimiento la autofagia celular se disminuye lo que da lugar a una acumulación de moléculas de degradación promoviendo estados inflamatorios que alteran la salud muscular. En la sarcopenia se ven aumentados mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina 6 (IL-6) (100). Niveles altos y constantes de estos mediadores inflamatorios producen daño muscular (96).



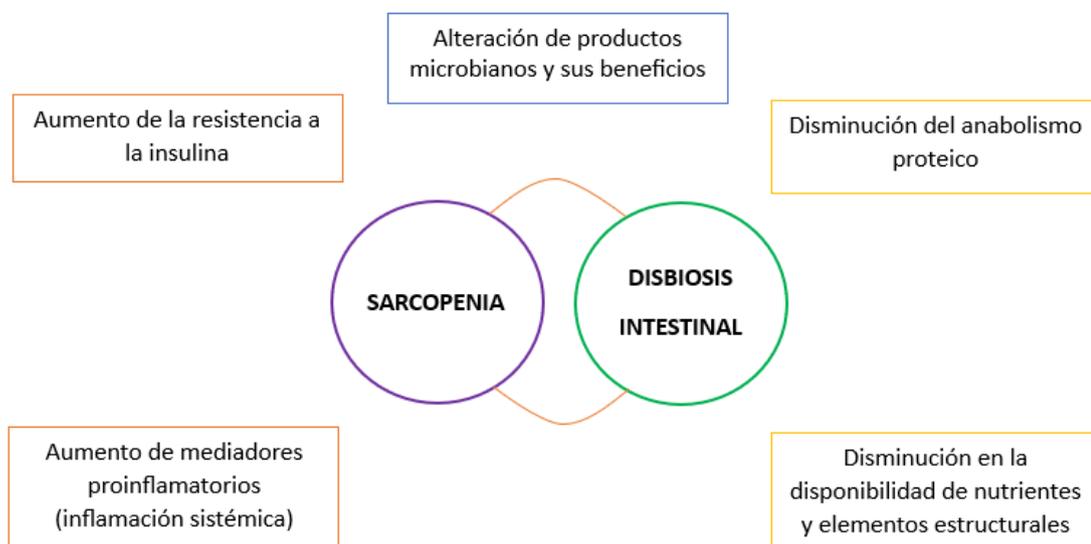
**FIGURA 6:** Prevalencia de la sarcopenia relacionada con la edad y enfermedad en adulto mayor.

Fuente: Zhang T, Cheng J ke, Hu Y min. Gut microbiota as a promising therapeutic target for age-related sarcopenia. *Ageing Res Rev.* 2022 (97)

Se han realizado multitud de estudios con el fin de plantear intervenciones que frenen el desarrollo y las consecuencias asociadas a la sarcopenia. En este contexto, evidencia científica relevante ha demostrado que la disbiosis de la microbiota intestinal está relacionada con la patogénesis de la sarcopenia. Un estudio realizado en humanos analizó muestras fecales de individuos sanos y sarcopénicos dando como resultado una reducción en la diversidad microbiana de los pacientes sarcopénicos en comparación con los sanos. La cantidad de los principales géneros de bacterias productoras de butirato como *Lachnospira*, *Fusicantenibacter*, *Roseburia*, *Eubacterium* y *Lachnoclostridium* se vio reducida, por el contrario, la abundancia de *Lactobacillus* aumentó (101). En otro estudio de casos y controles se evaluó la fuerza de agarre, el peso corporal, el índice de masa corporal, la masa muscular esquelética, la ingesta de energía y la ingesta total y de proteínas de alta calidad en mujeres entre 65 y 75 años con sarcopenia (casos) frente a mujeres sanas de la misma edad (controles) (102). Las variables antes definidas estaban disminuidas en el grupo de casos respecto al grupo control. El análisis metagenómico de la microbiota intestinal mostró diferencias de composiciones entre los dos grupos viéndose aumentados taxones del filo *Actinobacteria* en el grupo de casos.

A continuación, se resumen los principales mecanismos que asocian la sarcopenia con la disbiosis intestinal (Figura 7).

- Cambios en la diversidad y composición de bacterias que conforman el microbioma intestinal producen una alteración en la producción de metabolitos microbianos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y variaciones en las funciones beneficiosas que llevan a cabo en todo el organismo, especialmente en el tejido muscular esquelético.
- Un estado de disbiosis puede dañar la barrera intestinal reduciendo la disponibilidad y absorción de nutrientes y elementos necesarios para la síntesis de estructuras musculares.
- Hasta la fecha se ha postulado que estados inflamatorios crónicos de bajo grado relacionados con el envejecimiento pueden ser la causa de aparición de enfermedades como la sarcopenia en adultos mayores. En este sentido la inflamación es un fuerte vínculo entre la sarcopenia y el microbioma intestinal. La disbiosis intestinal da lugar a un aumento de la permeabilidad intestinal provocando una cascada de citoquinas proinflamatorias que provocan un estado inflamatorio sistémico.
- Una alteración en la homeostasis bacteriana intestinal produce un aumento de la resistencia a la insulina, además de una disminución de la cantidad de glucosa disponible para el músculo. Esto afecta al anabolismo proteico del músculo reduciéndose las funciones musculares.



**FIGURA 7:** Vínculo entre la disbiosis intestinal y la sarcopenia.

Fuente: Elaboración propia.

Conociendo la estrecha relación entre el microbioma intestinal y la sarcopenia muchos autores plantean la modificación de la composición microbiana como tratamiento modulador a la respuesta inflamatoria y el desequilibrio anabólico. Actualmente se han realizado estudios que demuestran que la suplementación con alimentos simbióticos, probióticos o prebióticos suponen una mejora en la masa y función muscular. Los simbióticos son alimentos que contiene probióticos y prebióticos. Los probióticos contienen microorganismos vivos que mejoran la funcionalidad de las bacterias intestinales mientras que los prebióticos son sustancias no digeribles de la dieta que estimulan el crecimiento y función de las bacterias intestinales beneficiosas.

Se han realizado estudios en roedores que demuestran que la suplementación con *Lactiseibacillus* o *Bifidobacterium* aumentan la masa muscular esquelética y la fuerza de agarre (103). Se cree que el mecanismo por el que estas cepas mejoran la salud muscular es debido a una acción antiinflamatoria a nivel de todo el organismo que beneficia a su vez al músculo esquelético. Además de estimular factores anabólicos musculares, regular el estado energético del músculo e inhibir el estado oxidativo (104). (Tabla 5)

Referencia	SUPLEMENTOS PROBIÓTICOS
(Varian <i>et al.</i> , 2016)	<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC-PTA-6475 aumenta el peso muscular y el tamaño de las fibras musculares.
(Chen <i>et al.</i> , 2019)	<i>Lactocaseibacillus paracasei</i> PS23 aumenta la masa magra y restauró la fuerza muscular de agarre.
(Hor <i>et al.</i> , 2019)	<i>Limosilactobacillus fermentum</i> DR9, <i>L. paracasei</i> OFS 0291 o <i>Lactobacillus helveticus</i> OFS 1515 incrementan la fuerza y la resistencia física.

**TABLA 5:** Estudios científicos sobre los efectos de la suplementación con probióticos sobre el músculo esqueléticos de roedores.

Fuente: Giron M, Thomas M, Dardevet D, Chassard C, Savary-Auzeloux I. Gut microbes and muscle function: can probiotics make our muscles stronger? J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2022 (104).

Actualmente no se han realizado estudios de gran relevancia que demuestran el efecto beneficioso de la suplementación con simbióticos, probiótico o prebióticos directamente sobre el músculo esquelético. No obstante, los resultados obtenidos en animales proponen a este tipo de suplementación dietética como una herramienta posiblemente útil para mantener o mejorar la masa y función muscular. Además, existen estudios que muestran que la suplementación en humanos con *Bifidobacterium longum* provocan cambios positivos en el microbioma intestinal mejorando la función gastrointestinal y el estado inmunológico (103,104) que secundariamente mejora las funciones musculares (102). Por otro lado, en un ensayo de doble ciego realizado en treinta personas de 40 a 68 años divididas en cinco grupos se les administraron diferentes dosis por grupo de licopeno en cápsulas y chocolate negro al 70% durante un mes después de la comida principal. Este estudio pudo demostrar que los alimentos ricos en licopeno y chocolate negro provocan cambios dependientes de la dosis en la composición de la microbiota intestinal y actúan como sustancias antiinflamatorias, antioxidante e hipolipemiantes en la sangre contribuyendo a la salud del músculo esquelético (105).

Tras la obtención de los diferentes datos antes expuestos se considera necesario realizar más estudios en humanos que demuestren que la suplementación de alimentos simbióticos, probióticos o prebióticos puedan mejorar la salud muscular, de tal manera que reduzcan las condiciones que dan lugar a la aparición de sarcopenia o que mejoren el estado musculoesquelético durante la enfermedad. Además, es relevante que esta suplementación sea con suplementos seguros para la salud ya que durante la búsqueda en la literatura científica se encuentran evidencias que mencionan efectos secundarios adversos de algunos suplementos (103).

### III. Actividad física y microbioma intestinal.

Actualmente son conocidos los amplios beneficios que ejerce la práctica regular de actividad física sobre la salud al mejorar la función cardiovascular, controlar un peso corporal óptimo, reducir la ansiedad, fortalecer las estructuras óseas y musculares, mejorar la flexibilidad y la movilidad, reducir el riesgo de padecer enfermedades metabólicas como la diabetes, etc.

El ejercicio físico se define como la realización de una actividad con el fin de mejorar o preservar la salud general o condición física (106). El ejercicio físico de resistencia son actividades de tipo cardiovascular de intensidad moderada pero mantenidas en el tiempo mientras que los ejercicios intensos someten al organismo a respuestas fisiológicas con mayor esfuerzo para recuperar la homeostasis (106).

La realización de ejercicio físico y la ingesta de proteínas son los factores anabólicos más potentes para la síntesis de proteínas musculares para mantener o mejorar la función muscular

(107). No obstante estudios recientes muestran que el grado de actividad física en los adultos mayores de 60 años se reduce durante el envejecimiento aumentando los comportamientos sedentarios (107). Las Guías Internacionales de Práctica Clínica para la Sarcopenia publicadas en 2018 recomiendan la prescripción de actividad física basada en la resistencia (108). El ejercicio de resistencia es el más recomendado como terapia en la sarcopenia ya que mejora la síntesis de proteínas del músculo esquelético, estimula la hipertrofia y mejor la fuerza muscular (109). Se recomienda que ancianos con sarcopenia realicen ejercicios de resistencia de 3 a 4 días por semana a una intensidad del 40-60% respecto a una repetición máxima (109).

Anteriormente se han mostrado los efectos directos que provoca la práctica de ejercicio físico regular sobre el tejido músculo esquelético en personas con sarcopenia. A continuación, se explican las evidencias científicas que demuestran como el ejercicio físico puede modificar el microbioma intestinal y secundariamente la masa muscular.

#### Efectos positivos de la actividad física sobre el microbioma intestinal

El ejercicio físico puede provocar cambios en la composición y diversidad del microbioma intestinal de manera independiente a la dieta y a la composición corporal. Un estudio demostró que la diversidad de bacterias intestinales se ve disminuida en personas sedentarias respecto a individuos activos (110). Otro estudio realizado en mujeres premenopáusicas mostró que la práctica de ejercicio físico recomendado por la Organización Mundial de la Salud supone una modulación positiva en el perfil de la microbiota (111). No obstante, los efectos de la actividad física sobre la composición y diversidad de las bacterias intestinales dependen del tipo de ejercicio físico llevado a cabo y de la edad del huésped (111,112). Aun así se expone que *Firmicutes* y *Actinobacteria* son los principales filo que responden al ejercicio (113). Este dato es relevante ya que ambos filos de bacterias son las principales productoras de ácidos grasos de cadena corta. Así mismo las concentraciones de AGCC se ven aumentadas tras la realización de actividad física (114). Concretamente muchos de los estudios realizados han registrado un aumento de las concentraciones de butirato (113). Adicionalmente el ejercicio puede hacer que los AGCC estén más disponibles biológicamente para los colonocitos, siendo esto efectivo de cara a la utilización de estos productos metabólicos como elementos energéticos (20).

Otro de los beneficios de la práctica de ejercicio físico es el aumento de masa magra donde los AGCC pueden ser uno de los mecanismos de esta ganancia al mejorar la sensibilidad a la insulina del músculo esquelético, reducir la inflamación y regular la saciedad (114).

Por otro lado, la actividad física moderada acelera el tránsito gastrointestinal disminuyendo el tiempo de contacto de agentes patógenos con la barrera intestinal y por lo tanto con el sistema circulatorio (115). La velocidad del tránsito intestinal también supone cambios en la diversidad y composición del microbioma intestinal (116).

Al realizar ejercicio físico se producen cambios en el perfil de ácidos biliares hallándose una relación inversa entre la cantidad de ácidos biliares fecales y la actividad física (116). Los ácidos biliares tienen características antimicrobianas pero no todos por igual, depende del perfil de ácidos biliares y su concentración pueden hacer una presión selectiva sobre ciertos grupos bacterianos, favoreciendo la presencia de algunos y reduciendo la presencia de otros grupos (116).

En la realización de actividad física el músculo esquelético libera mioquinas. Una de estas mioquinas es la interleucina 6 (IL-6) aumentando sus concentraciones en sangre 100 veces más (116). Este aumento de IL-6 provoca un aumento de la oxidación de las grasas y mayor captación de glucosa en el músculo esquelético (116). Además, la IL-6 media en la secreción de glucagón (GLP-1) por parte de las células L del íleon, involucrándose equilibrio metabólico de todo el organismo (20). La IL-6 también estimula la liberación de IL-10, IL1ra y TNF-R citoquinas antiinflamatorias que evitan enfermedades crónicas asociadas a la inflamación de bajo grado (116). Adicionalmente la liberación de IL-6, IL-4, IL10, TGF- $\beta$  provoca un aumento de

inmunoglobulina A en ratones que realizaron ejercicio moderado a largo plazo (20). La IgA tiene una función de protección a nivel local intestinal frente a bacterias patógenas.

Los cambios en el microbioma inducidos por el ejercicio descritos anteriormente son transitorios y es necesario mantener el ejercicio a lo largo del tiempo para inducir modificaciones duraderas sobre el microbioma intestinal (112).

#### Efectos negativos de la actividad física sobre el microbioma intestinal

En la práctica de ejercicio físico prolongado de alta intensidad la mayor parte de la sangre se desplaza a los músculos y aparato cardiovascular provocando una isquemia-reperusión intestinal que causa estrés oxidativo y lesión en el intestino que a su vez altera a la eubiosis intestinales (117). Este tipo de ejercicios también producen diarreas o sangrados intestinales que dañan la integridad anatómica y funcional del intestino, y por lo tanto también da lugar a estados de disbiosis (116). Además, el ejercicio intenso afecta de manera directa a las bacterias intestinales provocando cambios en su composición (118). Estos fenómenos que alteran la homeostasis de las bacterias intestinales provocando un aumento en la permeabilidad intestinal haciendo que bacterias y productos tóxicos se introduzcan en la circulación sanguínea promoviendo un estado de inflamación sistémico mediado por lipopolisacáridos (LPS).

Durante el ejercicio se liberan hormonas como el cortisol y la norepinefrina que producen cambios en el microbioma intestinal ya que estas bacterias presentan receptores para estas hormonas. Inversamente estos microorganismos producen hormonas y neurotransmisores como la epinefrina, acetilcolina, histamina, serotonina, ácido gamma aminobutírico, etc (58). Existe la hipótesis de que en la realización de ejercicio físico de alta demanda se produce un estrés fisiológico que activa el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal liberándose hormonas que alteran el microbioma intestinal provocando disbiosis en muchos deportistas de élite (116).

En conclusión, hasta la fecha se ha demostrado que la actividad física puede ayudar a prevenir o tratar la sarcopenia siendo el ejercicio físico de resistencia el más recomendado. En relación con el efecto del ejercicio físico sobre el microbioma intestinal, se ha asociado la práctica regular de ejercicios de intensidad con una mayor diversidad de bacterias y mayor cantidad de productos microbianos que llevan a cabo funciones beneficiosas sobre el músculo esquelético. En el lado contrario el ejercicio de alta intensidad produce los efectos contrarios dañando el microbioma. No obstante, se necesitan realizar estudios futuros en humanos ya que la mayoría de los datos obtenidos son de estudios realizados en animales.

## CONCLUSIONES

En los últimos diez años las investigaciones y publicaciones científicas relacionadas con el microbioma intestinal se han visto aumentadas. Los datos adquiridos en el Proyecto del Microbioma Humano (HMP) y en el Proyecto MetaHIT, junto con el desarrollo de las técnicas de secuenciación del genoma bacteriano pueden explicar este aumento de aportaciones a la comunidad científica ya que han permitido conocer con mayor exactitud la diversidad, composición y funciones que desempeñan los microorganismos intestinales. Se ha estudiado que factores intrínsecos y extrínsecos al individuo como la dieta, el consumo de antibióticos, el estrés, el tipo de parto, etc, pueden modificar la composición y la diversidad de la microbiota. El microbioma intestinal tiene una especial relevancia en el equilibrio del organismo desempeñando diversas funciones; metabólicas, digestivas, endocrinas, inmunitarias, de defensa y neurológicas. Actualmente se pueden encontrar una gran abundancia de estudios que relacionan la disbiosis intestinal con enfermedades como el Cáncer de colon, Enfermedades Inflamatorias Intestinales, Enfermedad de Parkinson, etc. En muchas ocasiones se desconoce si la disbiosis es la causa o una consecuencia de la propia enfermedad. No obstante, muchos autores proponen analizar el microbioma intestinal de los pacientes con estas enfermedades utilizándolo como herramienta complementaria diagnóstica. Entre las enfermedades asociadas a la disbiosis intestinal se encuentra la sarcopenia. Existen estudios en humanos que afirman una reducción de la diversidad microbiana en muestras fecales en personas sarcopénicas frente a individuos sanos (101). Para explicar esta asociación se expone el eje intestino-músculo. En la actualidad se desconoce con exactitud cuales son los mecanismos por los que una alteración del microbioma intestinal puede afectar a la estructura y función del músculo esquelético. Algunos autores plantean la posibilidad de una suplementación con probióticos, prebióticos y simbióticos como terapia frente a la sarcopenia. Sin embargo, no se han realizado estudios de gran relevancia que demuestren el beneficio de estos suplementos sobre el músculo esquelético. Por otro lado, se ha encontrado evidencia sobre efectos adversos para la salud tras la ingesta de estos suplementos. Por lo que es necesario realizar nuevos estudios que aporten información sobre la ingesta de estos suplementos de manera segura para la salud de los pacientes. Es una realidad que la práctica de ejercicio físico tiene efectos positivos sobre la salud general, al igual que para el mantenimiento de la funcionalidad muscular y la prevención de la sarcopenia. Recientemente se ha conocido el potencial de modificación que tiene el ejercicio físico sobre la composición y diversidad de la microbiota intestinal. Estos datos no son estadísticamente significativos debido a que en los estudios encontrados no se excluyen variables que pueden influir también en cambios sobre los microorganismos intestinales como puede ser el sexo, la edad, la dieta, el tipo de entrenamiento, etc. Además, en este momento se desconocen los mecanismos por los que el ejercicio físico puede realizar estas modificaciones sobre la microbiota. Las investigaciones encontradas han sido realizadas en muestras de pequeño tamaño y en muchas ocasiones son estudios realizados en roedores. En esta revisión se han excluido artículos realizados en humanos con mayor tamaño de muestras debido a que los participantes eran atletas profesionales, siendo esto un problema ya que no se ha podido determinar si el ejercicio físico afectaba de manera independiente sobre la diversidad del microbioma, porque la dieta estricta llevada por los atletas tiene un impacto sobre la composición bacteriana intestinal. En conclusión, se requieren nuevos estudios que analicen los mecanismos que expliquen el eje intestino-músculo, la relación entre la sarcopenia y el microbioma intestinal, y los mecanismos por los que el ejercicio físico modifica la composición de las bacterias intestinales. Así mismo son necesarios estudios en la población general que analicen de manera independiente como afecta el ejercicio físico sobre el microbioma especificando el tipo de entrenamiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Osorio Abarzúa CG, Osorio Abarzúa CG. Leeuwenhoek y sus animalculos. Revista chilena de infectología [Internet]. diciembre de 2020 [citado 4 de abril de 2023];37(6):762-6. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182020000600762&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182020000600762&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
2. Uddin TM, Chakraborty AJ, Khusro A, Zidan BRM, Mitra S, Emran T Bin, et al. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. J Infect Public Health. 1 de diciembre de 2021;14(12):1750-66.
3. Sánchez-Cruz MA, Uribe-González RP, Murillo-Bonilla LM. En Portada aquí hay un espacio imaginario Ilya Ilyich Mechnikov (15 de mayo 1845 – 15 de julio 1916). Revista de Medicina Clínica. 2019;3(3):132-6.
4. Guarner F. Symbiosis in the human gastrointestinal tract. Nutr Hosp [Internet]. 2020 [citado 4 de abril de 2023];37(SPE2):34-7. Disponible en: <https://www.nutricionhospitalaria.org/articulos/03354/show>
5. Baedke J, Fábregas-Tejeda A, Nieves Delgado A. The holobiont concept before Margulis. J Exp Zool B Mol Dev Evol [Internet]. 1 de mayo de 2020 [citado 4 de abril de 2023];334(3):149-55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32039567/>
6. Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C, Sebastián-Domingo JJ, Sánchez-Sánchez C. From the intestinal flora to the microbiome. Revista Española de Enfermedades Digestivas [Internet]. 2017 [citado 4 de abril de 2023];110(1):51-6. Disponible en: <https://online.reed.es/fichaArticulo.aspx?iarf=684769749239-413272195161>
7. Moreno del Castillo MC, Valladares-García J, Halabe-Cherem J, Moreno del Castillo MC, Valladares-García J, Halabe-Cherem J. Microbioma humano. Revista de la Facultad de Medicina (México) [Internet]. 2018 [citado 4 de abril de 2023];61(6):7-19. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422018000600007&lng=es&nrm=iso&tlng=](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422018000600007&lng=es&nrm=iso&tlng=)
8. Revistas.ucr [Internet]. Pérez- López E. MinION: ¿El dispositivo que secuenciará el primer genoma alienígena. Saskatoon; Univesity of Saskatchewan; 2019 [actualizado en 2019; citado 4 de abril de 2023] Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/rbt/article/download/34717/34262?inline=1>
9. Commonfund.nih.gov [Internet]. Rockville: National Institutes of Health [actualizada 20 de agosto de 2020; citado 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://commonfund.nih.gov/hmp/>
10. Serra J. Microbiota intestinal. Aten Primaria [Internet]. 1 de junio de 2016 [citado 4 de abril de 2023];48(6):345-6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-microbiota-intestinal-S0212656716301160>
11. Arce-Hernández\* W. Vista de Disbiosis intestinal: alteración de la relación mutualista entre microbiota y sistema inmune. ACTA ACADÉMICA [Internet]. 2020 [citado 4 de abril de 2023];67(pp):171-82. Disponible en: <http://revista.uaca.ac.cr/index.php/actas/article/view/913/1190>

12. Villela KMC. Disbiosis. Revista Ciencia Multidisciplinaria CUNORI [Internet]. 30 de agosto de 2019 [citado 4 de abril de 2023];3(1):155-6. Disponible en: <https://revistacunori.com/index.php/cunori/article/view/93>
13. Gutmicrobiotaforhealth.com [Internet]. European Society of Neurogastroenterology & Motility; 2012 [citado 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/metahit/>
14. Silva F, Gatica T, Pavez C. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. Revista Médica Clínica Las Condes. 1 de julio de 2019;30(4):262-72.
15. Castañeda Guillot C, Castañeda Guillot C. Microbiota intestinal y obesidad en la infancia. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2020 [citado 4 de abril de 2023];92(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312020000100008&lng=es&nrm=iso&tIng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000100008&lng=es&nrm=iso&tIng=es)
16. Gómez-Eguílaz M, Ramón-Trapero JL, Pérez-Martínez L, Blanco JR. The microbiota-gut-brain axis and its great projections. Rev Neurol. 1 de febrero de 2019;68(3):111-7.
17. -Martínez A, -Martínez G, Sánchez-Samper N&. La microbiota intestinal y su relación con las enfermedades mentales a través del eje microbiota-intestino-cerebro. Revista Discapacidad Clínica Neurociencias [Internet]. 2017 [citado 4 de abril de 2023];4(2):5258. Disponible en: [www.profesionalesdependenciadiscapacidad.com](http://www.profesionalesdependenciadiscapacidad.com)
18. Manrique Vergara D, González Sánchez ME. Ácidos grasos de cadena corta (ácido butírico) y patologías intestinales. Nutr Hosp [Internet]. 15 de octubre de 2017 [citado 4 de abril de 2023];34(4):58-61. Disponible en: <http://revista.nutricionhospitalaria.net/index.php/nh/article/view/1573>
19. Ortiz-Alvarez L, Xu H, Martinez-Tellez B. Influence of Exercise on the Human Gut Microbiota of Healthy Adults: A Systematic Review. Clin Transl Gastroenterol [Internet]. 1 de febrero de 2020 [citado 4 de abril de 2023];11(2):e00126. Disponible en: [https://journals.lww.com/ctg/Fulltext/2020/02000/Influence\\_of\\_Exercise\\_on\\_the\\_Human\\_Gut\\_Microbiota.9.aspx](https://journals.lww.com/ctg/Fulltext/2020/02000/Influence_of_Exercise_on_the_Human_Gut_Microbiota.9.aspx)
20. Lahiri S, Kim H, Garcia-Perez I, Reza MM, Martin KA, Kundu P, et al. The gut microbiota influences skeletal muscle mass and function in mice. Sci Transl Med [Internet]. 24 de julio de 2019 [citado 5 de abril de 2023];11(502). Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aan5662>
21. Grasset E, Puel A, Charpentier J, Collet X, Christensen JE, Tercé F, et al. A Specific Gut Microbiota Dysbiosis of Type 2 Diabetic Mice Induces GLP-1 Resistance through an Enteric NO-Dependent and Gut-Brain Axis Mechanism. Cell Metab [Internet]. 2 de mayo de 2017 [citado 4 de abril de 2023];25(5):1075-1090.e5. Disponible en: <http://www.cell.com/article/S1550413117302188/fulltext>
22. Srikanthan P, Karlamangla AS. Muscle mass index as a predictor of longevity in older adults. American Journal of Medicine [Internet]. 1 de junio de 2014 [citado 4 de abril de 2023];127(6):547-53. Disponible en: <http://www.amjmed.com/article/S0002934314001387/fulltext>

23. INE. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. [citado 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://ine.es/>
24. Salvà A, Serra-Rexach JA, Artaza I, Formiga F, Rojano i Luque X, Cuesta F, et al. La prevalencia de sarcopenia en residencias de España: comparación de los resultados del estudio multicéntrico ELLI con otras poblaciones. *Rev Esp Geriatr Gerontol* [Internet]. 1 de septiembre de 2016 [citado 4 de abril de 2023];51(5):260-4. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-la-prevalencia-sarcopenia-residencias-espana-S0211139X1600055X>
25. Sochob.cl [Internet]. Montero AV. REVISIÓN: MICROBIOTA INTESTINAL Y OBESIDAD. Sociedad Chilena de Obesidad. 2019 [citado 4 de abril de 2023]. Disponible en: [www.sochob.cl](http://www.sochob.cl).
26. Nutricionuruguay.org [Internet] Carzoglio I. Microbiota intestinal, Diabetes Mellitus tipo 2 y cirugía bariátrica metabólica. [citado 4 de abril de 2023]; Disponible en: <https://www.nutricionuruguay.org/uploads/4/6/2/9/46291699/diabetologi%CC%81a.pdf>
27. Poretzky R, Rodriguez-R LM, Luo C, Tsementzi D, Konstantinidis KT. Strengths and Limitations of 16S rRNA Gene Amplicon Sequencing in Revealing Temporal Microbial Community Dynamics. *PLoS One* [Internet]. 8 de abril de 2014 [citado 4 de abril de 2023];9(4):93827. Disponible en: [/pmc/articles/PMC3979728/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24811111/)
28. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S, Blottière HM, Raes J, et al. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut* [Internet]. 1 de enero de 2013 [citado 4 de abril de 2023];62(1):146-58. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/62/1/146>
29. Hernández M, Falcó Á, M<sup>a</sup> Eiros J, José M<sup>a</sup> Eiros Bouza C. El microbioma y su papel en el eje alimentación-intestino y salud. *Nutr Clin Med* [Internet]. 2021 [citado 4 de abril de 2023];XV(2):88-99. Disponible en: [www.nutricionclinicaenmedicina.com](http://www.nutricionclinicaenmedicina.com)
30. Almeida A, Mitchell AL, Boland M, Forster SC, Gloor GB, Tarkowska A, et al. A new genomic blueprint of the human gut microbiota. *Nature* [Internet]. 25 de abril de 2019 [citado 4 de abril de 2023];568(7753):499-504. Disponible en: [/pmc/articles/PMC6784870/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111111/)
31. Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Bravo-Henríquez A, Fernández-Ramírez A, Reyna-Villasmil E, Revisión [. Modulación de la microbiota intestinal y patogénesis de la obesidad. *Avances en Biomedicina* [Internet]. 2021 [citado 4 de abril de 2023];10(2):35-42. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8557900&info=resumen&idioma=ENG>
32. Laterza L, Rizzatti G, Gaetani E, Chiusolo P, Gasbarrini A. The Gut Microbiota and Immune System Relationship in Human Graft-versus-Host Disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2016 [citado 4 de abril de 2023];8(1):2016025. Disponible en: [/pmc/articles/PMC4848019/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27111111/)
33. Cornejo Pareja I. Cambios en las hormonas reguladoras de la ingesta, microbiota intestinal y metabolismo hidrocarbonado, antes y después del tratamiento antibiótico erradicador en pacientes con helicobacter pylori positivo [Internet]. [Málaga]:

- Universidad de Málaga; 2017 [citado 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=234386&info=resumen&idioma=SPA>
34. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms- Gastrointestinal Microbiota Impacts Human Health and Disease* [Internet]. 10 de enero de 2019 [citado 4 de abril de 2023];7(1):14. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-2607/7/1/14/htm>
  35. Enterotipo - Gut Microbiota for Health [Internet]. [citado 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/glossary/enterotipo/>
  36. Hills RD, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients* [Internet]. 1 de julio de 2019 [citado 4 de abril de 2023];11(7). Disponible en: </pmc/articles/PMC6682904/>
  37. Tamargo García A, Gil Sánchez I, Miralles Buraglia B, Martín García D, Rodríguez García Risco M, Fornari Reale T, et al. Simulador gastrointestinal dinámico (simgi®): una herramienta potencialmente útil en nutrición clínica. *Nutr Hosp* [Internet]. 17 de noviembre de 2017 [citado 4 de abril de 2023];34(6):1489-96. Disponible en: <http://revista.nutricionhospitalaria.net/index.php/nh/article/view/1207>
  38. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal* [Internet]. 6 de junio de 2017 [citado 4 de abril de 2023];474(11):1823. Disponible en: </pmc/articles/PMC5433529/>
  39. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1 de agosto de 2021 [citado 4 de abril de 2023];44(7):519-35. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-microbiota-intestinal-salud-S0210570521000583>
  40. Vernocchi P, Chierico F Del, Putignani L. Gut Microbiota Metabolism and Interaction with Food Components. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2 de mayo de 2020 [citado 26 de abril de 2023];21(10). Disponible en: </pmc/articles/PMC7279363/>
  41. Lin L, Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol* [Internet]. 6 de diciembre de 2017 [citado 26 de abril de 2023];18(1):2. Disponible en: </pmc/articles/PMC5219689/>
  42. Yoshii K, Hosomi K, Sawane K, Kunisawa J. Metabolism of Dietary and Microbial Vitamin B Family in the Regulation of Host Immunity. *Front Nutr* [Internet]. 17 de abril de 2019 [citado 26 de abril de 2023];6:48. Disponible en: </pmc/articles/PMC6478888/>
  43. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell* [Internet]. 2 de junio de 2016 [citado 26 de abril de 2023];165(6):1332-45. Disponible en: <http://www.cell.com/article/S009286741630592X/fulltext>
  44. Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe* [Internet]. 13 de junio de 2018 [citado 26 de abril de 2023];23(6):705-15. Disponible en: <http://www.cell.com/article/S193131281830266X/fulltext>

45. Canyelles M, Tondo M, Cedó L, Farràs M, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. Trimethylamine N-Oxide: A Link among Diet, Gut Microbiota, Gene Regulation of Liver and Intestine Cholesterol Homeostasis and HDL Function. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 [citado 26 de abril de 2023];19(10). Disponible en: [/pmc/articles/PMC6214130/](#)
46. Alarcón P, González M, Castro É. Rol de la microbiota gastrointestinal en la regulación de la respuesta inmune. *Rev Med Chil* [Internet]. julio de 2016 [citado 4 de abril de 2023];144(7):910-6. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872016000700013&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000700013&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
47. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. C, Cuba. Ministerio de Salud Pública. Consejo Científico., Sociedad Cubana de Pediatría., Universidad de La Habana. Cátedra de Patología y Clínica Infantiles., Universidad de La Habana. Cátedra de Pediatría. *Revista cubana de pediatría* [Internet]. Vol. 90, Revista Cubana de Pediatría. Centro Nacional De Informacion De Ciencias Medicas; 2018 [citado 4 de abril de 2023]. 94-110 p. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312018000100010&lng=es&nrm=iso&tlng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312018000100010&lng=es&nrm=iso&tlng=pt)
48. Salvo-Romero E, Alonso-Cotoner C, Pardo-Camacho C, Casado-Bedmar M, Vicario M. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. *Rev esp enferM Dig (Madrid)*. 2015;107(11):686-96.
49. Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers* [Internet]. 2 de octubre de 2017 [citado 26 de abril de 2023];5(4). Disponible en: [/pmc/articles/PMC5788425/](#)
50. Rodrigez Wong U, Medina Murillo GR, Rodríguez Medina U. Las células M: su participación en la inmunología intestinal [Internet]. *Revista Mexicana de Cirugía del Aparato Digestivo* 7(4). 2018 [citado 4 de abril de 2023]. p. 134-7. Disponible en: <https://imbiomed.com.mx/articulo.php?id=113124>
51. Juanola Juárez O. Funciones de las células T reguladoras en el control inflamatorio e integridad de la barrera intestinal en la cirrosis [Internet]. [Elche]: Universidad Miguel Hernández ; 2020 [citado 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=260742&info=resumen&idioma=SPA>
52. Alexander Navia-López L, Rubí Ignorosa-Arellano K, Elva Zárate-Mondragón F, Cervantes-Bustamante R, Manuel Toro-Monjaraz E, Francisco Cadena León J, et al. Gastrointestinal microbiota and its relationship with allergy. *Acta Pediatr Mex* [Internet]. 2020 [citado 4 de abril de 2023];135-47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18233/APM->
53. Corro AC, Matheus N, Medina CE. Microbiota intestinal y su relación con trastornos metabólicos. *Revista Venezolana de Salud Pública* [Internet]. 2016 [citado 5 de abril de 2023];4(2):41-4. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6570443&info=resumen&idioma=ENG>
54. Gómez-Eguílaz M, Ramón-Trapero JL, Pérez-Martínez L, Blanco JR. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Rev Neurol* [Internet]. 2019 [citado 5 de abril de 2023];68(3):111-7. Disponible en: [www.neurologia.com](http://www.neurologia.com)

55. Bharwani A, Mian MF, Surette MG, Bienenstock J, Forsythe P. Oral treatment with *Lactobacillus rhamnosus attenuates* behavioural deficits and immune changes in chronic social stress. *BMC Med* [Internet]. 11 de enero de 2017 [citado 26 de abril de 2023];15(1). Disponible en: [/pmc/articles/PMC5225647/](https://pmc/articles/PMC5225647/)
56. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. D, Cuba. Ministerio de Salud Pública. Consejo Científico. EJ, Sociedad Cubana de Pediatría. N, Universidad de La Habana. Cátedra de Patología y Clínica Infantiles. *Revista cubana de pediatría* [Internet]. Vol. 86, *Revista Cubana de Pediatría*. Centro Nacional De Informacion De Ciencias Medicas; 2014 [citado 5 de abril de 2023]. 502-513 p. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312014000400011&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312014000400011&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
57. Zamudio-Vázquez VP, Ramírez-Mayans JA, Toro-Monjaraz EM, Cervantes- Bustamante R, Zárate-Mondragón F, Montijo-Barrios E, et al. Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría. *Acta Pediátrica de México* [Internet]. 9 de enero de 2017 [citado 5 de abril de 2023];1(1):49. Disponible en: <http://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/1323>
58. Gonzalez-Soltero R, Bressa C, Bailén M. Lifestyle modulation of gut microbiota. *Nutricion hospitalaria: organo oficial de la Sociedad Espanola de Nutricion Parenteral y Enteral* [Internet]. 2019 [citado 5 de abril de 2023];36(3):35-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02805>
59. Díaz Greene EJ, Rodríguez Weber FL, Merino Rivera JA, Taracena Pacheco S, Díaz Greene EJ, Rodríguez Weber FL. Microbiota intestinal: “el órgano olvidado”. *Acta médica Grupo Ángeles* [Internet]. 2021 [citado 5 de abril de 2023];19(1):92-100. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-72032021000100092&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032021000100092&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
60. Moreno Calderón X. Disbiosis en la microbiota intestinal . *Revista de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología* [Internet]. enero de 2022 [citado 5 de abril de 2023];76(1):17-23. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Xiomara-Calderon/publication/366015727\\_Disbiosis\\_en\\_la\\_microbiota\\_intestinal/links/638deb7311e9f00cda1f17fb/Disbiosis-en-la-microbiota-intestinal.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Xiomara-Calderon/publication/366015727_Disbiosis_en_la_microbiota_intestinal/links/638deb7311e9f00cda1f17fb/Disbiosis-en-la-microbiota-intestinal.pdf)
61. Shao Y, Forster SC, Tsaliki E, Vervier K, Strang A, Simpson N, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature*. 3 de octubre de 2019;574(7776):117-21.
62. Ribera Casado JM. Microbiota intestinal y envejecimiento: ¿un nuevo camino de intervención? *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 1 de septiembre de 2016;51(5):290-5.
63. Janssens Y, NJ, BA et al. Disbiome database: linking the microbiome to disease. *BMC Microbiology* 2018; 18(1):50 [Internet]. 2018 [citado 5 de abril de 2023];18(1):50. Disponible en: <https://disbiome.ugent.be/statistics>
64. Verdugo Y, Márquez A. Irritable bowel syndrome: a narrative review. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo*. 2021;4(4):71-83.
65. Zeledón Corrales N, Serrano Suárez JA, Fernández Agudelo S. Síndrome intestino irritable. *Revista Médica Sinergia* [Internet]. 2021 [citado 5 de abril de 2023];6(2):9. Disponible en:

<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8373579&info=resumen&idioma=EN>  
NG

66. Silva F, Gatica T, Pavez C. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 1 de julio de 2019;30(4):262-72.
67. Borrueal Sáinz N. GENOMA Y MICROBIOTA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII) [Internet]. Fundación española del aparato digestivo. 2020 [citado 5 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.saludigestivo.es/mes-saludigestivo/genoma-microbiota-la-enfermedad-inflamatoria-intestinal/genoma-microbiota-la-enfermedad-inflamatoria-intestinal-eii/>
68. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 1 de octubre de 2013 [citado 5 de abril de 2023];78(4):240-8. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org//es-microbiota-intestinal-salud-enfermedad-articulo-S0375090613001468>
69. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: A comprehensive current review. *BMC Med*. 23 de julio de 2019;17(142).
70. Guillot CC. Enfermedad hígado graso no alcohólico y microbiota intestinal. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 8 de julio de 2022 [citado 5 de abril de 2023];94(3). Disponible en: <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1692>
71. ¿Detecta la microbiota intestinal el cáncer colorrectal? [Internet]. [citado 5 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/podria-la-microbiota-intestinal-contribuir-a-la-deteccion-precoz-del-cancer-colorrectal/>
72. Rodríguez Veintimilla D, Frías Toral E. Microbiota intestinal y cáncer. G. Balint, Antala B, Carty C, Mabieme JMA, Amar IB, Kaplanova A, editores. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo* [Internet]. 2021 [citado 5 de abril de 2023];4(1):94-102. Disponible en: <https://revistanutricionclinicametabolismo.org/index.php/nutricionclinicametabolismo/article/view/175/426>
73. Muñoz-Garach A, Díaz-Perdigones C, Tinahones FJ. Microbiota y diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinología y Nutrición* [Internet]. 1 de diciembre de 2016 [citado 5 de abril de 2023];63(10):560-8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-microbiota-diabetes-mellitus-tipo-2-S1575092216301164>
74. Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez JA. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Advances in Nutrition* [Internet]. 1 de enero de 2019 [citado 5 de abril de 2023];10(Suppl 1):S17. Disponible en: </pmc/articles/PMC6363528/>
75. Martínez Martínez R, Castañeda Guillot CD, Pimienta Concepción I. Microbiota intestinal y diabetes. *Revista Universidad y Sociedad* [Internet]. 2022 [citado 5 de abril de 2023];14(2):158-63. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2218-36202022000200158&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2218-36202022000200158&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
76. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. C, Cuba. Ministerio de Salud Pública. Consejo Científico. C, Sociedad Cubana de Pediatría., Universidad de La Habana.

Cátedra de Patología y Clínica Infantiles., Universidad de La Habana. Cátedra de Pediatría. Revista cubana de pediatría [Internet]. Vol. 92(2): e1063, Revista Cubana de Pediatría. Centro Nacional De Informacion De Ciencias Medicas; 2020 [citado 5 de abril de 2023]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312020000200016&lng=es&nrm=iso&tlng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000200016&lng=es&nrm=iso&tlng=pt)

77. Yan F, Xia L, Xu L, Deng L, Jin G. A comparative study to determine the association of gut microbiome with schizophrenia in Zhejiang, China. *BMC Psychiatry* [Internet]. 1 de diciembre de 2022 [citado 5 de abril de 2023];22(1). Disponible en: </pmc/articles/PMC9694861/>
78. Malan-Müller S, Valles-Colomer M, Palomo T, Leza JC. The gut-microbiota-brain axis in a Spanish population in the aftermath of the COVID-19 pandemic: microbiota composition linked to anxiety, trauma, and depression profiles. *Gut Microbes* [Internet]. 2023 [citado 5 de abril de 2023];15(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36651663/>
79. Saavedra Moreno JS, Millán PA, Buriticá Henao OF. Introducción, epidemiología y diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. *Acta Neurológica Colombiana* [Internet]. 20 de agosto de 2019 [citado 5 de abril de 2023];35(3 supl. 1):2-10. Disponible en: <https://acnweb.org/es/acta-neurologica-colombiana/1734-introduccion-epidemiologia-y-diagnostico-de-la-enfermedad-de-parkinson.html>
80. Vásquez-Celaya L, Tamariz-Rodríguez A, Gutiérrez Pérez JR, Marín Márquez G, Toledo Cárdenas MaR, Carrillo Castilla P, et al. Enfermedad de Parkinson más allá de lo motor. *Revista electrónica de Neurobiología*. 2019;10(23).
81. Hirayama M, Ohno K. Parkinson's Disease and Gut Microbiota. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 9 de septiembre de 2021 [citado 5 de abril de 2023];77 Suppl 2:28-35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34500451/>
82. Concha-Cisternas Y, Vargas-Vitoria R, Celis-Morales C. Morphophysiological changes and fall risk in the older adult: a review of the literature. *Salud Uninorte* [Internet]. 2 de marzo de 2021 [citado 5 de abril de 2023];36(2):450-70. Disponible en: <https://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/view/13284/214421445271>
83. Kapoor B, Gulati M, Gupta R, Singla RK. Microbiota dysbiosis and myasthenia gravis: Do all roads lead to Rome? *Autoimmun Rev* [Internet]. mayo de 2023 [citado 5 de abril de 2023];22(5):103313. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36918089/>
84. Park CH, Lee EJ, Kim HL, Lee YT, Yoon KJ, Kim HN. Sex-specific associations between gut microbiota and skeletal muscle mass in a population-based study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. 1 de diciembre de 2022 [citado 5 de abril de 2023];13(6):2908. Disponible en: </pmc/articles/PMC9745450/>
85. Li G, Jin B, Fan Z. Mechanisms Involved in Gut Microbiota Regulation of Skeletal Muscle. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;Volume 2022:2-15.
86. De Sire R, Rizzatti G, Ingravalle F, Pizzoferrato M, Petito V, Lopetuso L, et al. Skeletal muscle-gut axis: Emerging mechanisms of sarcopenia for intestinal and extra intestinal diseases. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 1 de diciembre de 2018;64(4):351-62.

87. Choi KM. The Impact of Organokines on Insulin Resistance, Inflammation, and Atherosclerosis. *Endocrinol Metab* (Seoul) [Internet]. 1 de marzo de 2016 [citado 5 de abril de 2023];31(1):1-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26996418/>
88. Nikkhah A, Ejtahed HS, Ettehad Marvasti F, Taghavi MS, Pakmehr A, Hajipour F, et al. The critical role of gut microbiota dysbiosis in skeletal muscle wasting: a systematic review. *J Appl Microbiol* [Internet]. 23 de enero de 2023 [citado 5 de abril de 2023];134(1):1-11. Disponible en: <https://academic.oup.com/jambio/article/134/1/ixac014/6947979>
89. Grosicki GJ, Fielding RA, Lustgarten MS. Gut Microbiota Contribute to Age-Related Changes in Skeletal Muscle Size, Composition, and Function: Biological Basis for a Gut-Muscle Axis. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 1 de abril de 2018 [citado 5 de abril de 2023];102(4):433. Disponible en: </pmc/articles/PMC5858871/>
90. Giron M, Thomas M, Jarzaguat M, Mayeur C, Ferrere G, Noordine ML, et al. Lacticaseibacillus casei CNCM I-5663 supplementation maintained muscle mass in a model of frail rodents. *Front Nutr* [Internet]. 10 de agosto de 2022 [citado 5 de abril de 2023];9. Disponible en: </pmc/articles/PMC9399775/>
91. Fuentes-Barría H, Aguilera-Eguia R, González-Wong C, Fuentes-Barría H, Aguilera-Eguia R, González-Wong C. El rol de la vitamina D en la prevención de caídas en sujetos con sarcopenia. *Revista chilena de nutrición* [Internet]. septiembre de 2018 [citado 5 de abril de 2023];45(3):279-84. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75182018000400279&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182018000400279&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
92. Manrique Vergara D, González Sánchez ME. Ácidos grasos de cadena corta (ácido butírico) y patologías intestinales. *Nutr Hosp* [Internet]. 15 de octubre de 2017 [citado 5 de abril de 2023];34(4):58-61. Disponible en: <http://revista.nutricionhospitalaria.net/index.php/nh/article/view/1573>
93. Ortiz-Alvarez L, Xu H, Martinez-Tellez B. Influence of Exercise on the Human Gut Microbiota of Healthy Adults: A Systematic Review. *Clin Transl Gastroenterol* [Internet]. 1 de febrero de 2020 [citado 5 de abril de 2023];11(2):e00126. Disponible en: [https://journals.lww.com/ctg/Fulltext/2020/02000/Influence\\_of\\_Exercise\\_on\\_the\\_Human\\_Gut\\_Microbiota.9.aspx](https://journals.lww.com/ctg/Fulltext/2020/02000/Influence_of_Exercise_on_the_Human_Gut_Microbiota.9.aspx)
94. Batista KS, Cintra VM, Lucena PAF, Manhães-De-Castro R, Toscano AE, Costa LP, et al. The role of vitamin B12 in viral infections: a comprehensive review of its relationship with the muscle–gut–brain axis and implications for SARS-CoV-2 infection. *Nutr Rev* [Internet]. 1 de marzo de 2022 [citado 5 de abril de 2023];80(3):561-78. Disponible en: </pmc/articles/PMC8689946/>
95. Daily JW, Park S. Sarcopenia Is a Cause and Consequence of Metabolic Dysregulation in Aging Humans: Effects of Gut Dysbiosis, Glucose Dysregulation, Diet and Lifestyle. *Cells* [Internet]. 1 de febrero de 2022 [citado 5 de abril de 2023];11(3). Disponible en: </pmc/articles/PMC8834403/>
96. Wang T. Searching for the link between inflammaging and sarcopenia. *Ageing Res Rev*. 1 de mayo de 2022;77:101611.

97. Zhang T, Cheng J ke, Hu Y min. Gut microbiota as a promising therapeutic target for age-related sarcopenia. *Ageing Res Rev.* 1 de noviembre de 2022;81:101739.
98. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* [Internet]. 1 de enero de 2019 [citado 5 de abril de 2023];48(1):16. Disponible en: </pmc/articles/PMC6322506/>
99. Siddharth J, Chakrabarti A, Pannérec A, Karaz S, Morin-Rivron D, Masoodi M, et al. Aging and sarcopenia associate with specific interactions between gut microbes, serum biomarkers and host physiology in rats. *Aging* [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 5 de abril de 2023];9(7):1698-720. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28783713/>
100. García Milla P, Ros G, Peñalver R, Nieto G. Relación entre microbiota intestinal y sarcopenia en pacientes con enfermedad de parkinson. Revisión. *Revista Española de Nutrición Comunitaria.* 2021;21(2).
101. Kang L, Li P, Wang D, Wang T, Hao D, Qu X. Alterations in intestinal microbiota diversity, composition, and function in patients with sarcopenia. *Scientific Reports 2021* [Internet]. 25 de febrero de 2021 [citado 6 de abril de 2023];11(1):1-14. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-84031-0>
102. Wang Z, Xu X, Deji Y, Gao S, Wu C, Song Q, et al. Bifidobacterium as a Potential Biomarker of Sarcopenia in Elderly Women. *Nutrients* [Internet]. 1 de marzo de 2023 [citado 6 de abril de 2023];15(5). Disponible en: </pmc/articles/PMC10005572/>
103. Picca A, Fanelli F, Calvani R, Mulè G, Pesce V, Sisto A, et al. Gut Dysbiosis and Muscle Aging: Searching for Novel Targets against Sarcopenia. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2018 [citado 6 de abril de 2023];Volumen 2018. Disponible en: </pmc/articles/PMC5893006/>
104. Giron M, Thomas M, Dardevet D, Chassard C, Savary-Auzeloux I. Gut microbes and muscle function: can probiotics make our muscles stronger? *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. 1 de junio de 2022 [citado 6 de abril de 2023];13(3):1460. Disponible en: </pmc/articles/PMC9178375/>
105. Wiese M, Bashmakov Y, Chalyk N, Nielsen DS, Krych Ł, Kot W, et al. Prebiotic Effect of Lycopene and Dark Chocolate on Gut Microbiome with Systemic Changes in Liver Metabolism, Skeletal Muscles and Skin in Moderately Obese Persons. *Biomed Res Int* [Internet]. 2019 [citado 6 de abril de 2023];Volumen 2019. Disponible en: </pmc/articles/PMC6604498/>
106. Bonomini-Gnutzmann R, Plaza-Díaz J, Jorquera-Aguilera C, Rodríguez-Rodríguez A, Rodríguez-Rodríguez F. Effect of Intensity and Duration of Exercise on Gut Microbiota in Humans: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 1 de agosto de 2022 [citado 6 de abril de 2023];19(15):9518. Disponible en: </pmc/articles/PMC9368618/>
107. Rogeri PS, Zanella R, Martins GL, Garcia MDA, Leite G, Lugaresi R, et al. Strategies to Prevent Sarcopenia in the Aging Process: Role of Protein Intake and Exercise. *Nutrients*

- [Internet]. 1 de enero de 2022 [citado 6 de abril de 2023];14(1). Disponible en: [/pmc/articles/PMC8746908/](#)
108. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging* [Internet]. 1 de diciembre de 2018 [citado 6 de abril de 2023];22(10):1148-61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30498820/>
  109. Xiang Q, Hu Y, Zheng J, Liu W, Tao J. Research hotspots and trends of exercise for sarcopenia: A bibliometric analysis. *Front Public Health* [Internet]. 8 de marzo de 2023 [citado 6 de abril de 2023];11. Disponible en: [/pmc/articles/PMC10031062/](#)
  110. Zhang L, Liu Y, Wang X, Zhang X. Physical Exercise and Diet: Regulation of Gut Microbiota to Prevent and Treat Metabolic Disorders to Maintain Health. *Nutrients* [Internet]. 22 de marzo de 2023 [citado 6 de abril de 2023];15(6):1539. Disponible en: [/pmc/articles/PMC10054346/](#)
  111. Bressa C, Bailén-Andrino M, Pérez-Santiago J, González-Soltero R, Pérez M, Montalvo-Lominchar MG, et al. Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS One* [Internet]. 1 de febrero de 2017 [citado 6 de abril de 2023];12(2). Disponible en: [/pmc/articles/PMC5302835/](#)
  112. Cataldi S, Bonavolontà V, Poli L, Clemente FM, De Candia M, Carvutto R, et al. The Relationship between Physical Activity, Physical Exercise, and Human Gut Microbiota in Healthy and Unhealthy Subjects: A Systematic Review. *Biology (Basel)* [Internet]. 1 de marzo de 2022 [citado 6 de abril de 2023];11(3). Disponible en: [/pmc/articles/PMC8945171/](#)
  113. Mitchell CM, Davy BM, Hulver MW, Neilson AP, Bennett BJ, Davy KP. Does Exercise Alter Gut Microbial Composition? A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 1 de enero de 2019 [citado 6 de abril de 2023];51(1):160-7. Disponible en: [https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2019/01000/Does\\_Exercise\\_Alter\\_Gut\\_Microbial\\_Composition\\_\\_A.20.aspx](https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2019/01000/Does_Exercise_Alter_Gut_Microbial_Composition__A.20.aspx)
  114. Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, Moore R, Cook MD, White BA, et al. Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 1 de abril de 2018 [citado 6 de abril de 2023];50(4):747-57. Disponible en: [https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2018/04000/Exercise\\_Alters\\_Gut\\_Microbiota\\_Composition\\_and.14.aspx](https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2018/04000/Exercise_Alters_Gut_Microbiota_Composition_and.14.aspx)
  115. Gubert C, Kong G, Renoir T, Hannan AJ. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis*. 1 de febrero de 2020;134:104621.
  116. Cerdá B, Pérez M, Pérez-Santiago JD, Tornero-Aguilera JF, González-Soltero R, Larrosa M. Gut microbiota modification: Another piece in the puzzle of the benefits of physical exercise in health? *Front Physiol*. 18 de febrero de 2016;7(FEB):51.
  117. Morishima S, Aoi W, Kawamura A, Kawase T, Takagi T, Naito Y, et al. Intensive, prolonged exercise seemingly causes gut dysbiosis in female endurance runners. *J Clin Biochem Nutr*

[Internet]. 2021 [citado 6 de abril de 2023];68(3):253. Disponible en: [/pmc/articles/PMC8129978/](#)

118. Ticinesi A, Lauretani F, Tana C, Nouvenne A, Ridolo E, Meschi T. Exercise and immune system as modulators of intestinal microbiome: implications for the gut-muscle axis hypothesis. *Exerc Immunol Rev* . 2019;25:84-95.