

ANALES DE Microbiota & Probióticos & Prebióticos

SUMARIO

Editorial

El largo camino iberolatinoamericano
de la microbiota en 2025

Puesta al Día

Papel de la microbiota en la fragilidad

Artículo de Revisión

El kéfir: regreso al futuro

**Resúmenes de los TFM del Máster en microbiota,
probióticos y prebióticos de SEMiPyP-Universidad
Europea de Madrid, curso 2023-2024**



XVI CONGRESO



Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

**"LA MICROBIOTA Y SU MODULACIÓN:
APLICACIONES CLÍNICAS"**



Barcelona

**19, 20, 21 DE
FEBRERO
2025**


SEMiPyP
SOCIETAT ESPANOLA DE
MICROBIOTA, PROBIOTICS I PREBIOTICS

Órgano de expresión de la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMIPYP)
Órgano de expresión de Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SIAMPYP)

COMITÉ EDITORIAL

Anales de Microbiota, Probióticos & Prebióticos

Director

Francisco Guarner

Director para Iberoamérica

Aldo Maruy

Subdirectores

Ascensión Marcos

Juan Miguel Rodríguez

Ana Teresa Abreu

Secretarios de Redacción

Guillermo Álvarez Calatayud

Teresa Requena

Christian Boggio-Marzet

Editores Territoriales

Luis Peña (España)

Jorge Amil (Portugal)

Rodrigo Vázquez (Norte y Centro América)

Fernando Medina (Sudamérica)

Coordinadores Secciones

Investigación básica: Evaristo Suárez

Investigación clínica: Rosaura Leis

Docencia: Mónica De la Fuente

Inmunonutrición: José Manuel Martín Villa

Microbiología: Abelardo Margolles

Veterinaria: Gaspar Pérez Martínez

Redes Sociales: Miguel Gueimonde

CONSEJO EDITORIAL

Junta Directiva de la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMIPYP)

Presidenta: Rosaura Leis Trabazo

Ex-Presidente: Guillermo Álvarez Calatayud

Vicepresidente: Juan Miguel Rodríguez Gómez

Secretaria: Teresa Requena Rolanía

Tesorero: Alfonso Clemente Gimeno

Vocal de relaciones internacionales: Fernando Azpiroz Vidaur

Vocal de relaciones institucionales: Ascensión Marcos Sánchez

Vocal de Investigación Básica: Evaristo Suárez Fernández

Vocal de Investigación Clínica: Francisco Guarner Aguilar

Vocal de Docencia: Mónica de la Fuente del Rey

Vocales

María del Carmen Collado Amores

Beatriz Espín Jaime

José Manuel Martín Villa

Susana Delgado Palacio

Fernando Losa Domínguez

Rosa del Campo Moreno

Webmáster y Vocal de redes sociales

Miguel Gueimonde Fernández

Junta Directiva de la Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SIAMPYP)

Presidente: Francisco Guarner Aguilar (*Barcelona, España*)

Vicepresidente: Aldo Maruy Saito (*Lima, Perú*)

Secretario: Guillermo Álvarez Calatayud (*Madrid, España*)

Vicesecretario: Christian Boggio-Marzet (*Buenos Aires, Argentina*)

Tesorero: Luis Peña Quintana (*Gran Canaria, España*)

Vicetesorero: Ana Teresa Abreu y Abreu (*Cd. de México, México*)

Vocales del Comité Asesor

Henry Cohen Engelman (*Montevideo, Uruguay*)

Luis Bustos Fernández (*Buenos Aires, Argentina*)

Juan Rivera Medina (*Lima, Perú*)

Armando Madrazo de la Garza (*Cd. de México, México*)

Sylvia Cruchet Muñoz (*Santiago, Chile*)

Pedro Gutiérrez Castrellón (*Cd. de México, México*)

Miguel Ángel Valdovinos Díaz (*Cd. de México, México*)

Vocales Regionales

México y Centro América

Rodrigo Vázquez Frias (*Cd. de México, México*)

León de Mezerville Cantillo (*San José, Costa Rica*)

Sud América 1

Fernando Medina Monroy (*Bucaramanga, Colombia*)

Dimas Rosa Salazar (*Santa Marta, Colombia*)

Sud América 2

Vera Lucía Sdepanian (*Sao Paulo, Brasil*)

Rosa María Cruells Álvarez (*Montevideo, Uruguay*)

Iberia

Evaristo Suárez Fernández (*Oviedo, España*)

Jorge Amil Díaz (*Oporto, Portugal*)

MIEMBROS DEL CONSEJO ASESOR INDUSTRIAL



SUMARIO

EDITORIAL

235 El largo camino iberoamericano de la microbiota en 2025

G. Álvarez Calatayud, C. Boggio-Marzet, F. Guarner

PUESTA AL DÍA

240 Papel de la microbiota en la fragilidad

Mónica De la Fuente

ARTÍCULO DE REVISIÓN

248 El kéfir: regreso al futuro

G. Álvarez Calatayud, A.G. Abraham, J.M. Rodríguez, Miguel Gueimonde

RESÚMENES DE LOS TFM DEL MÁSTER EN MICROBIOTA, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS DE SEMIPYP-UNIVERSIDAD EUROPEA DE MADRID, CURSO 2023-2024

262 Microbiota intestinal y cáncer colorrectal: una revisión sistemática

A.M. Alvarez Castro

264 Microbiota intestinal y anorexia nerviosa: disbiosis y el eje intestino-cerebro en la patogénesis y estrategias terapéuticas

P. Cantú Díaz

268 Dieta, microbiota y enfermedad de Crohn

X. Fidalgo Crespo

269 Climaterio, probióticos y prebióticos: más allá de la terapia hormonal sustitutiva en el abordaje de los síntomas locales y sistémicos de la menopausia

C. García Casas

271 Probióticos en la modulación de las manifestaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson

I. Groia Arias

274 Diferencias sexuales en el eje microbiota-intestino-cerebro y en su implicación en las conductas sociales. Efecto de los probióticos

S. Hernández Hernández

277 Impacto de la menopausia sobre la microbiota intestinal y su relación con las enfermedades cardiovasculares. Estrategias terapéuticas

E.G. López García

279 Endometriosis: el posible impacto de las infecciones del tracto reproductivo y/o la disbiosis del microbioma en su etiología

C. Mampel Berenguer

SUMARIO

- 282** La compleja relación entre la microbiota intestinal, la vitamina D y el sistema inmune y su implicación en el cáncer colorrectal
M. Morales Parga
- 284** Dietas con alto contenido proteico: el impacto en la composición y funciones de la microbiota y los efectos en la salud intestinal
R. Roldán Torres
- 288** Uso de probióticos para la prevención de la depresión
O. Rubio Silva
- 290** El microbioma como factor modificador del trastorno del espectro autista en Pediatría
L. Yepes Arcila

El largo camino iberolatinoamericano de la microbiota en 2025

Guillermo Álvarez Calatayud, Christian Boggio-Marzet, Francisco Guarner

Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SIAMPyP)

Correspondencia: G. Álvarez Calatayud (galvarezcalatayud@gmail.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(2):235-239

El año 2025 que comienza es un año cuadrado perfecto ($2025 = 45^2$). Está representado por el cuadrado de la suma de todos los dígitos del sistema numérico decimal ($0 + 1 + 2 + 3 + 4 + 5 + 6 + 7 + 8 + 9$)² = 2025 y también expresa la suma de los cubos de todos los dígitos de la numeración decimal ($0^3 + 1^3 + 2^3 + 3^3 + 4^3 + 5^3 + 6^3 + 7^3 + 8^3 + 9^3$) = 2025. No decimos que eso sea bueno ni malo, ya que el anterior año cuadrado fue $44^2 = 1936$ y no destaca precisamente por ser un año muy querido, sobre todo para los españoles. Pero lo que sí podemos afirmar es que, para la mayoría de nosotros, 2025 será el único año cuadrado en el que vivamos. Algunos mayores ya vivían en 1936 y algunos de los más jóvenes de hoy puede que lleguen al 2116 (46^2), si, por supuesto, cuidan muy bien su microbiota.

El tema del microbioma humano y su aplicación en el binomio salud/enfermedad suele ser tratado a nivel científico de manera intensa y recurrente en numerosos congresos nacionales e internacionales de diferentes disciplinas médicas y en eventos de otras profesiones sanitarias (nutricionistas, farmacéuticos, veterinarios, etc.^(1,2)). Tomemos como ejemplo, en el ámbito pediátrico, los congresos tanto la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) como de la Sociedad Latinoamericana Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPGHAN) que, además, cuentan con grupos de trabajo que elaboran periódicamente guías y recomendaciones basadas en la evidencia en diferentes patologías digestivas pediátricas⁽³⁾.

Sin embargo, existen asociaciones científicas propias que abordan de una manera más concreta el mundo de la microbiota y los probióticos. De este modo, la International

Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP)⁽⁴⁾ es una organización científica que además de organizar reuniones anuales tiene como uno de sus objetivos la elaboración de documentos de consenso sobre los diferentes bióticos⁽⁵⁻⁸⁾. En este contexto, no hay que olvidar el importante papel que juega la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO) que, desde hace años, edita en varios idiomas la Guía Mundial sobre Probióticos y Prebióticos donde se pueden consultar las indicaciones basadas en la evidencia científica sobre el empleo de cepas probióticas y prebióticas en diferentes patologías, generalmente gastroenterológicas, tanto en niños como en adultos, documento que puede descargarse de manera gratuita de su página web y cuenta con una última actualización en 2023⁽⁹⁾.

El impacto que ha tenido la modulación de la microbiota y su posible aplicación a la clínica ha hecho aumentar exponencialmente tanto el interés como los conocimientos de los profesionales sanitarios iberoamericanos. Muestra de ello es la oleada de congresos de las diferentes sociedades iberoamericanas de probióticos y microbiota que se van a desarrollar durante 2025 como se observa en la figura 1. Si atendemos a criterios cronológicos el primer evento del año será el 2º Foro organizado por la Sociedad Mexicana de Microbiota (SoMeMi) del 6 al 8 de febrero en Guadalajara (Jalisco)⁽¹⁰⁾ (Fig. 2).

En el mismo mes de febrero (del 19 al 21), la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMiPyP) va a realizar su XVI congreso en Barcelona, precisamente organizada por su primer presidente, el Dr. Francisco Guarner. Esta sociedad científica fue la pionera y su objetivo es el



Figura 1.



Figura 2.



Figura 3.



Figura 4.

fomento y difusión del conocimiento científico, la investigación, su aplicación clínica y la divulgación sobre el microbioma y su impacto en la salud. Anualmente organiza un Workshop y ha elaborado diferentes declaraciones consensuadas con diferentes sociedades científicas de especialidades médicas y otros profesionales. Entre sus actividades destaca la edición de una guía de preparados españoles y el desarrollo

de un Máster Universitario de Microbiota, Probióticos y Prebióticos⁽¹¹⁾ (Fig. 3).

Siguiendo en el calendario, el 20-21 de marzo el Grupo de Investigación del Caribe y Centro América para la Microbiota, Probióticos y Prebióticos (GICCAMP), entidad científica que aglutina científicos y clínicos celebrará en Guatemala su tercer congreso (Fig. 4). Solo un mes después,



Figura 5.

del 26 al 28 de abril, la Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SIAMPyP) desarrollará en Santiago de Chile también su tercer congreso. La constitución de esta asociación se hizo, precisamente, debido al acercamiento entre varias sociedades científicas latinoamericanas, en el marco del X Workshop de la SEMiPyP en febrero de 2019, con el objetivo de crear puentes de comunicación y colaboración entre profesionales de ambos continentes, tanto investigadores como clínicos, que trabajan en este ámbito⁽¹²⁾. Comparte con la SEMiPyP la revista *Anales de Microbiota Probióticos & Prebióticos* que se ha convertido en el órgano de expresión de ambas sociedades⁽¹³⁾ (Fig. 5). Este mismo mes la recientemente creada Sociedad Venezolana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SOVEMPYP), asociación muy activa en la programación de actividades científicas a pesar de su corta existencia, celebrará su segundo encuentro.

Otros eventos que se desarrollarán durante este año serán los siguientes: el Simposio de Microbiota MPP LATAM, dentro del marco I Congreso Internacional de la Sociedad de Gastroenterología Pediátrica, el 29-30 de mayo en San José de Costa Rica y que versará sobre los trastornos del eje cerebro-intestino (Fig. 6); el IV Congreso Internacional de Pediatría en Probióticos y Gastroenterología, que se llevará a cabo del 23 al 26 de junio en Quito (Ecuador), encuentro organizado por el Instituto de Salud Materno Infantil (ISAMI) (Fig. 7); y el realizado por la Asociación Colombiana de Probióticos y Prebióticos (ACoPyP) que conmemorará el 1-2 de agosto su IX simposio (Fig. 8).



Figura 6.

Por último, para acabar este año cuadrado perfecto tendremos la oportunidad de asistir a uno de los eventos más exitosos que se celebran en Sudamérica en este campo, el IX Simposio Internacional de Microbiota y Probióticos, los días 10 y 11 de octubre en Buenos Aires⁽¹⁴⁾. Este congreso, organizado por la Asociación de Gastroenterología y Nutrición



Figura 7.



Figura 8.

Pediátrica (GENUP) y coordinado por los doctores Christian Boggio-Marzet y Jorge Martínez, contó con 1.200 asistentes presenciales en la edición pasada, todo un récord, lo que da una idea del impacto que está adquiriendo el interés del conocimiento de la microbiota en la práctica profesional en el mundo sanitario (Fig. 9).

En definitiva, la divulgación científica del conocimiento de la modulación de la microbiota y su posible impacto en la salud humana entre los diferentes profesionales sanitarios y, consecuentemente, entre la población, es una realidad cada vez más palpable en nuestra sociedad. El importante número de eventos que se desarrollan en ambos lados del Atlántico es una muestra del papel que está jugando el microbioma en la salud. Desde aquí, queremos felicitar a los miembros de la SIAMPyP, la mayoría médicos, que con su esfuerzo elaboran este tipo de encuentros que reúne a investigadores, profesionales, industria y consumidores para poder lograr una vida más saludable.



Figura 9.

Bibliografía

1. Pérez Moreno J, Álvarez-Calatayud G, Bodas A, Gil J, Alonso I. Guías de práctica clínica y recomendaciones de grupos de trabajo y sociedades científicas. En: Álvarez-Calatayud G, Guarner F, eds. *Microbiota, probióticos y prebióticos. Evidencia científica*. Madrid: Ergon; 2023. p. 625-32.
2. Álvarez Calatayud G, Vázquez-Frías R, Guarner Aguilar F. Las sociedades científicas de microbiota y probióticos. *An Microbiota Probióticos Prebióticos*. 2023; 4(2): 203-5.
3. Szajewska H, Canani RC, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022; 76(2): 232-47.
4. International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP). <https://isappscience.org/>
5. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. e International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11(8): 506-14.
6. Gibson G, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14(8): 491-502.
7. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17(11): 687-701.
8. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18(9): 649-67.
9. Guarner F, Sanders ME, Kaufmann P, Eliakim R, Gangl A, Garisch J, et al; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics. WGO; 2023. Disponible en: www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html.
10. Sociedad Mexicana de Microbiota (SoMeMi). <https://sometri.mx/>
11. Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMIPyP). <https://semipyp.es>
12. www.elprobiotico.com. Disponible en: <https://www.elprobiotico.com/presentacion-sociedad-ibero-americana-microbiota/>
13. Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SIAMP&P). <https://siampyp.org>
14. IX Simposio Internacional de Microbiota y Probióticos 2025. <https://microbiotabuenosaires.com.ar/>

Papel de la microbiota en la fragilidad

Mónica De la Fuente

*Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología. Universidad Complutense de Madrid.
Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre. Madrid.*

Correspondencia: mondelaf@ucm.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(2):240-247

Resumen

La fragilidad, el síndrome geriátrico multisistémico con una mayor prevalencia al avanzar el proceso de envejecimiento, parece relacionarse también, al igual que dicho proceso, con la microbiota intestinal, aunque este es un aspecto todavía muy poco investigado. Las personas mayores con fragilidad en comparación con las que no son frágiles presentan una menor diversidad, menor presencia de microorganismos productores de ácidos grasos de cadena corta y otros metabolitos beneficiosos, a la vez que aumentan aquellos microorganismos productores de compuestos proinflamatorios y que alteran la permeabilidad intestinal. Por otra parte, la microbiota intestinal incide no solo en cómo se haga el envejecimiento, también en el grado de fragilidad que pueda presentarse, y un mecanismo importante a través del que parece actuar esa microbiota es modulando la oxidación e inflamación del organismo. En este contexto, se ha comprobado que aquellas estrategias de estilo de vida que pueden controlar la “*oxi-inflammaging*”, incidiendo positivamente en la microbiota y en su conexión con los diferentes órganos y sistemas, especialmente los homeostáticos (nervioso, endocrino e inmunitario), permiten disminuir la velocidad de envejecimiento y, consecuentemente, la aparición y desarrollo de la fragilidad.

Introducción

La “fragilidad” es un complejo síndrome geriátrico multisistémico caracterizado por una aumentada vulnerabilidad a estresores y una disminución de reserva funcional y resiliencia frente a los cambios internos y externos, con una

amplia pérdida de la homeostasis del organismo⁽¹⁻³⁾. Esta gran vulnerabilidad a los retos vitales se asocia a un mayor riesgo de morbilidad, que va más allá de la normalmente observada en el proceso de envejecimiento, afectando seriamente la calidad de vida de las personas mayores, impidiéndoles alcanzar una vejez saludable. Por tanto, la condición de “fragilidad” se asocia a personas mayores que no llevan a cabo un buen envejecimiento, aumentando al avanzar la edad, lo que supone un riesgo de mayor declive funcional, caídas, discapacidad, dependencia, institucionalización e incluso la muerte, como indicó la OMS⁽⁴⁾. Así, aunque términos como envejecimiento (proceso biológico que empieza en la edad adulta y que supone el deterioro progresivo y generalizado de la función del organismo con pérdida de la homeostasis), edad biológica (velocidad a la que cada individuo envejece) y fragilidad se tratan en ocasiones como sinónimos, o al menos se entienden como estrechamente relacionados, no son conceptos que se solapen necesariamente⁽⁵⁾. En un estudio reciente hemos propuesto que el término de “fragilidad”, aunque es más ampliamente utilizado en contextos sociales y especialmente médicos que, por ejemplo, el de “edad biológica”, no se relaciona tanto con cómo lo hace esta que con cómo se lleve a cabo el envejecimiento y con la esperanza de vida que se alcance. De hecho, la fragilidad puede verse como un aspecto del envejecimiento, pero mientras este lo experimentan todos los individuos, la fragilidad afecta a un porcentaje de las personas mayores, las que en algún momento han acelerado la velocidad a la que están envejeciendo⁽⁵⁾.

La presente revisión se va a centrar en la fragilidad, entidad nosológica que, con solo unos 25 años de historia pues el término se acuñó a finales del siglo XX⁽¹⁾, ha ido adquiriendo

una relevancia y protagonismo creciente ante el aumento tan significativo de personas mayores que hay en estos momentos en la mayoría de los países. En España la fragilidad tiene una prevalencia de casi un 20% en las personas mayores de 65 años, siendo de más de un 45% en la atención sanitaria. El principal problema de este envejecimiento poblacional es el deterioro funcional y la cormobilidad que manifiestan los individuos. Este deterioro es tan relevante, que la OMS al definir el envejecimiento saludable, lo hizo como el que permite mantener una vida autónoma y funcional. De este modo ya puso el foco en la función y no en la enfermedad⁽⁶⁾.

La prevalencia de la fragilidad que, como se ha indicado, aumenta exponencialmente a medida que se envejece y es más frecuente en mujeres que en hombres, tiene como resultado un coste muy elevado en muchos aspectos tanto personales como sociosanitarios⁽⁷⁾. De esto se deduce la importancia de detectar de forma temprana el denominado “fenotipo de fragilidad” distinguiendo entre los individuos “robustos”, “pre-frágiles” y “frágiles”⁽⁸⁾, pues es posible realizar intervenciones preventivas hasta el estado de pre-fragilidad, pero no en el estado de clara fragilidad en el que solo se puede actuar con paliativos. Un hecho para tener en cuenta es que este complejo síndrome que es la fragilidad resulta ser en los individuos mayores mejor indicador del estado de salud y predictor de mortalidad que la edad cronológica⁽⁹⁾.

Si bien la relevancia de la microbiota en el proceso de envejecimiento y los hechos y enfermedades asociadas al mismo, es hoy tan universalmente aceptada que en la última publicación sobre los “*Hallmarks of Aging*”, se ha incorporado la microbiota como uno de ellos⁽¹⁰⁾, la relación de la microbiota con la fragilidad es un aspecto relativamente poco estudiado.

Se describirá en primer lugar, muy brevemente, algunas dimensiones de la fragilidad y sus maneras de valorarla. Posteriormente se indicarán las investigaciones más recientes que han permitido conocer cómo la microbiota, y concretamente la intestinal, puede estar relacionada con este síndrome, así como los posibles mecanismos implicados. Por último, se comentarán algunas estrategias del estilo de vida, centrándonos fundamentalmente en las asociadas a la dieta e introduciendo el papel de los probióticos, que pueden ayudar a controlar la fragilidad.

Puede resultar curioso que, en la actualidad, a pesar de los más de veinte años que se lleva investigando clínicamente este síndrome que es la fragilidad, y la cantidad de escalas que han ido emergiendo para conseguir su valoración, no se tenga todavía ni una definición totalmente consensuada ni se hayan establecido instrumentos definitivos para su caracterización⁽¹¹⁾.

Dimensiones de la fragilidad

Aunque inicialmente el concepto de fragilidad hacía referencia únicamente a la dimensión física, hoy se han incluido

otras dimensiones como la cognitiva, emocional, sensorial, social y metabólica/nutricional.

Repasando brevemente estas dimensiones, el fenotipo de **fragilidad física**, que fue desarrollado por Fried y colaboradores, es el más ampliamente utilizado para medir fragilidad. La escala propuesta para esa medida introduce los siguientes criterios: baja fuerza de presión de la mano dominante, lenta velocidad de la marcha, baja resistencia (fatiga), poca actividad física y pérdida de peso no intencionada. Para determinar que una persona es frágil, en este contexto, debe presentar 3 o más de esos criterios. Las personas con pre-fragilidad son las que cumplen uno o dos de los criterios indicados, identificándose así a aquellos individuos de mayor riesgo de llegar a ser frágiles⁽⁸⁾. Este fenotipo de fragilidad física ha sido ya validado como predictivo de riesgo de hospitalización y mortalidad⁽¹²⁾. Posteriormente, se han desarrollado otros índices para esta fragilidad, como el de Rockwood^(13,14), más completo, pero también algo más complejo, o el más sencillo denominado “FRAIL”⁽¹⁵⁾ que valora F (fatiga: sentirse cansado la mayor parte del tiempo), R (resistencia: no puede subir un piso de escaleras), A (aeróbico: no es capaz de caminar 100 metros), I (*illnesses*/cormobilidad: tener 5 o más enfermedades), L (*loss*/pérdida de peso igual o mayor del 5% en los últimos 6 meses). Dándole 1 punto a cada ítem, se es pre-frágil si se tiene 1 o 2 puntos y frágil teniendo 3 o más. No obstante, estos fenotipos no consideran aspectos importantes como el estado cognitivo o el social que también inciden en la fragilidad.

La **fragilidad cognitiva** es el síndrome clínico que presenta pérdida de adaptabilidad en el marco de la actividad cerebral, y se encuentra en conexión con la fragilidad física⁽¹⁶⁾. Si bien se han detectado cambios cerebrales relacionados con fragilidad en personas sin deterioro cognitivo⁽¹⁷⁾, de forma general esta fragilidad se asocia con dicho deterioro y, de hecho, se considera una etapa inicial de la neurodegeneración. Aunque se acepta que esta fragilidad no tiene necesariamente que acompañarse de la presencia de demencia, sí es capaz de aumentar el riesgo de tenerla, así como el de presentar dependencia para las actividades de la vida diaria y también la posibilidad de mortalidad⁽¹⁸⁾. Por otra parte, esta fragilidad cognitiva es un buen predictor en las personas mayores de caídas, diversos tipos de daños y discapacidad⁽¹⁹⁾. En la denominada **fragilidad sensorial** se tiene en cuenta el deterioro de los sistemas sensoriales, lo que supone un riesgo para el deterioro motor y cognitivo y puede preceder, en varios años, a la pérdida de movilidad y de independencia⁽²⁰⁾. Así, unos peores sistemas sensoriales (visión, oído, olfato y tacto) suponen factores de riesgo de fragilidad y mortalidad⁽²¹⁾. No obstante, las habilidades sensoriales y motoras pueden ser diferencialmente asociadas con fragilidad dependiendo de la medida de fragilidad que sea utilizada⁽²²⁾.

En la denominada **fragilidad psicológica** se incluían, en un principio, la fragilidad cognitiva, así como la emocional y afectiva, pero actualmente se tienden a separar⁽²³⁾. La

fragilidad emocional o fragilidad afectiva indica una peor respuesta subjetiva a los retos emocionales. La mayoría de los estudios sobre esta fragilidad se han centrado en su relación con la depresión, en la que también se muestra pérdida de energía, fatiga, inadecuado sueño, y falta de interés⁽²⁴⁾ y con el estrés percibido el cual se asocia claramente con una mayor fragilidad⁽²⁵⁾.

En los últimos años, dado el papel sugerido para muchos factores metabólicos y nutricionales en la fragilidad, se ha introducido la **fragilidad metabólica y nutricional**⁽²⁶⁾. De hecho, se ha comprobado que existe una interrelación entre la pérdida de peso, de fuerza y de energía, la sarcopenia y los cambios en procesos metabólicos que sustentan las funciones motoras⁽²⁷⁾. Así, el síndrome metabólico⁽²⁸⁾, la diabetes⁽²⁹⁾ o la desregulación de las vías metabólicas productoras de energía⁽³⁰⁾, son estados que se asocian a fragilidad. Una fragilidad que se ha relacionado también con la nutricional es la **fragilidad oral**, en la que la menor capacidad de masticar o tragar restringe la alimentación, aumentando el riesgo de fragilidad física⁽³¹⁾ así como de deterioro cognitivo⁽³²⁾, por lo que se ha relacionado con peores condiciones físicas, psicológicas y sociales⁽³³⁾.

Además de lo indicado se habla también de una **fragilidad social**, bastante frecuente en las personas mayores, la cual es muy compleja y conlleva un riesgo de pérdida de recursos y de aumento de fragilidad física^(34,35). Recientemente se ha desarrollado un índice para poder medirla, comprobándose que esta fragilidad es un potente predictor de mortalidad y se asocia con pérdida de la función física y con deterioro cognitivo^(36,37).

El problema actualmente es que, a pesar de considerar una fragilidad multidimensional, las controversias sobre lo que debe incluir la definición de este síndrome geriátrico y las escalas para su valoración son considerables, obteniéndose resultados diferentes dependiendo las que se utilicen en cada caso.

Cambios en la microbiota intestinal con el envejecimiento y la fragilidad

Los cambios en la microbiota intestinal con el envejecimiento han sido relativamente bastante analizados, aunque las investigaciones no han llegado a proporcionar todavía un conocimiento detallado de los mismos, más allá de la idea general de la menor diversidad, la disminución de microorganismos productores de compuestos saludables como ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y del aumento de los generadores de inflamación^(38,39). Muchas de las controversias en este campo se deben al hecho de considerar únicamente la edad cronológica de las personas y no su edad biológica, pues es esta la que realmente se asocia de forma positiva con la disbiosis intestinal⁽⁴⁰⁾. De hecho, se sabe que los centenarios tienen una microbiota más similar a la de los adultos que a la de los septuagenarios⁽⁴¹⁾.

Cuando en este contexto nos focalizamos en la fragilidad los estudios son más escasos, pues es un aspecto abordado más recientemente. No obstante, se acepta la existencia de una relación entre la microbiota intestinal y la fragilidad⁽⁴²⁻⁴⁴⁾, la cual es causal y bidireccional^(45,46). Incluso se ha sugerido que la fragilidad podría tener su origen en el intestino⁽⁴⁷⁾. Actualmente se sabe que personas mayores con fragilidad presentan cambios en la composición, diversidad y en los metabolitos que produce la microbiota intestinal en comparación con las que no son frágiles⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. Esas diferencias entre personas mayores con y sin fragilidad, en general, siguen las pautas antes indicadas al comparar las personas de más edad con los adultos más jóvenes. Así, se ha apreciado una menor diversidad, menor abundancia de microorganismos productores de AGCC, mayor permeabilidad intestinal, mayor presencia de citoquinas proinflamatorias y de ciertos aminoácidos^(51,52). Se ha comprobado que la fragilidad se asocia a una menor diversidad alfa, una menor proporción de Lactobacillaceae, *Prevotella* sp. y *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia*, y *Blautia*, junto con un aumento de *Ruminococcus* sp., *Atopobium* sp., *Coprobacillus* sp., *Bacteroides fragilis*, *Clostridium hathewayi* y Enterobacteriaceas⁽⁴⁹⁾. En un estudio reciente llevado a cabo en 1821 personas de 62 a 96 años, se identificaron 18 especies microbiana y 17 metabolitos que cambiaron con la gravedad de la fragilidad, de forma más significativa en las mujeres. Además, las asociaciones de 9 especies, incluyendo algunas de *Clostridium* y *Faecalibacterium prausnitzii*, con los índices de fragilidad calculados en esas personas pudieron ser reproducidas en otras dos poblaciones diferentes, observándose que la composición microbiana permitía una predicción de la mortalidad⁽⁵³⁾. Considerando una de las pruebas del Índice de Fragilidad: la velocidad de la marcha, se ha comprobado, en un estudio llevado a cabo en 740 hombres de 84 ± 4 años, que esa velocidad está relacionada con la diversidad de la microbiota intestinal⁽⁵⁴⁾.

Incidencia de la microbiota intestinal en el envejecimiento y la fragilidad

Más allá de los cambios comentados en el apartado anterior que se han podido detectar en los microorganismos intestinales al envejecer y en situación de fragilidad, un planteamiento más reciente en las investigaciones en este contexto es si la microbiota intestinal puede llegar a incidir en el envejecimiento y la fragilidad, y este aspecto apenas ha sido estudiado. En el caso del envejecimiento se ha comprobado recientemente que los microorganismos que se tengan en el intestino tienen mucho que hacer para conseguir un envejecimiento saludable o por el contrario aumentar las patologías asociadas al mismo⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾. Tan asumida está la relación de cómo se envejece con la microbiota intestinal que se ha llegado a proponer una edad biológica calculada en base a esa microbiota, la cual ha sido denominada gAge (*gut microbiota Age*)⁽⁵⁹⁾. Pero hay que considerar que no son

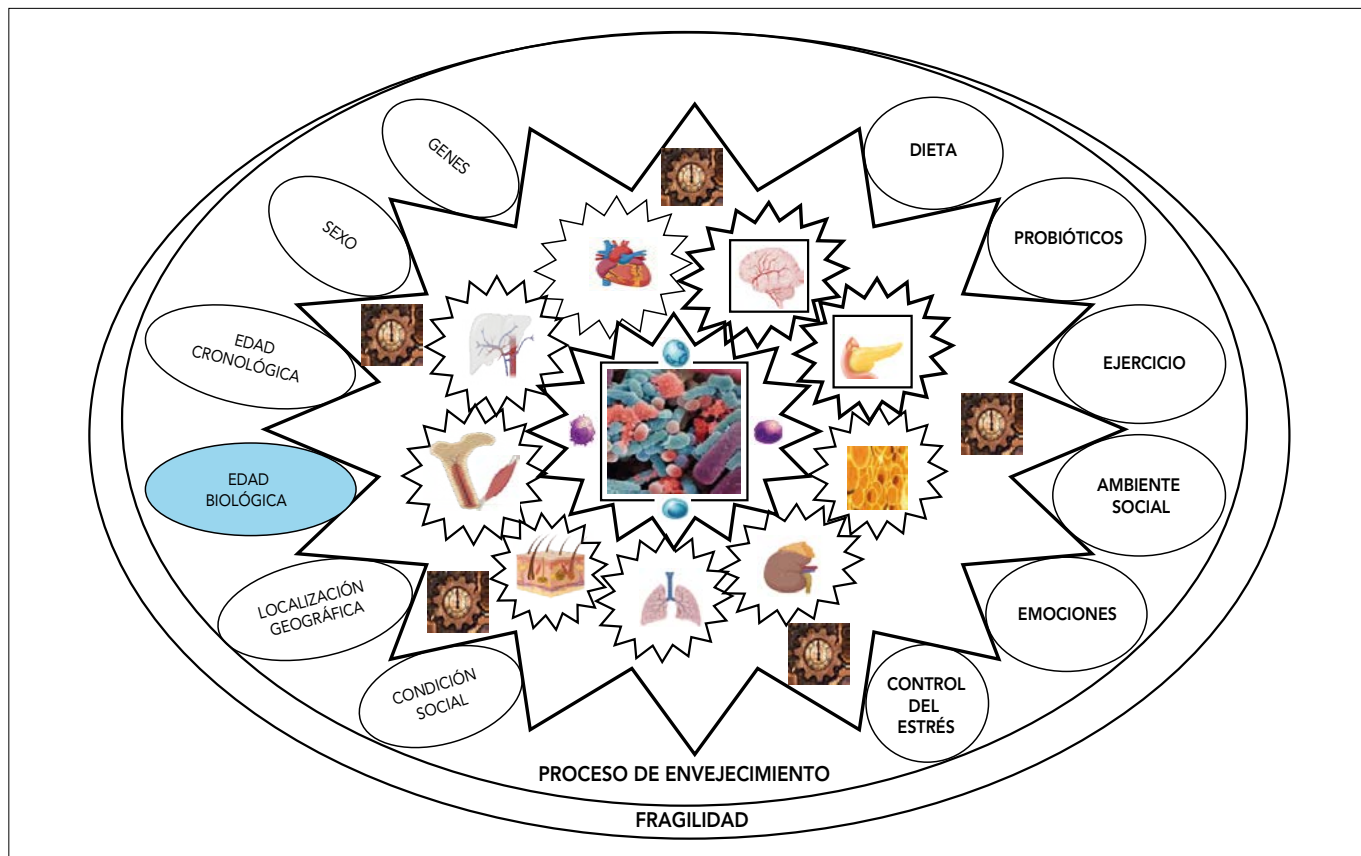


Figura 1. Características y estilo de vida que en cada persona están incidiendo en la microbiota intestinal y en su conexión con los diferentes tejidos y sistemas del organismo, actuando bajo el control de los relojes biológicos. Todo ello condiciona cómo se lleva a cabo el proceso de envejecimiento y el riesgo de fragilidad.

solo las diferencias taxonómicas o incluso de producción de AGCC, que es lo más analizado, lo que hay que tener en cuenta. Son también otros aspectos y especialmente la conexión de ese microbioma con los diferentes órganos y sistemas. Lo que parece evidente es que actualmente a las casi 400 teorías que hay sobre el envejecimiento⁽⁶⁰⁾ hay que añadir la del microbioma⁽⁶¹⁾ (Fig. 1).

Una manera de comprobar el papel de la microbiota intestinal en el envejecimiento y la longevidad sería haciendo transferencia fecal de individuos viejos a adultos y observar cómo esto incide en su envejecimiento y en la esperanza de vida que pueden alcanzar. Evidentemente esta aproximación no se puede hacer en el ser humano, pero sí en animales de experimentación que como los ratones tienen una longevidad media corta (unos dos años, frente a los 84 que actualmente tienen las personas en España). En un experimento que hemos realizado, en este sentido, se demuestra cómo esa transferencia de microbiota fecal de ratones viejos a adultos hace que estos lleven a cabo un envejecimiento más acelerado que el de los ratones adultos que recibieron microbiota de adultos, lo cual fue apreciado en su conducta (con mayor ansiedad y menor exploración), su inmunidad (mayor inmunosenescencia) y su estado oxidativo (mayor

estrés oxidativo), hechos que se acompañaron de una menor esperanza de vida (en vías de publicación).

En la fragilidad, síndrome en el que hay que tener en cuenta que tiene lugar una exacerbación de lo que sucede en el envejecimiento, se ha propuesto también el papel que la denominada “*Microb-aging*” juega en la misma⁽⁶²⁾. De hecho, la transferencia fecal de ratones viejos a jóvenes disminuye de forma significativa la fuerza de agarre, una de las características de la fragilidad, a la vez que se aumentan los factores de inflamación⁽⁶³⁾. Otro experimento que corrobora el papel de la microbiota en las características de la fragilidad es el que demostró cómo los ratones *germ-free* (GF) que recibieron un trasplante de microbiota de pacientes frágiles manifestaron no solo una microbiota diferente a la de los que la recibieron de individuos mayores sanos (con una disminución de *Akkermansia* y un aumento de *Enterocloster*, *Parabacteroides* y *Eisenbergiella*), también mostraron una disminución de AGCC y un aumento de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva y el TNF-alfa⁽⁶⁴⁾. No obstante, en un metaanálisis se puso en evidencia que todavía no son concluyentes las diferencias entre la microbiota intestinal de los mayores frágiles y no frágiles⁽⁴⁹⁾, por lo que queda mucho por investigar en este campo.

Posibles mecanismos de la incidencia de la microbiota en la fragilidad

Es aceptado que la base del envejecimiento es la oxidación e inflamación, dos procesos que se dan conjuntamente y en los que se encuentra implicado el estado funcional del sistema inmunitario⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾. Aunque al envejecer tiene lugar una “*oxi-inflamming*”, en la que media la sobreactivación de factores de transcripción como el NFκB^(65,67), la mayoría de las investigaciones se han centrado en la inflamación típica del envejecimiento, la “*inflamming*” definida por Franceschi y colaboradores⁽⁶⁸⁾. En este marco, la alteración de la microbiota intestinal que tiene lugar al envejecer y que aparece con la fragilidad se ha relacionado con esa inflamación asociada tanto al proceso de envejecimiento como al síndrome de fragilidad^(62,69). De hecho, la microbiota presente en personas mayores y en mayor medida en las frágiles favorece esa inflamación así como la permeabilidad intestinal, y las subsecuentes consecuencias en el organismo al darse el paso de metabolitos que retroalimentan esa inflamación^(47,51). A pesar de lo indicado, se ha resaltado la necesidad de más estudios al sugerirse que la inflamación no es la única causa de fragilidad⁽⁴⁷⁾. De hecho, también el estrés oxidativo del organismo se ha relacionado con la fragilidad⁽⁷⁰⁾. Así, en voluntarios mayores de 65 años y clasificados en no-frágiles, pre-frágiles y frágiles según el fenotipo Fried, las concentraciones de marcadores de estrés oxidativo y de daño oxidativo fueron mayores en los frágiles⁽⁷¹⁾. Resultados similares han sido obtenidos en otros estudios⁽⁷²⁾. Por otra parte, la microbiota intestinal regula el estado redox del organismo⁽⁷³⁾ y a través de esa regulación lo hace de la fragilidad⁽⁷⁴⁾. Un ejemplo de cómo la activación del estrés oxidativo por los microorganismos intestinales es un posible mecanismo de fragilidad se tiene en la generación de trimetilamina (TMA) por acción de la microbiota a partir de componentes de una dieta rica en carne roja. Esa TMA puede oxidarse y esa TMAO, que aumenta al avanzar la edad, se asocia a fragilidad y a mayor riesgo de muchas enfermedades asociadas a la misma⁽⁷⁴⁾.

En la fragilidad cognitiva, en la que a pesar de lo mucho que se ha estudiado el eje microbiota-intestino-cerebro, la contribución de la microbiota está poco definida. Se ha sugerido que además de esa producción de inflamación, la síntesis por los microorganismos intestinales de sustancias con actividad en el cerebro, como el péptido amiloide, entre otros, y la actividad vagal pueden ser algunos mecanismos implicados en su fisiopatología⁽⁴²⁾.

Estrategias frente a la fragilidad

Las mismas estrategias que son válidas para enlentecer el envejecimiento, y que lo hacen controlando la “*oxi-inflamming*”⁽⁶⁷⁾, parecen también ser efectivas para retrasar la aparición y desarrollo de la fragilidad, habiéndose comprobado en ocasiones que los efectos positivos los pueden llevar a cabo a través de la microbiota intestinal⁽⁷⁵⁾. Entre esas estrategias, la

dieta que se haga es posiblemente el mayor determinante de la composición de la microbiota y también un factor importante en cómo se llegue a cabo el envejecimiento y en la aparición de fragilidad⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾. En este contexto, se puede hablar del papel de los probióticos en el envejecimiento y la fragilidad, existiendo actualmente algunos estudios que demuestran cómo la ingestión de determinadas cepas probióticas, y también algunos prebióticos, pueden tener un efecto positivo en muchos aspectos del proceso de envejecimiento⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾. Incluso, en un estudio reciente se ha comprobado que pueden disminuir la velocidad a la que se lleva a cabo ese proceso, esto es, pueden rejuvenecer la edad biológica tanto de hombres como de mujeres⁽⁸²⁾. Aunque en el ámbito de la fragilidad las investigaciones son mucho menores, también se ha comprobado ese papel positivo de los probióticos, a través de la mejora de la microbiota intestinal, en este síndrome, disminuyendo los factores de fragilidad de los individuos^(83,84). Ante los efectos positivos que pueden ejercer ciertas cepas probióticas en el envejecimiento, algunos investigadores se han planteado si podrían permitir una mayor esperanza de vida, lo que ha sido comprobado en animales de experimentación^(79,85), y el mecanismo implicado parece ser la mejora de los sistemas homeostáticos a través del control de la oxidación-inflamación que subyace al envejecimiento^(79,85-90).

El ejercicio físico moderado es una estrategia muy útil para enlentecer el envejecimiento⁽⁶⁷⁾ y la intervención más efectiva para retrasar la aparición de fragilidad⁽⁹¹⁾, hecho en el que la microbiota parece estar implicada⁽⁹²⁻⁹⁴⁾. Las interacciones sociales positivas también han demostrado ser beneficiosas en el envejecimiento, la fragilidad y la longevidad^(67,95,96). Actualmente se sabe que la microbiota intestinal, a través del eje microbiota-intestino-cerebro, condiciona el comportamiento de los individuos, incluido el social^(97,98), y cómo ese ambiente social incide en la microbiota que se tenga⁽⁹⁹⁾. También el control del estrés y la emocionalidad se encuentran muy implicados en el envejecimiento^(67,100) lo que puede hacerse a través de su incidencia en la microbiota intestinal^(101,102).

Todas las características de cada individuo que se han ido comentando y su estilo de vida parecen incidir en la microbiota intestinal y en su conexión con los diferentes tejidos y sistemas, entre los que, aunque podemos destacar los homeostáticos, se incluyen prácticamente todos los que constituyen nuestro organismo. Y en el contexto de esta incidencia e interconexiones, que además se encuentran actuando bajo el control de los relojes biológicos⁽¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾, es entendible cómo todo ello va a determinar la manera en que se lleve a cabo el envejecimiento y, consecuentemente, el riesgo de fragilidad (Fig.1).

Bibliografía

1. Campbell AJ, Buchner DM. Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age Aging*. 1997; 26: 315-8.

2. Ghachem A, Fried LP, Legault V, Bandeen-Roche K, Presse N, Gaudreau P, et al. Evidence from two cohorts for the frailty syndrome as an emergent state of parallel dysregulation in multiple physiological systems. *Biogerontology*. 2021; 22(1): 63-79.
3. Taylor JA, Greenhaff PL, Bartlett DB, Jackson TA, Duggal NA, Lord JM. Multisystem physiological perspective of human frailty and its modulation by physical activity. *Physiol Rev*. 2023; 103(2): 1137-91.
4. World Health Organization. International Classification of World Health Organization. International classification of functioning, disability and health. Geneva: World Health Organization; 2001.
5. Félix J, Martínez de Toda I, Diaz-Del Cerro E, González-Sánchez M, De la Fuente M. Frailty and biological age. Which best describes our aging and longevity? *Mol Aspect Med*. 2024; 98: 101291-303.
6. Rodríguez-Mañas L. La fragilidad, una perspectiva a lo largo del tiempo. *Rev Esp Salud Publica*. 2021; 95(8): 1-12.
7. Abicenda SP, Rodríguez-Mañas L. Fragilidad en el anciano. En: Abicenda P, Rodríguez-Mañas L, eds. *Tratado de Medicina Geriátrica: Fundamentos de la atención sanitaria a los mayores*. 2ª ed. Elsevier España; 2020. p. 671-88.
8. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001; 56(3): M146-56.
9. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013; 381(9868): 752-62.
10. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023; 186(2): 243-78.
11. El Assar M, Rodríguez-Sánchez I, Álvarez-Bustos A, Rodríguez-Mañas L. Biomarkers of frailty. *Mol Aspects Med*. 2024; 97:101271.
12. Hoogendijl EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet*. 2019; 394(10206): 1365-75.
13. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005; 173(5): 489-95.
14. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007; 62(7):722-7.
15. Abellan van Kan G, Rolland Y, Bergman H, Morley JE, Kritchevsky SB, Vellas B. The I.A.N.A. task force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging*. 2008; 12(1): 29-37.
16. Arai H, Satake S, Kozaki K. Cognitive frailty in geriatrics. *Clin Geriatr Med*. 2018; 34(4): 667-75.
17. Cipolli GC, Ribeiro IC, Yasuda CL, Balthazar MLE, Fattori A, Yassuda MS. Frailty and brain changes in older adults without cognitive impairment: A scoping review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2024; 123: 105395.
18. Zhang Y, Xia H, Jiang X, Wang O, Hou L. Prevalence and outcomes of cognitive frailty among community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *Res Gerontol Nurs*. 2024; 17(4): 2020-212.
19. Rivan NFM, Singh DKA, Shahar S, Wen GJ, Rajab NF, Din NC, et al. Cognitive frailty is a robust predictor of falls, injuries, and disability among community-dwelling older adults. *BMC Geriatr*. 2021; 21(1): 593.
20. Panza F, Lozupone M, Sardone R, Battista P, Piccininni M, Dibello V, et al. Sensorial frailty: age-related hearing loss and the risk of cognitive impairment and dementia in later life. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018; 10: 2040622318811000.
21. Tan BKJ, Man REK, Gan ATL, Fenwick EK, Varadaraj V, Swenor BK, et al. Is sensory loss an understudied risk factor for frailty? A systematic review and meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020; 75(12): 2461-70.
22. Beier F, Löffler M, Nees F, Hausner L, Frölich L, Flor H. Sensory and motor correlates of frailty: dissociation between frailty phenotype and frailty index. *BMC Geriatr*. 2022; 22(1): 755.
23. Lameirinhas J, Gorostiaga A, Etxebarria I. Definition and assessment of psychological frailty in older adults: a scoping review. *Ageing Res Rev*. 2024; 100: 102442.
24. Kim Y, Kim J, Kim M, Song K, Choi M. Association of depressive mood and frailty with mortality and health care utilization: Korean national cohort study. *J Am Med Dir Assoc*. 2023; 24(4): 504-10.
25. Lee SH, Shin J, Um S, Shin HR, Kim YS, Choi JK. Perceived stress and frailty in older adults. *Ann Geriatr Med Res*. 2023; 27(4): 310-4.
26. Mishra M, Wu J, Kane AE, Howlett SE. The intersection of frailty and metabolism. *Cell Metabolism*. 2024; 36(5): 893-911.
27. Picca A, Coelho-Junior HJ, Calvani R, Marzetti E, Vetrano DL. Biomarkers shared by frailty and sarcopenia in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2022; 73: 101530.
28. Jiang X, Xu X, Ding L, Lu J, Zhu H, Zhao K, et al. The association between metabolic syndrome and presence of frailty: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med*. 2022; 13(5): 1047-56.
29. Tamura Y, Omura T, Toyoshima K, Araki A. Nutrition management in older adults with diabetes: A review on the importance of shifting prevention strategies from metabolic syndrome to frailty. *Nutrients*. 2020; 12(11): 3367.
30. Westbrook R, Zhang C, Yang H, Tian J, Guo S, Xue QL, et al. Metabolomics-based identification of metabolic dysfunction in frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022; 77(12): 2367-72.
31. Tanaka T, Takahashi K, Hirano H, Kikutani T, Watanabe Y, Ohara Y, et al. Oral frailty as a risk factor for physical frailty and mortality in community-dwelling elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018; 73(12), 1661-7.
32. Nagatani M, Tanaka T, Son BK, Kawamura J, Tagomori J, Hirano H, et al. Oral frailty as a risk factor for mild cognitive impairment in community-dwelling older adults: Kashiwa study. *Exp Gerontol*. 2023; 172: 112075.
33. Zhao H, Wu B, Zhou Y, Yang Z, Zhao H, Tian Z, et al. Oral frailty: a concept analysis. *BMC Oral Health*. 2024; 24 (1): 594.
34. Makizako, H, Shimada H, Doi T, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo, S et al. Social frailty leads to the development of physical frailty among physically non-frail adults: A four-year follow-up longitudinal cohort study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15(3):490.
35. Bessa B, Coelho T, Ribeiro Ó. Social frailty dimensions and frailty models over time. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021; 97: 104515.
36. Shah SJ, Oreper S, Jeon SY, Boscardin WJ, Fang MC, Covinsky KE. Social Frailty Index: Development and validation of an index of social attributes predictive of mortality in older adults. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2023; 120(7): e2209414120.
37. Hanlon P, Wightman H, Politis M, Kirkpatrick S, Jones C, Andrew MK, et al. The relationship between frailty and social vulnerability: a systematic review. *Lancet Healthy Longev*. 2024; 5(3): e214-26.
38. De la Fuente M. Microbiota intestinal y envejecimiento. En: Abizanda P, Rodríguez Mañas L, eds. *Tratado de Medicina Geriátrica: Fundamentos de la atención sanitaria a los mayores*. 2ª ed. Elsevier España; 2020. p. 301-9.
39. De la Fuente M. Microbiota y su impacto en el envejecimiento. *An Microb Prob Preb*. 2021; 2(1): 85-90.
40. Maffei VJ, Kim S, Blanchard E, Luo M, Jazwinski SM, Taylor Ch M, et al. Biological aging and the human gut microbiota. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017; 72(11): 1474- 82.
41. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, et al. Through ageing, and beyond: Gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PloS One*. 2010; 5(5):e10667.
42. Strasser B, Ticinesi A. Intestinal microbiome in normal ageing, frailty and cognitive decline. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2023; 26 (1): 8-16.
43. D'Amico F, Barone M, Brigidi P, Turrone S. Gut microbiota in relation to frailty and clinical outcomes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2023; 26(3): 219-25.
44. Cui G, Li S, Ye H, Yang Y, Jia X, Lin M, et al. Gut microbiome and frailty: insight from genetic correlation and mendelian randomization. *Gut Microbes*. 2023; 15(2): 2282795.

45. Bo F, Teng H, Shi J, Luo Z, Xu Y, Pan R, et al. Exploring the causal relationship between gut microbiota and frailty: a two-sample mendelian randomization analysis. *Front Med*. 2024; 11: 1354037.
46. Wang Z, Han S, Xiao Y, Zhang Y, Ge Y, Liu X, et al. Genetically supported causality between gut microbiota and frailty: a two-sample mendelian randomization study. *Front Microbiol*. 2024; 15: 1324209.
47. Wang X, Wu M. Research progress of gut microbiota and frailty syndrome. *Open Med*. 2021; 16(1): 525-36.
48. Xu YS, Liu XJ, Liu XX, Chen D, Eang MM, Jiang X, et al. The roles of the gut microbiota and chronic low-grade inflammation in older adults with frailty. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11: 675414.
49. Almeida HM, Sardeli AV, Conway J, Duggal NA, Cavaglieri CR. Comparison between frail and non-frail older adults' microbiota: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2022; 82: 101773.
50. Lim MY, Nam YD. Gut microbiome in healthy aging versus those associated with frailty. *Gut Microbes*. 2023; 15(2): 2278225.
51. Rashidah NH, Lim SM, Neoh Ch F, Majeed ABA, Tan MP, Khor HM, et al. Differential gut microbiota and intestinal permeability between and healthy older adults: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2022; 82: 101744.
52. Zhao L, Deng X, Ding N, Liu Y, Ma Y, Li J, et al. Diminished representation of vitamin-B12-producing bacteria in constipated elders with frailty. *I Science*. 2024; 27(8): 110403.
53. Pu Y, Sun Z, Zhang H, Huang Q, Wang Z, Mei Z, et al. Gut microbial features and circulating metabolomic signatures of frailty in older adults. *Nat Aging* 2024; 4(9): 1249-62.
54. Farsijani S, Cauley JA, Cawthon PM, Langsetmo L, Orwoll ES, Kado DM, et al. Associations between walking speed and gut microbiome composition in older men from the MrOS study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2024; 79(4): glae030.
55. Bradley E, Haran J. The human gut microbiome and aging. *Gut Microbes*. 2024; 16(1): 2359677.
56. Araujo JR, Marques C, Rodrigues S, Calhau C, Faria A. The metabolic and endocrine impact of diet-derived gut microbiota metabolites on ageing and longevity *Ageing Res Rev*. 2024; 100: 102451.
57. Chen LA, Boyle K. The role of the gut microbiome in health and disease in the elderly. *Curr Gastroentero Rep*. 2024; 26(9): 217-30.
58. Lozada-Martínez ID, Lozada-Martínez LM, Anaya JM. Gut microbiota in centenarians: a potential metabolic and aging regulator in the study of extreme longevity. *Ageing Med*. 2024; 7(3): 406-13.
59. Wang H, Chen Y, Feng L, Lu S, Zhu J, Zhao J, et al. A gut aging clock using microbiome multi-view profiles is associated with health and frail risk. *Gut Microbes*. 2024; 16(1): 2297852.
60. De la Fuente M. Teorías del envejecimiento. En: Varela G, Alonso E, eds. *Retos de la Nutrición en el Siglo XXI ante el Envejecimiento Poblacional*. Instituto Tomás Pascual Sanz y Universidad San Pablo CEU. 2009. p. 29-48
61. Pelton R. The microbiome theory of aging (MTA). *Integr Med*. 2023; 21(6): 28-34.
62. Le Cosquer G, Vergnolle N, Motta JP. Gut microb-aging and its relevance to frailty aging. *Microbes Infect*. 2024; 26(3): 105309.
63. Zhu M, Huang Y, Wang Z, Jin Z, Cao J, Zhong Q, et al. Fecal microbiota transplantation attenuates frailty via gut-muscle axis in old mice. *Ageing Dis*. 2024 [En prensa]. doi: 10.14336/AD.2024.0321
64. Dong S, Zeng Q, He W, Cheng W, Zhang L, Zhong R, et al. Effect of lactobacillus plantarum BF1243 on a female frailty model induced by fecal microbiota transplantation in germ-free mice. *Food Funct*. 2024; 15(8): 3993-4009.
65. De la Fuente M, Miquel J. An update of the oxidation-inflammation theory of aging. The involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging. *Current Pharm Des*. 2009; 15(26): 3003-26.
66. De la Fuente M. Oxidation and inflammation in the immune and nervous systems, a link between aging and anxiety. En: Fulop T, Franceschi C, Hirokawa K, Pawelec G, eds. *Handbook of Immunosenescence*. Springer Nature; 2018.
67. Martínez de Toda I, Ceprian N, Díaz del Cerro E, De la Fuente M. The role of immune cells in oxi-inflammaging. *Cells*. 2021; 10: 2974.
68. Franceschi C, Bonafé M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. N Y Acad Sci*. 2000; 908: 244-54.
69. Singh A, Schurman SH, Bektas A, Kaileh M, Roy R, Wilson DM, et al. Aging and inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2024; 14(6): a041197.
70. Viña J, Borrás C, Gómez-Cabrera MC. A free radical theory of frailty. *Free Radic Biol Med*. 2018; 124: 358-63.
71. Wu IC, Shiesh SC, Kuo PH, Lin XZ. High oxidative stress is correlated with frailty in elderly Chinese. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57(9): 1666-71.
72. Serviddio G, Romano AD, Greco A, Rollo T, Bellanti F, Altomare E, et al. Frailty syndrome is associated with altered circulating redox balance and increased markers of oxidative stress. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009; 22(3): 819-27.
73. Jones RM, Neish AS. Redox signaling mediated by the gut microbiota. *Free Radic Biol Med*. 2017; 105: 41-7.
74. Chen SY, Wang TY, Zhao Ch, Wang HJ. Oxidative stress bridges the gut microbiota and the occurrence of frailty syndrome. *World J Gastroenterol*. 2022; 28(38): 5547-56.
75. Du Y, Gao Y, Zeng B, Fan X, Yang D, Yang M. Effects of anti-aging interventions on intestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2021; 13(1): 1994835.
76. Tamayo M, Olivares M, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Espin JC, Medina I, et al. How diet and lifestyle can fine-tune gut microbiomes for healthy aging. *Ann Rev Food Sci Technol*. 2024; 15(1): 283-305.
77. Salazar N, González S, Nogacka AM, Rios-Covian D, Arboleya S, Gueimonde M, et al. Microbiome: effects of ageing and diet. *Curr Issues Mol Biol*. 2020; 36: 33-62.
78. Ticinesei A, Nounvenne A, Serundolo N, Parise A, Mena P, Meschi T. The interaction between Mediterranean diet and intestinal microbiome: relevance for preventive strategies against frailty in older individuals. *Ageing Clin Exp Res*. 2024; 36(1): 58.
79. Tsai YCh, Cheng LH, Liu TW, Jeng OJ, Lee YK. Gerobiotics: probiotics targeting fundamental aging processes. *Biosci Microbiota Food Health*. 2021; 40(1): 1-11.
80. Chenhuichen Ch, Cabello-Olmo M, Barajas M, Izquierdo M, Ramirez. Velez R, Zambom-Ferraresi F, et al Impact of probiotics and prebiotics in the modulation of the major events of the aging process: A systematic review of randomized controlled trials. *Exp Gerontol*. 2022; 164: 111809.
81. Kiouisi DE, Kouroutzidou AZ, Neanidis K, Matthaïos D, Pappa A, Galanis A. Evaluating the role of probiotics in the prevention and management of age-related diseases. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(7): 3628.
82. Felix J, Baca A, Taboada L, Álvarez-Calatayud G, De la Fuente M. Consumption of a probiotic blend with vitamin D improves immunity, redox, and inflammatory state, decreasing the rate of aging-A pilot study. *Bio-molecules*. 2024; 14: 1360.
83. Sanchez B, Martínez BE, Aguirre JF, Martínez R, Benítez AD, Valdes R, Soto AE. Emerging evidence on the use of probiotics and prebiotics to improve the gut microbiota of older adults with frailty syndrome: A narrative review. *J Nutr Health Aging*. 2022; 26(10): 926-35.
84. Lashkarbolouk N, Mazandarani M, Pakmehr A, Ejtahed HS. Evaluating the role of probiotics, prebiotics, and synbiotics supplementation in age-related musculoskeletal disorders in older adults: A systematic review. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2024 [En prensa] doi: 10.1007/s12602-024-10306-3.
85. Díaz-Del Cerro E, Lamba M, Felix J, Salazar N, Gueimonde M, De la Fuente M. Daily ingestion of *Akkermansia muciniphila* for one month promotes healthy aging and increases lifespan in old female mice. *Biogerontology*. 2022; 23(1): 35-52.
86. Hunsche C, Cruces J, Garrido A, Hernández O, De la Fuente M. Dietary supplementation with fermented milk containing probiotics improves

- behavior and immune response of aged mice. *J Probiotics Health*. 2018; 6(1): 1-10.
87. Hunsche C, Cruces J, De la Fuente M. Improvement of redox state and functions of immune cells as well as of behavior response in aged mice after two weeks supplementation of fermented milk with probiotics. *Current Microbiol*. 2019; 76(11): 1278-89.
 88. Warman DJ, Jia H, Kato H. The potential roles of probiotics, resistant starch, and resistant proteins in ameliorating inflammation during aging (Inflammaging) *Nutrients*. 2022; 14(4): 747.
 89. Kumar H, Dhalaria R, Guleria S, Cimler R, Sharma R, Siddiqui SA, et al. Anti-oxidant potential of plants and probiotic spp. in alleviating oxidative stress induced by H₂O₂. *Biomed Pharmacother*. 2023; 165: 115022.
 90. Colletti A, Pellizzato M, Cicero AF. The possible role of probiotic supplementation in inflammation: A narrative review. *Microorganisms*. 2023; 11(9): 2160.
 91. Millan-Domingo F, García-Domínguez E, Gambini J, Olaso-González G, Viña J, Gómez-Cabrera MC. Diet and exercise in frailty and sarcopenia. Molecular aspects. *Mol Aspects Med*. 2024; 100: 101322.
 92. Costa A, Leite G, Resende A, Blachier F, Lancha Jr. L. Exercise, nutrition and gut microbiota: possible links and consequences. *Int J Sports Exercise Med*. 2017; 3(4): 69-76.
 93. Shin HE, Kwak SE, Lee JH, Zhang D, Bae JH, Song W. Exercise, the gut microbiome, and frailty. *Ann Geriatr Med Res*. 2019; 23(3): 105-14.
 94. Clauss M, Gérard P, Mosca A, Leclerc M. Interplay between exercise and gut microbiome in the context of human health and performance. *Front Nutr*. 2021; 8: 637010.
 95. Garrido A, Martínez de Toda I, Diaz-Del Cerro E, Félix J, Ceprian N, González-Sánchez M, De la Fuente M. Social environment as a modulator of immunosenescence. *Expert Rev Mol Med*. 2022; 24: e29.
 96. Devita M, Marescalco E, Bordignon A, Trevisan S, Sergi G, Coin A. Social interaction level modulates the impact of frailty on cognitive decline: a longitudinal study. *Aging Ment Health*. 2024; 28(4): 652-7.
 97. Sarkar A, Harty S, Johnson KVA, Moeller AH, Carmody RN, Lehto SM, et al. The role of the microbiome in the neurobiology of social behaviour. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2020; 95(5): 1131-66.
 98. Abavisani M, Faraji N, Ebadpour N, Kesharwani P, Sahebkar A. Beyond digestion: exploring how the gut microbiota modulates human social behaviors. *Neuroscience*. 2024; 565: 52-62.
 99. Münger E, Montiel-Castro AJ, Langhans W, Pacheco-Lopez G. Reciprocal interactions between gut microbiota and host social behavior. *Front Integr Neurosci*. 2018; 12: 21.
 100. Martínez de Toda I, Miguélez L, Siboni L, Vida C, De La Fuente M. High perceived stress in women is linked to oxidation, inflammation and immunosenescence. *Biogerontology*. 2019; 20(6): 823-35.
 101. Warren A, Nyavor Y, Beguelin A, Frame LA. Dangers of the chronic stress response in the context of the microbiota-gut-immune-brain axis and mental health: a narrative review. *Front Immunol*. 2024; 15: 1365871.
 102. Wang J, Zhou T, Liu F, Huang Y, Xiao Z, Qian Y, et al. Influence of gut microbiota on resilience and its possible mechanisms. *Int J Biol Sci*. 2023; 19(8): 2588-98.
 103. Mate I, Madrid JA, De la Fuente M. Chronobiology of the neuroimmunoenocrine system and aging. *Curr Pharm Des*. 2014; 20(29): 4642-55.
 104. Ferreira LL, Rosatto N, Marzullo P, Bellan M. Circadian variations in the elderly: a scoping review. *Chronobiol Int*. 2024; 41(3): 311-28.
 105. Oliveira Melo NC, Cuevas-Sierra A, Souto VF, Martínez A. Biological rhythms, chrononutrition, and gut microbiota: epigenomics insights for precision nutrition and metabolic health. *Biomolecules*. 2024; 14(5): 559.

El kéfir: regreso al futuro

Guillermo Álvarez Calatayud¹, Analia G. Abraham², Juan Miguel Rodríguez³, Miguel Gueimonde⁴

¹Área de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ²Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencia y tecnología de Alimentos (CIDCA) (CONICET-CIC-UNLP). Buenos Aires, Argentina. Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. Buenos Aires, Argentina. ³Departamento Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Universidad Complutense de Madrid. ⁴Departamento de Microbiología y Bioquímica de Productos Lácteos. Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC). Oviedo, Asturias.

Correspondencia: Miguel Gueimonde (mgueimonde@ipla.csic.es)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(2):248-261

Resumen

El kéfir es una bebida fermentada obtenida por la fermentación, más comúnmente de la leche, por una compleja comunidad microbiana que incluye tanto bacterias como levaduras. Organolépticamente el kéfir se caracteriza por su acidez y la ligera presencia de gas que le dan su típico sabor. La elaboración tradicional resulta de un proceso fermentativo que es realizado por microorganismos que están incluidos en los denominados «gránulos o granos de kéfir» que contienen las bacterias y levaduras embebidas en una matriz de proteína y polisacárido. Esta elaboración tradicional, principalmente de naturaleza doméstica, ha conducido a una elevada variabilidad tanto en el tipo de producto obtenido como en la misma composición microbiológica del kéfir, lo que resulta en dificultades para el consumidor a la hora de elegir el producto a comprar. Al igual que ha sucedido con otros productos fermentados desde hace unos años se observa un creciente interés de los consumidores por este producto debido a sus posibles efectos beneficiosos para la salud. La cada vez más abundante evidencia científica sugiere beneficios del consumo de kéfir sobre la salud, con efectos tanto preventivos como terapéuticos sobre diversas condiciones. Estos efectos son consecuencia de la gran variedad de componentes bioactivos presentes en este producto, entre ellos tanto bacterias como levaduras potencialmente beneficiosas que una vez alcanzan el tracto digestivo interactúan con nuestra microbiota. No obstante,

aun son necesarios más estudios de intervención en humanos, con objetivos y poblaciones diana bien definidas para poder ofrecer recomendaciones sobre el consumo de kéfir y sus efectos beneficiosos sobre la salud.

Introducción

El kéfir es una bebida fermentada caracterizada por su acidez y la ligera presencia de gas que le dan su típico sabor. Su origen se sitúa en la región de Cáucaso, aunque actualmente es un producto consumido en todo el mundo. Etimológicamente el término proviene del turco «*keyif*», que se traduce como «sentirse bien» o «placer», lo que indica la percepción de esta bebida como un alimento con propiedades beneficiosas. Si bien su origen se ha ligado a diversas leyendas, como que fue un regalo otorgado por el Profeta Mahoma a los pueblos de las montañas del Cáucaso, la información disponible indica que es un producto consumido desde la antigüedad en esta zona geográfica en la que la ganadería predominante eran cabras y ovejas. Inicialmente se trataba, seguramente, de un producto elaborado con estas leches e importante en la dieta de esas comunidades, pues a través de la fermentación para la obtención de kéfir no solo transformaban las propiedades nutricionales y sensoriales de la leche, sino que también lograban conservar sus nutrientes durante más tiempo. Existe evidencia del consumo de leche y queso en Europa hace ya más de 7.000 años⁽¹⁾ y resulta

razonable pensar que el consumo de kéfir sea también muy antiguo. De hecho, recientemente se ha demostrado que en la Edad del Bronce, hace unos 3.500 años, el consumo de kéfir ya se había extendido hasta Asia oriental⁽²⁾.

La elaboración tradicional del kéfir resulta peculiar dado que el proceso de fermentación es realizado por microorganismos que están incluidos en los denominados «gránulos o granos de kéfir». Estos gránulos contienen una comunidad microbiana simbiótica que incluye tanto bacterias (bacterias del ácido láctico y bacterias ácido acéticas) como levaduras, incluidos en una matriz de proteína y polisacárido (kefiran) convirtiendo a esta comunidad en un cultivo inmovilizado naturalmente en una matriz que ellos mismos sintetizan^(3,4). Estos gránulos constituyen la forma de inoculación y producción del kéfir a partir de la leche y tradicionalmente se transmitían de familia en familia para la elaboración doméstica del producto. Esta forma de manejo tradicional ha conducido a la existencia de gránulos con composiciones microbianas diferentes, procesos de elaboración también distintos y, por lo tanto, a la existencia de una gran heterogeneidad entre kéfirs de diferentes orígenes. Además, la heterogeneidad del kéfir se vio incrementada por la elaboración del producto no solo con diferentes tipos de leche, lo que conduce a la existencia de productos con diferentes características nutricionales, sino también a la elaboración a partir de matrices no lácteas. De modo que, si bien el *kéfir de leche* es el tipo más común y tradicional, elaborado a partir de leche principalmente de vaca, cabra u oveja, existe también otra comunidad microbiana diferente que conforma el gránulo de *kéfir de agua*, que se utiliza para fermentar agua azucarada. Además, tanto los gránulos de kéfir de leche como los de agua se utilizan para fermentar otras matrices para obtener *kéfir de coco*, en el que se utiliza “leche” de coco, el *kéfir de soja* o el *kéfir de almendra*.

La heterogeneidad, tanto en el tipo de producto denominado como “kéfir” como en la misma composición microbiológica del gránulo de kéfir, puede resultar en dificultades para el consumidor en el momento de elegir el producto a comprar. Según el Codex Alimentarius el kéfir es el producto cuya fermentación se realiza con cultivos ácido-lácticos elaborados con gránulos de kéfir, *Lactobacillus kefir*, especies de los géneros *Leuconostoc*, *Lactococcus* y *Acetobacter*, con producción de ácido láctico, etanol y dióxido de carbono. Los gránulos de kéfir contienen también levaduras, tanto fermentadoras como no fermentadoras de lactosa. Esta definición resulta muy general dado el conocimiento actual y la variedad de productos que se comercializan bajo la denominación de kéfir. Se debería considerar incluir en la regulación los productos fermentados con consorcios definidos indicando al menos los microorganismos mínimos que deben estar presentes, por ejemplo en el caso del kéfir tanto bacterias como levaduras. De la composición de estos consorcios microbianos van a depender en gran medida

las propiedades fisicoquímicas y promotoras de la salud del producto⁽⁵⁾. Por otra parte, las regulaciones sobre la denominación de kéfir suponen un desafío debido a inconsistencias entre países o a la falta de regulación que lleva a que se comercialicen productos con esta denominación pero que no están fermentados con microorganismos aislados del gránulo y/o no reflejan la composición, con presencia de bacterias y levaduras, del kéfir artesanal⁽⁶⁾. Esto resulta de gran relevancia ya que en los últimos años el kéfir está ganando popularidad entre diferentes grupos de consumidores. Esta creciente popularidad se debe principalmente al interés, tanto de consumidores como de investigadores, por los alimentos fermentados y sus propiedades beneficiosas para la salud. Tanto es así que en los últimos años se están desarrollando proyectos de Ciencia Ciudadana, como el proyecto “Kefir4All” dirigido al estudio y divulgación de este producto⁽⁷⁾. Este creciente interés ha conducido a una amplia disponibilidad de kéfir tanto en comercios especializados como en grandes superficies, consolidando al kéfir como un alimento funcional relevante y disponible en numerosas presentaciones y versiones.

En este artículo de revisión, no obstante, nos centraremos en la versión más tradicional y estudiada de este producto: el kéfir de leche.

Las bacterias del kéfir

En el gránulo de kéfir coexiste una compleja comunidad microbiana compuesta por una variedad de microorganismos representados por bacterias lácticas (10^8 - 10^9 UFC/g), bacterias acéticas (10^4 - 10^5 UFC/g) y levaduras (10^7 - 10^8 UFC/g) de diferentes especies^(3,5,8). La complejidad de esta comunidad se acrecienta por la existencia de distintas cepas dentro de cada especie que difieren en sus aspectos tecnológicos y funcionales⁽⁹⁻¹¹⁾.

Determinar cuáles son los microorganismos que conforman esta comunidad ha sido un tema de investigación que ha ido evolucionando con el avance de la ciencia y la tecnología aplicada al análisis de poblaciones complejas. Para el estudio de los microorganismos presentes en kéfir se han aplicado métodos dependientes de cultivo que involucran el aislamiento y la posterior caracterización taxonómica de los microorganismos aislados, así como también métodos moleculares que permiten el análisis de la comunidad microbiana del gránulo. El avance de las ciencias ómicas ha permitido el estudio no solo de los microorganismos presentes cultivables y no cultivables, sino también de la microbiota metabólicamente activa⁽¹²⁾ y su relación con los aspectos sensoriales del producto fermentado denominado kéfir⁽⁸⁾.

Los géneros de bacterias más frecuentemente descritos en el kéfir son *Lactobacillus*, *Lactiplantibacillus*, *Lentilactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Pediococcus*, *Acetobacter*^(3,5,13). Algunos artículos también describen la presencia de *Bifidobacterium*, si bien estos microor-

ganismos solo se identificaron a través de métodos independientes de cultivo^(14,15). En otros trabajos han aislados cepas de *Lactocaseibacillus paracasei* con interesantes propiedades probióticas que, a su vez, producen exopolisacáridos con potencialidad prebiótica⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Con respecto a las levaduras, como se desarrollará en la siguiente sección, se ha descrito la presencia de *Kluveromyces*, *Saccharomyces*, *Candida*, *Torulasporea*, *Issatchenkia*, *Kazachstania* y *Zygosaccharomyces*^(11,19).

Describir los microorganismos del kéfir requiere no solo conocer la composición microbiana del gránulo utilizado como fermento iniciador, sino también las complejas interrelaciones existentes entre dichos microorganismos que han permitido que los gránulos se mantengan en el tiempo, a través de los años, constituyendo un complejo ecosistema. Las comunidades microbianas a menudo experimentan cambios en su composición hecho que se ve claramente reflejado analizando la microbiota de gránulos de kéfir provenientes de diferentes orígenes^(15,20). Más allá de las diferencias existentes entre gránulos algunas especies se mantienen en los gránulos a través de los años y durante los sucesivos subcultivos, pudiendo considerarse que en este producto existen una composición microbiana que determina el núcleo central de la comunidad del kéfir⁽²¹⁾.

Durante la fermentación de la leche, los gránulos de kéfir incrementan su peso. Esto significa que la comunidad microbiana presente está en equilibrio adecuado para reproducirse y sintetizar los componentes de la matriz. Además, al iniciar el proceso de fermentación ocurre un equilibrio dinámico entre las especies presentes en el gránulo y en la leche. Los microorganismos presentes en el producto fermentado utilizan los nutrientes y crecen siguiendo cada uno de ellos su propia cinética y produciendo metabolitos (ácido láctico, ácido acético, etanol, CO₂, exopolisacáridos, etc.) que le darán a la leche fermentada sus características fisicoquímicas particulares. Durante la fermentación se establece una cooperación metabólica entre los diferentes miembros de esta comunidad⁽³⁾. Esto significa que los metabolitos producidos por una especie pueden servir como nutrientes para otros, facilitando la coexistencia, y de esta manera, especies menos adaptadas al entorno pueden sobrevivir gracias a la coexistencia con otras especies de la comunidad. Por ejemplo, las levaduras fermentadoras de lactosa pueden metabolizar la lactosa y producir aminoácidos y vitaminas, los cuales pueden activar las bacterias que producen polisacáridos, además producen alcohol que es utilizado por las bacterias ácidoacéticas^(4,22,23).

Los métodos independientes de cultivo utilizados para el análisis de poblaciones microbianas complejas y los métodos de secuenciación masiva aplicados al análisis de la microbiota de kéfir demostraron una distribución desigual de microorganismos entre los gránulos y su correspondiente producto fermentado, siendo la comunidad microbiana en el kéfir (producto fermentado) más diversa. Asimismo, el análisis

de la microbiota de gránulos evidencia que se mantienen con poca variación durante el proceso de fermentación^(11,21).

La distribución desigual de microorganismos entre el gránulo y el kéfir, la evolución de cada especie en el producto fermentado en función del tiempo de fermentación junto con la dinámica en la producción de metabolitos, son la clave para mantener la estabilidad de estas comunidades. Las bacterias lácticas son la principal población microbiana en los gránulos de kéfir acompañadas de bacterias del ácido acético. Dentro del grupo de bacterias lácticas, los microorganismos anteriormente incluidos en el género *Lactobacillus*, son los que están presentes en mayor proporción en el gránulo, siendo *Lactobacillus kefiranofaciens* la especie más abundante.

La composición microbiana del kéfir va a depender, por tanto, de varios factores siendo el origen y las condiciones de almacenamiento de los gránulos unos de los de mayor impacto^(10,15,24,25). A su vez se ve afectado por el tipo de leche utilizada, las condiciones de fermentación, siendo relevante la relación gránulo/leche y la temperatura y el tiempo de fermentación^(21,26-29). Un reciente estudio metagenómico de productos fermentados, que incluyó 64 gránulos de kéfir de 25 diferentes países, permitió agrupar los distintos productos fermentados de acuerdo a los microorganismos dominantes. La mayoría de los productos estudiados presentaba preponderancia de *Lactococcus lactis* subsp. *lactis*, *Lactobacillus helveticus* o *Lactobacillus kefiranofaciens*. Solo en unas pocas muestras se evidenció la preponderancia de *Acetobacter orientalis* o *Leuconostoc mesenteroides*. Este estudio permitió determinar un microbioma central en el kéfir representado por *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus kefiranofaciens*, *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* o *Lactococcus cremoris* subsp. *cremoris*, que se ha propuesto como la composición bacteriana mínima de una leche fermentada para ser considerada como kéfir⁽¹¹⁾ correlacionando con resultados de otros gránulos publicados en la literatura^(13,30). Con respecto al efecto del tiempo de fermentación se demostró que *L. kefiranofaciens*, *Lentilactobacillus kefir* y *L. helveticus*, tendían a estar en mayor abundancia a las 8 horas mientras que *Lc. lactis* abundaban a las 24 horas⁽¹¹⁾.

Como se ha discutido anteriormente, el kéfir se ha considerado tradicionalmente un alimento beneficioso para la salud y un reservorio natural de microorganismos potencialmente probióticos. Sin embargo, debido a su complejidad microbiológica, puede resultar difícil denominar a este producto como probiótico dado que aún no podemos definir con precisión cada uno de los microorganismos presentes⁽³¹⁾. Sin embargo, es indudable el potencial efecto beneficioso asociado a su consumo por lo que se ha considerado como un reservorio de microorganismos naturales, seguros y potencialmente probióticos⁽³²⁾. Esta complejidad hace necesario un conocimiento profundo sobre la naturaleza de la composición del producto fermentado y la influencia de las variables de fermentación en la evolución de los microorganismos. Esta información resulta de relevancia para formular estos

productos comerciales “kefir-like” con mezclas definidas de microorganismos que en los últimos años aparecen en el mercado. Con el conocimiento necesario se pueden obtener productos controlados y reproducibles a los que se les pueda demostrar su efecto promotor de la salud y considerado un alimento probiótico que cumpla con los requisitos regulatorios⁽³³⁾.

Las levaduras del kéfir

Como se ha comentado anteriormente, las bacterias lácticas, las bacterias acéticas y las levaduras coexisten en el kéfir formando consorcios simbióticos relativamente estables. La composición de levaduras de los granos del kéfir puede variar notablemente dependiendo de diversos factores, incluyendo el tipo de kéfir (lácteo, acuoso, azucarado), su origen geográfico, el sustrato utilizado en el proceso de fermentación o las condiciones de elaboración y conservación (tiempo de fermentación, temperatura, grado de agitación y proporción de granos de kéfir respecto del sustrato)⁽⁵⁾.

En el caso del kéfir lácteo, que es el que se contempla en esta revisión, los géneros y especies más abundantes y/o frecuentes son los siguientes: *Kluyveromyces* (*K. lactis*, *K. marxianus*), *Candida* (*C. inconspicua*, *C. kefir*, *C. krusei*, *C. lambica*, *C. maris*, *C. humilis*), *Saccharomyces* (*S. cerevisiae*, *S. unisporus*, *S. turicensis*), *Lanchancea* (*L. meyericii*), *Pichia* (*P. fermentans*), *Kazachstania* (*K. unispora*, *K. servazzii*, *K. aerobia*, *K. solicola*), *Hanseniaspora* (*H. guilliermondii*), *Cryptococcus* (*C. humicolus*), *Geotrichum* (*G. candidum*) y *Zygosaccharomyces* (*Z. fermentati*)^(30,34-39). La alta concentración de lactosa en las matrices lácteas es uno de los principales factores que selecciona las poblaciones de levaduras en el kéfir lácteo, favoreciendo la presencia de *K. lactis*, *K. marxianus* y algunas especies del género *Candida*⁽³⁷⁾. Las especies del género *Saccharomyces* no pueden transformar la lactosa en monosacáridos, pero, aun así, están presentes en el kéfir ya que los péptidos presentes en las matrices lácteas son suficientes para asegurar su viabilidad⁽⁴⁰⁾. Además, pueden fermentar la galactosa procedente del catabolismo de la lactosa mediante la actividad de otras levaduras y de las bacterias lácticas. No obstante, los *Saccharomyces* no son tan abundantes en el kéfir lácteo como en el kéfir azucarado, donde el alto contenido de sacarosa estimula su crecimiento ya que convierten la sacarosa en glucosa y fructosa mediante la enzima invertasa.

La capacidad para la utilización de la lactosa es una característica poco común entre los microorganismos, incluidas las levaduras⁽⁴¹⁾. Precisamente, entre las levaduras con esa habilidad se encuentran *K. lactis* y *K. marxianus*, motivo por el que suelen recibir el apelativo de «levaduras lácteas»^(42,43). Estas levaduras están bien adaptadas para crecer en ambientes lácteos y desempeñan un papel crucial en la producción de compuestos relacionados con el sabor y el aroma característicos del kéfir lácteo, como el acetato de etilo o el feniletanol⁽⁴⁴⁾. En sus células, la lactosa es transportada a través

de la membrana plasmática por una permeasa de lactosa codificada en el gen *lac12* e hidrolizada intracelularmente por una β -galactosidasa codificada en *lac4*⁽⁴⁵⁾. Posteriormente, las fracciones de glucosa y galactosa derivadas de la lactosa son catabolizadas a través de la glucólisis y la vía Leloir, respectivamente, mediante diversos genes del grupo *gal*. Los mecanismos que permiten la utilización de lactosa en otras levaduras presentes en el kéfir son menos conocidos, aunque recientemente se ha observado la presencia de una nueva agrupación de genes que regula el metabolismo de la lactosa y la galactosa en *Candida intermedia*⁽⁴⁶⁾. Todos estos genes están implicados en la adquisición de azúcares y otros nutrientes y en la biosíntesis de vitaminas y metabolitos secundarios⁽⁴⁷⁾. En consecuencia, el metabolismo de la lactosa, glucosa y galactosa por parte de las levaduras también va a ejercer una gran influencia en las poblaciones bacterianas existentes en este tipo de kéfir.

Los consorcios que se establecen entre las levaduras y las bacterias tienen una importancia clave en los productos fermentados naturales como el kéfir⁽⁴⁸⁾; en general, tales interacciones aumentan la resistencia de todos los integrantes a los factores ambientales y mejoran las actividades metabólicas mutuas, redundando en una mejor calidad organoléptica de los productos finales⁽⁴⁹⁾. El catabolismo de la lactosa por parte de las levaduras conduce a un aumento de los niveles de glucosa, lo que hace que esta fuente de carbono esté disponible para las bacterias lácticas; paralelamente, el etanol producido por las levaduras queda disponible para el metabolismo de las bacterias acéticas⁽⁵⁰⁾. La autólisis de parte de la población de levaduras libera vitaminas y otros nutrientes que estimulan el crecimiento bacteriano. Además, otros subproductos del metabolismo de las levaduras, como los aminoácidos y los péptidos, intervienen en diversas rutas metabólicas de las bacterias del ácido láctico⁽⁵¹⁾. Precisamente la regulación de la concentración de ácido láctico es otra de las funciones que desempeñan las levaduras del kéfir. La acumulación de ácido láctico durante la fermentación podría inhibir el propio crecimiento de las bacterias lácticas y provocar una disminución en la producción de exopolisacáridos (especialmente del kefirano/ kefirano). Sin embargo, la utilización del ácido láctico como fuente de carbono por parte de las levaduras presentes en los gránulos de kéfir suaviza la acidificación del medio y evita ese problema⁽⁵²⁾.

Como ya se ha indicado, las interacciones que se establecen en un sustrato microbiológicamente tan complejo como el kéfir son difíciles de conocer en detalle y la mayoría de los estudios realizados hasta la fecha implican las interacciones *in vitro* entre una levadura y una bacteria láctica. Así, se han observado relaciones tróficas entre cepas de *S. cerevisiae* y de *Lactiplantibacillus plantarum* con relación al metabolismo de la glucosa y del citrato⁽⁵³⁾. Igualmente, se ha descrito que, en ambientes ricos en nitrógeno (como son los sustratos lácteos), *S. cerevisiae* regula su metabolismo, reprimiendo rutas

del catabolismo del nitrógeno y aumentando la cantidad de diversos metabolitos disponibles (especialmente aminoácidos), permitiendo la supervivencia y crecimiento de cepas de *L. plantarum* y *Lactococcus lactis*⁽⁵¹⁾. El co-cultivo de cepas de *S. cerevisiae* y *Lactobacillus rhamnosus* resulta en un aumento de la producción de exopolisacáridos y de una bacteriocina por parte de la bacteria láctica⁽⁵⁴⁾.

Aunque es difícil saber quién es responsable de cada uno de los efectos beneficiosos asociados al kéfir, y a pesar de que la mayor parte de los estudios se han centrado en bacterias lácticas, las levaduras también pueden desempeñar un papel relevante. Diversos estudios han mostrado que algunas cepas de levaduras procedentes del kéfir poseen actividad antimicrobiana y antiinflamatoria. Por ejemplo, *K. marxianus* CIDCA 8154 parece ser crucial en la inhibición de la internalización de *Shigella flexneri* en células epiteliales intestinales humanas y, paralelamente, es capaz de atenuar la respuesta inflamatoria asociada este patógeno⁽⁵⁵⁾. Otros trabajos han descrito la actividad antimicrobiana *in vitro* de cepas de *K. lactis* y *S. cerevisiae* frente a cepas de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium*, *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis*^(56,57). Las interacciones levadura-bacteria también pueden aumentar la actividad antimicrobiana con respecto a la que tienen por separado. Así, una mezcla de cepas de *L. plantarum* y *K. marxianus* mostró efectos sinérgicos frente a *Salmonella* spp. en un modelo de células de epitelio intestinal⁽⁵⁸⁾. Así mismo, algunas mezclas de cepas de bacterias lácticas (*L. plantarum*, *Lentilactobacillus kefir*, *L. lactis*) y levaduras (*K. marxianus*, *S. cerevisiae*) obtuvieron los mejores resultados para minimizar el impacto de una infección por *Clostridioides difficile* en hámsteres⁽⁵⁹⁾.

Las levaduras del kéfir también pueden poseer actividad antifúngica habiéndose sugerido la aplicación de algunas cepas como agente de biocontrol frente a *Penicillium expansum*, una de las principales causas de podredumbre de ciertas frutas⁽³⁹⁾. Más recientemente, se ha descrito que diversas levaduras de las especies *G. candidum*, *Pichia kudriavzevii*, *Pichia membranifaciens*, *S. cerevisiae* y *Candida ethanolica*, igualmente aisladas de muestras de kéfir, poseen capacidad antifúngica frente a *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*⁽⁶⁰⁾.

Por lo que respecta a la actividad inmunomoduladora, se ha observado que el kéfir contiene levaduras de los géneros *Saccharomyces*, *Kluyveromyces* e *Issatchenkia* capaces de abolir la respuesta inflamatoria del epitelio intestinal en diversas líneas celulares^(61,62). En ese mismo sentido, una cepa de *K. marxianus* procedente del kéfir ha mostrado efectos protectores frente al estrés oxidativo y la inflamación intestinal en un modelo *in vivo* de *Caenorhabditis elegans*⁽⁶³⁾.

En el futuro, un mejor conocimiento de las propiedades metabólicas y probióticas de las levaduras del kéfir y de sus interacciones con las bacterias con las que comparten ese

ecosistema permitirá la mejora de las propiedades organolépticas del kéfir comercial y una mejor comprensión de su papel en los efectos del kéfir sobre la salud.

Efectos beneficiosos para la salud

El kéfir como otros productos lácteos fermentados, además de formar parte de la dieta tradicional diversas zonas geográficas, desde hace unos años ha visto crecer su consumo, sobre todo en los países más industrializados, debido al creciente interés de la población por sus posibles efectos beneficiosos para la salud. Es verdad que muchos de estos consejos sobre los beneficios de una alimentación más sana son promovidos por redes sociales y dudosos expertos en el ámbito de la sanidad y la nutrición lo que no quita que, en el caso concreto de los beneficios sobre la salud del consumo de leches fermentadas, haya cada vez más investigaciones serias y avaladas por la evidencia científica⁽⁶⁴⁾.

En el caso concreto de los beneficios del kéfir, estas propiedades tanto profilácticas como terapéuticas son el resultado de la gran variedad de componentes bioactivos producidos durante el proceso de fermentación y, particularmente de los diversos microorganismos presentes que una vez alcanzan el tracto digestivo interactúan con nuestra microbiota. Son numerosos los estudios realizados en modelos animales evaluando las propiedades inmunomoduladoras, antimicrobianas, metabólicas, nutricionales, digestivas, antioxidantes, cognitivas, etc., del kéfir. Esto ha dado paso a desarrollar estudios en humanos para demostrar estas características beneficiosas para nuestra salud⁽⁶⁵⁾. Este interés científico sobre los beneficios del kéfir ha ido en aumento en los últimos años como se observa en la figura 1 donde aparecen los artículos indexados en la base de datos Pubmed. Aunque de una manera subjetiva, globalmente, los estudios más relevantes y que son objeto de las principales revisiones, se han desarrollado en los siguientes países: Turquía (32%), Irán (14%), USA (11%), Brasil (7%), Taiwan (7%) y Europa (17%)⁽⁶⁶⁾. Sin embargo, pese a este creciente número de estudios aún son pocos los metaanálisis y revisiones sistemáticas realizadas hasta la fecha (Tabla 1). Por otra parte, las limitaciones de los estudios analizados dificultan la generalización de los resultados debido al pequeño tamaño de las muestras, la variación metodológica y las diferencias en los tipos de kéfir, la dosis y la duración del tratamiento, que impiden sacar conclusiones claras sobre sus beneficios para enfermedades específicas. Para esta revisión, hemos clasificado las áreas de investigación de la siguiente manera: odontología, salud/trastornos gastrointestinales, síndrome metabólico, obesidad y diabetes, salud de la mujer, salud ósea, alergia, oncología, geriatría, salud mental, pediatría y dermatología. Para ello nos hemos basado en las principales revisiones de la literatura de los últimos años^(32,67-71). En la figura 2 se muestra un esquema de los posibles efectos potenciales sobre la salud del consumo de kéfir.

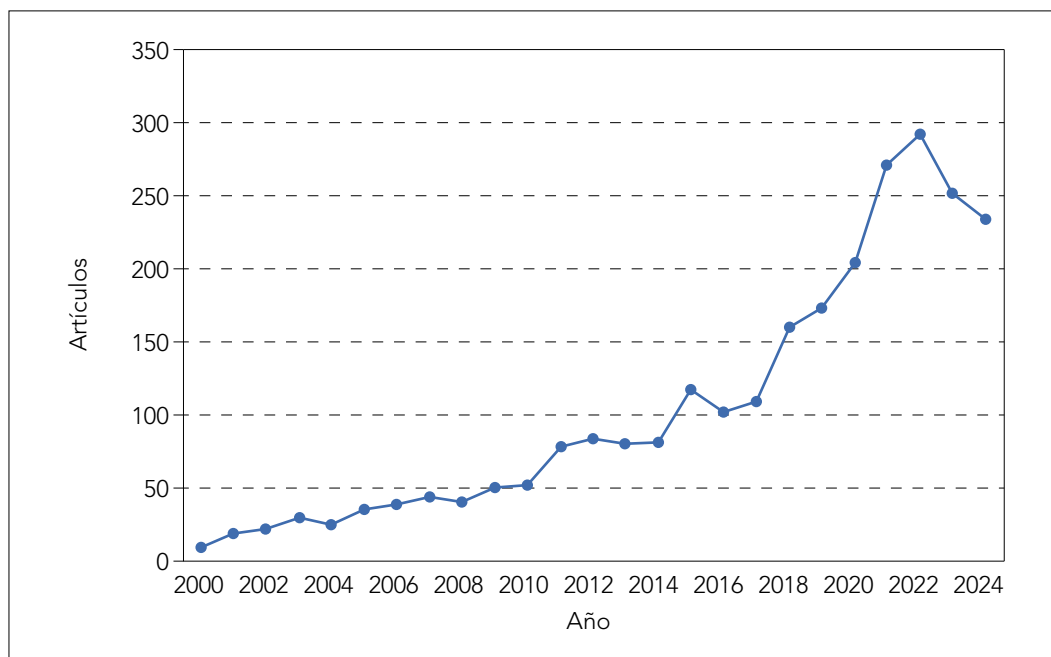


Figura 1. Evolución del número de artículos sobre kéfir publicados desde el año 2000 e indexados en Scopus.

Tabla 1. Metaanálisis y revisiones sistemáticas de los estudios que evalúan los beneficios del consumo de kéfir sobre la salud.

Metaanálisis/Revisión sistemática	Nº de estudios	Observaciones
Vieira et al., 2021 ⁽¹¹³⁾	45	Se trata de estudios experimentales de los componentes bioactivos del kéfir con potenciales beneficios para la salud
Salari et al., 2021 ⁽⁹⁸⁾	6	Evalúan los efectos sobre el control de la glucemia
Kairey et al., 2023 ⁽¹¹²⁾	16	Efectos del kéfir sobre la salud con ensayos controlados en humanos
Bessa et al., 2024 ⁽⁶⁶⁾	44	Revisa estudios clínicos controlados (incluye los publicados en inglés, español y portugués)

Efectos sobre la salud bucodental

Es conocido que los productos lácteos fermentados, sobre todo el queso, pueden mejorar la salud oral por sus propiedades anticariogénicas. Además, hay estudios que han demostrado que el consumo regular de kéfir puede reducir significativamente el recuento bacteriano en la saliva de *Streptococcus mutans* y de algunos lactobacilos al compararlos con el cepillado con una pasta de dientes estándar, aunque los resultados diferían según la población, el tiempo de intervención y la dosis. Ghasempour et al.⁽⁷²⁾ demostraron que el kéfir era tan eficaz como los enjuagues con fluoruro de sodio para reducir los recuentos salivales de *S. mutans* en adultos jóvenes. Cogulu et al.⁽⁷³⁾ observaron que este efecto era dosis dependiente siendo más eficaz con 200 ml al día. Por último, Alp & Baka⁽⁷⁴⁾, reportaron que el consumo diario de kéfir y el uso de pasta dental probiótica disminuyeron la colonización microbiana salival en pacientes de ortodoncia, mientras que

Reddy et al.⁽⁷⁵⁾ mostraron que los microorganismos del kéfir junto con las restauraciones dentales redujeron eficazmente *S. mutans* en niños de 8 a 12 años.

Efectos sobre la salud gastrointestinal

En líneas generales, ciertas cepas probióticas han demostrado beneficios en distintas enfermedades gastrointestinales como diferentes tipos de diarrea (aguda, nosocomial, del viajero, diarrea asociada a los antibióticos), trastornos funcionales digestivos (cólico del lactante, síndrome del intestino irritable), infección por *Helicobacter pylori*, etc.). Varios estudios han evaluado los efectos del consumo de kéfir sobre la salud digestiva. A nivel general, un estudio reciente⁽⁷⁶⁾ mostró que tras 3 semanas de ingesta de kéfir liofilizado mejoraron los síntomas gastrointestinales, como el dolor abdominal y la hinchazón aumentando la abundancia de bifidobacterias. Por otro lado, también se han observado mejoras significativas en

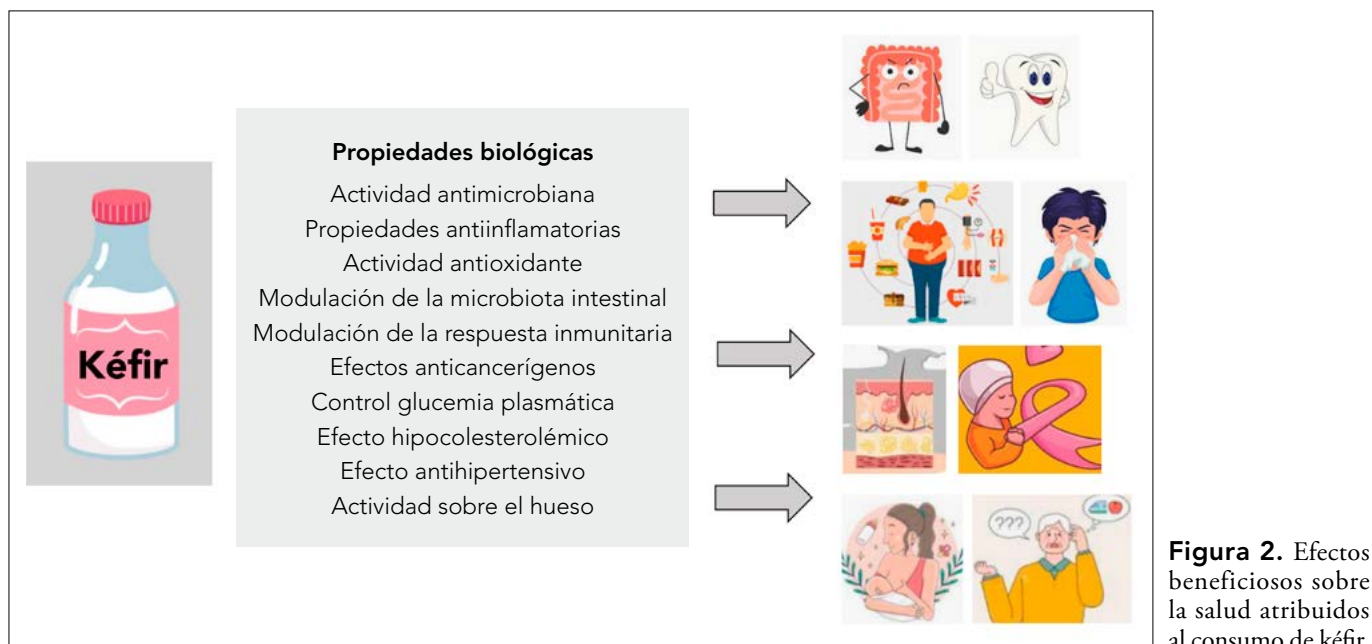


Figura 2. Efectos beneficiosos sobre la salud atribuidos al consumo de kéfir.

el malestar gastrointestinal y menor cantidad de *Enterococcus faecalis* después de dos semanas de terapia con kéfir en una muestra de mujeres⁽⁷⁷⁾ mientras que Figler et al.⁽⁷⁸⁾ observaron que el consumo de kéfir durante cuatro semanas modificaba los niveles de *Streptococcus*, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en la microbiota fecal.

Un estudio realizado por Pilipenko et al.⁽⁷⁹⁾ investigó el efecto del kéfir asociado a la inulina en pacientes con síndrome del intestino irritable subtipo estreñimiento observando una mejoría de la consistencia de las deposiciones y en los parámetros del test del hidrógeno espirado. También en relación al con el estreñimiento, tanto Turan et al.⁽⁸⁰⁾, en adultos con estreñimiento crónico, como Maki et al.⁽⁸¹⁾, en pacientes con alguna discapacidad que fueron ingresados en un hospital japonés, mostraron que pese a que el tipo y la cantidad de kéfir utilizado fueron completamente diferentes, en ambos estudios la suplementación con kéfir se asoció con una disminución del uso de laxantes, mayor frecuencia en la defecación, puntuaciones más altas de satisfacción intestinal y tiempos de tránsito colónico más cortos, sobre todo, en pacientes con estreñimiento crónico menos severo.

Por otro lado, Bekar et al.⁽⁸²⁾, observaron que, en pacientes con dispepsia o infección por *Helicobacter pylori*, su consumo diario durante 2 semanas no solo mejoraba las tasas de erradicación, sino que disminuía los efectos secundarios de la triple terapia antibiótica (diarrea y dolor abdominal). En una serie de casos de pacientes con riesgo de infección recurrente por *Clostridioides difficile*, la ingesta continua de kéfir en asociación con un régimen de retirada escalonada y decreciente de antibióticos, encontrando una eficacia similar a la transferencia de microbiota fecal⁽⁸³⁾. En pacientes con

enfermedad de Crohn se ha relacionado su uso con menor hinchazón abdominal y mejora de los parámetros bioquímicos (proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular)⁽⁸⁴⁾. Sin embargo, en pacientes con cáncer colorrectal el consumo de kéfir no ha demostrado mejorar la incidencia de mucositis aunque son pocos los pacientes estudiados^(85,86).

Por otro lado, las leches fermentadas como el yogur o el kéfir presentan menores niveles de lactosa que la leche, ya que las bacterias presentes producen la enzima lactasa, que hidroliza la lactosa, por lo que estos productos son mejor digeridos por individuos que presentan intolerancia a la lactosa. Precisamente en los granos de kéfir se encuentra de forma natural esta enzima pudiendo llegar a reducir hasta un 30% la cantidad de lactosa. Además, la ingesta de kéfir produce un retraso en el vaciamiento gástrico lo que favorece la digestión de lactosa. En un estudio realizado en adultos⁽⁸⁷⁾ demostraron que el kéfir reduce los síntomas que padecen estas personas especialmente la flatulencia, hasta en dos terceras partes de los pacientes. Sin embargo, la mayoría de las revisiones advierten que son poco los estudios que han evaluado la eficacia de la ingesta de kéfir para aliviar los síntomas en estos pacientes y falta por determinar la cantidad y regularidad de su consumo y su comparación con los preparados suplementados con probióticos.

Efectos sobre la salud metabólica

Desde hace tiempo conocemos que el consumo de productos lácteos fermentados puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular y de mortalidad por accidente cerebrovascular. Debido a su alarmante prevalencia, resulta interesante buscar nuevas estrategias dietéticas para mejorar

nuestra salud metabólica y prevenir el síndrome metabólico, hipercolesterolemia y el sobrepeso. La asociación entre el consumo de preparados lácteos enteros y/o desnatados (leche, yogur, kéfir y queso) y su incidencia ha sido revisada en varios estudios epidemiológicos concluyéndose que el consumo de estos productos tanto enteros como bajos en grasa se asocia inversamente con el riesgo de padecer síndrome metabólico. Por otro lado, la relación entre el consumo de leches fermentadas con el peso y la composición corporal se ha abordado en numerosos ensayos clínicos que, en general, reportan un efecto beneficioso que podría estar modulado por cambios en el microbioma intestinal. Similares resultados positivos han sido observados para el consumo de kéfir como veremos más adelante donde se han realizado varios estudios que han medido sus efectos sobre las medidas antropométricas, la presión arterial, los perfiles lipídico y hepático, el índice glucémico y otros biomarcadores inflamatorios.

Son relevantes los estudios que han demostrado diferencias significativas en los parámetros lipídicos (colesterol total y LDL-C9) y antropométricos (peso e IMC) de mujeres obesas premenopáusicas que consumieron kéfir durante 8 semanas^(88,89). Otro estudio⁽⁹⁰⁾ observó un descenso de la tensión arterial sistólica y diastólica, así como de ciertos parámetros de laboratorio (insulina, TNF- α , IFN- γ) en pacientes con síndrome metabólico, hallazgos que han sido corroborados en otro estudio⁽⁹¹⁾. Aunque los autores no encontraron diferencias en relación a los datos antropométricos, sí observaron un descenso tanto de la presión sistólica y diastólica como del perfil lipídico en el grupo que había consumido kéfir, sobre todo, en las mujeres. Los resultados de este estudio (siguiendo el score del Framingham Heart Study) mostraron una asociación entre el consumo de kéfir y un menor riesgo de hipertensión. Esto se ha relacionado con la capacidad de las bacterias lácticas para producir péptidos bioactivos con actividad inhibidora de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), que desempeña un papel crucial en la regulación de la presión arterial. Sin embargo, son necesarios más estudios para evaluar el efecto antihipertensivo del kéfir.

El control del peso y el ejercicio también están implicados en la prevención y el tratamiento del síndrome metabólico. Algunos ensayos han estudiado distintos posibles beneficios del consumo de kéfir: en varones sanos sin actividad física donde se observó una disminución de las transaminasas y de parámetros de oxidación⁽⁹²⁾; en adultos con sobrepeso se hallaron descenso de zonulina (permeabilidad intestinal) pero no se halló mejora de los datos antropométricos⁽⁹³⁾; en personas sanas mejoró la resistencia al ejercicio, redujo la producción de ácido láctico después del ejercicio y aceleró la recuperación⁽⁹⁴⁾; en varones con hipercolesterolemia se encontraron mayor diversidad de la microbiota intestinal y mayores concentraciones de AGCC en las heces, aunque sin cambios en los niveles del perfil lipídico⁽⁹⁵⁾. Un estudio doble ciego realizado en pacientes diabéticos no halló dife-

rencias en el perfil lipídico tras el consumo de kéfir⁽⁹⁶⁾. En cuanto a la pérdida de peso, algunos estudios que midieron parámetros antropométricos como el peso, el índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura y, particularmente, Caferoglu y Aytekin Sahin⁽⁹⁷⁾, observaron que el kéfir puede ayudar a limitar el apetito y la ingesta de energía en comidas de índice glucémico alto. Los resultados contradictorios de estos estudios pueden explicarse, al menos en parte, por la heterogeneidad de sus poblaciones.

Un aspecto relevante de la salud metabólica en el control de la glucemia. En los últimos unos años se han realizado numerosos estudios evaluando el impacto del consumo general de leches fermentadas sobre el riesgo de padecer diabetes, hallándose, en líneas generales, una asociación inversa significativa entre su consumo regular y la aparición de la enfermedad. En un metaanálisis realizado por Salari et al.⁽⁹⁸⁾, se evaluaron seis ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad metodológica con un total de 323 pacientes, la mayoría diabéticos, aunque también se incluyeron personas con sobrepeso y síndrome metabólico. Los hallazgos encontrados demostraron una reducción estadísticamente significativa de la glucemia en ayunas e insulina en los tratados con kéfir. Además, en este grupo se observó una disminución de las cifras de HbA1C en comparación con los controles. Estos datos demuestran que el consumo de kéfir puede tener efectos beneficiosos sobre el control glucémico, aunque son necesarios más estudios para aclarar el papel que puede jugar la suplementación con probióticos como terapia complementaria o adyuvante en el tratamiento y la prevención de la diabetes.

Efectos sobre la salud de la mujer

Özcan et al.⁽⁹⁹⁾ evaluaron a mujeres perimenopáusicas, en quienes los cambios hormonales pueden provocar trastornos del sueño y del estado de ánimo, problemas sexuales y, a largo plazo, una disminución de la densidad ósea. Los autores utilizaron la Escala de Calificación del Insomnio de la Salud de la Mujer, el Cuestionario de Calidad de Vida Específico de la Menopausia y el Inventario de Depresión de Beck para determinar si el consumo de kéfir resultaba beneficioso. Después de un mes de intervención, hubo una mejora significativa en los dos primeros parámetros pero no de las sensaciones depresivas. A pesar del pequeño tamaño de la muestra del estudio, los autores indicaron que el kéfir podría ser una alternativa no farmacológica para minimizar algunas de las molestias del período del climaterio.

Efectos sobre la salud ósea

Es conocido que los resultados sobre la ingesta de lácteos y posibles cambios en la densidad de masa ósea son heterogéneos siendo positiva esta asociación únicamente en pacientes que recibieron suplementos de vitamina D. Estratificados por género revelan un menor riesgo de fractura osteoporótica

en las mujeres, asociado con una mayor ingesta de yogur, no confirmado en hombres. Por otro lado, en general, los lácteos son ricos en calcio que es esencial para el desarrollo y crecimiento óseos de la población infantil. El estudio más interesante fue realizado en Taiwan en pacientes mayores con osteoporosis y con suplemento de calcio⁽¹⁰⁰⁾ y que comparó el consumo de kéfir con leche durante 6 meses. Aunque no se hallaron diferencias en relación a la densidad ósea ni las cifras del calcio ni la PTH, sí se vieron niveles más altos de parámetros relacionados con el intercambio del metabolismo óseo (osteocalcina y β -C telopéptido terminal de colágeno I).

Prevención de las enfermedades alérgicas

Se ha descrito una mejora del sistema inmunológico asociada al consumo de leches fermentadas en general, que se relaciona con la presencia de bacterias viables y sus metabolitos. En ciertos tipos de alergia (eczema atópico, alergia alimentaria, asma, etc.) se ha observado una alteración de la microbiota en comparación con la población no alérgica por lo que hay numerosos estudios sobre el empleo de probióticos con eficacia clínica, sobre todo, a nivel preventivo. Son numerosos los estudios en animales que han evaluado el potencial antiinflamatorio del kéfir en modelos de asma o alergia alimentaria. Este efecto beneficioso sería inducido por los microorganismos y componentes bioactivos presentes en el kéfir y que modularían la microbiota intestinal y, en consecuencia, el sistema inmunológico del huésped. Así, se ha observado que la cepa *Lactobacillus kefiranofaciens* M1 aislada de los granos de kéfir podría tener un efecto antialérgico y durante la maduración de los productos lácteos fermentados, se ha demostrado que la digestión de las caseínas facilita la reducción de la reactividad alérgica, aumentando así el nivel de tolerancia⁽¹⁰¹⁾.

Efectos anticancerígenos

El efecto del consumo de kéfir sobre el riesgo de cáncer colorrectal, de mama y de próstata, ha sido revisado recientemente en modelos animales. Los mecanismos por los que estos alimentos pueden inhibir el desarrollo de cáncer aún no se comprenden en su totalidad, aunque, su consumo parece disminuir la inflamación intestinal, mejorar la función inmune, suprimir las vías pro-carcinogénicas bacterianas, potenciar la unión o degradación de los carcinógenos alimentarios y aumentar la producción de sustancias antitumorígenicas, además de sus propiedades antioxidantes.

Los efectos positivos del kéfir sobre las líneas celulares cancerosas alientan su consumo como alimento funcional en la prevención del cáncer, especialmente en el caso del cáncer intestinal y el cáncer colorrectal. Aunque este posible efecto anticancerígeno del kéfir podría considerarse sistémico ya que la prevención no solo influye a nivel del tracto gastrointestinal, sino que se extiende a otros órganos como la mama o el pulmón. Este beneficio podría ser debido a la modulación

de la microbiota intestinal y el sistema inmunológico gracias a los componentes bioactivos producidos por la microbiota del kéfir. Pero, de momento, cabe señalar que dicha evidencia aún carece de ensayos clínicos y se basa principalmente en ensayos basados en cultivos celulares⁽³⁸⁾. Smoak et al.⁽¹⁰²⁾ estudiaron a pacientes con cáncer que habían sido sometidos a quimioterapia o radioterapia en los dos años anteriores. El grupo de intervención ingirió aproximadamente 240 ml de kéfir hasta 30 minutos después de las sesiones de ejercicio, que se llevaron a cabo tres veces por semana durante 12 semanas mientras que el grupo de control realizó los mismos ejercicios, pero recibió placebo. El grupo de kéfir mejoró en masa corporal magra, síntomas de depresión, fatiga, malestar gástrico y un biomarcador de disbiosis intestinal, lo que sugiere que incluir kéfir como parte de una dieta posterior al ejercicio puede tener importantes beneficios psicológicos y físicos para los sobrevivientes de cáncer.

Prevención del envejecimiento

Respecto a la actividad antioxidante, se ha documentado su incremento tras la ingesta de leches fermentadas debido a la liberación de péptidos bioactivos durante la proteólisis de las proteínas, especialmente la α -lactoalbúmina, β -lactoglobulina y α -caseína. Se sabe que el aumento de la concentración de radicales libres tiene una fuerte relación con un mayor riesgo de enfermedades crónicas. Por ello, el consumo de kéfir puede resultar beneficioso ya que es una fuente natural de compuestos antioxidantes y además estimula la actividad de las enzimas del sistema antioxidante.

Efectos sobre la salud mental

Los alimentos fermentados son ricos en microorganismos y sus metabolitos pueden actuar como neurotransmisores y así estimular las vías de conexión del eje microbiota-intestino-cerebro (sistema inmunológico, neuroendocrino, nervioso entérico y circulatorio). La mayoría de los estudios realizados hasta la fecha sobre los posibles efectos de la suplementación con alimentos fermentados en la salud mental son en modelos animales por lo que la evidencia actual de la capacidad del kéfir para modular los componentes individuales del eje microbiota-intestino-cerebro a fin de aprovecharlos para futuras terapias dirigidas a la microbiota es escasa⁽¹⁰³⁾. Concretamente, en un estudio hecho en voluntarios sanos su ingesta durante 2 semanas no afectó a los niveles de ansiedad y depresión, pero sí mejoró el desempeño en tareas relacionadas con la memoria⁽¹⁰⁴⁾ y en el referido anteriormente en participantes con sobrepeso su consumo durante 3 semanas mejoró el estado de ánimo frente al grupo control⁽⁹³⁾. En el campo de las enfermedades neurodegenerativas, Ton et al.⁽¹⁰⁵⁾ llevaron a cabo una investigación clínica no controlada para explorar los efectos antioxidantes de la leche fermentada con granos de kéfir en pacientes con enfermedad de Alzheimer. De este modo, evaluaron los beneficios de la suplementación

con kéfir durante 90 días a una dosis de 2 ml/kg/día sobre la función cognitiva y los biomarcadores de estrés oxidativo, inflamación y daño celular, encontrando una mejora en todas las pruebas (memoria, función visoespacial y habilidades de abstracción, funciones ejecutivas y del lenguaje, habilidades constructivas y función atencional) y una acción citoprotectora y antiapoptótica, cuyos efectos retrasarían la neurodegeneración.

Beneficios en Pediatría

La leche materna es un factor fundamental en el desarrollo y la composición de la microbiota intestinal en los neonatos y lactantes. Un posible origen de las bacterias en este alimento ideal, muchas de las cuales son potencialmente probióticas, es el tracto gastrointestinal materno a través de la translocación bacteriana. Tunay et al.⁽¹⁰⁶⁾ rastrearón la transmisión de bacterias exclusivas de los granos de kéfir (*Lactobacillus kefirianofaciens*, *Lentilactobacillus kefir*, *Lentilactobacillus parakefir*) en la leche materna y las heces de los recién nacidos y descubrieron que estos microorganismos se transmitían a la leche a través del consumo materno de kéfir, lo que resultaba en la colonización intestinal del lactante. Por su parte, Kurt et al.⁽¹⁰⁷⁾ evaluaron los efectos del kéfir de leche en madres lactantes en relación con el perfil de carbohidratos de su leche materna y detectaron una tendencia hacia una mayor cantidad de carbohidratos, incluidos los galactoligosacáridos (hidratos de carbono con propiedades prebióticas), en la leche de las madres que consumieron kéfir.

Por otra parte, en un estudio doble ciego frente a placebo evaluando el efecto del consumo de kéfir en lactantes con sibilancias recurrentes no se encontraron diferencias clínicas pero sí en la producción de citoquinas que pueden tener relación con la modulación de la respuesta inmune⁽¹⁰⁸⁾. Merestein et al.⁽¹⁰⁹⁾ no hallaron diferencias en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos en niños entre 1-5 años que recibían antibióticos por una infección respiratoria.

Acción reparadora de la piel

Estudios recientes han evaluado los efectos beneficiosos de los probióticos más allá del intestino. Algunos de estos nuevos beneficios incluyen una piel más sana con ejemplos como la mejora de los eczemas, la dermatitis atópica, las quemaduras, curación de cicatrices e, incluso en el rejuvenecimiento. En un estudio cruzado y controlado se compararon los efectos de la ingesta de kéfir en la piel de adultos con y sin dermatitis atópica⁽¹¹⁰⁾. Los resultados fueron una disminución significativa en el índice de puntuación de gravedad de la dermatitis atópica (SCORAD) en pacientes con dermatitis atópica, mejorando la hidratación de la piel en ambos grupos. Aunque son pocos los estudios realizados en humanos, la capacidad del kéfir para curar heridas puede ser resultado de sus actividades antimicrobianas y antiinflamatorias, que pueden actuar sinérgicamente contribuyendo a

la cicatrización⁽¹¹¹⁾. Por lo tanto, los efectos beneficiosos para la salud que proporciona el kéfir pueden ir mucho más allá del tracto gastrointestinal, contribuyendo a la conservación de una piel más sana.

Todos estos estudios, si bien en muchos casos resultan tan solo preliminares, sugieren diferentes efectos beneficiosos del consumo de kéfir. No obstante, la heterogeneidad de productos, composiciones microbiológicas, dosis y diseños experimentales, no hacen posible realizar recomendaciones específicas sobre su uso. Por otra parte, es importante destacar que el kéfir es un alimento que ha demostrado una buena seguridad para su consumo. En un metaanálisis realizado por Kairey et al.⁽¹¹²⁾ se observó que en los 5 de los 16 ensayos que evaluaron los eventos adversos relacionados con el consumo de kéfir estos fueron moderados, principalmente gastrointestinales (retortijones o hinchazón abdominales) y similares a los de los controles que consumieron la misma dosis de otros productos lácteos. De modo similar, los estudios realizados con kéfir han demostrado que es un alimento seguro para personas sin enfermedades graves. No obstante, sería recomendable evaluar la seguridad del consumo de kéfir en diferentes grupos de pacientes con enfermedades graves, inmunodepresión, etc.

Conclusiones

El kéfir es un producto lácteo con un perfil microbiológico característico, constituido por bacterias y levaduras, que es seguro para el consumo de la mayoría de la población sana. Se trata de un alimento con una gran cantidad de macro y micronutrientes. Además, se han observado cambios de la microbiota intestinal después de su ingesta, con potencial impacto positivo para la salud, aunque estas consecuencias favorables pueden variar según el tipo y la composición de la leche utilizada en su producción, el proceso de elaboración, la composición microbiológica del producto, etc. Todos estos factores deben ser estudiados con el objeto de lograr definir la composición del kéfir asociada con sus características sensoriales y sus efectos beneficiosos sobre la salud. En este sentido cada vez se realizan más investigaciones sobre el papel de los probióticos en la prevención y el tratamiento de muchas enfermedades y el kéfir no es una excepción.

Esta bebida láctea fermentada probiótica y segura, ha sido objeto de numerosas investigaciones *in vitro*, en animales y en humanos aunque aún no se han determinado los parámetros para la dosis terapéutica o el tiempo de tratamiento. Desafortunadamente, muchos de los estudios realizados en humanos con kéfir (y, en general, con los probióticos) no han sido bien diseñados. El tamaño muestral y el período de tiempo del experimento, por lo general, no son coherentes con los análisis realizados para verificar los cambios en los parámetros metabólicos. Los diferentes diseños de numerosos ensayos experimentales y clínicos con el uso de kéfir junto con la

heterogeneidad y falta de definición del producto dificultan obtener resultados concluyentes. Por un lado, se requieren ensayos en humanos de mayor calidad con muestras más grandes de pacientes que utilicen herramientas de evaluación validadas (por ejemplo, emplear dosis estándar de kéfir) para establecer cualquiera de los beneficios para la salud. De este modo, se ha sugerido utilizar una dosis terapéutica estándar de kéfir preparado tradicionalmente en mililitros según el peso corporal, lo que hace más factible el consumo rutinario. Finalmente, es necesario elaborar estudios clínicos adecuados y dirigidos a mecanismos de acción específicos (estrés oxidativo, acción inmunomoduladora, propiedades antiinflamatorias, modulación de la microbiota intestinal, etc.) para evaluar y comprender mejor los efectos fisiológicos del kéfir como parte de una dieta.

En definitiva, aunque son numerosos los estudios realizados sobre los efectos beneficiosos del consumo de kéfir en la población sana sobre el mantenimiento de la salud, la mayoría no presentan una evidencia científica muy robusta sobre su eficacia. Por ese motivo es necesario realizar más ensayos de alta calidad en humanos para poder ofrecer recomendaciones sobre su consumo y sus efectos beneficiosos. Casi con seguridad, la introducción de productos lácteos fermentados en la dieta de la población tanto adulta como pediátrica puede ofrecer beneficios para la salud mejorando la microbiota intestinal y, por tanto, la salud digestiva, favoreciendo los biomarcadores de salud cardio-metabólica, regulando el apetito y la saciedad y aportando nutrientes esenciales para optimizar el crecimiento de los niños y un envejecimiento saludable en los adultos.

Bibliografía

- McClure SB, Magill C, Podrug E, et al. Fatty acid specific $\delta^{13}C$ values reveal earliest Mediterranean cheese production 7,200 years ago. *PLoS One*. 2018; 13(9): e0202807.
- Liu Y, Miao B, Li W, et al. Bronze Age cheese reveals human-*Lactobacillus* interactions over evolutionary history. *Cell*. 2024; 187(21): 5891-900.e8.
- Bengoa AA, Iraporda C, Garrote GL, Abraham AG. Kefir micro-organisms: their role in grain assembly and health properties of fermented milk. *J Appl Microbiol*. 2019; 126(3): 686-700.
- Dong J, Liu B, Jiang T, Liu Y, Chen L. The biofilm hypothesis: The formation mechanism of Tibetan kefir grains. *Int J Dairy Technol*. 2018; 71: 44-50.
- Bourrie BC, Willing BP, Cotter PD. The Microbiota and health promoting characteristics of the fermented beverage kefir. *Front Microbiol*. 2016; 7: 647.
- Nejati F, Capitain CC, Krause JL, et al. Traditional grain-based vs. commercial milk kefir, how different are they? *Appl. Sci*. 2022; 12: 3838.
- Walsh LH, Breselge S, Martin JGP, et al. Kefir4All, a citizen science initiative to raise awareness of the roles that microbes play in food fermentation. *J Microbiol Biol Educ*. 2024; 25(1): e0015523.
- Walsh AM, Crispie F, Kilcawley K, et al. Microbial succession and flavor production in the fermented dairy beverage kefir. *mSystems*. 2016; 1: e00052-16.
- Golowcyc MA, Mobili P, Garrote GL, Abraham AG, De Antoni GL. Protective action of *Lactobacillus kefir* carrying S-layer protein against *Salmonella enterica* serovar Enteritidis. *Int J Food Microbiol*. 2007; 118(3): 264-73.
- Hamet MF, Londero A, Medrano M, et al. Application of culture-dependent and culture-independent methods for the identification of *Lactobacillus kefiranoferiensis* in microbial consortia present in kefir grains. *Food Microbiol*. 2013; 36(2): 327-34.
- Walsh LH, Coakley M, Walsh AM, Crispie F, O'Toole PW, Cotter PD. Analysis of the milk kefir pan-metagenome reveals four community types, core species, and associated metabolic pathways. *iScience*. 2023; 26(10): 108004.
- Lisboa Rios D, Bengoa AA, Costa Lima da Silva P, et al. Metatranscriptomic Analysis of Argentinian Kefirs Varying in Apparent Viscosity. *Appl Microbiol*. 2024; 4: 1150-64.
- Cheng T, Zhang T, Zhang P, et al. The complex world of kefir: Structural insights and symbiotic relationships. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2024; 23(4): e13364.
- Tas TK, Ekinci FY, Guzel-Seydim ZB. Identification of microbial flora in kefir grains produced in Turkey using PCR. *Int J Dairy Technol*. 2012; 65(1): 126-31.
- Marsh AJ, O'Sullivan O, Hill C, Ross RP, Cotter PD. Sequencing-based analysis of the bacterial and fungal composition of Kefir grains and milks from multiple sources. *PLoS One*. 2013; 8(7): e69371.
- Bengoa AA, Dardis C, Gagliarini N, Garrote GL, Abraham AG. Exopolysaccharides from *Lactobacillus paracasei* isolated from kefir as potential bioactive compounds for microbiota modulation. *Front Microbiol*. 2020; 11: 583254.
- Bengoa AA, Dardis C, Garrote GL, Abraham AG. Health-promoting properties of *Lactocaseibacillus paracasei*: A focus on kefir isolates and exopolysaccharide-producing strains. *Foods*. 2021; 10(10): 2239.
- Bengoa AA, Dueñas MT, Prieto A, Garrote GL, Abraham AG. Exopolysaccharide-producing *Lactocaseibacillus paracasei* strains isolated from kefir as starter for functional dairy products. *Front Microbiol*. 2023; 14: 1110177.
- Nejati F, Junne S, Kurreck J, Neubauer P. Quantification of major bacteria and yeast species in kefir consortia by multiplex TaqMan qPCR. *Front. Microbiol*. 2020; 11: 1291.
- Michielsen S, Vercelli GT, Cordero OX, Bachmann H. Spatially structured microbial consortia and their role in food fermentations. *Curr Opin Biotechnol*. 2024; 87: 103102.
- Blasche S, Kim Y, Mars RAT, et al. Metabolic cooperation and spatiotemporal niche partitioning in a kefir microbial community. *Nat Microbiol*. 2021; 6(2): 196-208.
- Garrote GL, Abraham AG, De Antoni GL. Microbial interactions in kefir: A natural probiotic drink. En: Mozzi F, Raya RR, Vignolo GM, editors. *Biotechnology of lactic acid bacteria: Novel applications*. Blackwell Publishing; 2010. p. 327-40.
- Nejati F, Junne S, Neubauer P. A big world in small grain: a review of natural milk kefir starters. *Microorganisms*. 2020; 8(2): 192.
- Kazou M, Grafakou A, Tsakalidou E, Georgalaki M. Zooming into the microbiota of home-made and industrial kefir produced in Greece using classical microbiological and amplicon-based metagenomics analyses. *Front Microbiol*. 2021; 12: 621069.
- Satir G, Guzel-Seydim ZB. How kefir fermentation can affect product composition? *Small Rumin Res*. 2016; 134: 1-7.
- Alraddadi FA, Ross T, Powell SM. Evaluation of the microbial communities in kefir grains and kefir over time. *Int Dairy J*. 2023; 136: 105490.
- Garofalo C, Ferrocino I, Reale A, et al. Study of kefir drinks produced by backslipping method using kefir grains from Bosnia and Herzegovina: Microbial dynamics and volatillome profile. *Food Res Int*. 2020; 137: 109369.
- Londero A, Hamet MF, De Antoni GL, Garrote GL, Abraham AG. Kefir grains as a starter for whey fermentation at different temperatures: Chemical and microbiological characterisation. *J Dairy Res*. 2012; 79: 262-71.
- Yegin, Z, Yurt MNZ, Tasbasi BB, et al. Determination of bacterial community structure of Turkish kefir beverages via metagenomic approach. *Int Dairy J*. 2022; 129: 105337.

30. Rosa DD, Dias MMS, Grześkowiak ŁM, Reis SA, Conceição LL, Peluzio MDCG. Milk kefir: nutritional, microbiological and health benefits. *Nutr Res Rev.* 2017; 30(1): 82-96.
31. Sanders ME, Benson A, Lebeer S, Merenstein DJ, Klaenhammer TR. Shared mechanisms among probiotic taxa: implications for general probiotic claims. *Curr Opp Biotechnol.* 2018; 49: 207-16.
32. Slattery C, Cotter PD, O'Toole PW. Analysis of health benefits conferred by *Lactobacillus* species from kefir. *Nutrients.* 2019; 11: 1252.
33. Bengoa AA, Garrote GL, Abraham AG. El kefir y los alimentos fermentados artesanales. En: Ferrari A, Vinderola G, Weill R, editores. *Alimentos fermentados: Microbiología, nutrición, salud y cultura.* 1ª ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Danone del Cono Sur; 2020. p. 135-64.
34. Prado MR, Blandón LM, Vandenberghe LP, et al. Milk kefir: composition, microbial cultures, biological activities, and related products. *Front Microbiol.* 2015; 6: 1177.
35. Diosma G, Romanin DE, Rey-Burusco MF, Londero A, Garrote GL. Yeasts from kefir grains: isolation, identification, and probiotic characterization. *World J Microbiol Biotechnol.* 2014; 30(1): 43-53.
36. Korsak N, Taminiau B, Leclercq M, et al. Short communication: Evaluation of the microbiota of kefir samples using metagenetic analysis targeting the 16S and 26S ribosomal DNA fragments. *J Dairy Sci.* 2015; 98(6): 3684-9.
37. Fiorda FA, de Melo Pereira GV, Thomaz-Soccol V, et al. Microbiological, biochemical, and functional aspects of sugary kefir fermentation - A review. *Food Microbiol.* 2017; 66: 86-95.
38. Farag MA, Jomaa SA, El-Wahed AA, El-Seedi AHR. The many faces of kefir fermented dairy products: quality characteristics, flavour chemistry, nutritional value, health benefits, and safety. *Nutrients.* 2020; 12(2): 346.
39. Zhimo VY, Biasi A, Kumar A, et al. Yeasts and bacterial consortia from kefir grains are effective biocontrol agents of postharvest diseases of fruits. *Microorganisms.* 2020; 8(3): 428.
40. Neviani E, Gatti M, Vannini L, Gardini F, Suzzi G. Contribution of Gal- lactic acid bacteria to *Saccharomyces cerevisiae* metabolic activity in milk. *Int J Food Microbiol.* 2001; 69(1-2): 91-9.
41. Shen XX, Oplente DA, Kominek J, et al. Tempo and mode of genome evolution in the budding yeast subphylum. *Cell.* 2018; 175(6): 1533-45.e20.
42. Gödecke A, Zachariae W, Arvanitidis A, Breunig KD. Coregulation of the *Kluyveromyces lactis* lactose permease and beta-galactosidase genes is achieved by interaction of multiple LAC9 binding sites in a 2.6 kbp divergent promoter. *Nucleic Acids Res.* 1991; 19: 5351-8.
43. Lane MM, Burke N, Karreman R, Wolfe KH, O'Byrne CP, Morrissey JP. Physiological and metabolic diversity in the yeast *Kluyveromyces marxianus*. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2011; 100: 507-19.
44. Ahtesh FB, Apostolopoulos V, Stojanovska L, Shah NP, Mishra VK. Effects of fermented skim milk drink by *Kluyveromyces marxianus* LAF4 co-cultured with lactic acid bacteria to release angiotensin-converting enzyme inhibitory activities. *Int J Dairy Technol.* 2018; 71: 130-40.
45. Varela JA, Puricelli M, Ortiz-Merino RA, et al. Origin of lactose fermentation in *Kluyveromyces lactis* by interspecies transfer of a neo-functionalized gene cluster during domestication. *Curr Biol.* 2019; 29: 4284-90.
46. Peri KVR, Yuan L, Faria Oliveira F, et al. A unique metabolic gene cluster regulates lactose and galactose metabolism in the yeast. *Appl Environ Microbiol.* 2024; 90(10): e0113524.
47. Rokas A, Wisecaver JH, Lind AL. The birth, evolution and death of metabolic gene clusters in fungi. *Nat Rev Microbiol.* 2018; 16(12): 731-44.
48. Tamang JP, Watanabe K, Holzapfel WH. Review: Diversity of microorganisms in global fermented foods and beverages. *Front Microbiol.* 2016; 7: 377.
49. González-Orozco BD, Kosmerl E, Jiménez-Flores R, Alvarez VB. Enhanced probiotic potential of *Lactobacillus kefirifaciens* OSU-BD-GO1 through co-culture with *Kluyveromyces marxianus* bdgo-ym6. *Front Microbiol.* 2023; 14: 1236634.
50. Magalhães KT, de M Pereira GV, Dias DR, Schwan RF. Microbial communities and chemical changes during fermentation of sugary Brazilian kefir. *World J Microbiol Biotechnol.* 2010; 26(7): 1241-50.
51. Ponomarova O, Gabrielli N, Sévin DC, et al. Yeast creates a niche for symbiotic lactic acid bacteria through nitrogen overflow. *Cell Syst.* 2017; 5(4): 345-57.e6.
52. Siewewerts S, de Bok FA, Hugenholtz J, van Hylckama Vlieg JE. Unraveling microbial interactions in food fermentations: from classical to genomics approaches. *Appl Environ Microbiol.* 2008; 74(16): 4997-5007.
53. Kennes C, Veiga MC, Dubourguier HC, et al. Trophic relationships between *Saccharomyces cerevisiae* and *Lactobacillus plantarum* and their metabolism of glucose and citrate. *Appl Environ Microbiol.* 1991; 57(4): 1046-51.
54. Bertsch A, Roy D, LaPointe G. Enhanced exopolysaccharide production by *Lactobacillus rhamnosus* in co-culture with *Saccharomyces cerevisiae*. *Appl Sci.* 2019; 9: 4026.
55. Bolla PA, Abraham AG, Pérez PF, de Los Angeles Serradell M. Kefir-isolated bacteria and yeasts inhibit *Shigella flexneri* invasion and modulate pro-inflammatory response on intestinal epithelial cells. *Benef Microbes.* 2016; 7(1): 103-10.
56. Lima MDSE, Souza KMS, Albuquerque WWC, Teixeira JAC, Cavalcanti MTH, Porto ALF. *Saccharomyces cerevisiae* from Brazilian kefir-fermented milk: An *in vitro* evaluation of probiotic properties. *Microb Pathog.* 2017; 110: 670-7.
57. Hurtado-Romero A, Del Toro-Barbosa M, Gradilla-Hernández MS, García-Amezquita LE, García-Cayuela T. Probiotic properties, prebiotic fermentability, and GABA-producing capacity of microorganisms isolated from Mexican milk kefir grains: a clustering evaluation for functional dairy food applications. *Foods.* 2021; 10(10): 2275.
58. Londero A, Iraporda C, Garrote GL, Abraham AG. Cheese whey fermented with kefir micro-organisms: antagonism against salmonella and immunomodulatory capacity. *Int J Dairy Technol.* 2015; 68, 118-26.
59. Bolla PA, Carasi P, Bolla Mde L, De Antoni GL, Serradell M. Protective effect of a mixture of kefir-isolated lactic acid bacteria and yeasts in a hamster model of *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe.* 2013; 21: 28-33.
60. Moure MC, Pérez Torrado R, Garmendia G, et al. Characterization of kefir yeasts with antifungal capacity against *Aspergillus* species. *Int Microbiol.* 2023; 26(2): 361-70.
61. Romanin D, Serradell M, González Maciel D, Lausada N, Garrote GL, Rumbo M. Down-regulation of intestinal epithelial innate response by probiotic yeasts isolated from kefir. *Int J Food Microbiol.* 2010; 140(2-3): 102-8.
62. Maccaferri S, Klinder A, Brigidi P, Cavina P, Costabile A. Potential probiotic *Kluyveromyces marxianus* B0399 modulates the immune response in Caco-2 cells and peripheral blood mononuclear cells and impacts the human gut microbiota in an *in vitro* colonic model system. *Appl Environ Microbiol.* 2012; 78(4): 956-64.
63. Romanin DE, Llopis S, Genovés S, Martorell P, Ramón VD, Garrote GL, Rumbo M. Probiotic yeast *Kluyveromyces marxianus* CIDCA 8154 shows anti-inflammatory and anti-oxidative stress properties in *in vivo* models. *Benef Microbes.* 2016; 7(1): 83-93.
64. Fontecha J, Juárez M, Calvo MV. Beneficios de las leches fermentadas en la salud. En: Álvarez-Calatayud G, Guarner F, editores. *Microbiota, probióticos, prebióticos y salud: Evidencia científica.* Madrid: Ergon; 2022. p. 289-94.
65. Alonso L, Mayo B. Productos lácteos fermentados y salud. *Alimentación, Nutrición y Salud.* 2015; 22(2): 40-8.
66. Bessa MK, Bessa GR, Bonamigo RR. Kefir as a therapeutic agent in clinical research: a scoping review. *Nutr Res Rev.* 2024; 37(1): 79-95.
67. Azizi NF, Kumar MR, Yeap SK, et al. Kefir and its biological activities. *Foods.* 2021; 10: 1210.
68. Kim DH, Jeong D, Kim H, Seo KH. Modern perspectives on the health benefits of kefir in next generation sequencing era: Improvement of the host gut microbiota. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019; 59: 1782-93.

69. Peluzio MDCG, Dias MME, Martinez JA, Milagro FI. Kefir and intestinal microbiota modulation: Implications in human health. *Front Nutr.* 2021; 8: 638740.
70. Valentino V, Magliulo R, Farsi D, et al. Fermented foods, their microbiome and its potential in boosting human health. *Microb Biotechnol.* 2024; 17: e14428.
71. Yerlikaya O. A review of fermented milks: potential beneficial effects on human nutrition and health. *Afr Health Sci.* 2023; 23: 498-507.
72. Ghasempour M, Sefdgar SA, Moghadamnia AA, et al. Comparative study of kefir yogurt-drink and sodium fluoride mouth rinse on salivary mutans streptococci. *J Contemp Dent Pract.* 2014; 15: 214-7.
73. Cogulu D, Topaloglu-Ak A, Caglar E, et al. Potential effects of a multistrain probiotic-kefir on salivary *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* spp. *J Dent Sci.* 2010; 5: 144-9.
74. Alp S, Baka ZM. Effects of probiotics on salivary *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* levels in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2018; 154: 517-23.
75. Reddy S, Madhu V, Punithavathy R, et al. Comparative evaluation of efficacy of kefir milk probiotic curd and probiotic drink on *Streptococcus mutans* in 8-12-year-old children: an in vivo study. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2021; 14: 120-7.
76. Wang MC, Zaydi AI, Lin WH, et al. Putative probiotic strains isolated from kefir improve gastrointestinal health parameters in adults: a randomized, single-blind, placebo-controlled study. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2020; 12: 840-50.
77. Forejt M, Šimunek J, Brázdová Z, et al. The influence of regular consumption of kefir beverage on the incidence of *Enterococcus faecalis* in the human stool. *Scr Med (Brno)* 2007; 80: 279-86.
78. Figler M, Mozsik G, Schaffer B, et al. Effect of special Hungarian probiotic kefir on faecal microflora. *World J Gastroenterol.* 2006;12: 1129-32.
79. Pilipenko VI, Burliaeva EA, Shakhovskaia AK, et al. Efficacy of using inulin fortified fermented milk products in patients with functional constipation. *Vopr Pitan.* 2009; 78: 56-61.
80. Turan I, Dedeli O, Bor S, et al. Effects of a kefir supplement on symptoms, colonic transit, and bowel satisfaction score in patients with chronic constipation: a pilot study. *Turk J Gastroenterol.* 2014; 25: 650-6.
81. Maki R, Matsukawa M, Matsuduka A, et al. Therapeutic effect of lyophilized, kefir-fermented milk on constipation among persons with mental and physical disabilities. *Jpn J Nurs Sci.* 2018; 15: 218-25.
82. Bekar O, Yilmaz Y, Gulden M. Kefir improves the efficacy and tolerability of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *J Med Food.* 2011; 14: 344-7.
83. Bakken JS. Staggered and tapered antibiotic withdrawal with administration of kefir for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2014; 59(6): 858-61.
84. Yılmaz I, Dolar ME, Ozpınar H. Effect of administering kefir on the changes in fecal microbiota and symptoms of inflammatory bowel disease: a randomized controlled trial. *Turk J Gastroenterol.* 2019; 30: 242-53.
85. Topuz E, Derin D, Can G, et al. Effect of oral administration of kefir on serum proinflammatory cytokines on 5-FU induced oral mucositis in patients with colorectal cancer. *Invest New Drugs.* 2008; 26: 567-72.
86. Can G, Topuz E, Derin D, et al. Effect of kefir on the quality of life of patients being treated for colorectal cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2009; 36: e335-42.
87. Hertzler SR, Clancy SM. Kefir improves lactose digestion and tolerance in adults with lactose maldigestion. *J Am Diet Assoc.* 2003; 103: 582-7.
88. Fathi Y, Faghil S, Zibaenezhad MJ, et al. Kefir drink leads to a similar weight loss, compared with milk, in a dairy-rich non-energy-restricted diet in overweight or obese premenopausal women: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* 2016; 55: 295-304.
89. Fathi Y, Ghodrati N, Zibaenezhad MJ, et al. Kefir drink causes a significant yet similar improvement in serum lipid profile, compared with low-fat milk, in a dairy-rich diet in overweight or obese premenopausal women: a randomized controlled trial. *J Clin Lipidol.* 2017; 11: 136-46.
90. Bellikci-Koyu E, Sarer-Yurekli BP, Akyon Y, et al. Effects of regular kefir consumption on gut microbiota in patients with metabolic syndrome: a parallel-group, randomized, controlled study. *Nutrients.* 2019; 11: 2089.
91. da Silva Ghizi AC, de Almeida Silva M, Moraes FSdA, et al. Kefir improves blood parameters and reduces cardiovascular risks in patients with metabolic syndrome. *PharmaNutrition.* 2021; 16: 100266.
92. Golunuk SB, Oztas EN, Sozen H, et al. Effects of traditional fermented beverages on some blood parameters in aerobic exercises. *Biom Res (India).* 2017; 28: 9475-80.
93. Praznikar ZJ, Kenig S, Vardjan T, et al. Effects of kefir or milk supplementation on zonulin in overweight subjects. *J Dairy Sci.* 2020; 103: 3961-70.
94. Lee MC, Jhang WL, Lee CC, et al. The effect of kefir supplementation on improving human endurance exercise performance and antifatigue. *Metabolites.* 2021; 11: 136.
95. St-Onge MP, Farnworth ER, Savard T, et al. Kefir consumption does not alter plasma lipid levels or cholesterol fractional synthesis rates relative to milk in hyperlipidemic men: a randomized controlled trial. *BMC Complem Altern Med.* 2002; 2: 1.
96. Ostadrahimi A, Taghizadeh A, Mobasser M, et al. Effect of probiotic fermented milk (kefir) on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Iran J Public Health.* 2015; 44: 228-37.
97. Caferoglu Z, Aytakin Sahin G. The effects of kefir in mixed meals on appetite and food intake: a randomized cross-over trial. *Rev Nutr.* 2021; 34: e190174.
98. Salari A, Ghodrati S, Gheflati A, et al. Effect of kefir beverage consumption on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Complement Ther Clin Pract.* 2021; 44: 101443.
99. Ozcan H, Oskay U, Bodur AF. Effects of kefir on quality of life and sleep disturbances in postmenopausal women. *Holist Nurs Pract.* 2019; 33: 207-13.
100. Tu MY, Chen HL, Tung YT, et al. Short-term effects of kefir-fermented milk consumption on bone mineral density and bone metabolism in a randomized clinical trial of osteoporotic patients. *PLoS One.* 2015; 10: e0144231.
101. Tomar O, Akarca G, Caglar A, Beykaya M, Gok V. The effects of kefir grain and starter culture on kefir produced from cow and buffalo milk during storage periods. *Food Sci Technol.* 2019; 4: 238-44.
102. Smoak P, Harman N, Flores V, et al. Kefir is a viable exercise recovery beverage for cancer survivors enrolled in a structured exercise program. *Med Sci Sports Exerc.* 2021; 53: 2045-53.
103. Balasubramanian R, Schneider E, Gunnigle E, Cotter PD, Cryan JF. Fermented foods: Harnessing their potential to modulate the microbiota-gut-brain axis for mental health. *Neurosci Biobehav Rev.* 2024; 158: 105562.
104. Cannavale CN, Mysonhimer AR, Bailey MA, Cohen NJ, Holscher HD, Khan NA. Consumption of a fermented dairy beverage improves hippocampal-dependent relational memory in a randomized, controlled cross-over trial. *Nutr Neurosci.* 2023; 26: 265-74.
105. Ton AMM, Campagnaro BP, Alves GA, et al. Oxidative stress and dementia in Alzheimer's patients: effects of synbiotic supplementation. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 2020: 2638703.
106. Tunay RT, Taş TK. Vertical transmission of unique bacterial strains from mother to infant via consuming natural kefir. *Int Dairy J.* 2022; 126: 105251.
107. Kurt TT, Gökürmaklı Ç, Guzel-Seydim ZB. Effects of kefir consumption on carbohydrate profile of mother's milk. *FFHD.* 2021; 11: 473-83.
108. de Araujo GV, de Lorena VMB, Montenegro SML, et al. Probiotics as an adjunct for the treatment of recurrent wheezing in infants and effects on expression of Thelper 1 and regulatory T cytokines. *J Funct Foods.* 2017; 35: 398-407.
109. Merenstein DJ, Foster J, D'Amico F. A randomized clinical trial measuring the influence of kefir on antibiotic-associated diarrhea: the Measuring

- the Influence of Kefir (MILK) Study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009; 163: 750-4.
110. Alves E, Gregorio J, Baby AR. et al. Homemade kefir consumption improves skin condition-a study conducted in healthy and atopic volunteers. *Foods.* 2021;10: 2794.
111. Huseini HF, Rahimzadeh G, Fazeli MR, et al. Evaluation of wound healing activities of kefir products. *Burns.* 2012; 38: 719-23.
112. Kairey L, Leech B, El-Assaad F, Bugarcic A, Dawson D, Lauche R. The effects of kefir consumption on human health: a systematic review of randomized controlled trials, *Nutrition Reviews,* 2023; 81: 267-86.
113. Vieira CP, Rosario A, Lelis CA, et al. Bioactive compounds from kéfir and their potential benefits on health: a systematic review and meta-analysis. *Oxid Med Cell Longev.* 2021; 2021: 9081738.

Resúmenes de los TFM del Máster en microbiota, probióticos y prebióticos de SEMiPyP-Universidad Europea de Madrid, curso 2023-2024

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(2):262-292

TFM-1. Microbiota intestinal y cáncer colorrectal: una revisión sistemática

Alumna: Ana María Alvarez Castro¹

Tutora: Silvia Arboleya Montes²

¹Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela. Instituto Gallego de Gastroenterología. Hospital HM La Esperanza. ²Instituto de Productos Lácteos de Asturias. Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tipos de cáncer más comunes en el mundo occidental, y su incidencia ha permanecido estable en la última década a pesar de los esfuerzos por prevenirlo, especialmente a través del cribado poblacional⁽¹⁾. Esto destaca la necesidad de investigar nuevas herramientas tanto diagnósticas como terapéuticas.

Objetivo

La intención de esta revisión es evaluar la relación entre la MI y el CCR, así como analizar cómo las intervenciones dietéticas y farmacológicas pueden influir en la prevención, desarrollo y tratamiento de esta enfermedad.

Métodos

El diseño del estudio sigue un enfoque de preguntas PICO. Se identifica la población diana como los pacientes con CCR. Se evalúan las composiciones microbianas en relación a factores externos como la dieta y se compara con población sana y con población con adenomas. Se inclu-

yen en los criterios de búsqueda ensayos clínicos y estudios observacionales que utilizan técnicas avanzadas de análisis microbiológico como secuenciación de nueva generación, metagenómica, y análisis de metabolitos microbianos, así como la evaluación de parámetros inmunológicos relacionados.

Para obtener nuestros objetivos se realizó una metodología basada en la consulta de las bases de datos de PubMed, Science Direct y Google Scholar. Se utilizaron términos médicos estandarizados y palabras clave relevantes: colorectal cancer, gut microbiota, diet, diagnostic biomarker, immunotherapy, dysbiosis. Para evaluar la calidad de la evidencia en los artículos incluidos, se utilizó el GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Se procedió a registrar el proceso de selección de estudios en un diagrama de flujo siguiendo las directrices de PRISMA (Fig. 1).

Resultados

Presentamos a continuación los resultados de los estudios seleccionados ordenándolos según el momento del desarrollo de la enfermedad

- 1) **Población general:** el grupo de González⁽²⁾ confirma a través del estudio de perfil inmunometabólico un carácter antiinflamatorio del consumo de verduras, legumbres, pescados y nueces, y proinflamatorio del consumo de todo tipo de carnes, sobre todo rojas y procesadas. El grupo de Ruiz-Saavedra⁽³⁾ ha conseguido utilizando nuevas técnicas informáticas demostrar como los químicos generados durante el proceso de cocinado de los alimentos impactan significativamente en la composición de la MI,

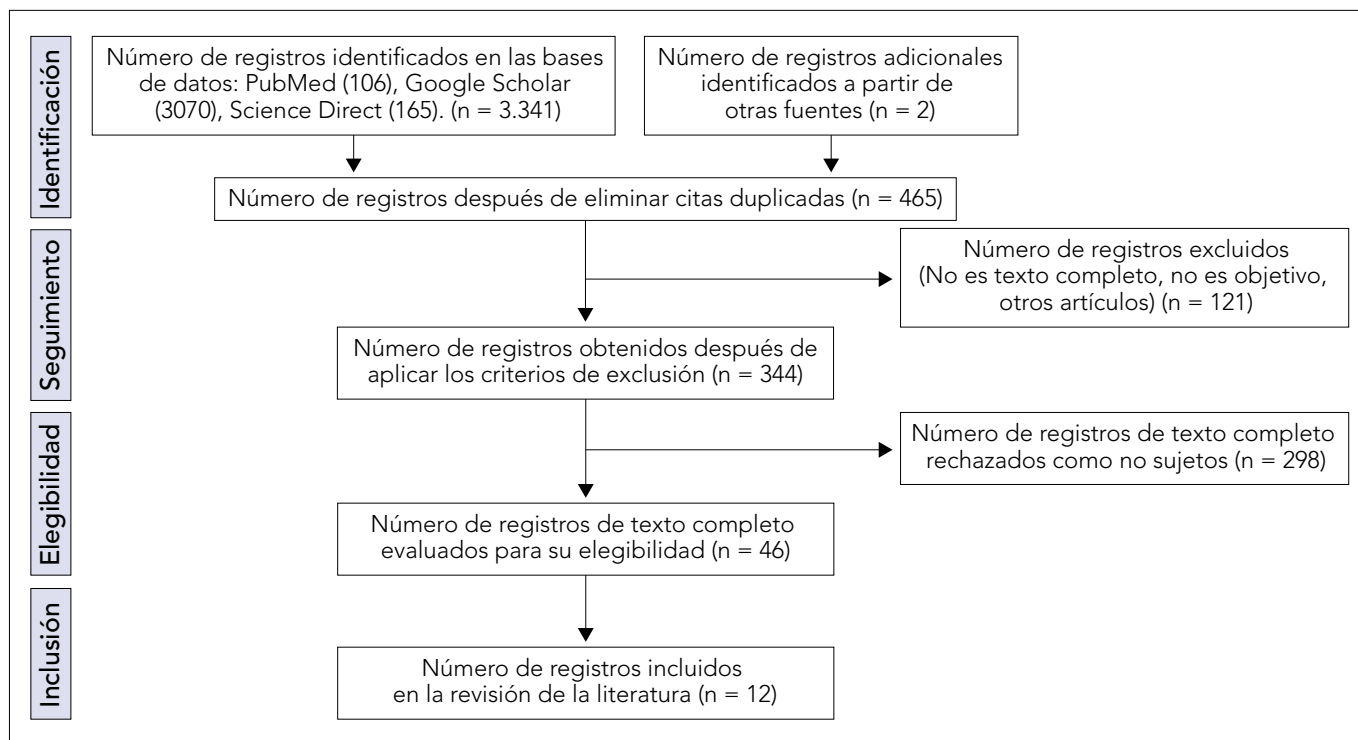


Figura 1 (TFM-1). Diagrama de flujo PRISMA.

- promoviendo la disbiosis y un mayor riesgo de enfermedades, incluido el CCR. El estudio llevado a cabo por Watanabe⁽⁴⁾ en población japonesa a través del estudio de *E. coli* obtiene una asociación entre el sexo masculino como factor de riesgo y el consumo de cantidades elevadas de té verde como factor protector. Por otro lado, Prizment et al.⁽⁵⁾ confirman el carácter preventivo de la AAS sobre el CCR a través de cambios en la MI.
- 2) **Lesiones premalignas (adenomas):** en relación al diagnóstico de las mismas el grupo de Liang⁽⁶⁾ identifican el marcador genético de m3 de *Lachnospiridium spp.* que se podría asociar técnicas ya existentes. El grupo de Han⁽⁷⁾ si bien no tuvieron diferencias en la MI entre sus grupo de estudio, utilizando múltiples herramientas de aprendizaje automático consiguen desarrollar modelos predictivos válidos para el diagnóstico de adenomas con el microbioma. En relación a intervenciones terapéutica en este subgrupo de pacientes, Byrd et al.⁽⁸⁾ demostraron que una dieta alta en fibra, frutas y verduras y baja en grasas protege del desarrollo de adenomas a los 4 años, a través de un aumento de la diversidad microbiana obtenida por biopsias rectales.
 - 3) **Diagnóstico de CCR:** Zrelli et al.⁽⁹⁾ encuentran un perfil de MI diferente entre pacientes con CCR y controles sanos con un aumento en la abundancia de bacterias como *Fusobacterium* y *Peptostreptococcus* en el grupo de CCR.
 - 4) **Intervenciones terapéuticas en CCR:** el grupo de Bellerba⁽¹⁰⁾ realiza un estudio controlado con placebo en el que administran vitamina D a pacientes con CCR y obtienen cambios en MI, con una mayor diversidad en el subgrupo que obtiene niveles adecuados de vitamina D (> 30 ng/ml). Huang et al.⁽¹¹⁾ evidencian los beneficios del tratamiento con probióticos a pacientes intervenidos de CCR previo a la administración de quimioterapia convencional. Los resultados mostraron que en el grupo de tratamiento se reducían todos los efectos secundarios gastrointestinales, sobre todo la diarrea. Y además el grupo de tratamiento tenía un perfil beneficioso de microbiota con mayor presencia de ácido acético, butírico y propiónico respecto al grupo control. Los resultados del grupo de Martini et al.⁽¹²⁾ son espectaculares al demostrar que existe un perfil de microbiota que se relaciona con una mejor respuesta antitumoral y con una mayor supervivencia en pacientes con CCR y cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásicos sometidos a tratamiento con cetuximab y avelumab. Y en esta línea el grupo de Sun⁽¹³⁾ demuestran que su intervención terapéutica (cápsula Quxie, compuesta por 20 hierbas de la medicina tradicional china) tiene un efecto en la modulación de la microbiota intestinal y aumenta de forma significativa el conteo de células T (medidas por citometría de flujo) así como aumento de *Actinobacterias* y otras especies productoras de butirato en pacientes con CCR.

Conclusiones

La presente revisión sistemática nos permite confirmar la importancia de la MI y su modulación en las diferentes fases del CCR. Así hemos confirmado que determinados hábitos dietéticos como el consumo de carnes rojas procesadas condicionan un aumento del riesgo de CCR y que realizar intervenciones dietéticas con fibra y verduras mejoran el perfil de la microbiota y disminuyen el riesgo de desarrollo de adenomas.

Pero también hemos conocido que la forma de cocinado de los alimentos también influye dado que conlleva la exposición a compuestos tóxicos que condiciona disbiosis intestinal y mayor riesgo de CCR.

A nivel diagnóstico el desarrollo de biomarcadores relacionados con la MI pueden asociarse a técnicas ya existentes para identificar poblaciones de riesgo tanto de adenomas como de cáncer colorrectal.

A nivel terapéutico, los probióticos son útiles en pacientes que van a recibir quimioterapias convencionales para mitigar efectos secundarios. Y el análisis de la MI quizás permita identificar un subgrupo de pacientes respondedores a la inmunoterapia no sólo en cáncer de colon sino en cánceres de otras localizaciones y que condicionen mayor supervivencia a largo plazo.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2024. Disponible en: https://seom.org/images/publicaciones/informes-seom-de-evaluacion-de-farmacos/LAS_CIFRAS_2024.pdf
2. González C, Ruiz-Saavedra S, Gómez-Martín M, Zapico A, López-Suárez P, Suárez A, et al. Immunometabolic profile associated with progressive damage of the intestinal mucosa in adults screened for colorectal cancer: Association with diet. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(22): 16451.
3. Ruiz-Saavedra S, Zapico A, González Del Rey C, González C, Suárez A, Díaz Y, et al. Dietary xenobiotics derived from food processing: Association with fecal mutagenicity and gut mucosal damage. *Nutrients.* 2022; 14(17): 3482.
4. Watanabe D, Murakami H, Ohno H, Taniwawa K, Konishi K, Tusunematsu Y, et al. Association between dietary intake and the prevalence of tumourigenic bacteria in the gut microbiota of middle-aged Japanese adults. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 15221.
5. Prizment AE, Staley C, Onyeghala GC, Vivek S, Thyagarajan B, Straka RJ, et al. Randomised clinical study: oral aspirin 325 mg daily vs placebo alters gut microbial composition and bacterial taxa associated with colorectal cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 52(6): 976-87.
6. Liang JQ, Li T, Nakatsu G, Chen YX, Yau TO, Chu E, et al. A novel faecal *Lachnoclostridium* marker for the non-invasive diagnosis of colorectal adenoma and cancer. *Gut.* 2020; 69(7): 1248-57.
7. Han S, Zhuang J, Pan Y, Wu W, Ding K. Different characteristics in gut microbiome between advanced adenoma patients and colorectal cancer patients by metagenomic analysis. *Microbiol Spectr.* 2022; 10(6): e01593-22.
8. Byrd DA, Vogtmann E, Ortega-Villa AM, Wan Y, Gómez, Hogue S, et al. Prospective and cross-sectional associations of the rectal tissue microbiome with colorectal adenoma recurrence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2023; 32(3): 435-43.
9. Zrelli M, Ferjani A, Nouria M, Hammami S, Ghithia N, Mouelhi L, et al. Diversity in gut microbiota among colorectal cancer patients: findings from a case-control study conducted at a Tunisian University Hospital. *Discov Oncol.* 2024; 15(1): 402.

10. Bellerba F, Serrano D, Johansson H, Pozzi C, Segata N, NabiNejad A, et al. Colorectal cancer, Vitamin D and microbiota: A double-blind Phase II randomized trial (ColoViD) in colorectal cancer patients. *Neoplasia.* 2022; 34: 100842.
11. Huang F, Li S, Chen W, Han Y, Yao Y, Yang L, et al. Postoperative probiotics administration attenuates gastrointestinal complications and gut microbiota dysbiosis caused by chemotherapy in colorectal cancer patients. *Nutrients.* 2023; 15(2): 356.
12. Martini G, Ciardiello D, Dallio M, Famiglietti V, Esposito L, Della Corte CM, et al. Gut microbiota correlates with antitumor activity in patients with MCRC and NSCLC treated with cetuximab plus avelumab. *Int J Cancer.* 2022; 151(3): 473-80.
13. Sun L, Yan Y, Chen D, Yang Y. Quxie capsule modulating gut microbiome and its association with T cell regulation in patients with metastatic colorectal cancer: Result from a randomized controlled clinical trial. *Integr Cancer Ther.* 2020; 19: 1534735420969820.

TFM-2. Microbiota intestinal y anorexia nerviosa: disbiosis y el eje intestino-cerebro en la patogénesis y estrategias terapéuticas

Alumna: Paulina Cantú Díaz¹

Tutora: María Rosaura Leis Trabazo²

¹Universidad Europea de Madrid. ²Universidad de Santiago de Compostela.

Resumen

La anorexia nerviosa (AN) es un trastorno de la conducta alimentaria (TCA) caracterizado por la restricción severa de la ingesta de alimentos, lo que resulta en una pérdida considerable de peso, alteraciones psicológicas y fisiológicas. Este trabajo se enfoca en el papel que desempeña la disbiosis intestinal en la patogénesis de la AN, así como en la influencia del eje intestino-cerebro en su evolución. Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura utilizando PubMed, seleccionando 22 estudios relevantes que cumplieron con los criterios establecidos, agrupados en tres áreas clave: disbiosis intestinal y patogénesis, influencia del eje intestino-cerebro, y estrategias terapéuticas (Tabla 1).

Los resultados muestran que los pacientes con AN presentan una disminución significativa en la diversidad microbiana, con alteraciones específicas en las bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), lo que contribuye a la malnutrición y a la persistencia de los síntomas. La interacción entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central, a través del eje intestino-cerebro, juega un papel crucial en la regulación del apetito y el estado de ánimo, influyendo en la progresión de la enfermedad. La sobreactivación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) y el aumento de la inflamación agravan esta disbiosis, perpetuando el ciclo patológico.

Las intervenciones basadas en la modulación de la microbiota intestinal mediante el uso de probióticos, prebióticos

Tabla 1 (TFM-2). Resumen de los estudios incluidos en la revisión

Autor y año	Diseño	Población/enfoque	Nº sujetos/estudios	Objetivo	Hallazgos/Resultados
García N, Gutiérrez E. (2023)	Revisión sistemática	Humanos y animales	18 estudios	Revisar críticamente los hallazgos científicos actuales sobre el papel de la microbiota en la AN.	La administración de <i>Bacteroides vulgatus</i> en modelos animales mostró una mejora en los niveles de ansiedad.
Navarro-Tapia E, Almeida-Toledano L, Sebastiani G, Serra-Delgado M, García-Algar Ó, Andreu-Fernández V (2021)	Revisión sistemática	Humanos y animales	50 estudios	Evaluar los desequilibrios de la microbiota intestinal en la ansiedad y trastornos alimentarios, y explorar el uso de probióticos como tratamiento.	Un caso con la administración de cepas de <i>Akkermansia muciniphila</i> y <i>Methanobrevibacter smithii</i> no mostró una mejora clínica relevante, aunque sí se observó un aumento de los SCFA.
Carbone EA, D'Amato P, Vicchio G, De Fazio P, Segura-García C (2021)	Revisión sistemática	Humanos	17 estudios	Evaluar el papel de la microbiota alterada en la patogénesis y tratamiento de los trastornos alimentarios, con énfasis en la AN.	Una paciente de 26 años con AN restrictiva logró una ganancia de 6,3 kg de peso tras el trasplante de microbiota fecal de un donante sano, y se vieron mejoras en la producción de SCFA.
García-Gil M, Ceccarini MR, Stoppini F, Cataldi S, Mazzeschi C, Delvecchio E, et al. (2022)	Revisión narrativa	Humanos y animales	No especificado	Descubrir las alteraciones cerebrales, endocrinas y de la microbiota en la AN.	Se han identificado 11 nuevas especies bacterianas presentes en pacientes con AN, pertenecientes a los filos <i>Firmicutes</i> , <i>Bacteroidetes</i> y <i>Actinobacteria</i> .
Bulik CM, Flatt R, Abbaspour A, Carroll I (2019)	Revisión narrativa	Humanos y animales	No especificado	Explorar las bases genéticas, la disbiosis intestinal y la influencia del ambiente en la AN y su relación con la obesidad.	Las alteraciones en las bacterias que componen la microbiota intestinal son complejas e influyen en la fisiopatología de la enfermedad contribuyendo a la alta tasa de recaídas observada en los pacientes con AN.
Gabriel T, Paul S, Berger A, Massoubre C (2019)	Revisión narrativa	Humanos y animales	No especificado	Examinar el papel de la inmunidad de la mucosa intestinal en la AN y el autismo, y su relación con el eje microbiota-intestino-cerebro.	Se observa un aumento en la permeabilidad intestinal y en los niveles de IgA durante la fase aguda de la AN, indicando una respuesta anormal del sistema inmunitario y de la mucosa intestinal vinculada a la disbiosis.
Ghenciulescu A, Park RJ, Burnet PWJ (2021)	Revisión de estudios clínicos y preclínicos	Humanos y animales	No especificado	Evaluar la relación entre la AN y la composición de la microbiota intestinal, y su influencia en la patofisiología y posibles intervenciones basadas en la microbiota.	Las reducciones en <i>Roseburia spp.</i> se asocian con puntuaciones más altas en depresión y ansiedad.
Schulz N, Belheouane M, Dahmen B, Ruan VA, Specht HE, Dempfle A, et al. (2021)	Longitudinal	Humanos	19 pacientes y 20 HC	Evaluar las alteraciones en la microbiota intestinal con AN y su relación con la recuperación de peso y duración del tratamiento.	La mayor abundancia de <i>Lachnospiraceae</i> se asocia con una duración más corta del tratamiento, posiblemente por sus efectos antiinflamatorios
Morisaki Y, Miyata N, Nakashima M, Hata T, Takakura S, Yoshihara K, et al. (2023)	Longitudinal observacional	Humanos	25 pacientes (13 completaron el estudio)	Evaluar los cambios en la microbiota intestinal y su relación con el aumento de peso en pacientes con AN durante tres meses de tratamiento.	El aumento de <i>Lactiplantibacillus spp.</i> y <i>Bifidobacterium</i> se relaciona con el incremento de peso, pero la disbiosis persiste a pesar de la ganancia de peso.

(Continúa)

Tabla 1 (TFM-2) (cont.). Resumen de los estudios incluidos en la revisión

Autor y año	Diseño	Población/enfoque	Nº sujetos/estudios	Objetivo	Hallazgos/Resultados
Andreani NA, Sharma A, Dahmen B, Specht HE, Mannig N, Ruan V, et al. (2024)	Longitudinal observacional	Humanos	57 pacientes y 34 HC	Investigar la composición de la microbiota intestinal en pacientes con AN a lo largo del tiempo y compararla con HC para identificar factores clínicos asociados y cambios.	Se ha observado un incremento en géneros como <i>Alistipes</i> en pacientes con bajo peso, mientras que <i>Romboutsia</i> y <i>Agathobacter</i> están reducidos en estos pacientes.
Monteleone AM, Troisi J, Serena G, Fasano A, Dalle Grave R, Cascino G, et al. (2021)	Análisis secundario de un estudio observacional	Humanos	23 pacientes (6 con AN del tipo atracón-purga y 17 con AN de tipo restrictivo) y 20 HC	Comparar los perfiles de microbiota y metabolitos fecales entre subtipos de anorexia nerviosa (ANR y ANBP) y HC.	Los pacientes con el subtipo de ANBP mostraron un aumento en <i>Bifidobacterium</i> y <i>Eubacteriaceae</i> , y una disminución en <i>Odoribacter</i> y <i>Haemophilus</i> , en comparación con los del subtipo ANR.
Morita C, Tsuji H, Hata T, Gondo M, Takakura S, Kawai K, et al. (2015)	Observacional comparativo	Humanos	25 pacientes y 21 HC	Comparar la microbiota fecal de pacientes con AN con HC para identificar desequilibrios microbianos asociados con la enfermedad.	Se encontró una reducción en la cantidad total de bacterias incluyendo los grupos <i>Clostridium coccoides</i> , <i>Clostridium leptum</i> , y <i>Bacteroides fragilis</i> en pacientes con AN en comparación con los HC.
Borgo F, Riva A, Benetti A, Casiraghi MC, Bertelli S, Garbossa S, et al. (2017)	Observacional comparativo	Humanos	15 pacientes y 15 HC	Integrar datos de la microbiota intestinal con características clínicas y psicológicas para comprender la patofisiología de la AN.	<i>Bacteroides uniformis</i> se encuentra negativamente correlacionado con el IMC.
Prochazkova P, Roubalova R, Dvorak J, Kreisinger J, Hill M, Tlaskalova-Hogenova H, et al. (2021)	Observacional	Humanos	59 pacientes y 67 HC	Analizar la contribución de la microbiota intestinal en la fisiopatología de la AN.	Los SCFA influyen en la regulación del apetito y la función cerebral al cruzar la barrera hematoencefálica.
Trinh S, Kogel V, Kneisel L, Müller-Limberger E, Herpertz-Dahlmann B, Beyer C, et al. (2023)	Experimental	Animales	27 ratas divididas en tres grupos (comida limitada, ABA y HC)	Investigar la reversibilidad de las alteraciones de la microbiota y parámetros cerebrales tras la realimentación en un modelo animal de ABA.	Algunas alteraciones en parámetros y estructuras cerebrales no se regeneran completamente tras la realimentación, indicando que ciertos daños podrían no ser completamente reversibles.
Xu J, Landberg R, Lavebratt C, Bulik CM, Landén M, Nilsson IAK (2022)	Transversal	Humanos	217 pacientes (109 con AN activa y 108 recuperados de AN) y 110 HC	Comparar las concentraciones plasmáticas de siete SCFA en mujeres con AN activa, recuperadas y HC, y su relación con el IMC.	La conexión entre los niveles de SCFA y el IMC sugiere que los SCFA pueden desempeñar un papel en la restauración del peso en pacientes con AN.
Yuan R, Yang L, Yao G, Geng S, Ge Q, Bo S, et al. (2022)	Transversal	Humanos	30 pacientes y 30 HC	Explorar las características de la microbiota intestinal en pacientes con AN y su relación con indicadores clínicos.	En pacientes con AN, <i>Subdoligranulum</i> y <i>Firmicutes</i> muestran una correlación positiva con el IMC.
Prochazkova P, Roubalova R, Dvorak J, Tlaskalova-Hogenova H, Cermakova M, Tomasova P, et al. (2019)	Estudio de caso	Humanos	1 paciente	Evaluar los efectos del TMF en la función de la barrera intestinal, la microbiota y metabolitos bacterianos de una paciente con AN y SIBO.	Tras el TMF se observaron mejoras en la integridad de la barrera intestinal, pero una disminución inesperada en los niveles de serotonina fecal.

(Continúa)

Tabla 1 (TFM-2) (cont.). Resumen de los estudios incluidos en la revisión

Autor y año	Diseño	Población/enfoque	Nº sujetos/estudios	Objetivo	Hallazgos/Resultados
Loria-Kohen V, Montiel Fernández N, López-Plaza B, Aparicio A (2023)	Revisión	Humanos	No especificado	Revisar el conocimiento actual sobre las alteraciones en la microbiota intestinal en pacientes con AN y explorar el uso de probióticos como alternativa terapéutica.	<i>Lactobacillus reuteri</i> mostró un aumento en la frecuencia de deposiciones después de seis meses de tratamiento en pacientes con AN, aliviando los síntomas gastrointestinales.
Butler MJ, Perrini AA, Eckel LA (2021)	Revisión	Humanos y animales	No especificado	Revisar cómo las alteraciones en la microbiota y el sistema inmunológico pueden influir en los TCA y servir como biomarcadores de riesgo.	A pesar de la mejora en la salud microbiana tras la restauración del peso, la diversidad alfa sigue reducida al alta.
Méndez-Figueroa V, Biscaia JM, Mohedano RB, Blanco-Fernández A, Bailén M, Bressa C, et al. (2019)	Revisión	Humanos	No especificado	Resaltar la conexión entre la microbiota y el inicio y progresión de la AN, proponer análisis de microbiota como parte del protocolo de recuperación.	La inulina, uno de los prebióticos más conocidos, ha mostrado capacidad para inhibir la colonización intestinal por patógenos, protegiendo la salud digestiva.
Smitka K, Prochazkova P, Roubalova R, Dvorak J, Papezova H, Hill M, et al. (2021)	Revisión	Humanos y animales	No especificado	Descubrir el papel de los autoanticuerpos y la microbiota en la etiopatogenia de la AN y bulimia.	Los pacientes con AN presentan niveles elevados de autoanticuerpos anti-grelina, una hormona orexigénica que contribuye a la regulación del apetito.

AN: anorexia nerviosa; SCFA: ácidos grasos de cadena corta; IgA: inmunoglobulina A; HC: controles sanos; ANR: anorexia nerviosa restrictiva; ANBP: anorexia nerviosa purgativa; IMC: índice de masa corporal; ABA: modelo de anorexia nerviosa basada en la actividad; SIBO: sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado; TCA: trastorno de la conducta alimentaria.

cos y trasplante de microbiota fecal (TMF), han mostrado resultados prometedores. Sin embargo, los estudios actuales presentan limitaciones y se requieren investigaciones longitudinales con muestras más grandes para validar su efectividad. Este trabajo destaca la necesidad de enfoques terapéuticos multidisciplinarios que aborden tanto los aspectos fisiológicos como psicológicos de la AN.

Bibliografía

- Andreani NA, Sharma A, Dahmen B, Specht HE, Mannig N, Ruan V, et al. Longitudinal analysis of the gut microbiome in adolescent patients with anorexia nervosa: microbiome-related factors associated with clinical outcome. *Gut Microbes*. 2024; 16(1): 2304158.
- Borgo F, Riva A, Benetti A, Casiraghi MC, Bertelli S, Garbossa S, et al. Microbiota in anorexia nervosa: The triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests. Sanz Y, editor. *PLoS One*. 2017; 12(6): e0179739.
- Bulik CM, Flatt R, Abbaspour A, Carroll I. Reconceptualizing anorexia nervosa. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019; 73(9): 518-25.
- Butler MJ, Perrini AA, Eckel LA. The role of the gut microbiome, immunity, and neuroinflammation in the pathophysiology of eating disorders. *Nutrients*. 2021; 13(2): 500.
- Carbone EA, D'Amato P, Vicchio G, De Fazio P, Segura-García C. A systematic review on the role of microbiota in the pathogenesis and treatment of eating disorders. *Eur Psychiatry*. 2021; 64(1): e2.
- Di Lodovico L, Mondot S, Doré J, Mack I, Hanachi M, Gorwood P. Anorexia nervosa and gut microbiota: A systematic review and quantitative synthesis of pooled microbiological data. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021; 106: 110114.
- Gabriel T, Paul S, Berger A, Massoubre C. Anorexia nervosa and autism spectrum disorders: Future hopes linked to mucosal immunity. *Neuro-immunomodulation*. 2019; 26(6): 265-75.
- Monteleone AM, Troisi J, Serena G, Fasano A, Dalle Grave R, Cascino G, et al. The gut microbiome and metabolomics profiles of restricting and binge-purging type anorexia nervosa. *Nutrients*. 2021; 13(2): 507.
- Morisaki Y, Miyata N, Nakashima M, Hata T, Takakura S, Yoshihara K, et al. Persistence of gut dysbiosis in individuals with anorexia nervosa. Machado Soares JAB, editor. *PLoS One*. 2023; 18(12): e0296037.
- Navarro-Tapia E, Almeida-Toledano L, Sebastiani G, Serra-Delgado M, García-Algar Ó, Andreu-Fernández V. Effects of microbiota imbalance in anxiety and eating disorders: probiotics as novel therapeutic approaches. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(5): 2351.
- Prochazkova P, Roubalova R, Dvorak J, Kreislinger J, Hill M, Tlaskalova-Hogenova H, et al. The intestinal microbiota and metabolites in patients with anorexia nervosa. *Gut Microbes*. 2021; 13(1): 1-25.
- Prochazkova P, Roubalova R, Dvorak J, Tlaskalova-Hogenova H, Cermakova M, Tomasova P, et al. Microbiota, microbial metabolites, and barrier function in a patient with anorexia nervosa after fecal microbiota transplantation. *Microorganisms*. 2019; 7(9): 338.
- Schulz N, Belheouane M, Dahmen B, Ruan VA, Specht HE, Dempfle A, et al. Gut microbiota alteration in adolescent anorexia nervosa does not normalize with short-term weight restoration. *Int J Eat Disord*. 2021; 54(6): 969-80.
- Smitka K, Prochazkova P, Roubalova R, Dvorak J, Papezova H, Hill M, et al. Current aspects of the role of autoantibodies directed against appetite-regulating hormones and the gut microbiome in eating disorders. *Front Endocrinol*. 2021; 12: 613983.
- Xu J, Landberg R, Lavebratt C, Bulik CM, Landén M, Nilsson IAK. Plasma concentrations of short-chain fatty acids in active and recovered anorexia nervosa. *Nutrients*. 2022; 14(24): 5247.

TFM-3. Dieta, microbiota y enfermedad de Crohn

Alumno: Xairo Fidalgo Crespo¹

Tutores: María Guembe Ramírez^{2,3}, Guillermo Álvarez Calatayud^{4,5}

¹Universidad Europea de Madrid. ²Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. ³Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM). ⁴Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. ⁵Presidente de la Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPyP).

Resumen

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal que afecta a millones de personas en el mundo. Su elevada prevalencia está relacionada con la occidentalización de las sociedades y la alienación del ser humano de su vínculo con la naturaleza. En este sentido, la urbanización e industrialización de los espacios públicos alteran el microbioma intestinal, predisponiendo su aparición. Asimismo, el tabaco, el uso poco racional de los antibióticos y la dieta occidental aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad. En sentido

opuesto, la lactancia materna, el contacto con hermanos y animales en la infancia o la exposición adecuada a microorganismos y entornos naturales favorecen el establecimiento de una correcta comunicación entre el sistema inmunitario y la microbiota intestinal, protegiendo frente a su desarrollo^(1,2). La microbiota de los pacientes con EC está profundamente alterada respecto a individuos sanos. Destaca a nivel de filo un aumento de *Proteobacteria* en detrimento de *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. En relación a los géneros bacterianos, los clústers XIVa y IV de *Clostridium spp.* se encuentran mermados, siendo importantes productores de ácidos grasos de cadena corta. Una de las especies patógenas más importantes es *Escherichia coli*, destacando la cepa AIEC (*Adherent-invasive Escherichia coli*). Dicha cepa desempeña un papel central en la disbiosis de los pacientes, favoreciendo la liberación de citoquinas proinflamatorias como el *TNF* (*Tumor Necrosis Factor*). Finalmente cabe destacar las especies *Faecalibacterium prausnitzii* y *Roseburia hominis*, productores de butirato antiinflamatorio, cuya escasa representación es característica en la disbiosis asociada a la enfermedad⁽³⁻⁵⁾. La dieta modula la microbiota intestinal, desempeñando un papel central en la patogénesis de la EC. La dieta occidental y sus componentes han mostrado en modelos murinos, modelos *in vitro*, estudios en humanos y modelos epidemiológicos un evidente aumento en el riesgo de desarrollar EC. El exceso de azúcares simples, ácidos grasos

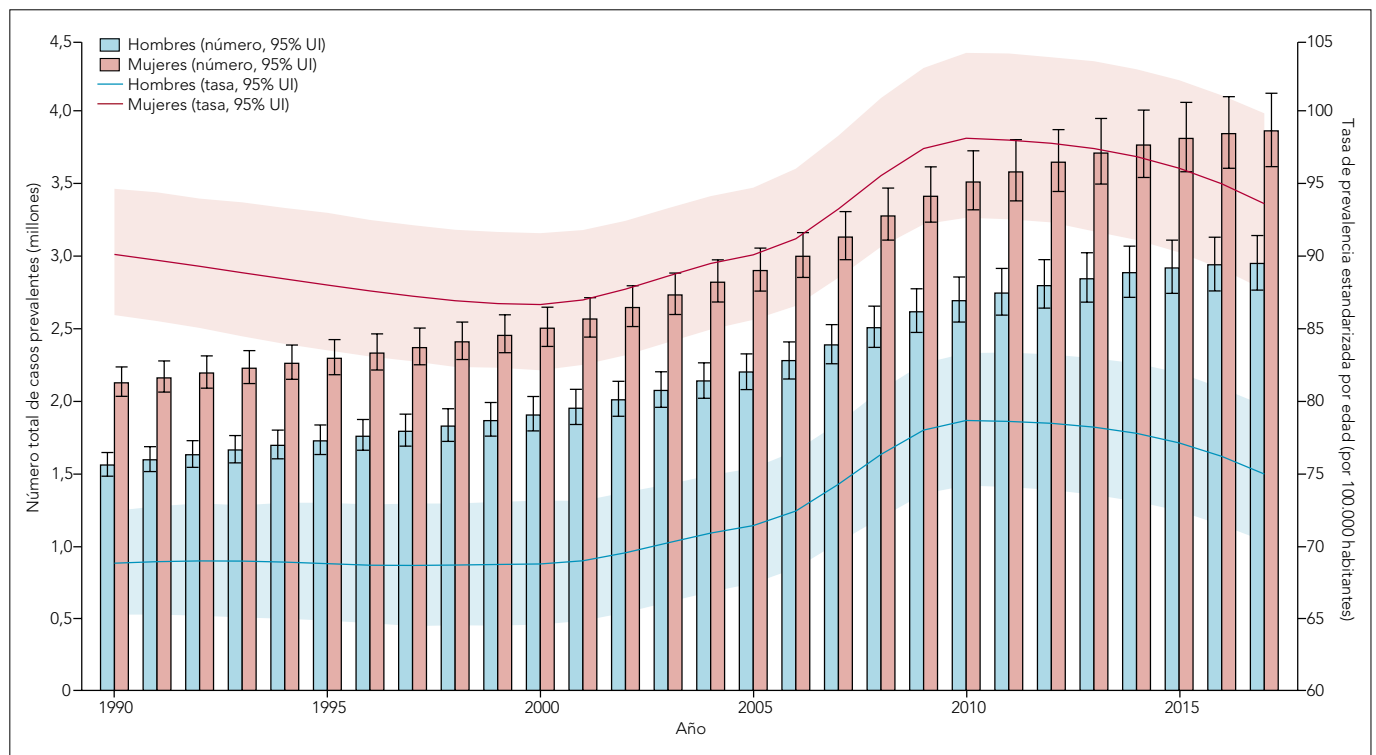


Figura 1 (TFM-3). Tendencias de 1990 a 2017 en el número y las tasas de prevalencia estandarizadas por edad de la EII a nivel global⁽²⁾. Las barras de error indican el intervalo de incertidumbre (UI) del 95% para los casos prevalentes. La zona sombreada indica el UI del 95% para la tasa de prevalencia estandarizada por edad. EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

poliinsaturados, proteínas de origen animal y sodio, característicos de la dieta occidental, modula desfavorablemente el microbioma intestinal y potencia respuestas inmunitarias de carácter proinflamatorio. Efectos similares se obtienen a raíz de un elevado consumo de alimentos ultraprocesados, frituras y aditivos alimentarios, tan prevalente en las sociedades modernas. En conjunto, la dieta occidental favorece la aparición de disbiosis, inflamación, permeabilidad intestinal y pérdida de tolerancia inmunitaria hacia la microbiota comensal; proce-sos subyacentes a la aparición y progresión de la enfermedad^(6,7). Por otro lado, el consumo de una dieta rica en fruta, verduras, legumbres, cereales y pescado azul favorece el enriquecimiento de *F. prausnitzii* y *R. hominis* en la microbiota de los pacientes con EC; especies clave para corregir la disbiosis y alcanzar la remisión clínica. Una dieta abundante en estos alimentos, como la dieta mediterránea, aporta cantidades suficientes de fibra, potasio, zinc y omega 3; las cuales, reducen el riesgo de desarrollar la enfermedad^(7,8). De hecho, la dieta mediterránea ha mostrado una reducción del riesgo de aparición de EC, y es avalada como una estrategia útil para mantener la salud a largo plazo en pacientes diagnosticados^(9,10). Sin embargo, actualmente la nutrición enteral exclusiva es la intervención dietética de elección para inducir remisión en los pacientes con EC, particularmente en edad pediátrica⁽¹¹⁾. La escasa palatabilidad del *gold standard* de la nutrición pediátrica en la EC ha impulsado la investigación y aplicación de la nutrición enteral parcial; la cual, ha mostrado resultados prometedores en adherencia, tasas de remisión y modulación del microbioma intestinal de los pacientes. Recientemente, ha sido avalada como una estrategia potencialmente útil para inducir remisión en pacientes recientemente diagnosticados^(9,12).

Bibliografía

1. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017; 152(2): 313-321.e2.
2. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5(1): 17-30.
3. Caparrós E, Wiest R, Scharl M, Rogler G, Gutiérrez Casbas A, Yilmaz B, et al. Dysbiotic microbiota interactions in Crohn's disease. *Gut Microbes*. 2021; 13(1): 1949096.
4. Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145(1): 16-27.
5. Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, Schirmer M, Avila-Pacheco J, Poon TW, et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature*. 2019; 569(7758): 655-62.
6. Adolph TE, Zhang J. Diet fuelling inflammatory bowel diseases: preclinical and clinical concepts. *Gut*. 2022; 71(12): 2574-86.
7. Khalili H, Chan SSM, Lochhead P, Ananthakrishnan AN, Hart AR, Chan AT. The role of diet in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018; 15(9): 525-35.
8. Bolte LA, Vich Vila A, Imhann F, Collij V, Gacesa R, Peters V, et al. Long-term dietary patterns are associated with pro-inflammatory and anti-inflammatory features of the gut microbiome. *Gut*. 2021; 70(7): 1287-98.

9. Hashash JG, Elkins J, Lewis JD, Binion DG. AGA Clinical practice update on diet and nutritional therapies in patients with inflammatory bowel disease: Expert review. *Gastroenterology*. 2024; 166(3): 521-32.
10. Khalili H, Håkansson N, Chan SS, Chen Y, Lochhead P, Ludvigsson JF, et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn's disease: results from two large prospective cohort studies. *Gut*. 2020; 69(9): 1637-44.
11. Narula N, Dhillon A, Zhang D, Sherlock ME, Tondeur M, Zachos M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 4(4): CD000542.
12. Levine A, Wine E, Assa A, Sigall Boneh R, Shaoul R, Kori M, et al. Crohn's disease exclusion diet plus partial enteral nutrition induces sustained remission in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2019; 157(2): 440-450.e8.

TFM-4. Climatedio, probióticos y prebióticos: más allá de la terapia hormonal sustitutiva en el abordaje de los síntomas locales y sistémicos de la menopausia

Alumna: Carolina García Casas

Tutor: Juan Evaristo Suárez Fernández¹

¹*Catedrático de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo.*

Introducción

El agotamiento ovárico se considera un marcapasos del envejecimiento femenino que afecta a múltiples órganos y sistemas. Se prevé que en 2030 la esperanza de vida superará los 90 años para más del 50% de las mujeres, lo que implica que casi la mitad de su vida se desarrollará en la postmenopausia. Esto representa un desafío de salud significativo, siendo crucial entender su impacto para promover un envejecimiento saludable. La menopausia se vincula con problemas de salud graves, como la osteoporosis, el deterioro cognitivo y las enfermedades cardiovasculares, derivados de la aparición de un estado de estrés oxidativo, inmunosenescencia y elevación de mediadores inflamatorios sistémicos, todo lo cual provoca un envejecimiento acelerado. Al mismo tiempo, se asocia con disbiosis de la microbiota autóctona, en los ejes del tracto reproductor femenino, lo cual podría influir en la patogénesis de los síntomas y comorbilidades manifestados durante esta etapa. En este contexto, la corrección de la disbiosis podría reducir la inflamación sistémica de bajo grado, mejorando la salud general a largo plazo.

Objetivos

Esta revisión narrativa analiza la relación entre el climatedio, el microbioma femenino, el inmunoma y su asociación con el envejecimiento acelerado durante esta etapa, así como el posible beneficio de la modulación del microbioma femenino sobre los síntomas locales y sistémicos de la menopausia para alcanzar una buena salud a largo plazo.

Resultados

Microbioma e inmunoma durante el climaterio: manifestaciones sistémicas

Envejecimiento y climaterio

Con el descenso de las hormonas ováricas, especialmente los estrógenos, se desencadenan alteraciones sistémicas que promueven un incremento del estrés oxidativo, inmunosenescencia, disbiosis intestinal e inflamación de bajo grado, aumentando el riesgo de enfermedades metabólicas, cardiovasculares y neurodegenerativas. Existe una estrecha relación entre la microbiota y los procesos ligados al envejecimiento. Específicamente, las características de los simbiontes intestinales pueden utilizarse para predecir el envejecimiento saludable o la mortalidad en personas de edad avanzada. En la menopausia, la disbiosis intestinal podría afectar a la actividad del estroboloma, un subconjunto de simbiontes intestinales capaz de regular la biodisponibilidad de estrógenos, provocando cambios en la intensidad de la inflamación sistémica e incrementando el riesgo de enfermedades. Este hecho sitúa la modulación de la microbiota mediante agentes anti-envejecimiento, como una interesante estrategia en el abordaje del envejecimiento femenino acelerado durante la menopausia. Entre los potenciales agentes anti-envejecimiento encontramos los fitoestrógenos, que tras ser activados por los simbiontes intestinales, tienen una actividad biológica similar a la de los estrógenos naturales y pueden contribuir al alivio de los síntomas de la menopausia. Otras moléculas investigadas son la coenzima Q10, la melatonina, el mononucleótido de nicotinamida, y la N-acetil-L-cisteína, todas con potencial para retrasar o revertir el envejecimiento a través de una reprogramación de la microbiota intestinal. Adicionalmente, el potencial antioxidante de las bacterias del ácido láctico (BAL) muestra grandes perspectivas de aplicación en la regulación del sistema inmunológico senescente, la lucha contra el estrés oxidativo y, en última instancia, el mantenimiento de la funcionalidad del sistema inmunitario, y la mejora del envejecimiento saludable.

Eje intestino cerebro en la salud cognitivo-psíquica durante el climaterio

La microbiota intestinal influye en la comunicación intestino-cerebro a través de genes, mecanismos neuronales, endocrinos e inmunológicos y metabolitos microbianos clave, como el ácido γ -aminobutírico (GABA) y la serotonina. El descenso de estrógenos se asocia a desequilibrios en la composición de la microbiota intestinal con impacto en la salud cognitivo-psíquica de las mujeres. En este escenario, el estroboloma tendría un rol clave al modular la biodisponibilidad de estrógenos a nivel sistémico. Estudios sobre el abordaje de la salud cognitivo-psíquica de las mujeres durante la menopausia, sugieren que la ingesta de probióticos podría

mejorar síntomas específicos como la ansiedad, la depresión, los trastornos del sueño y los síntomas vasomotores, mediante la modulación de la producción de sustancias neuroactivas y la activación intestinal de los fitoestrógenos de la dieta. Así mismo, los estudios muestran que la melatonina, molécula que actúa sobre la ecología intestinal, mejora los patrones y calidad del sueño en mujeres postmenopáusicas. No obstante, los datos específicos en mujeres postmenopáusicas son escasos y es necesario profundizar en la investigación para confirmar o descartar el posible beneficio de probióticos y prebióticos en la salud cognitivo-psíquica de las mujeres durante el climaterio.

Riesgo cardiovascular

La menopausia y la privación hormonal temprana aumentan el riesgo de problemas cardíacos y metabólicos. Se ha observado que algunos simbiontes se asocian con perfiles cardiometabólicos, sugiriendo la asociación de la alteración del microbioma intestinal, durante la menopausia, con el riesgo de síndrome metabólico. Estudios de intervención humana con suplementación de probióticos, en mujeres postmenopáusicas, han mostrado un efecto favorable en factores importantes de riesgo cardiovascular incluida la obesidad, la disfunción endotelial, presión arterial, mediadores inflamatorios sistémicos, niveles lipídicos, circunferencia de cintura y grasa visceral. Dichas sintomatologías también mejoran con dietas ricas en soja e isoflavonas, tras su activación intestinal por bacterias de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactococcus*, y de la familia *Lactobacillaceae*.

Metabolismo óseo

La osteoporosis y otros síntomas óseos típicos de la postmenopausia pueden verse afectados por la actividad de la microbiota. En este escenario, la vitamina D posee un rol significativo ayudando a mantener la diversidad intestinal, y al mismo tiempo, influyendo en la absorción del calcio y el fósforo, e incrementando la producción de hueso nuevo. Igualmente, los polifenoles activados por los simbiontes intestinales, muestran efectos protectores sobre la estructura del esqueleto. La melatonina también ha demostrado un efecto directo sobre el hueso, mejorando el estado patológico después de la deficiencia de estrógenos, e indirecto, remodelando la ecología intestinal para promover la absorción de calcio y sustancias osteogénicas. Así mismo, hay datos que indican que los probióticos podrían promover la absorción intestinal de calcio y reducir la pérdida de densidad mineral ósea, tanto directamente como a través de la activación de isoflavonas y que su efecto combinado podría ser sinérgico.

Microbioma e inmunoma durante el climaterio: manifestaciones locales

El uso de probióticos vaginales alivia la sintomatología del síndrome genitourinario de la menopausia, especialmente

cuando se administran junto con estrógenos, los cuales crean condiciones que favorecen su establecimiento sobre la mucosa. Merece especial mención los efectos de la Vitamina D y E sobre la salud vaginal mejorando la sequedad y la atrofia vaginal. La postmenopausia afecta, también, a la cavidad oral, con aumento de la frecuencia de gingivitis y a la piel, donde provoca disminución de su elasticidad y adelgazamiento. Se postula que tanto los probióticos como las isoflavonas podrían ser beneficiosos, pero existen pocos datos sobre posibles intervenciones al respecto. Un ejemplo es *L. acidophilus* LA5, el cual reduce la adherencia de *P. gingivalis* y *F. nucleatum* a la mucosa oral. En cuanto al uso de prebióticos, se postula que las isoflavonas, podrían ofrecer protección frente a la pérdida de hueso alveolar. A nivel cutáneo, los datos se centran en el uso de fitoestrógenos los cuales podrían actuar sobre los receptores de estrógenos beta, abundantes en la piel. En este sentido, la genisteína tópica se ha asociado con mejorías significativas en la sequedad de la piel, grosor epidérmico, y concentración de colágeno.

Conclusiones

Existen datos prometedores sobre el efecto de probióticos y prebióticos para el abordaje de los síntomas locales y sistémicos del climaterio, relacionados con la disminución del estrés oxidativo y la inflamación sistémica de bajo grado, todo lo cual podría mejorar la salud a largo plazo de las mujeres en esta etapa vital. Sin embargo, es necesaria una mayor investigación en áreas de especial relevancia como la salud cognitivo-psíquica y el riesgo cardiovascular, los cuales impactan, especialmente, en la mortalidad femenina cuando la menopausia es temprana o quirúrgica.

Bibliografía

- Barrea L, Verde L, Auremma RS, Vetrani C, Cataldi M, Frías-Toral E, et al. Probiotics and prebiotics: Any role in menopause-related diseases? *Curr Nutr Rep.* 2023; 12(1): 83-97.
- Chen Q, Wang H, Wang G, Zhao J, Chen H, Lu X, et al. Lactic acid bacteria: A promising tool for menopausal health management in women. *Nutrients.* 2022; 14(21): 4466.
- Chudzik A, Orzyłowska A, Rola R, Stanisz GJ. Probiotics, prebiotics and postbiotics on mitigation of depression symptoms: Modulation of the brain-gut-microbiome axis. *Biomolecules.* 2021; 11(7): 1000.
- Dong TS, Mayer E. Advances in brain-gut-microbiome interactions: A comprehensive update on signaling mechanisms, disorders, and therapeutic implications. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2024; 18(1): 1-13.
- Huang F, Cao Y, Liang J, Tang R, Wu S, Zhang P, et al. The influence of the gut microbiome on ovarian aging. *Gut Microbes.* 2024; 16(1): 2295394.
- Jayusman PA, Nasruddin NS, Baharin B, Ibrahim N, Hairi HA, Shuid AN. Overview on postmenopausal osteoporosis and periodontitis: The therapeutic potential of phytoestrogens against alveolar bone loss. *Front Pharmacol.* 2023; 14: 1120457.
- Łaniewski P, Herbst-Kralovetz MM. Connecting microbiome and menopause for healthy ageing. *Nat Microbiol.* 2022; 7(3): 354-8.
- Liu Y, Zhou Y, Mao T, Huang Y, Liang J, Zhu M, et al. The relationship between menopausal syndrome and gut microbes. *BMC Women's Health.* 2022; 22(1): 437.

- Mei Z, Lid D. The role of probiotics in vaginal health. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 1: 963868.
- Mishra GD, Davies MC, Hillman S, Chung HF, Roy S, Maclaran K, et al. Optimising health after early menopause. *Lancet.* 2024; 403(10430): 958-68.
- Peters BA, Santoro N, Kaplan RC, Qi Q. Spotlight on the gut microbiome in menopause: Current insights. *Int J Womens Health.* 2022; 14: 1059-72.
- Takada K, Melnikov VG, Kobayashi R, Komine-Aizawa S, Tsuji NM, Hayakawa W. Female reproductive tract-organ axes. *Front Immunol.* 2023; 14: 1110001.
- Thaung Zaw JJ, Howe PRC, Wong RHX. Does phytoestrogen supplementation improve cognition in humans? A systematic review. *Ann N Y Acad Sci.* 2017; 1403(1): 150-63.
- Vrachnis N, Zygouris D, Vrachnis D, Antonakopoulos N, Fotiou A, Panagopoulos P, et al. Effects of hormone therapy and flavonoids capable on reversal of menopausal immune senescence. *Nutrients.* 2021; 13(7): 2363.
- Wang Y, Mishra A, Brinton RD. Transitions in metabolic and immune systems from pre-menopause to post-menopause: Implications for age-associated neurodegenerative diseases. *F1000Res.* 2020; 9: F1000 Faculty Rev-68.

TFM-5. Probióticos en la modulación de las manifestaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson

Alumna: Ivon Groia Arias¹

Tutores: María Blanco Fuentes², Andrés Bodas Pinedo³

¹Licenciada en Nutrición. Diplomada en Cirugía Bariátrica y Metabólica. Barcelona. ²Neurología. Hospital Universitario Ntra. Sra. del Rosario. Madrid. ³Servicio de Pediatría. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Profesor asociado de la Universidad Complutense de Madrid.

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) está relacionada con la agregación y acumulación anómala de la proteína α -sinucleína (α -Syn) en las neuronas dopaminérgicas. Aunque los síntomas motores se asocian principalmente con la pérdida de estas neuronas, la degeneración de otras poblaciones neuronales también contribuye al desarrollo de síntomas no motores, como la disfunción gastrointestinal. Entre estos, el estreñimiento destaca como el síntoma prodrómico más frecuente, pudiendo manifestarse años o incluso décadas antes de la aparición de los síntomas motores.

Un creciente cuerpo de investigaciones sugiere que la patología podría originarse en el sistema nervioso entérico y propagarse posteriormente al cerebro a través de fibras autonómicas. En este contexto, el interés por la microbiota intestinal y su papel en la fisiopatología de la EP ha aumentado significativamente en los últimos años. Los pacientes con EP presentan disbiosis, y los cambios en la composición de la microbiota intestinal podrían contribuir a las manifestaciones gastrointestinales prevalentes, la inflamación sistémica, las alteraciones estructurales de α -Syn en el sistema nervioso

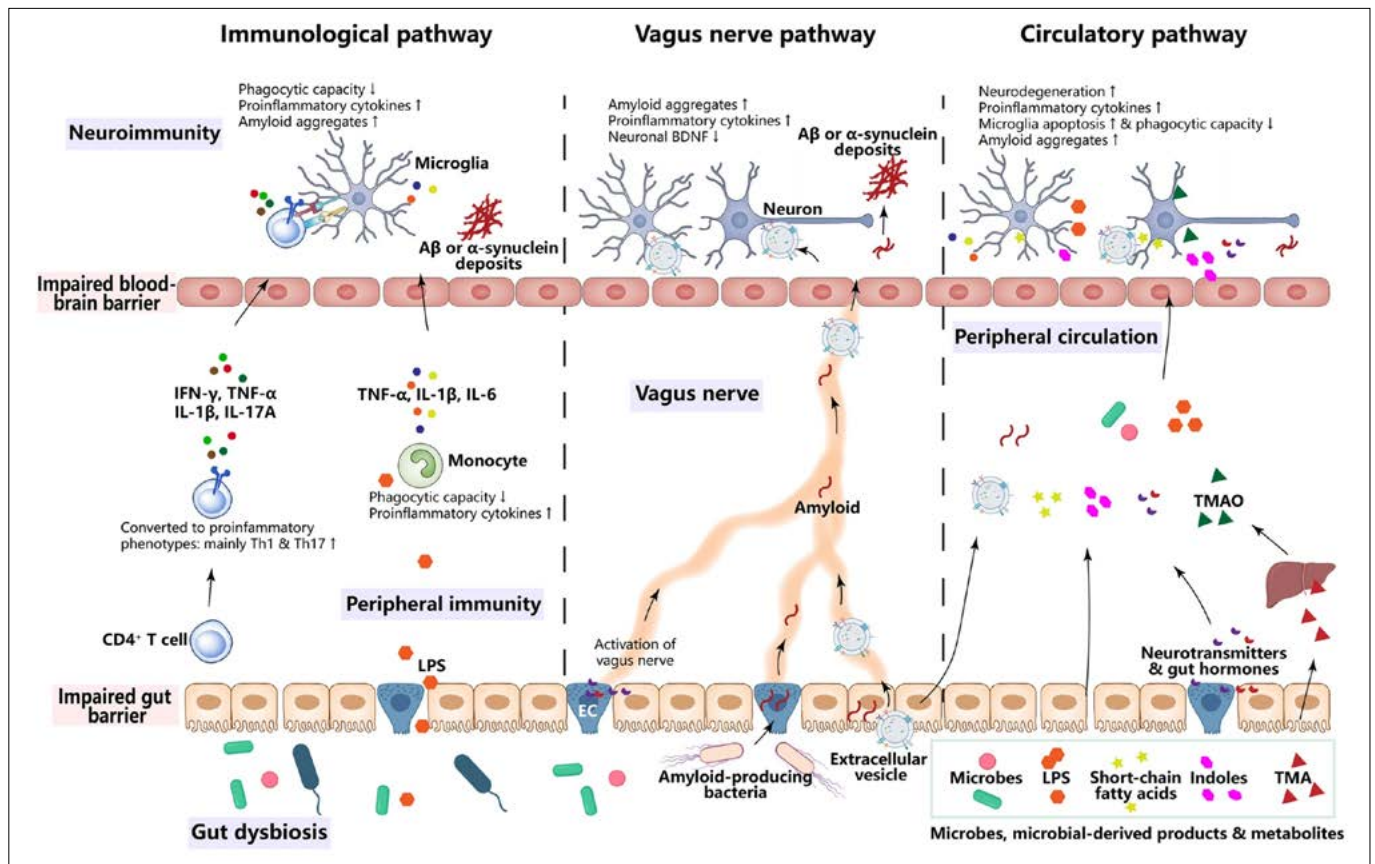


Figura 1 (TFM-5). Esquema de las vías moduladas por la microbiota en la enfermedad de Parkinson (Ma et al., 2024).

entérico y central, la neurodegeneración y, finalmente, los síntomas motores.

En este escenario, los probióticos han surgido como una vía de intervención prometedora debido a su capacidad para modular la microbiota intestinal y la inflamación sistémica.

El objetivo de esta revisión bibliográfica fue analizar los efectos de los probióticos en la modulación de las manifestaciones clínicas motoras y no motoras de la EP, basándose en revisiones sistemáticas y metaanálisis recientes.

Disbiosis

Los pacientes con EP presentan un desequilibrio significativo en la microbiota intestinal y sus metabolitos. Se ha observado una disminución en la abundancia de géneros bacterianos productores de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como *Faecalibacterium*, *Roseburia* y *Prevotella*, junto con un aumento en la abundancia de *Akkermansia muciniphila*.

Los cambios en la composición y función de la microbiota intestinal provocan alteraciones en la barrera intestinal y su permeabilidad, lo que afecta tanto al sistema inmunológico como al sistema nervioso entérico. Estas disfunciones lo exponen a componentes bacterianos, inflamación y un mayor estrés oxidativo. Dichos estímulos podrían desempeñar un

papel crucial en el plegamiento anómalo y la agregación de α -Syn en este nivel del sistema nervioso periférico.

Probióticos

Los probióticos influyen en la microbiota intestinal introduciendo bacterias beneficiosas que compiten con las especies existentes, modificando favorablemente su composición. También modulan el sistema inmunológico al interactuar con las células inmunitarias del intestino, mejorando la respuesta inmune, reduciendo la inflamación y preservando la integridad de la barrera intestinal.

Además, sus funciones antioxidantes, antiinflamatorias y su capacidad para generar moléculas bioactivas, como los AGCC, refuerzan su eficacia. En este contexto, los probióticos podrían ser una intervención prometedora para el microbioma intestinal.

Resultados

En cuanto al estreñimiento, las intervenciones con probióticos mostraron un aumento significativo en la frecuencia de evacuación intestinal, resultando clínicamente relevante el incremento de las deposiciones semanales. Este efecto se observó en todos los periodos de seguimiento entre 4 y 12 semanas.

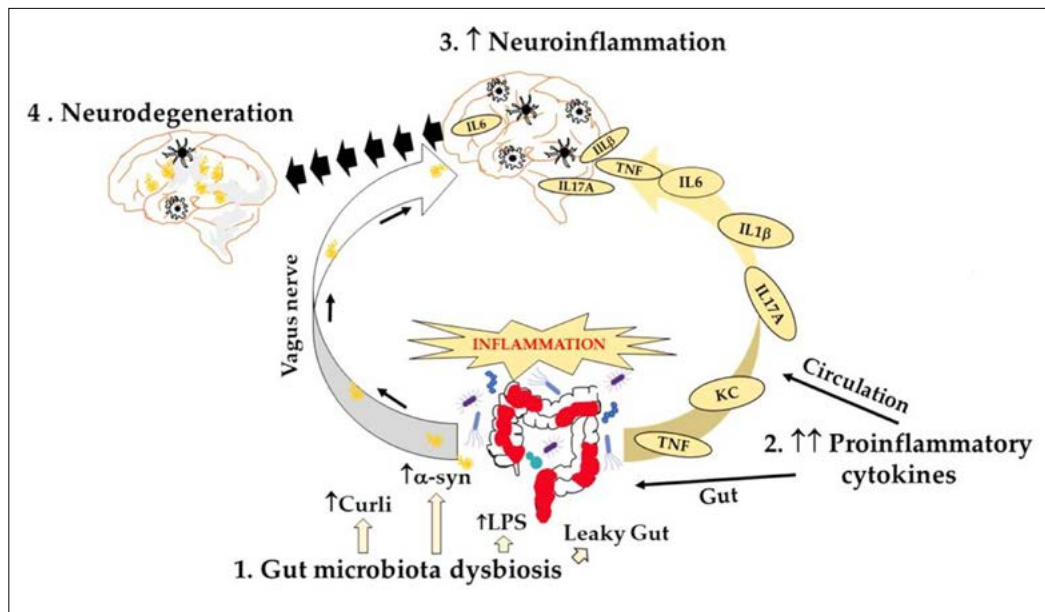


Figura 2 (TFM-5). Efectos de la disbiosis intestinal en la neurodegeneración y la enfermedad de Parkinson (Xiromerisiou et al., 2023).

Respecto a la consistencia de las heces, los resultados fueron variables, con efectos moderados o sin diferencias significativas.

En relación a otros síntomas no motores, aunque los estudios aún son limitados, los hallazgos iniciales son alentadores ante la reducción significativa de las puntuaciones del Cuestionario NSMQ, lo cual podría contribuir significativamente a mejorar la calidad de vida de los pacientes con Parkinson. No obstante, la evidencia es aún insuficiente para establecer conclusiones definitivas.

Las intervenciones sobre los síntomas motores, evaluados mediante la subescala UPDRS-III, evidenciaron una mejora significativa con impacto positivo, indicando una reducción clínicamente relevante en uno de los aspectos más debilitantes de la enfermedad.

La duración del tratamiento fue clave en su efectividad. Los beneficios sobre dichos síntomas parecen requerir un tiempo mayor para manifestarse de forma consistente y significativa, como se observó en las mediciones realizadas a los 2 y 3 meses.

Finalmente, es importante resaltar que los efectos adversos reportados en los estudios fueron leves, transitorios y tolerables, sin eventos graves registrados.

Conclusión

Los probióticos han demostrado ser efectivos para mejorar el estreñimiento, con efectos significativos en la frecuencia de evacuación intestinal. Esto sugiere que podrían ser una alternativa viable y segura en pacientes con EP.

Sin embargo, los resultados relacionados con la consistencia de las heces han sido variables.

Aunque la evidencia respecto a los síntomas motores y no motores es aún limitada, los estudios disponibles indican

mejoras clínicamente relevantes en la severidad de ambos. En particular, los beneficios sobre los síntomas motores parecen manifestarse tras períodos de intervención más prolongados.

En conclusión, los probióticos muestran un potencial prometedor para la modulación de varias manifestaciones clínicas de la EP. No obstante, es fundamental profundizar en la investigación para identificar las fórmulas probióticas más efectivas y consistentes, lo que permitirá optimizar futuras estrategias terapéuticas en esta población.

Bibliografía

- Amorim Neto DP, Bosque BP, Pereira De Godoy JV, Rodrigues PV, Menezes DD, Tostes K, et al. Akkermansia muciniphila induces mitochondrial calcium overload and α -synuclein aggregation in an enteroendocrine cell line. *iScience*. 2022; 25(3): 103908.
- Bai F, You L, Lei H, Li X. Association between increased and decreased gut microbiota abundance and Parkinson's disease: A systematic review and subgroup meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2024; 191: 112444.
- Bonaz B. The gut-brain axis in Parkinson's disease. *Rev Neurol*. 2024; 180(1-2): 65-78.
- Chen M, Mor DE. Gut-to-brain α -synuclein transmission in Parkinson's disease: Evidence for prion-like mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(8): 7205.
- Claudino Dos Santos JC, Lima MPP, Brito GADC, Viana GSB. Role of enteric glia and microbiota-gut-brain axis in parkinson disease pathogenesis. *Ageing Res Rev*. 2023; 84: 101812.
- Ghalandari N, Assarzaghan F, Mahdavi H, Jamshidi E, Esmaily H. Evaluating the effectiveness of probiotics in relieving constipation in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2023; 9(3): e14312.
- Hong CT, Chen JH, Huang TW. Probiotics treatment for Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Ageing*. 2022; 14(17): 7014-25.
- Jin X, Dong W, Chang K, Yan Y, Liu X. Efficacy of probiotic supplements on Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2024; 82: 03045.

- Kalyanaraman B, Cheng G, Hardy M. Gut microbiome, short-chain fatty acids, alpha-synuclein, neuroinflammation, and ROS/RNS: Relevance to Parkinson's disease and therapeutic implications. *Redox Biol.* 2024; 71: 103092.
- Kleine Bardenhorst S, Cereda E, Severgnini M, Barichella M, Pezzoli G, Keshavarzian A, et al. Gut microbiota dysbiosis in Parkinson disease: A systematic review and pooled analysis. *Eur J Neurol.* 2023; 30(11): 3581-94.
- Ma YY, Li X, Yu JT, Wang YJ. Therapeutics for neurodegenerative diseases by targeting the gut microbiome: From bench to bedside. *Transl Neurodegener.* 2024; 13(1): 12.
- Park JM, Lee SC, Ham C, Kim YW. Effect of probiotic supplementation on gastrointestinal motility, inflammation, motor, non-motor symptoms and mental health in Parkinson's disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Gut Pathogens.* 2023; 15(1): 9.
- Xie L, Chen D, Zhu X, Cheng C. Efficacy and safety of probiotics in Parkinson's constipation: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023; 13: 1007654.
- Xiromerisiou G, Marogianni C, Androutopoulou A, Ntavaroukas P, Mysisiris D, Papoutsopoulou S. Parkinson's disease, it takes guts: The correlation between intestinal microbiome and cytokine network with neurodegeneration. *Biology.* 2023; 12(1): 93.
- Zhang X, Tang B, Guo J. Parkinson's disease and gut microbiota: From clinical to mechanistic and therapeutic studies. *Transl Neurodegener.* 2023; 12(1): 59.

TFM-6. Diferencias sexuales en el eje microbiota-intestino-cerebro y en su implicación en las conductas sociales. Efecto de los probióticos

Alumna: Sandra Hernández Hernández
Tutora: Mónica De la Fuente¹

¹Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología. Universidad Complutense de Madrid.

Resumen

Con el objetivo de analizar los mecanismos neurológicos implicados en la comunicación bidireccional del eje microbiota-intestino-cerebro (MIC) y su posible influencia en el comportamiento social, se ha llevado a cabo en el presente Trabajo de Fin de Máster (TFM) una revisión sistemática de publicaciones científicas relevantes en el campo, abarcando estudios preclínicos en modelos animales y ensayos clínicos en humanos, para proporcionar una visión integral de cómo la microbiota intestinal, el sexo de los individuos y el uso de probióticos puede influir en los procesos neurológicos que subyacen a la toma de decisiones sociales.

Para abordar los objetivos del estudio, la metodología se centró en la revisión de las principales plataformas de publicaciones científicas, como Scopus, ScienceDirect, SciELO, PubMed (Medline), Web of Science, EBSCO y Google Académico, utilizando palabras claves como: “Comportamiento social”, “relaciones sociales”, “comportamiento socio-sexual”, “pareja sexual”, “toma de decisiones sociales”, “eje microbiota-intestino-cerebro”, “diferencias sexuales”, “interacción microbiota-hormonas”, “feromonas”, “interacción

microbiota-sistema nervioso”, “efecto de los probióticos”, “microbioma”, entre otras. Se utilizó en este trabajo estudios científicos tanto en español como en inglés.

Es importante entender que el eje MIC es un sistema complejo de comunicación bidireccional entre la microbiota intestinal, los diversos componentes intestinales y el cerebro, permitiendo la transmisión de señales y mensajes entre ellos y con el resto del organismo. Todos los mediadores producidos en el diálogo que la microbiota establece con los sistemas homeostáticos intestinales (nervioso, endocrino e inmunitario), alcanzan el cerebro mediante vía nerviosa (principalmente el vago) y sanguínea (De la Fuente, 2020a). Así, en esa comunicación intestino-cerebro se encuentran implicados numerosos compuestos, desde los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), citoquinas, neurotransmisores, y hormonas, (como el ácido gamma-aminobutírico (GABA), la serotonina, la oxitocina, que es esencial para la vinculación social, et.c). El eje MIC, desempeña un papel crucial en la regulación de muchas funciones cerebrales, como son todas las relacionadas con el comportamiento (modulación del estado de ánimo, toma de decisiones, la compatibilidad, la confianza y la formación de lazos sociales con potenciales parejas, etc) (Calcaterra et al., 2022; Montiel-Castro et al., 2014; Shobeiri et al., 2022; Tzemah-Shahar et al., 2024; Weber et al., 2024).

En la figura 1 se puede observar cómo la microbiota intestinal se comunica con el cerebro a través del nervio vago y otras vías nerviosas, influyendo en la respuesta conductual y emocional del huésped (De la Fuente et al., 2023; De la Fuente, 2020a; De la Fuente, 2020b; Shobeiri et al., 2022).

Siendo este eje bidireccional, como fue mencionado anteriormente, todo lo que modifique la función cerebral incidirá en el intestino y en la microbiota. Así, el estrés emocional puede tener un impacto negativo en la microbiota intestinal, y en la salud digestiva, mental y general (Borrego-Ruiz & García, 2024).

Del mismo modo las diferencias hormonales entre machos y hembras pueden incidir en las respuestas del sistema nervioso (SN), el sistema inmunitario (SI), así como en la composición microbiana. El estradiol tiende a tener un efecto más directo en la abundancia y la diversidad microbiana, así como en la producción de metabolitos microbianos, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Esta hormona también potencia la respuesta inmunitaria en todas las localizaciones. No obstante, esas características no siempre suponen un hecho favorable, ya que su sistema inmune robusto tiene un coste (Tzemah-Shahar et al., 2024; Yoon & Kim, 2021). La testosterona parece tener una mayor capacidad de reducir la permeabilidad intestinal (mejora la barrera), un efecto inmunosupresor y favorece una menor diversidad microbiana, aunque potencia la presencia de algunos géneros específicos (Vermuri et al., 2019; Yoon & Kim, 2021). Estas diferencias hormonales pueden influir en el

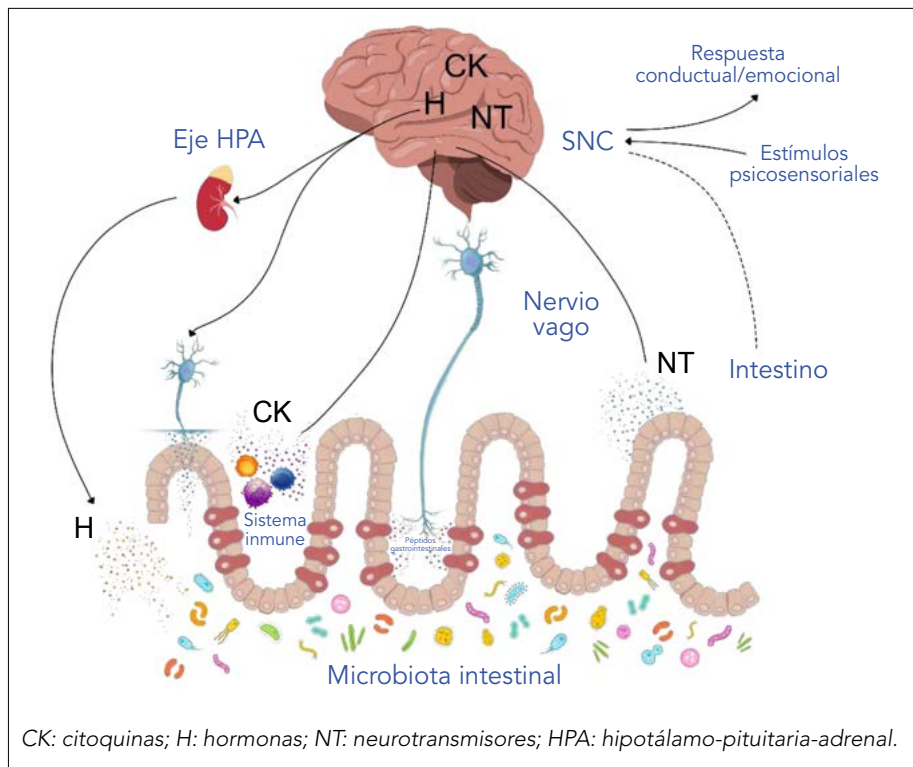


Figura 1 (TFM-6). Eje microbiota-intestino-cerebro. Algunas rutas entre la microbiota intestinal y el SNC siguiendo un modelo bidireccional. Adaptado de: “Psiconeuroinmunología. El eje microbiota-intestino-cerebro” (p. 8), por De la Fuente et al., 2023. Microbiota, probióticos y prebióticos. Evidencia científica. (2ª ed., p. 267-76).

Tabla 1 (TFM-6). Variaciones de la microbiota intestinal según el sexo: comparación entre estudios en roedores y humanos.

Muestra	Resultados	Referencia
Roedores	Hembras: ↑ presencia de <i>Lactobacillus plantarum</i> y de <i>Bacteroides distasonis</i> . Machos: ↓ abundancia de <i>Lactobacillus plantarum</i> y de <i>Bacteroides distasonis</i> .	Shobeiri et al., 2022
Roedores (ratones BALB/c)	Hembras: ↑ abundancia de <i>Lactobacillaceae</i> y de <i>Bifidobacteriaceae</i> . Machos: ↑ abundancia de <i>Ruminococcaceae</i> y <i>Rikenellaceae</i> .	Vermuri et al., 2019
Humanos	Mayor diversidad microbiana en mujeres que en hombres de forma significativa.	Tzemah-Shahar et al., 2024
Humanos	Mujeres: ↑ abundancia del género <i>Bacteroides</i> (filo <i>Bacteroidetes</i>)/sistema inmunitario innato y adquirido más robusto. Hombres: ↑ abundancia del género <i>Escherichia</i> y <i>Veillonella</i> / ↓ género <i>Bilophila</i> .	Vermuri et al., 2019
Humanos	Mujeres jóvenes en edad fértil: ↑ diversidad microbiana y ↑ abundancia de la especie <i>Akkermansia muciniphila</i> . Hombres jóvenes sanos: ↑ abundancia de los géneros <i>Bacteroides-Prevotella</i> (filo <i>Bacteroidetes</i>).	Calcaterra et al., 2022
Humanos	Mujeres premenopáusicas: ↑ <i>Firmicutes</i> (filo <i>Bacteroidetes</i>) en especial la especie <i>Akkermansia muciniphila</i> y los géneros <i>Lachnospira</i> y <i>Roseburia</i> , frente a postmenopáusicas.	Yoon & Kim, 2021

Fuente: Elaboración propia.

desarrollo de ciertas enfermedades y, también, nos ayudan a entender la diferente longevidad que alcanzan ambos sexos en muchas especies (Suarez et al., 2023).

En la tabla 1 se pueden visualizar las variaciones observadas en la microbiota intestinal en función del sexo, tanto en animales de experimentación como en humanos

Los probióticos, definidos como “microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas confieren beneficios a la salud del huésped”, también pueden ejercer importantes efectos en el comportamiento social y la selección de pareja. En estudios tanto con animales de experimentación como con humanos, se ha visto que al modificar la micro-

Tabla 2 (TFM-6). Probióticos y su posible efecto sobre el comportamiento.

Probiótico	Resultados	Referencia
<i>Lactobacillus reuteri</i> (ATCC® 23272™)	Reducción de la ansiedad en machos y hembras expuestos a LPS; mejora en síntomas de enfermedad en machos.	Murray et al., 2019
<i>Limosilactobacillus reuteri</i> MM4-1A	Disminución de la interacción social en hembras tratadas con <i>L. reuteri</i> vivo; sin cambios significativos en machos.	Donovan et al., 2023
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (LGG)	Influencia positiva en el comportamiento y respuesta al estrés; posible activación del nervio vago.	Surzenko et al., 2020
<i>Lactobacillus reuteri</i>	Disminución de la ansiedad en hembras; aumento en la exploración y cambios en la densidad de neuronas corticales. Aumento de los niveles de oxitocina; mejoras en déficits sociales.	Shobeiri et al., 2022
<i>Lactobacillus reuteri</i>	Secreción de oxitocina por células epiteliales intestinales, asociado con reequilibrio de la microbiota intestinal y mejora del comportamiento social.	Weber et al., 2024
<i>Lacticaseibacillus casei</i> W56, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W22, <i>Lacticaseibacillus paracasei</i> W20, <i>Ligilactobacillus salivarius</i> W24, <i>Lactobacillus plantarum</i> W62, <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> W52, <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23 y <i>Lactococcus lactis</i> W19	Optimización de la memoria emocional y en la toma de decisiones, que se refleja en alteraciones en los patrones de activación del cerebro.	Borrego-Ruiz & García, 2024
<i>Lactobacillus plantarum</i> DR7	Mejora de los síntomas cognitivos (aprendizaje, emoción social y memoria) así como en los síntomas de ansiedad y niveles de estrés.	Borrego-Ruiz & García, 2024

Fuente: Elaboración propia.

biota con probióticos se pueden lograr efectos positivos en la salud mental, lo que sugiere su utilización como un apoyo adicional en el tratamiento de problemas neurológicos, siendo de ayuda en la ansiedad, el control del estrés, e incluso podrían mejorar las respuestas conductuales como las de tipo social (De la Fuente, et al., 2023; Borrego-Ruiz & García, 2024).

En la tabla 2 se visualiza, por una parte, los probióticos que han sido utilizado en experimentación animal y que han tenido resultados positivos en indicadores de ansiedad, comportamientos de exploración y déficit sociales (Donovan et al., 2023; Murray et al., 2019; Shobeiri et al., 2022; Surzenko et al., 2020; Weber et al., 2024) y, por otro lado, los resultados prometedores para síntomas psicológicos que han sido encontrados en humanos (Borrego-Ruiz & García, 2024).

Por todo ello, se puede concluir que la microbiota intestinal influye en la salud física, mental y social, afectando aspectos como el estado de ánimo, la toma de decisiones, y la conducta sexual mediante la producción de neurohormonas como la oxitocina. Las diferencias entre sexos también son significativas, ya que las hembras presentan una mayor

diversidad microbiana y una respuesta inmunitaria más fuerte. Algunos probióticos han mostrado beneficios en la salud mental y el comportamiento social, aunque sus efectos varían según el sexo. Si bien no todos los efectos observados en modelos animales pueden extrapolarse directamente a humanos, la investigación sobre probióticos y compuestos derivados de la microbiota como los AGCC, abren camino a un campo prometedor para desentrañar las complejas interacciones entre nuestra microbiota, salud gastrointestinal y comportamiento social.

Bibliografía

- Borrego-Ruiz A, García JJB. Psychobiotics: A new perspective on the treatment of stress, anxiety, and depression. *Ansiedad Estrés*, 2024; 30(2): 79-93.
- Calcaterra V, Rossi V, Massini G, Regalbutto C, Hrubby C, Panelli S, et al. Precocious puberty and microbiota: The role of the sex hormone- gut microbiome axis. *Front Endocrinol.* 2022; 13: 1000919.
- De la Fuente M. La microbiota. Su función en la fisiología humana. En: Fernández- Tresguerres JA, Cachofeiro V, Cardinali DP, Delpón E, Díaz-Rubio E, Escriche E, et al. (eds.). *Fisiología humana*. 5ª ed. McGraw-Hill Education; 2020.
- De la Fuente M. Desarrollo de la respuesta del sistema inmunitario. En: Fernández- Tresguerres JA, Cachofeiro V, Cardinali DP, Delpón

- E, Díaz-Rubio E, Escriche E, et al. (eds.). *Fisiología humana*. 5ª ed. McGraw-Hill Education; 2020.
- De la Fuente M, Vargas-Caraveo A, Pacheco-López G. Psiconeuroinmunología. El eje microbiota-intestino-cerebro. En: Álvarez G, Guarner F (eds.). *Microbiota, probióticos y prebióticos*. Evidencia científica. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2022. p. 267-76.
 - Donovan M, Mackey CS, Lynch MDJ, Platt GN, Brown AN, Washburn BK, et al. *Limosilactobacillus reuteri* administration alters the gut-brain-behavior axis in a sex-dependent manner in socially monogamous prairie voles. *Front Microbiol*. 2023; 14: 1015666.
 - Montiel-Castro AJ, Báez-Yáñez MG, Pacheco-López G. Social neuroeconomics: the influence of microbiota in partner-choice and sociality. *Curr Pharm Des*. 2014; 20(29): 4774-83.
 - Murray E, Smith KB, Stoby KS, Thomas BJ, Swenson MJ, Arber LA, et al. Pubertal probiotic blocks LPS-induced anxiety and the associated neurochemical and microbial outcomes, in a sex dependent manner. *Psychoneuroendocrinology*. 2020; 112: 104481.
 - Shobeiri P, Kalantari A, Teixeira AL, Rezaei N. Shedding light on biological sex differences and microbiota-gut-brain axis: a comprehensive review of its roles in neuropsychiatric disorders. *Biol Sex Differ*. 2022; 13(1): 12.
 - Suarez LM, Diaz-Del Cerro E, Felix J, Gonzalez-Sanchez M, Ceprian N, Guerra-Perez N, et al. Sex differences in neuroimmunoendocrine communication. Involvement on longevity. *Mech Ageing Dev*. 2023; 211: 111798.
 - Surzenko N, Pjetri E, Munson CA, Friday WB, Hauser J, Mitchell ES. Prenatal exposure to the probiotic *Lactococcus lactis* decreases anxiety-like behavior and modulates cortical cytoarchitecture in a sex specific manner. *PLoS One*. 2022;15(7): e0223395.
 - Tzemah-Shahar R, Turjeman S, Sharon E, Gamliel G, Hochner H, Koren Q, et al. Signs of aging in midlife: physical function and sex differences in microbiota. *Geroscience*. 2024; 46(2): 1477-88.
 - Vemuri R, Sylvia KE, Klein SL, Forster SC, Plebanski M, Eri R, et al. The microgenderome revealed: sex differences in bidirectional interactions between the microbiota, hormones, immunity and disease susceptibility. *Sem Immunopathol*. 2019; 41(2): 265-75.
 - Weber KT, Varian BJ, Erdman SE. The gut microbiome and sociability. *Front Neurosci*. 2024; 18: 1372274.
 - Yoon K, Kim N. Roles of sex hormones and gender in the gut microbiota. *J Neurogastroenterol Mot*. 2021; 27(3): 314-25.

TFM-7. Impacto de la menopausia sobre la microbiota intestinal y su relación con las enfermedades cardiovasculares. Estrategias terapéuticas

Alumna: Eva Gloria López García¹

Tutora: Isabel Moreno-Indias²

¹Médico de Familia. Madrid. ²Department of Endocrinology and Nutrition, Virgen de la Victoria University Hospital. The Biomedical Research Institute of Malaga and Platform in Nanomedicine (IBIMA-BIONAND Platform). University of Malaga, Malaga, Spain. CIBER in Physiopathology of Obesity and Nutrition (CIBEROBN). Carlos III Health Institute, Madrid, Spain.

Introducción

La menopausia marca el fin de la vida reproductiva de la mujer y se caracteriza por la disminución de los niveles de estrógenos. La menopausia se asocia a obesidad, así como

también a trastornos metabólicos e inflamación crónica, todos ellos relacionados con mayor riesgo de aparición de enfermedades cardiovasculares (ECV), que son la primera causa de muerte en la mujer tras la menopausia (Nair et al., 2021). Parece que estos cambios hormonales también pueden influir sobre la microbiota intestinal. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre los cambios que sufre la microbiota intestinal tras la menopausia, su relación con el incremento de ECV y si la modulación de la microbiota intestinal podría prevenir las ECV.

Cambios en la microbiota intestinal tras la menopausia

Los estudios observacionales describen cambios en la microbiota intestinal al llegar a la menopausia, pero estos resultados no son homogéneos para establecer patrones específicos. Esto podría deberse a diversos factores como dieta, localización geográfica y metodología del estudio.

Santos-Marcos et al. (2018) observaron una disminución de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (AGCCs) y niveles más altos de IL6 en mujeres postmenopáusicas que en premenopáusicas. Peters, Lin, et al. (2022) encontraron una menor abundancia de β-glucuronidasa y empeoramiento del perfil cardiometabólico en mujeres postmenopáusicas. En general, se ha observado una reducción de la diversidad microbiana en la postmenopausia, concluyendo que la microbiota intestinal de la mujer postmenopáusica es más similar a la de los hombres de su misma edad que a otras mujeres en premenopausia, lo que podría estar relacionado con la disminución de los niveles séricos hormonales (Peters, Santoro, et al., 2022).

Mecanismos por los que la microbiota interviene en la menopausia

No está claro como la microbiota interviene en la menopausia. La deficiencia de estrógenos parece modular la resistencia a la insulina disminuyendo bacterias como *Bifidobacterium spp.* y *Lactobacillus spp.*, lo que provocaría una disbiosis que podría aumentar el riesgo cardiovascular (RCV) (Rishabh et al., 2024). A su vez, la microbiota intestinal podría regular los niveles de estrógenos a través del estroboloma gracias a la enzima β-glucuronidasa que los desconjuga a sus formas activas (Baker et al., 2017).

Otros posibles mecanismos que contribuirían al aumento del RCV serían la inflamación y la producción de toxinas. La función barrera de la mucosa intestinal puede verse alterada por la disminución de estrógenos que modulan el sistema inmune. El aumento de citoquinas y la activación de células inmunitarias que da lugar a inflamación crónica serían el resultado de la disbiosis intestinal. Además, esta disbiosis se asocia a la producción de toxinas microbianas como el lipopolisacárido (LPS) (Rishabh et al., 2024).

Tabla 1 (TFM-7). Ensayos clínicos con probióticos en mujeres en la perimenopausia/postmenopausia.

Autor	Muestra	Probiótico	Duración	Resultados
Barreto (2014)	Mujeres postmenopausia y SM (n=24)	Leche fermentada con <i>L. plantarum</i>	90 días	Disminución de glucosa y de homocisteína
Brahe (2015)	Mujeres postmenopausia y obesidad (n=58)	<i>L. paracasei</i> F19	6 semanas (placebo, prebiótico y probiótico)	No demuestra cambios a nivel cardiometabólico. Prebiótico: aumenta sensibilidad a la insulina y altera la microbiota intestinal
Szulinska (2018)	Mujeres postmenopausia y obesidad (n=81)	Ecologic® BARRIER (9 cepas)	12 semanas (placebo, baja y alta dosis de probióticos)	Disminución del perímetro abdominal, grasa visceral, ácido úrico, colesterol total, TG, LDL, glucosa, insulina, HOMA-IR, LPS
Szulinska (2018)	Mujeres postmenopausia y obesidad (n=81)	Ecologic® BARRIER (9 cepas)	12 semanas (placebo, baja y alta dosis de probióticos)	Disminución de la velocidad de la onda de pulso. Disminución de IL6 y TNF alfa
Majewska (2020)	Mujeres perimenopausia y obesidad (n=50)	Ecologic® BARRIER (9 cepas)	12 semanas	Disminución homocisteína, colesterol total y TNF alfa
Szydłowska (2021)	Mujeres postmenopausia (n=48)	Sanprobi Barrier (9 cepas)	5 semanas	Aumento FSH
Kaczmarczyk (2022)	Mujeres postmenopausia y obesidad (n=81)	Ecologic® BARRIER (9 cepas)	12 semanas (placebo, baja y alta dosis de probióticos)	Cambio de la función de la microbiota intestinal
Łoniewski (2023)	Mujeres postmenopausia y obesidad (n=56)	Probiótico multiespecie (9 cepas)	12 semanas (placebo, baja y alta dosis de probióticos)	Aumento ácidos grasos de cadena corta. Disminución ácido úrico

Terapias para disminuir las ECV en la menopausia con intervención de la microbiota

La modulación de la microbiota intestinal podría ser segura y eficaz para prevenir las ECV en la menopausia. Se ha visto que la dieta mediterránea y el ejercicio físico tienen un impacto positivo sobre la composición de la microbiota intestinal (Dupuit et al., 2022). Sobre el uso de prebióticos y trasplante de microbiota fecal en menopausia de momento no hay estudios.

Respecto a los probióticos, los estudios muestran resultados inconsistentes que podrían atribuirse a diferencias de diseño y probióticos empleados (Tabla 1). Los hallazgos sugieren que el efecto de los probióticos dependería de la cepa, dosis y tiempo de intervención.

Szulinska et al. estudiaron los efectos de un probiótico multiespecie compuesto por nueve cepas de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Lactococcus* sobre la función endotelial (Szulinska, Łoniewski, Skrypnik, et al., 2018) y sobre el perfil cardiometabólico (Szulinska, Łoniewski, Van Hemert, et al., 2018). Encontraron una disminución significativa de la velocidad de la onda de pulso en el grupo que tomó mayores

dosis de probiótico y una disminución de marcadores de inflamación como LPS, IL6 y TNF α . También demostraron una mejora del perfil lipídico, de la glucosa, una disminución del perímetro abdominal y de la grasa visceral.

Szydłowska et al. (2021) administraron un probiótico multiespecie y observaron una elevación significativa de FSH en el grupo de intervención, lo que parece confirmar que los probióticos pueden ejercer efectos en la regulación hormonal. Brahe et al. (2015) utilizaron *L. paracasei* F19, comparando con prebiótico y placebo, sin encontrar cambios significativos en los parámetros metabólicos en el grupo probiótico. Barreto et al. (2014) demostraron que en el grupo que tomó leche fermentada con *L. plantarum* disminuyeron la glucosa y la homocisteína. Majewska et al. (2020) administraron un probiótico multiespecie de 9 cepas y también observaron una reducción de la homocisteína. Además, también encontraron una mejoría del perfil lipídico y de la inflamación. Por último, Kaczmarczyk et al. (2022) y Łoniewski et al. (2023) observaron que los probióticos podían modificar las funciones metabólicas de la microbiota intestinal aumentando la producción de AGCCs.

Posibles mecanismos de acción

No se conocen aún los mecanismos de acción por los que las terapias basadas en la microbiota intestinal podrían ejercer efectos beneficiosos sobre la salud cardiovascular. La regulación del nivel de estrógenos a través del estroboloma, la producción de metabolitos y la síntesis de vitaminas podrían contribuir a reducir el RCV. La mejoría del perfil lipídico podría deberse a que los probióticos utilizan el colesterol y ácidos biliares para construir sus propias membranas, así como su actividad hidrolasa desconjugando ácidos biliares (Barreto et al., 2014). Otro posible mecanismo sería la reducción de la permeabilidad intestinal y la modulación del sistema inmunitario, lo que podría reducir la inflamación (Szulińska, Łoniewski, Van Hemert, et al., 2018). Los probióticos también podrían cambiar la función de la microbiota mediante la modulación de su expresión génica para producir AGCCs (Kaczmarczyk et al., 2022).

Conclusiones

La disminución de la diversidad del microbioma intestinal en la menopausia contribuye a una inflamación de bajo grado que promueve las ECV. La microbiota intestinal es esencial para regular el metabolismo energético, los niveles de estrógenos y la inflamación, por lo que su modulación puede ser clave para la prevención de ECV. Sin embargo, se necesitan más estudios con resultados más sólidos y reproducibles para establecer nuevas estrategias terapéuticas.

Bibliografía

- Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas* 2017;10: 45-53.
- Barreto FM, Colado Simão AN, Morimoto HK, Batisti Lozovoy MA, Dichi I, Da Silva Miglioranza HL. Beneficial effects of *Lactobacillus plantarum* on glycemia and homocysteine levels in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Nutrition*. 2014; 30(7-8): 939-42.
- Brahe LK, Le Chatelier E, Prifti E, Pons N, Kennedy S, Blædel T, et al. Dietary modulation of the gut microbiota - a randomised controlled trial in obese postmenopausal women. *Br J Nutr*. 2015; 114(3): 406-17.
- Dupuit M, Rance M, Morel C, Bouillon P, Boscaro A, Martin V, et al. Effect of concurrent training on body composition and gut microbiota in postmenopausal women with overweight or obesity. *Med Sci Sports Exerc*. 2022; 54(3): 517-29.
- Kaczmarczyk M, Szulińska M, Łoniewski I, Kręgielska-Narożna M, Skonieczna-Żydecka K, Kosciolk T, et al. Treatment with multi-species probiotics changes the functions, not the composition of gut microbiota in postmenopausal women with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 815798.
- Łoniewski I, Szulińska M, Kaczmarczyk M, Podsiadło K, Styburski D, Skonieczna-Żydecka K, et al. Multispecies probiotic affects fecal short-chain fatty acids in postmenopausal women with obesity: A post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*. 2023; 114: 112109.
- Majewska K, Kręgielska-Narożna M, Jakubowski H, Szulińska M, Bogdański P. The multispecies probiotic effectively reduces homocysteine concentration in obese women: A randomized double-blind placebo-controlled study. *J Clin Med*. 2020; 9(4): 998.
- Nair AR, Pillai AJ, Nair N. Cardiovascular changes in menopause. *Curr Cardiol Rev*. 2021; 17(4): e230421187681.

- Peters BA, Lin J, Qi Q, Usyk M, Isasi CR, Mossavar-Rahmani Y, et al. Menopause is associated with an altered gut microbiome and estrobolome, with implications for adverse cardiometabolic risk in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *mSystems*. 2022;7(3): e0027322.
- Peters BA, Santoro N, Kaplan RC, Qi Q. Spotlight on the gut microbiome in menopause: Current insights. *Int J Womens Health*. 2022;14: 1059-72.
- Rishabh, Bansal S, Goel A, Gupta S, Malik D, Bansal N. Unravelling the crosstalk between estrogen deficiency and gut-biota dysbiosis in the development of diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2024; 20(10): e240124226067.
- Santos-Marcos JA, Rangel-Zuñiga OA, Jimenez-Lucena R, Quintana-Navarro GM, Garcia-Carpintero S, Malagon MM, et al. Influence of gender and menopausal status on gut microbiota. *Maturita*. 2018; 116: 43-53.
- Szulińska M, Łoniewski I, Skrypnik K, Sobieska M, Korybalska K., Suliburska J, et al. Multispecies probiotic supplementation favorably affects vascular function and reduces arterial stiffness in obese postmenopausal women—A 12-week placebo-controlled and randomized clinical study. *Nutrients*. 2018; 10(11): 1672.
- Szulińska M, Łoniewski I, Van Hemert S, Sobieska M, Bogdański P. Dose-dependent effects of multispecies probiotic supplementation on the lipopolysaccharide (LPS) level and cardiometabolic profile in obese postmenopausal women: A 12-week randomized clinical trial. *Nutrients*. 2018; 10(6): 773.
- Szydłowska I, Marciniak A, Brodowska A, Loj B, Cieciewicz S, Skonieczna-Żydecka K, et al. Effects of probiotics supplementation on the hormone and body mass index in perimenopausal and postmenopausal women using the standardized diet. A 5-week double-blind, placebo-controlled, and randomized clinical study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 25(10): 3859-67.

TFM-8. Endometriosis: el posible impacto de las infecciones del tracto reproductivo y/o la disbiosis del microbioma en su etiología

Alumna: Claudia Mampel Berenguer

Tutor: Juan Evaristo Suárez Fernández¹

¹*Catedrático de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo.*

Introducción

La endometriosis es una enfermedad ginecológica crónica que afecta al 10-15% de las mujeres en edad reproductiva. Se caracteriza por la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina, lo que causa dolor pélvico crónico, infertilidad y una respuesta inflamatoria anómala (Jiang et al., 2021). Hoy en día, se cree que múltiples factores contribuyen al desarrollo de la endometriosis, dada la naturaleza heterogénea de la enfermedad y los mecanismos que la causan, por lo que se cree que la etiología de esta enfermedad es multifactorial, involucrando factores genéticos, inmunológicos, hormonales y ambientales (Lamceva et al., 2023). Entre las hipótesis más aceptadas destacan la teoría de la menstruación retrógrada y, más recientemente, la teoría de la contaminación bacteriana y su relación con la microbiota. En más del 80% de las mujeres en edad fértil se ha observado menstruación retrógrada; no obstante, aunque esta condición puede ser un desencadenante

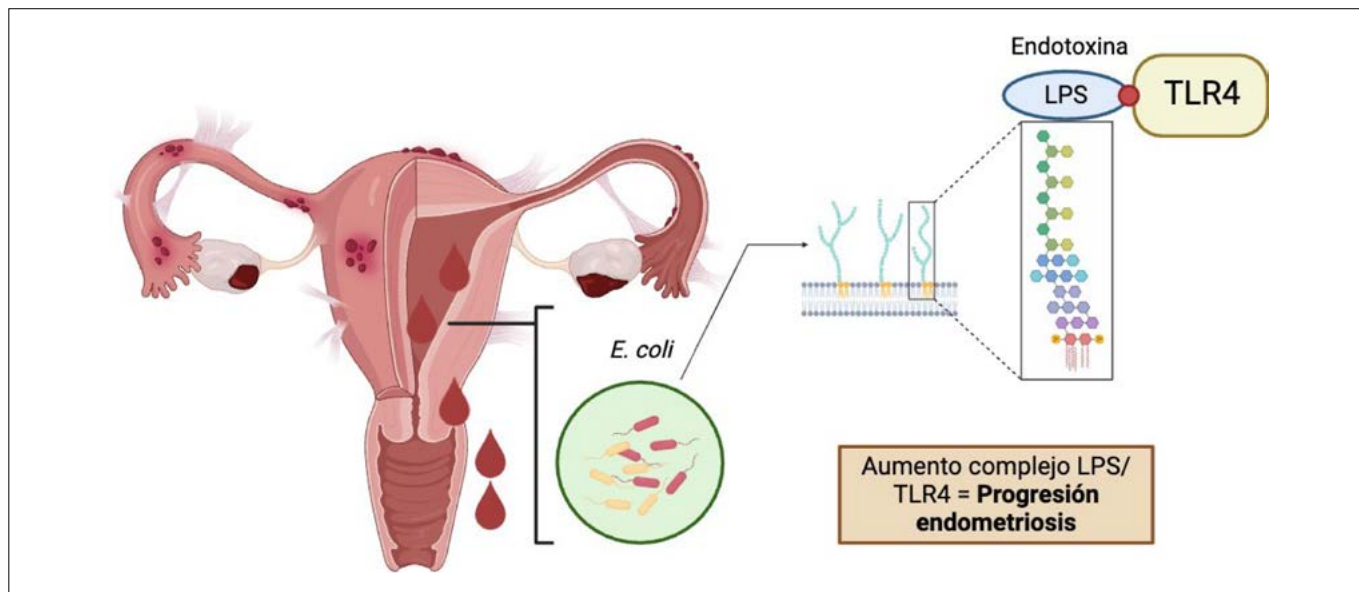


Figura 1 (TFM-8). Contaminación bacteriana producida por *Escherichia coli* en la progresión de la endometriosis (Modificado de Khan et al., 2018 con BioRender).

denante, parece no ser suficiente por sí sola para causar el cuadro, sino que la adherencia celular se ve favorecida por un entorno peritoneal inflamatorio (Sobstyl et al., 2023; Guo et al., 2023). La hipótesis de la contaminación bacteriana propone que la presencia de bacterias como *Escherichia coli* en la sangre menstrual y endotoxinas en el líquido peritoneal podría influir en la inflamación que precede y acompaña a la endometriosis. La menstruación retrógrada transporta estas bacterias a la cavidad peritoneal, donde sus endotoxinas activan una respuesta inmune que favorece la inflamación pélvica. Esta inflamación alteraría la función de las células inmunitarias clave, contribuyendo a la formación de lesiones endometriósicas (Khan et al., 2010-2018).

Microbiota y endometriosis

De las múltiples funciones que cumple la microbiota intestinal, en su función mutualista con el cuerpo humano, hay dos funciones que son de especial relevancia en la endometriosis. Por un lado, su función como modulador del sistema inmunitario y, por otro lado, su función relacionada con el estroboloma. Hoy en día se sabe que los estrógenos promueven la adherencia, invasión y proliferación de las lesiones ectópicas, además de inhibir la apoptosis y mantener activa la respuesta inflamatoria. El estroboloma, un conjunto de genes de la microbiota intestinal involucrados en el metabolismo de los estrógenos, puede aumentar el nivel circulante de estrógeno, a través de la desconjugación del ácido glucurónico (Salliss et al., 2021). En relación a la microbiota del tracto reproductor, se encuentra dominada con la presencia de un 90% de *Lactobacillus*. Los lactobacilos vaginales, que constituyen la microbiota normal, tienen un efecto protector

al prevenir la invasión de microorganismos indeseables a través de dos mecanismos principales: la exclusión de patógenos y la inhibición de su crecimiento. Esta protección se potencia por la producción de ácido láctico, un metabolito clave que contribuye a reprimir la respuesta inflamatoria vaginal para proteger los espermatozoides, estimula la síntesis de interleucinas antiinflamatorias, induce la proliferación de linfocitos T reguladores y la síntesis de claudinas y ocludinas, reduce el pH en vagina, entre otras (Delgado-Díaz et al., 2022).

Disbiosis intestinal

La disbiosis intestinal y/o la infección podrían inducir la aparición de lesiones endometriósicas a través de mecanismos relacionados con cambios en el metaboloma. En varios estudios se ha observado que la relación *Bacillota/Bacteroidota* está alterada, indicando cambios significativos en la microbiota intestinal, tanto en estudios en mujeres como en ratones con endometriosis. Un estudio con ratones mostró que la inducción de endometriosis modificó la microbiota intestinal, promoviendo la disminución de bacterias como *Ruminococcaceae*, que producen butirato con propiedades antiinflamatorias, lo que podría predisponer a la inflamación y al mantenimiento de las lesiones (Ser et al., 2023). Otro experimento observó que la infección con *Fusobacterium* incrementó las lesiones ectópicas y la inflamación, y que el tratamiento con antibióticos revirtió estos efectos, indicando el posible papel patogénico de estas bacterias en la enfermedad (Muraoka et al., 2023). También, la disbiosis intestinal podría contribuir a la endometriosis a través del metabolismo alterado de los estrógenos, a través del estroboloma. En un estado de eubiosis, los estrógenos se metabolizan y

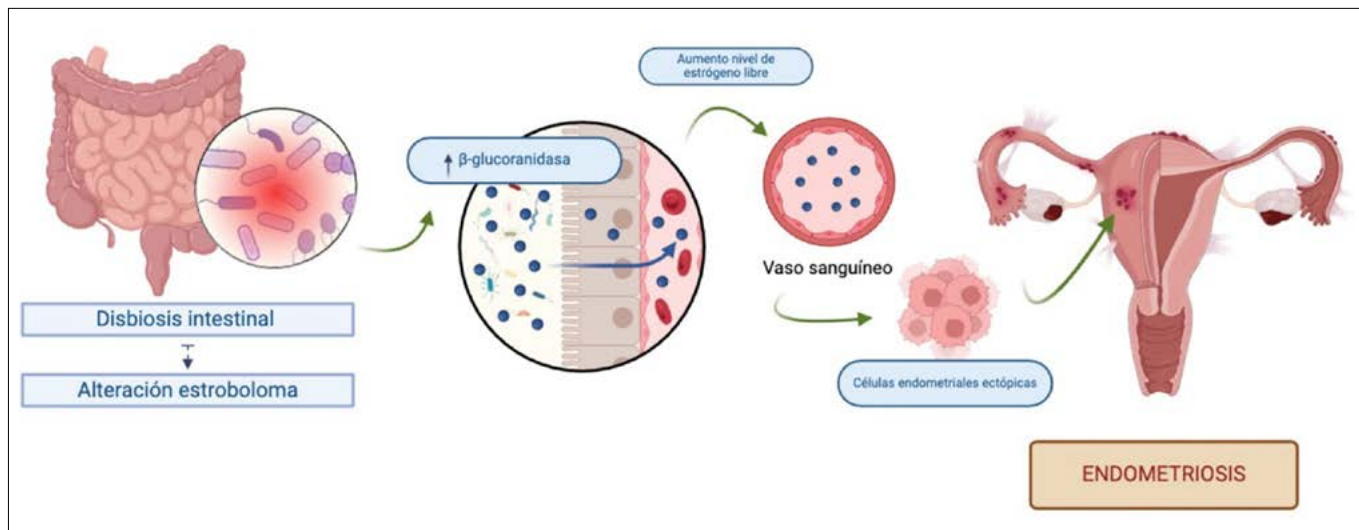


Figura 2 (TFM-8). Esquema sobre la actividad del estrógeno y la disbiosis intestinal en la endometriosis (Modificado de Guo & Zhang et al. 2024 con BioRender).

se inactivan en el hígado, siendo eliminados a través de la orina y las heces. Sin embargo, cuando hay desequilibrio en la microbiota intestinal, ciertas bacterias aumentan la actividad de la β- glucuronidasa, una enzima que reconvierte los estrógenos inactivos en formas activas. Este exceso de estrógenos puede ser absorbido en la circulación y trasladarse al entorno endometrial y peritoneal, favoreciendo la formación y proliferación de lesiones endometriósicas. Así, el desequilibrio microbiano en el intestino influye directamente en la disponibilidad de estrógenos, lo que contribuye al desarrollo de la enfermedad (Guo & Zhang, 2024).

Disbiosis del tracto reproductor

La disbiosis vaginal es un constante en mujeres con endometriosis, ya que se ha observado una disminución de lactobacilos y un aumento de bacterias potencialmente patógenas como *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli* o familias bacterianas como *Streptococcaceae*, *Moraxellaceae*, *Staphylococcaceae*, en estas pacientes (Ata et al., 2019). En un contexto de disbiosis, la reducción de lactobacilos disminuye la producción de ácido láctico, lo que permite un aumento del pH vaginal y facilita la invasión de bacterias patógenas. Estas bacterias, al ingresar en el ambiente reproductor, pueden activar una respuesta inflamatoria fuerte, promovida por la presencia de endotoxinas como el lipopolisacárido (LPS) de la pared bacteriana. Esta inflamación crónica contribuye a la aparición y el desarrollo de lesiones endometriósicas, ya que hay una pérdida del efecto atenuador de la inflamación del ácido láctico.

Estrategias terapéuticas

Actualmente, el tratamiento hormonal junto con la cirugía es la opción médica principal para el tratamiento de la

endometriosis. Por lo que, se han realizado estudios dirigidos al uso de probióticos y antibióticos para revertir la disbiosis y la inflamación y en consecuencia a mejorar el cuadro patológico. En cuanto a los antibióticos, investigaciones en ratones han indicado que el metronidazol y levofloxacino redujeron significativamente la inflamación y el tamaño de las lesiones, al afectar a bacterias como *Bacteroidota* (Chadchan et al., 2019). Sin embargo, el uso de antibióticos puede generar efectos adversos y resistencia microbiana, lo que ha llevado a explorar opciones como los probióticos. Concretamente usando probióticos orales y vaginales de especies de *Lactobacillus*, han mostrado efectos prometedores en la reducción de lesiones endometriósicas y en la mejora de la actividad de células inmunológicas antiinflamatorias (Zizolfi et al., 2023). Además, investigaciones recientes han explorado el papel de la microbiota intestinal y el sistema endocannabinoide en el tratamiento de la endometriosis. El sistema endocannabinoide, conocido por regular la percepción del dolor, podría interactuar con la microbiota intestinal, mejorando la efectividad de tratamientos con cannabinoides como THC y CBD (Farooqi et al., 2023).

Conclusión

La endometriosis se caracteriza por la migración retrógrada de la sangre menstrual y la adherencia de células estromales a superficies epiteliales, lo que provoca inflamación, alteraciones en el sistema inmunitario y dolor. Las infecciones y la disbiosis en el colon y el aparato reproductor parecen favorecer el desarrollo de la enfermedad, ya que las endotoxinas producen una respuesta inmunitaria alterada. Se observa una relación desequilibrada entre *Bacillota/Bacteroidota* en el colon, la presencia de endotoxinas en el fluido menstrual y/o bacterias como *Escherichia coli* y *Fusobacterium* en estas

pacientes con endometriosis. Además, el estroboloma microbiano afecta al metabolismo de los estrógenos e influye en las manifestaciones clínicas de la patología. La endometriosis se asocia también a disbiosis vaginal, sin embargo, los lactobacilos protegen contra la invasión del endometrio y el ácido láctico que producen reduce la inflamación. Finalmente, las terapias con antibióticos y probióticos mejoran la sintomatología y restauran el equilibrio de las microbiotas. Todo ello sugiere que la infección/disbiosis sería uno de los principales elementos predisponentes de la endometriosis.

Bibliografía

1. Ata B, Yildiz S, Turkgeldi E, Pérez Brocal V, Cagri Dinleyici E, Moya A, et al. The Endobiota Study: Comparison of vaginal, cervical and gut microbiota between women with stage 3/4 endometriosis and healthy controls. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 2204.
2. Chadchan SB, Cheng M, Parnell LA, Yin Y, Schriefer A, Mysorekar IU, et al. Antibiotic therapy with metronidazole reduces endometriosis disease progression in mice: a potential role for gut microbiota. *Hum Reprod.* 2019; 34(6): 1106-16.
3. Delgado-Díaz DJ, Jesaveluk B, Hayward JA, Tyssen D, Alisoltani A, Potgieter M, et al. Lactic acid from vaginal microbiota enhances cervicovaginal epithelial barrier integrity by promoting tight junction protein expression. *Microbiome.* 2022; 10: 141.
4. Farooqi T, Bhuyan DJ, Low M, Sinclair J, Leonardi M, Armour M. Cannabis and endometriosis: The roles of the gut microbiota and the endocannabinoid system. *J Clin Med.* 2023; 12(22): 7071.
5. Guo C, Zhang C. Role of the gut microbiota in the pathogenesis of endometriosis: a review. *Front Microbiol.* 2024; 15: 1363455
6. Guo SW, Habiba M, Benagiano G. From retrograde menstruation to endometrial determinism and a brave new world of “root treatment” of endometriosis: Destiny or a fanciful utopia? *Biomolecules.* 2023; 13(2): 336.
7. Jiang I, Yong PJ, Allaire C, Bedaiwy MA. Intricate connections between the microbiota and endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(11): 5644.
8. Khan KN, Fujishita A, Hiraki K, Kitajima M, Nakashima M, Fushiki S, et al. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis. *Reprod Med Biol.* 2018; 17(2): 125-33.
9. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Nakashima M, Ishimaru T, et al. Cell proliferation effect of GnRH agonist on pathological lesions of women with endometriosis, adenomyosis and uterine myoma. *Hum Reprod.* 2010; 25(11): 2878-90.
10. Lamceva J, Uljanovs R, Strumfa I. The main theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(5): 4254.
11. Muraoka A, Suzuki M, Hamaguchi T, Watanabe S, Iijima K, Murofushi Y, et al. *Fusobacterium* infection facilitates the development of endometriosis through the phenotypic transition of endometrial fibroblasts. *Sci Transl Med.* 2023; 15(700): eadd1531.
12. Salliss ME, Farland LV, Mahnert ND, Herbst-Kralovetz MM. The role of gut and genital microbiota and the estrobolome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain. *Hum Reprod Update.* 2021; 28(1): 92-131.
13. Ser HL, Au Yong SJ, Shafiee MN, Mokhtar NM, Ali RAR. Current updates on the role of microbiome in endometriosis: A narrative review. *Microorganisms.* 2023; 11(2): 360.
14. Sobstyl A, Chałupnik A, Mertowska P, Grywalska E. How do microorganisms influence the development of endometriosis? Participation of genital, intestinal and oral microbiota in metabolic regulation and immunopathogenesis of endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(13): 10920.
15. Zizolfi B, Foreste V, Gallo A, Martone S, Giampaolino P, Di Spiezio Sardo A. Endometriosis and dysbiosis: State of art. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1140774.

TFM-9. La compleja relación entre la microbiota intestinal, la vitamina D y el sistema inmune y su implicación en el cáncer colorrectal

Alumna: María Morales Parga¹

Tutora: Rosa del Campo²

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid. ²Servicio de Microbiología. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Resumen

Este trabajo examina la compleja relación entre la microbiota intestinal, la vitamina D y el sistema inmunitario y su influencia en el desarrollo del cáncer colorrectal (CCR). Este tipo de cáncer es una de las neoplasias más prevalentes a nivel mundial, con una incidencia creciente en los países desarrollados. La etiología del CCR incluye factores tanto genéticos como ambientales, siendo la dieta y la exposición a la vitamina D factores de riesgo modificables. La creciente evidencia sugiere que la composición de la microbiota intestinal, junto con los niveles de vitamina D, puede influir en el sistema inmunológico y en la susceptibilidad al CCR, destacando la importancia de una interacción saludable entre estos elementos para la prevención y el tratamiento del cáncer.

La microbiota intestinal, compuesta por aproximadamente 1.000 especies bacterianas, desempeña un papel esencial en la regulación de múltiples funciones fisiológicas. Estas bacterias influyen en el metabolismo de los nutrientes, la producción de metabolitos protectores como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y la modulación de la respuesta inmune. Estudios recientes han demostrado que un desequilibrio en la microbiota, conocido como disbiosis, se asocia con un aumento de la inflamación crónica y una mayor predisposición a enfermedades como el CCR. Entre las bacterias específicas relacionadas con el CCR, *Fusobacterium nucleatum* ha sido ampliamente investigada y se ha demostrado que contribuye a la carcinogénesis a través de mecanismos que incluyen la modulación del sistema inmune, la activación de vías inflamatorias y la producción de factores de virulencia. Además, bacterias como *Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis*, al sobreexpresarse en la microbiota de pacientes con CCR, han mostrado un impacto significativo en la progresión del cáncer.

La vitamina D, reconocida por su papel en el metabolismo óseo, también es un modulador clave de la inmunidad y ha demostrado propiedades antitumorales en el CCR. La vitamina D se sintetiza en la piel tras la exposición a la radiación ultravioleta y también se puede obtener de ciertos alimentos. La deficiencia de vitamina D es común a nivel mundial, especialmente en las regiones de alta latitud, y se

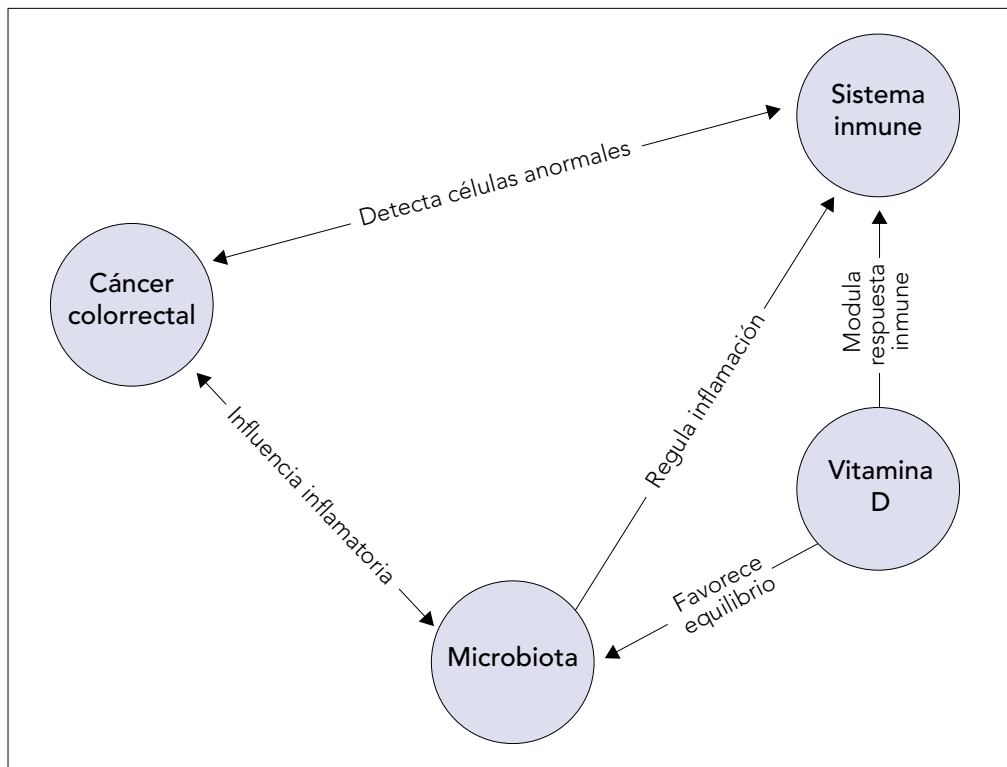


Figura 1 (TFM-9). Relación entre cáncer colorrectal, sistema inmune, vitamina D y microbiota.

ha relacionado con un mayor riesgo de CCR. En el contexto del cáncer, la vitamina D actúa uniéndose a su receptor (VDR) en el colon, donde puede regular la proliferación y diferenciación celular, inducir apoptosis y reducir la inflamación crónica. Estudios experimentales han demostrado que ratones sin el VDR presentan una mayor susceptibilidad a la disbiosis intestinal, lo que los predispone a un estado inflamatorio en el intestino. Además, se ha observado que la vitamina D puede influir en la composición de la microbiota al promover el crecimiento de bacterias beneficiosas y reducir la colonización de bacterias patógenas.

La interacción entre la microbiota intestinal y el sistema inmune es fundamental en la prevención del CCR. La microbiota puede inducir respuestas inmunitarias a través de la activación de receptores específicos, como los receptores tipo *Toll* (TLR) y los receptores de ácidos grasos libres (FFAR), mediante la producción de AGCC. Estos metabolitos bacterianos no solo son fuentes de energía para las células del colon, sino que también promueven la diferenciación de células inmunitarias reguladoras que ayudan a mantener la homeostasis intestinal. La pérdida de esta regulación puede resultar en una inflamación crónica y, eventualmente, en un entorno que favorezca el desarrollo del CCR. La disbiosis puede desencadenar respuestas inflamatorias exageradas, comprometiendo la barrera mucosa y permitiendo la translocación bacteriana, lo que incrementa la activación de vías proinflamatorias y predispone al desarrollo de lesiones neoplásicas en el colon.

La dieta es otro factor clave en la regulación de la microbiota intestinal y, por ende, en la modulación del riesgo de CCR. El consumo de fibra dietética se asocia con una mayor producción de AGCC, particularmente butirato, un compuesto con propiedades antiinflamatorias y antitumorales. En cambio, una dieta rica en grasas y baja en carbohidratos y fibras puede favorecer el crecimiento de bacterias que descomponen el moco intestinal, alterando la microbiota y aumentando la susceptibilidad a la inflamación. Este desequilibrio en la composición microbiana se observa en mayor medida en personas con dietas de estilo occidental y se ha vinculado con una mayor incidencia de CCR. La suplementación con prebióticos y probióticos se ha propuesto como una estrategia potencial para restaurar la diversidad microbiana y favorecer un ambiente intestinal protector contra el cáncer.

Además, la relación entre la vitamina D y el microbioma parece ser bidireccional: así como la vitamina D modula la composición microbiana, ciertos microorganismos pueden impactar en los niveles de vitamina D al influir en su metabolismo y absorción. Estudios han indicado que la composición de la microbiota puede afectar la biodisponibilidad de la vitamina D, lo que sugiere que una microbiota equilibrada es fundamental para mantener niveles óptimos de esta vitamina y reducir el riesgo de CCR. Los receptores de vitamina D en las células inmunitarias intestinales juegan un papel en la modulación de la respuesta inflamatoria y en la regulación del crecimiento celular en el colon. La deficiencia de vitamina D,

en combinación con una disbiosis intestinal, puede crear un entorno inflamatorio que favorece el desarrollo del cáncer.

En conclusión, la relación entre la microbiota intestinal, la vitamina D y el sistema inmunitario subraya la necesidad de adoptar un enfoque integrador en la investigación y tratamiento del CCR. El artículo propone que una combinación de dieta adecuada, exposición solar controlada o suplementación de vitamina D, y el uso de prebióticos y probióticos puede contribuir a la modulación de la microbiota y, potencialmente, a la prevención del CCR. La suplementación de vitamina D y la regulación de la microbiota emergen como posibles intervenciones que no solo favorecen el equilibrio inmunitario, sino que también pueden reducir el riesgo de CCR en poblaciones de alto riesgo. La evidencia actual respalda que un estilo de vida que integre estos componentes tiene el potencial de reducir la inflamación crónica y promover un entorno intestinal protector. Sin embargo, se requiere más investigación para determinar las interacciones específicas y los mecanismos subyacentes entre la microbiota, la vitamina D y el sistema inmunitario en la prevención y tratamiento del cáncer colorrectal.

Bibliografía

- Yu TC, Guo F, Yu Y, Sun T, Ma D, Han J, et al. Fusobacterium nucleatum promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy. *Cell*. 2017; 170(3): 548-63.e16.
- Vaughan-Shaw PG, Buijs LF, Blackmur JP, Theodoratou E, Zgaga L, Din FVN, et al. The effect of vitamin D supplementation on survival in patients with colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer*. 2020; 123(11): 1705-12.
- Tanaka Y, Shimizu S, Shirota M, Yorozu K, Kitamura K, Oehorumi M, et al. Nutrition and cancer risk from the viewpoint of the intestinal microbiome. *Nutrients*. 2021; 13(10): 3326.
- D'Alpino Peixoto R, de Carvalho Oliveira LJ, de Melo Passarini T, Cheves Andrade A, Henrique Diniz P, Prolla G, et al. Vitamin D and colorectal cancer. A practical review of the literature. *Cancer Treat Res Commun*. 2022; 32: 100616.
- Hernández-Alonso P, Boughanem H, Canudas S, Becerra-Tomás N, Fernández de la Puente M, Babio N, et al. Circulating vitamin D levels and colorectal cancer risk: A meta-analysis and systematic review of case-control and prospective cohort studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023; 63(1): 1-17.
- Mima K, Cao Y, Chan AT, Qian ZR, Nowak JA, Masugi Y, et al. Fusobacterium nucleatum in colorectal carcinoma tissue according to tumor location. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016; 7(11): e200.
- Mima K, Nishihara R, Qian ZR, Cao Y, Sukawa Y, Nowak JA, et al. Fusobacterium nucleatum in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. *Gut*. 2016; 65(12): 1973-80.
- Kessi-Pérez EI, González A, Palacios JL, Martínez C. Yeast as a biological platform for vitamin D production: A promising alternative to help reduce vitamin D deficiency in humans. *Yeast (Chichester, England)*. 2022; 39(9): 482-92.
- Giampazolias E, Pereira da Costa M, Lam KC, Lim KHJ, Cardoso A, Piot C, et al. Vitamin D regulates microbiome-dependent cancer immunity. *Science (New York, N.Y.)*. 2024; 384(6694): 428-37.
- Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States). *Cancer Causes Control*. 2005; 16: 83-95.
- Goradel NH, Asghari MH, Moloudizargari M, Negahdari B, Haghi Aminjan H, Abdollahi M. Melatonin as an angiogenesis inhibitor to combat cancer: Mechanistic evidence. *Toxicol Applied Pharmacol*. 2017; 335: 56-63.
- Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Optimal Vitamin D status for colorectal cancer prevention. *Am J Prev Med*. 2007; 32(3): 210-6.
- Garland CF, Comstock GW, Garland FC, Helsing KJH, Shaw EK, Gorham ED. Serum 25-hydroxy vitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet*. 1989; 2(8673): 1176-8.
- Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science (New York, N.Y.)*. 2015; 348(6230): 80-6.
- Boughanem H, Cabrera-Mulero A, Hernández-Alonso P, Clemente-Postigo M, Casanueva FF, Tinahones FJ, et al. Association between variation of circulating 25-OH vitamin D and methylation of secreted frizzled-related protein 2 in colorectal cancer. *Clin Epigenetics*. 2020; 12(1): 83.

TFM-10. Dietas con alto contenido proteico: el impacto en la composición y funciones de la microbiota y los efectos en la salud intestinal

Alumna: Ruth Roldán Torres^{1,2}

Tutor: Guillermo Álvarez Calatayud^{1,3}

¹Facultad de Ciencias Biomédicas y de la Salud. Universidad Europea de Madrid. ²Departamento de Nutrición e Innovación alimentaria. European Food Safety Authority. ³Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Resumen

Varios patrones dietéticos relacionados con la modificación del contenido de nutrientes son empleados por la población por motivos de salud o elección personal. Una de las dietas que están ganando popularidad son las dietas con alto contenido proteico (DAP) utilizadas con fines de pérdida de peso o incremento de masa muscular. Estas dietas pueden contribuir a un exceso de ingesta proteica, con cambios en la microbiota y alteración de la homeostasis intestinal.

Para entender la relación entre la proteína de la dieta y microbiota hay que considerar el proceso de digestión de las proteínas. El proceso de digestión de las proteínas ocurre mayoritariamente en el intestino delgado dependiendo del tipo de proteína se digieren sobre un 90% de proteínas siendo las proteínas de origen animal las que se digieren más fácilmente. Factores como el procesado térmico de alimentos, contenidos de fibra, taninos o polifenoles pueden afectar la digestibilidad de las proteínas (Tomé et al., 2024). Aquellas proteínas que no se absorben en el intestino delgado llegan al intestino grueso donde la concentración de microbiota es mayor y el tiempo de tránsito de mayor duración que en el intestino delgado. Aquí las restantes proteínas se digieren a péptidos y aminoácidos gracias a las proteasas y peptidasas bacterianas y se liberan péptidos y aminoácidos. Al intestino grueso además de las proteínas residuales no absorbidas por el intestino delgado, llegan péptidos y aminoácidos individuales que son metabolizados por la microbiota del intestino grueso

con la consecuente producción de numerosos metabolitos. Por tanto, la proteína de la dieta no digerida sirve como substrato microbiano. La microbiota intestinal es influenciada por la cantidad y tipo de proteína consumida, y recíprocamente la microbiota también puede afectar al metabolismo proteico (Ma et al., 2017). Considerando el aumento y prevalencia de las DAP es importante conocer cómo el incremento de proteína no digerida en el colon afecta a la composición de la microbiota y cuáles son sus efectos en la salud.

El presente trabajo analiza la evidencia del uso de estas dietas y su posible impacto en la microbiota intestinal incluyendo la producción de metabolitos asociados y sus posibles impactos en la salud. Se realizó una búsqueda bibliográfica para encontrar publicaciones relevantes. En particular se analizaron los estudios clínicos realizados en humanos donde la cantidad de proteína diaria administrada era $\geq 20\%$ del total de energía diaria consumida o $\geq 1,5$ g por cada kilogramo de peso corporal al día (Tabla 1).

Tabla 1 (TFM-10). Efectos de las DAP en la microbiota intestinal y cambios metabólicos asociados.

Referencia (tipo de estudio)	Tamaño de la muestra y tipo de población	Tipo de dieta y cantidad de proteína	Duración	Principales cambios en la composición de microbiota	Principales cambios metabólicos
Attaye et al., 2023 (Ensayo aleatorio controlado, no ciego)	n= 151 Pacientes > 50 años DM	DAP, proteínas 30% E (n= 78) vs. DBP, proteínas 10% E (n= 73)	12 semanas	↑ Diversidad microbiana en el grupo DAP ↑ <i>Dorea spp.</i> CAG:105 ↑ <i>Firmicutes bacterium</i> CAG:102 ↑ <i>Oscilibacter spp.</i> ↑ <i>Roseburia spp.</i>	↑ Creatinina plasmática ↓ Función renal ↑ PAG
Li et al., 2022 (Ensayo aleatorio controlado, simple ciego)	n= 19 Pacientes con lesión crónica de médula espinal	Grupo control DAP, proteínas 30% E	8 semanas	↑ <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , <i>Coprococcus 3</i> , <i>Fusicatenibacter</i> , <i>Tannerellaceae</i> ↓ <i>Tyzzerella</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> , <i>Romboutsia</i> , <i>Clostridium sensu stricto 1</i> , <i>Hungatella</i> , <i>Ruminococcus gauvreauii</i>	No reportados en el estudio
Cuevas-Sierra et al., 2021 (Ensayo aleatorio controlado)	n= 55 hombres n= 124 mujeres IMC > 25 kg/m ²	DAP, proteínas 30% E Control, proteínas 18% E	4 meses	H: ↓ <i>Negativicutes</i> , <i>Selenomonadales</i> , <i>Dielma</i> M: ↑ <i>Pasteurellales</i> , <i>Phascolarctobacterium succinatutens</i> , <i>Ruthenibacterium lactatiforman</i> ↓ <i>Phascolarctobacterium succinatutens</i>	H: ↑ Perfil metabólico del metano y ↓ alcaloides y biosíntesis de betalaínas M: ↓ Perfil metabólico biodegradación de xenobióticos y metabolismo ascorbato
Dong et al., 2020 (Ensayo aleatorio controlado, doble ciego)	n=60 Adultos 20-75 años IMC 25-40 kg/m ²	Dieta control (proteína 15% E) DAP, proteínas 30% E	8 semanas	↑ Diversidad microbiana ↑ <i>Akkermansia spp.</i> ↑ <i>Bifidobacterium spp.</i> ↓ <i>Prevotella spp.</i>	↑ AGCC-R, p-cresol y 4-hidroxifenilpirúvico
Ford et al., 2020 (Ensayo aleatorio controlado, doble ciego)	n=26 Mujeres sanas 73.7±5.6 años	- DAP (1,5 a 2,2 g/kg/día) - DAP + probióticos multicepa (<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i>) - DAP + prebiótico inulina - DAP + simbiótico (probiótico más inulina)	18 semanas	↑ <i>Lactobacillus</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Streptococcus</i> con todas DAP ↓ de los productores de butirato <i>Roseburia</i> y <i>Anaerostipes</i> ↓ <i>Lactococcus</i> en la DAP + simbiótico	No reportados en el estudio

(Continúa)

Tabla 1 (TFM-10) (cont.). Efectos de las DAP en la microbiota intestinal y cambios metabólicos asociados.

Referencia (tipo de estudio)	Tamaño de la muestra y tipo de población	Tipo de dieta y cantidad de proteína	Duración	Principales cambios en la composición de microbiota	Principales cambios metabólicos
Mitchell et al., 2020 (Estudio paralelo)	n= 28 Hombres sanos adultos 74,2 ± 3,6 años	- Dieta control (0,8 g proteína/kg/día); - DAP (1,6 g proteína/kg/día)	10 semanas	No se detectaron cambios relevantes en la composición de microbiota tras el uso de la DAP	No se detectaron cambios relevantes en la producción de ácidos orgánicos volátiles ↑ TMAO en DAP
Beaumont et al., 2017 (Estudio paralelo)	n= 38 Individuos con sobrepeso IMC: 25-30 kg/m ² Moderada actividad física	- Dieta control complementada con maltodextrina (proteína 14% E) - Dieta isocalórica complementada con proteínas: caseína (proteína 34% E), proteína de soja (proteína 31% E)	3 semanas	No se detectaron cambios relevantes en la composición de microbiota tras el uso de la DAP	↓ Butirato; ↑ AA cadena ramificada ↑ 2-metilbutirato; solo en dieta soja ↑ Isovalerato e valerato, fenilacetato y tiramina
David et al., 2014 (Caso cruzado)	n= 10	Dieta control variada (proteína 16% E) DOV (proteína 10% E) DAPA (proteína 30% E)	5 días	DOV: ↓ <i>Bilophila wadsworthia</i> DAPA: ↑ <i>Bilophila wadsworthia</i> , ↑ <i>Alistipes putredinis</i> , ↓ <i>Bifidobacterium adolescentis</i> , ↓ <i>Roseburia faecis</i> , ↓ <i>Ruminococcus bromii</i>	↑ Isobutirato, isovalerato ↓ Acetato, butirato
Cotillard et al., 2013 (Estudio no aleatorio)	n= 49 (38 obesos y 11 sobrepeso)	Control 19% E DAP 37% E	6 semanas	↓ <i>Eubacterium rectale</i> ↑ <i>Parabacteroides distasonis</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Bacteroides dorei</i> , <i>Parabacteroides merdae</i> , <i>Eubacterium eligens</i> , <i>Ruminococcus spp.</i> , <i>Roseburia hominis</i> , <i>Odoribacter splanchnicus</i> , <i>Subdoligranulum spp.</i> ↑ Riqueza genética recuento individual de genes	No reportados en el estudio
Russell et al., 2011 (Caso cruzado)	n= 17 hombres obesos IMC: 25-49 kg/m ²	- Dieta control variada - DAPBC: (%E: 29% proteína, 5% carbohidratos, 66% grasa) - DAPMC (%E: 28% proteína, 35% carbohidratos, y 37% grasa)	4 semanas	Dietas DAPBC y DAPMC: ↓ de los grupos bacterianos <i>Roseburia/Eubacterium rectale</i>	↑ Isobutirato, isovalerato, valerato ↓ Butirato, ácidos fenólicos y sus derivados
Walker et al., 2010 (Estudio paralelo)	n=14 IMC > 27 kg/m ²	103,3 g/d 144,1 g/d	3 semanas	↓ <i>Collinsella aerofaciens</i> , <i>Roseburia/Eubacterium rectale</i> ↑ <i>Oscillibacter valericigenes</i>	No reportados en el estudio
Duncan et al., 2007 (Caso cruzado)	n= 20	94,4 g/d 127,2 g/d 119,5 g/d	4 semanas	↓ Bacterias totales, <i>Roseburia</i> , <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Bifidobacterium</i>	↓ Acetato, propionato, butirato, valerato, lactato ↑ Amoníaco

AA: aminoácido; AGCC: ácidos grasos cadena corta; AGCC-R: ácidos grasos cadena corta ramificados; DAP: dieta alta en proteínas; DAPA: dieta alta en proteínas a base de alimentos de origen animal; DAPBC: dieta alta en proteínas y baja en carbohidratos; DAPMC: dieta alta en proteínas y moderada de carbohidratos; DBP: dieta baja en proteínas; DM: diabetes mellitus; DOV: dieta a base de alimentos origen vegetal; E: energía; IMC: índice de masa corporal; H: hombres; IS: indoxilsulfato; M: mujeres; n: número de participantes en el estudio; PAG: fenilacetilglutamina; TMAO: óxido de trimetilamina.

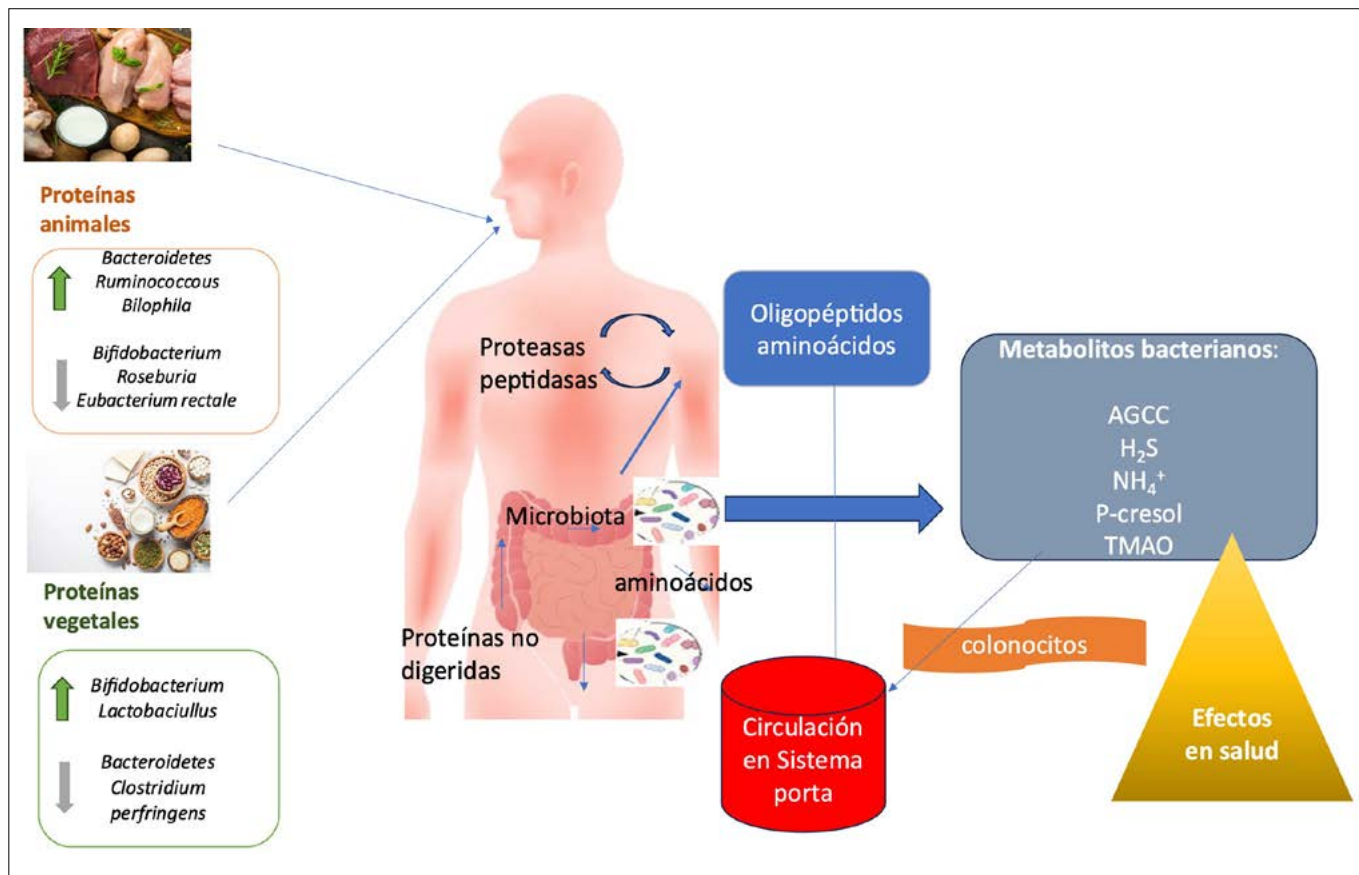


Figura 1 (TFM-10). Impacto de la proteína de la dieta en la microbiota intestinal y transferencia de proteínas no digeridas del intestino delgado al grueso y su utilización por la microbiota intestinal.

Los resultados indican que los cambios en la composición de la microbiota cuando se utilizan DAP son limitados cuando no hay asociada una restricción del contenido calórico total. La heterogeneidad en los resultados y algunos datos contradictorios observados se podrían deber entre otros factores al tipo y diseño del estudio, la presencia de factores que afectan a la digestión de proteínas como la fibra o antinutrientes y a las variaciones interindividuales de la composición de microbiota. Los resultados aparecen consistentes en lo que se refiere al aumento de producción de metabolitos bacterianos con el consumo de DAP.

Además, el impacto de las DAP en la microbiota intestinal no solo depende de la cantidad de proteínas pero también del tipo y origen esta proteína (animal o vegetal) (Fig. 1). En cuanto al uso de las dietas con mayores proteínas vegetales, en estos individuos se encontraron una mayor diversidad bacteriana, promoción del crecimiento de bacterias productoras de AGCC antiinflamatorios como el butirato, y una reducción de las bacterias proinflamatorias (Di Rosa et al., 2023). Por otro lado, los compuestos urémicos están relacionados con la inflamación y estrés oxidativo y los aminoácidos juegan un papel fundamental en la producción de estos compuestos.

Los aminoácidos como tirosina, fenilalanina y triptófano pueden aumentar la producción de compuestos urémicos que son metabolizados por la microbiota intestinal. El consumo de alimentos vegetales y fibra están asociados a una menor producción de estos compuestos respecto a las dietas a base de alimentos animales que contienen mayores cantidades de aminoácidos precursores (Alvarenga et al. 2024).

Otro factor en reciente exploración son los efectos de incorporación de probióticos, prebióticos o simbióticos, que podrían ser útiles para modular la microbiota intestinal cuando se usan DAP pero los estudios disponibles hasta la fecha son muy limitados para obtener conclusiones.

En conclusión, los efectos de la DAP en la composición y funciones de la microbiota y los efectos en la salud es un campo de investigación emergente del que se necesita una mayor evidencia con estudios de adecuado diseño y mayor duración para conocer los efectos a largo plazo. Se recomienda por tanto precaución en el uso de dietas altamente proteicas particularmente durante tiempos prolongados o intermitentemente. Es importante que la población se oriente a acudir a profesionales sanitarios quienes establecen correctos diagnósticos y adecuadas indicaciones nutricionales.

Bibliografía

- Alvarenga L, Kemp JA, Baptista BG, Ribeiro M, Lima LS, Mafra D. Production of toxins by the gut microbiota: The role of dietary protein. *Curr Nutr Rep.* 2024; 13(2): 340-50.
- Attaye I, Lassen PB, Adriouch S, Steinbach E, Patiño-Navarrete R, Davids M, et al. Protein supplementation changes gut microbial diversity and derived metabolites in subjects with type 2 diabetes. *iScience.* 2023; 26(8): 107471.
- Beaumont M, Portune KJ, Steuer N, Lan A, Cerrudo V, Audebert M, et al. Quantity and source of dietary protein influence metabolite production by gut microbiota and rectal mucosa gene expression: a randomized, parallel, double-blind trial in overweight humans. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106(4): 1005-19.
- Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature.* 2013; 500(7464): 585-8.
- Cuevas-Sierra A, Romo-Hualde A, Aranaz P, Goni L, Cuervo M, Martínez JA, et al. Diet- and sex-related changes of gut microbiota composition and functional profiles after 4 months of weight loss intervention. *Eur J Nutr.* 2021; 60(6): 3279-301.
- David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014; 505(7484): 559-63.
- Di Rosa C, Di Francesco L, Spiezia C, Khazrai YM. Effects of animal and vegetable proteins on gut microbiota in subjects with overweight or obesity. *Nutrients.* 2023; 15(12): 2675.
- Dong TS, Luu K, Lagishetty V, Sedighian F, Woo SL, Dreskin BW, et al. A high protein calorie restriction diet alters the gut microbiome in obesity. *Nutrients.* 2020; 12(10): 3221.
- Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley GE. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol.* 2007; 73(4): 1073-8.
- Ford AL, Nagulesapillai V, Piano A, Auger J, Girard SA, Christman M, et al. Microbiota stability and gastrointestinal tolerance in response to a high-protein diet with and without a prebiotic, probiotic, and synbiotic: A Randomized, double-blind, placebo-controlled trial in older women. *J Acad Nutr Diet.* 2020;120(4): 500-16.e10.
- Li J, Morrow C, McLain A, Womack ED, Yazar-Fisher C. Effects of a low-carbohydrate, high-protein diet on gut microbiome composition in insulin-resistant individuals with chronic spinal cord injury: Preliminary Results from a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehab.* 2022; 103(7): 1269-78.
- Mitchell SM, McKenzie EJ, Mitchell CJ, Milan AM, Zeng N, D'Souza RF, et al. A period of 10 weeks of increased protein consumption does not alter faecal microbiota or volatile metabolites in healthy older men: a randomised controlled trial. *J Nutr Sci.* 2020; 9: e25.
- Ma N, Tian Y, Wu Y, Ma X. Contributions of the interaction between dietary protein and gut microbiota to intestinal health. *Curr Protein Pept Sci.* 2017; 18(8): 795-808.
- Russell WR, Gratz SW, Duncan SH, Holtrop G, Ince J, Scobbie L, et al. High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *Am J Clin Nutr.* 2011; 93(5): 1062-72.
- Tomé D, Xipsiti M, Shertukde SP, Calvez J, Vasilopoulou D, Wijesinha-Bettoni R, Owino VO. Context and perspectives for establishing a novel database for protein quality of human foods, as proposed by a Joint Food and Agriculture Organization of the United Nations/ International Atomic Energy Agency Expert Technical Meeting in October 2022. *J Nutr.* 2024; 154(2): 294-9.
- Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J.* 2011; 5(2): 220-30.

TFM-11. Uso de probióticos para la prevención de la depresión

Alumna: Oihana Rubio Silva

Tutora: Mónica de la Fuente del Rey¹

¹*Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología. Universidad Complutense de Madrid.*

Introducción

La depresión mayor es un trastorno mental que afecta a millones de personas a nivel mundial, con un impacto significativo tanto en la calidad de vida como en la mortalidad (OMS, 2023), por lo que la prevención en este campo sería crucial. La microbiota intestinal se encuentra alterada en las enfermedades mentales y concretamente en la depresión (Rong et al., 2019), en las que podría estar implicada a través del eje microbiota-intestino-cerebro (Dinan et al., 2013). La inadecuada respuesta al estrés crónico, mediante ese eje bidireccional cerebro-intestino-microbiota, puede afectar el funcionamiento intestinal, los sistemas homeostáticos y su conexión con la microbiota (De la Fuente, 2021), produciéndose una retroalimentación entre disbiosis, desregulación inmunológica, inflamación y salud mental, siendo un factor de riesgo para la depresión (Warren et al., 2024).

Objetivos

El objetivo general de este Trabajo de Fin de Máster (TFM) es investigar dentro de la literatura científica más reciente, en el marco teórico de los conocimientos actuales sobre el eje bidireccional microbiota-intestino-cerebro en el ámbito de la salud mental, el estrés y la depresión, la evidencia clínica sobre la potencial efectividad de los probióticos en la prevención de la depresión, y en aquellos estados como el estrés que suponen un factor de riesgo en el desarrollo de la misma.

Metodología

Se realiza una búsqueda y revisión bibliográfica de la información publicada, desde abril a agosto del 2024, en las bases de datos PubMed, Dialnet y Web of Science (WOS), con las siguientes palabras clave en la herramienta de búsqueda avanzada: microbiota, eje intestino-cerebro, depresión, estrés, prevención, sujetos sanos y estado anímico, con sus combinaciones. Se analiza la calidad y validez de los artículos mediante las escalas PRISMA y SING.

Resultados y discusión

Se localizan 17 estudios clínicos realizados en sujetos con depresión subclínica, estresados y sanos, todos ellos sin tratamientos farmacológicos previos y sin toma anterior de probióticos, en los que se comprueba el potencial preventivo de una serie de cepas probióticas, la mayoría de los géneros

Bifidobacterium y *Lactobacillus*. Los hallazgos sugieren que la intervención probiótica podría servir para modular la respuesta al estrés, el estado de ánimo y los síntomas depresivos de manera beneficiosa.

En los ensayos con sujetos que presentaban una depresión subclínica, la administración probiótica produjo una disminución significativa de los síntomas depresivos, lo cual se sugirió que podría ser debido al papel regulador de algunos probióticos sobre el eje HHA (hipotálamo-hipófisis-adrenal), produciendo una disminución del cortisol (Saccarello et al., 2020), al efecto antiinflamatorio en el caso de otros probióticos (Lee et al., 2021) y al aumento de la serotonina sérica, como fue comprobado en otros (Sarkawi et al., 2024).

En cuanto a los ensayos en población con estrés, determinados probióticos demostraron ser efectivos para regular el eje HHA, y de esta manera disminuir el cortisol, hormona presente en elevadas concentraciones en las personas con estrés crónico. También se comprobó que algunos probióticos aumentaban la diversidad microbiana intestinal y la producción de metabolitos beneficiosos en esos individuos (Lan et al., 2023; Zhu et al., 2023).

En población sana, los resultados de los estudios analizados muestran el potencial papel preventivo de algunas cepas probióticas, utilizando cuestionarios que valoran la vulnerabilidad a la depresión y técnicas de neuroimagen que reflejan los cambios en la morfología y funcionalidad de ciertas áreas del cerebro relacionadas con el comportamiento y la regulación emocional a través del eje HHA (Tillisch et al., 2013; Rode et al., 2022). De forma más concreta, la ingestión de probióticos redujo significativamente la respuesta cognitiva general a la depresión, especialmente el pensamiento agresivo y reflexivo (Steenbergen et al., 2015), produjo cambios en la conectividad funcional de ciertas áreas cerebrales, mejorando el comportamiento, así como las funciones emocionales y cognitivas, e incluso las funciones mentales de orden superior (Bagga et al., 2019; Kim et al., 2021).

El potencial papel preventivo de la depresión de algunas cepas probióticas, según los resultados de los estudios analizados, se podría resumir en la figura 1.

Conclusiones

1. Aún se desconoce con exactitud la patogénesis de la depresión, pero se sabe que existe un impacto de la microbiota intestinal en su desarrollo a través del eje microbiota-intestino-cerebro.
2. Los estudios clínicos sugieren que algunas cepas probióticas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* y su combinación, a través de eje intestino-cerebro, parecen tener un efecto positivo en la prevención de la depresión y en aquellos estados como el estrés que suponen un factor de riesgo en el desarrollo de la misma.
3. Los posibles mecanismos involucrados en los efectos de los probióticos en la prevención de la depresión y de la

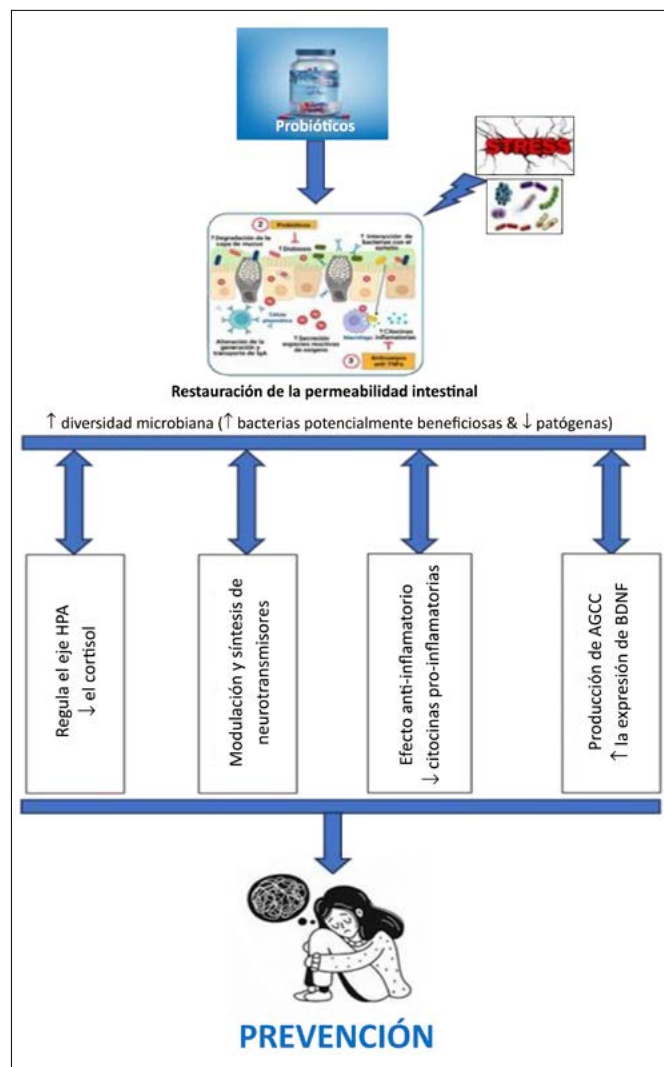


Figura 1 (TFM-11). Mecanismos por los que los probióticos podrían ejercer sus efectos beneficiosos sobre la prevención de la depresión. *Elaboración propia.*

adecuada respuesta al estrés parecen implicar cambios en la microbiota y en la liberación de compuestos que permitan una mejor respuesta inmunitaria, una disminución de la inflamación, una mejor regulación del eje HHA y del microbiota-intestino-cerebro, reflejándose en una mejora de los estados anímicos.

4. A pesar de la importancia de la prevención de la depresión, es complicado conocer el papel de los probióticos en este campo, ya que no existen muchos estudios sobre el tema y en los pocos existentes se encuentra el problema de la falta de homogeneidad en su metodología. Por ello, se necesitarían plantear ensayos mejor diseñados, con cepas bacterianas, cantidades, duración del tratamiento, edades y métodos de medición homogéneos, para dar más claridad sobre el potencial preventivo de los psicobióticos en la depresión y para conocer la vía de acción concreta

utilizada por los mismos. No obstante, los resultados mencionados de los estudios clínicos proporcionan una base importante para futuras investigaciones sobre el papel de la microbiota intestinal y la posible aplicación preventiva de los probióticos en la depresión mayor.

Bibliografía

- Bagga D, Aigner CS, Reichert JL, Cecchetto C, Fischmeister FPS, Holzer P, et al. Influence of 4-week multi-strain probiotic administration on resting-state functional connectivity in healthy volunteers. *Eur J Nutr.* 2019; 58(5): 1821-7.
- De la Fuente M. The role of the microbiota-gut-brain axis in the health and illness condition: A focus on Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2021; 81(4): 1345-60.
- Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry.* 2013; 74(10): 720-6.
- Kim CS, Cha L, Sim M, Jung S, Chun WY, Baik HW, Shin DM. Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with changes in gut microbiota in community-dwelling older adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021; 76(1): 32-40.
- Lan Y, Lu J, Qiao G, Mao X, Zhao J, Wang G, et al. Bifidobacterium breve CCFM1025 improves sleep quality via regulating the activity of the HPA axis: a randomized clinical trial. *Nutrients.* 2023; 15(21): 4700.
- Lee HJ, Hong JK, Kim JK, Kim DH, Jang SW, Han SW, et al. Effects of probiotic NVP-1704 on mental health and sleep in healthy adults: An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients.* 2021; 13(8): 2660.
- Organización Mundial de la Salud. Depressive disorder (depression). (31 marzo 2023). Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
- Rode J, Edebol Carlman HMT, König J, Hutchinson AN, Thunberg P, Persson J, et al. Multi-strain probiotic mixture affects brain morphology and resting state brain function in healthy subjects: An RCT. *Cells.* 2022; 11(18): 2922.
- Rong H, Xie XH, Zhao J, Lai WT, Wang MB, Xu D, et al. Similarly in depression, nuances of gut microbiota: Evidences from a shotgun metagenomics sequencing study on major depressive disorder versus bipolar disorder with current major depressive episode patients. *J Psychiatr Res.* 2019; 113: 90-9.
- Saccarello A, Montarsolo P, Massardo I, Picciotto R, Pedemonte A, Castagnaro R, et al. Oral administration of S-Adenosylmethionine (SAME) and Lactobacillus plantarum HEAL9 improves the mild-to-moderate symptoms of depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2020; 22(4): 19m02578.
- Sarkawi M, Raja Ali RA, Abdul Wahab N, Abdul Rathi ND, Mokhtar NM. A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial on Lactobacillus-containing cultured milk drink as adjuvant therapy for depression in irritable bowel syndrome. *Scientific Rep.* 2024; 14(1): 9478.
- Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun.* 2015; 48: 258-64.
- Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology.* 2013; 144(7): 1394-401.e14014.
- Warren A, Nyavor Y, Beguelin A, Frame LA. Dangers of the chronic stress response in the context of the microbiota-gut-immune-brain axis and mental health: a narrative review. *Front Immunol.* 2024; 15: 1365871.
- Zhu R, Fang Y, Li H, Liu Y, Wei J, Zhang S, et al. Psychobiotic Lactobacillus plantarum JYLP-326 relieves anxiety, depression, and insomnia symptoms in test anxious college via modulating the gut microbiota and its metabolism. *Front Immunol.* 2023; 14: 1158137.

TFM-12. El microbioma como factor modificador del trastorno del espectro autista en Pediatría

Alumna: Lorena Yepes Arcila¹

Tutores: Félix Sánchez Valverde², Beatriz Espín Jaime³

¹*Pediatra y Docente. Universidad de Antioquia. Nutrición Pediátrica Universidad de Boston. Medicina Funcional FUCS.*

²*Pediatra. Doctor Gastroenterología Pediátrica.* ³*Pediatra.*

Introducción

El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo que afecta significativamente la comunicación, la interacción social y el comportamiento, manifestándose generalmente en los primeros años de vida. Este trastorno tiene un impacto duradero en la vida de quienes lo padecen, así como en el entorno familiar. Aunque el TEA ha sido ampliamente estudiado, sus causas exactas siguen siendo en gran parte desconocidas, aceptándose que existe una interacción compleja entre factores genéticos y ambientales que contribuye a su desarrollo, pero la especificidad de estos factores y cómo interactúan sigue siendo objeto de intensa investigación.

En los últimos años, la relación entre la microbiota intestinal y el TEA ha emergido como un área de investigación de gran interés. Evidencias recientes sugieren que la disbiosis, o desequilibrio en la composición de la microbiota, podría estar asociada con la aparición y gravedad de los síntomas del TEA en la infancia. Esta posible conexión entre el intestino y el cerebro, conocida como el eje microbiota-intestino-cerebro, ha sido propuesta como un mecanismo potencial en la patogénesis del TEA (Fig. 1).

Diseño del estudio

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para explorar la relación entre la microbiota intestinal y el trastorno del espectro autista (TEA) en pacientes pediátricos. El objetivo de esta revisión fue identificar, analizar y sintetizar los hallazgos más recientes sobre cómo las alteraciones en la microbiota intestinal pueden influir en los síntomas del TEA y evaluar las posibles intervenciones basadas en la regulación de la microbiota.

Resultados

Aunque la etiología exacta del TEA sigue siendo desconocida, la investigación reciente ha comenzado a desentrañar cómo la microbiota intestinal podría jugar un rol crucial en su desarrollo y expresión. Una serie de estudios recientes ha revelado que los niños con TEA a menudo presentan alteraciones significativas en su microbiota intestinal en comparación con sus pares neurotípicos. Las investigaciones

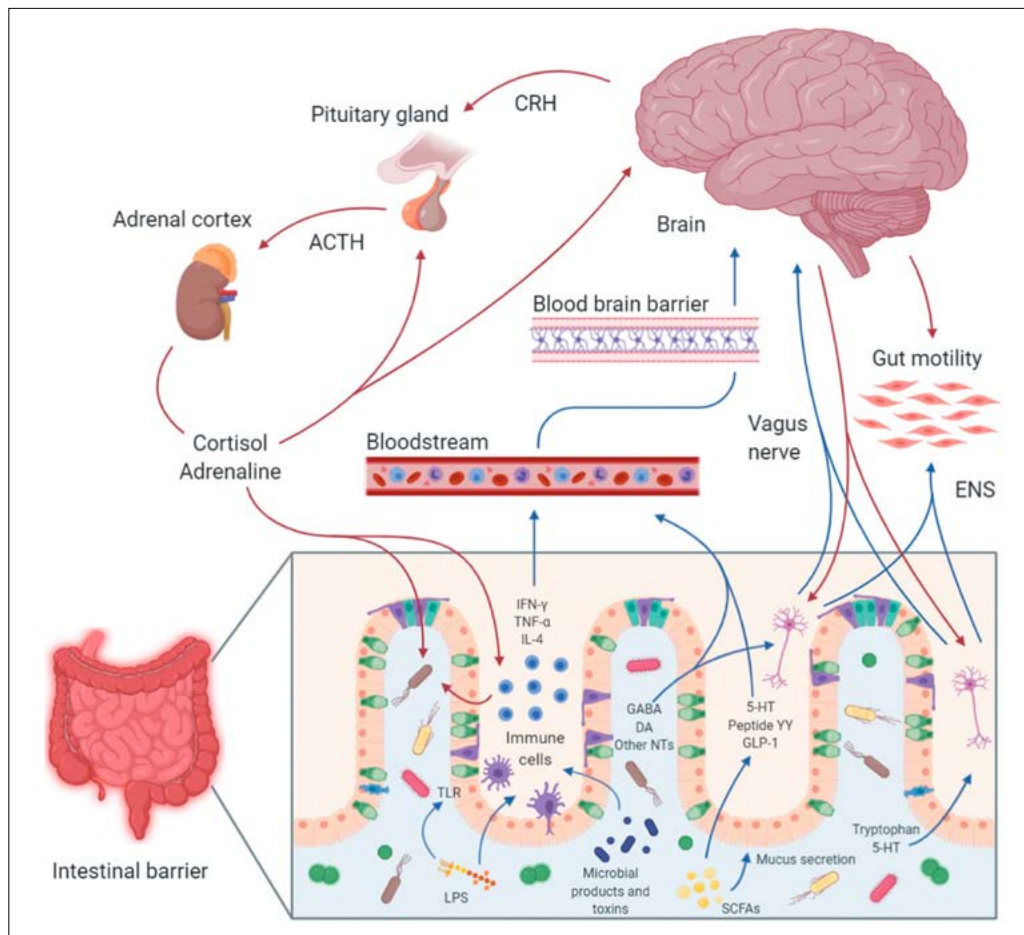


Figura 1 (TFM-12). Tomado de: Settanni CR, Bibbò S, Ianiro G, Rinninella E, Cintoni M, Mele MC, et al. *Gastrointestinal involvement of autism spectrum disorder: Focus on gut microbiota.* *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 15(6): 599-622.

han encontrado que los niños con TEA tienden a exhibir una menor diversidad microbiana y una alteración en la composición de su microbiota intestinal, donde se incluyen una disminución en la abundancia de bacterias beneficiosas, como “*Bifidobacterium*” y “*Lactocaseibacillus*”, y un aumento en la prevalencia de especies patógenas o potencialmente patógenas. Utilizando técnicas avanzadas de secuenciación del ADN para examinar la microbiota intestinal en niños con TEA se encontró que estos niños a menudo tienen una microbiota menos diversa y más desequilibrada en comparación con los controles sanos. Además, este desequilibrio se correlacionó con la severidad de los síntomas del TEA, sugiriendo que la disbiosis podría estar asociada con una mayor gravedad de los síntomas.

También se han observado alteraciones en la microbiota intestinal, incluyendo un aumento en la prevalencia de ciertas especies bacterianas asociadas con inflamación y disfunción intestinal. Estas observaciones han llevado a la hipótesis de que la alteración de la microbiota intestinal puede contribuir a la patogénesis del TEA, posiblemente a través de mecanismos relacionados con la inflamación sistémica y el eje microbiota-intestino-cerebro. Los mecanismos a través de los

cuales la microbiota intestinal puede influir en el desarrollo del TEA son diversos y complejos. Uno de los mecanismos más estudiados es el eje microbiota-intestino-cerebro, que describe cómo los cambios en la microbiota intestinal pueden afectar la función cerebral a través de varios caminos. Este eje implica la comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro, mediada por diversos factores, incluyendo metabolitos microbianos y la modulación de la respuesta inmune. Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), producidos por la fermentación de fibra dietética por parte de la microbiota intestinal, son de particular interés en este contexto. Los AGCC, como el butirato, propionato y acetato, son conocidos por sus efectos antiinflamatorios y por su capacidad para mantener la integridad de la barrera intestinal. La producción alterada de AGCC en niños con TEA podría contribuir a una mayor permeabilidad intestinal, facilitando la entrada de patógenos y toxinas en el torrente sanguíneo, lo que podría desencadenar una respuesta inflamatoria que afecte el cerebro. Además, la microbiota intestinal también influye en la regulación del sistema inmunológico. Una disbiosis puede provocar una respuesta inmune inadecuada o exacerbada, lo que podría contribuir a la inflamación crónica

y afectar el desarrollo cerebral en los niños La inflamación sistémica derivada de una microbiota desequilibrada podría alterar el desarrollo neurológico y contribuir a la aparición de síntomas autistas.

Conclusiones

La investigación sobre la relación entre la microbiota intestinal y el trastorno del espectro autista (TEA) ha revelado un potencial significativo para nuevas intervenciones clínicas que podrían mejorar la calidad de vida de los pacientes pediátricos con TEA. Los enfoques basados en la modificación de la microbiota intestinal, tales como el uso de probióticos y prebióticos, ofrecen vías prometedoras para abordar síntomas asociados con el TEA. Los probióticos específicos pueden restaurar el equilibrio microbiano intestinal, lo cual se ha asociado con mejoras en la salud gastrointestinal y, en algunos casos, en los síntomas conductuales y neuroconductuales. Los prebióticos pueden fomentar el crecimiento de bacterias beneficiosas, mejorando la salud intestinal general y posiblemente impactando de manera positiva en el comportamiento. A pesar de los avances prometedores, existen varias limitaciones en la evidencia actual sobre la microbiota y el TEA. Primero, muchos de los estudios se han realizado en muestras relativamente pequeñas y la heterogeneidad en los métodos de investigación dificulta la comparación de resultados. Además, la mayoría de los estudios sobre probióticos y prebióticos han reportado resultados variables. Para avanzar en la comprensión de la relación entre la microbiota intestinal y el TEA, y para mejorar las intervenciones clínicas, se necesitan ensayos clínicos prolongados para evaluar los efectos a largo plazo de los probióticos y prebióticos en los síntomas del TEA, así como

en la salud general de los pacientes, y estudios con muestras más grandes y diversas para identificar posibles variaciones en la respuesta a los tratamientos según subgrupos específicos de pacientes. Se hace además crucial profundizar en los mecanismos biológicos a través de los cuales la microbiota intestinal puede influir en el desarrollo y la expresión del TEA. Esto sugiere se deben incluir estudios sobre el eje microbiota-intestino-cerebro y el papel de los metabolitos microbianos en la neuro inflamación y la función cerebral. Se deben entonces desarrollar y estandarizar protocolos de tratamiento que incluyan la selección precisa de cepas probióticas, dosis adecuadas y duración del tratamiento y explorar nuevas combinaciones de probióticos y prebióticos para maximizar los beneficios terapéuticos.

Bibliografía

- Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet*. 2018; 392(10146): 508-20.
- Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, et al. The changing epidemiology of autism spectrum disorders. *Ann Rev Public Health*. 2017; 38: 81-102.
- Vuong HE, Yano JM, Fung TC, Hsiao EY. The microbiome and host behavior. *Annu Rev Neurosci*. 2017; 44: 21-49.
- Settanni CR, Bibbò S, Ianiro G, Rinninella E, Cintoni M, Mele MC, et al. Gastrointestinal involvement of autism spectrum disorder: Focus on gut microbiota. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 15(6): 599-622.
- Lewandowska-Pietruszka Z, Figlerowicz M, Mazur-Melewska K. Microbiota in autism spectrum disorder: A systematic review. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(23): 16660.
- Sampson TR, Mazmanian SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015; 17(5): 565-76.
- Hyman SL, Levy SE, Myers SM. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*. 2020; 145(1): e20193447.

Normas de publicación

Anales de Microbiota, Probióticos y Prebióticos considerará para su publicación aquellos trabajos relacionados con el mundo de la microbiota y su modulación, tanto a nivel de investigación como de aplicabilidad clínica en cualquier rama biosanitaria. Se podrán enviar tanto artículos originales como temas de revisión, que deberán ser aprobados por el Comité Editorial antes de su publicación.

PRESENTACIÓN DE LOS TRABAJOS

La revista constará de las siguientes secciones:

Editorial

Comentario crítico sobre un tema de actualidad, o por encargo desde el Comité de Redacción.

Extensión máxima de 4 páginas de word, siendo 10 el máximo de citas bibliográficas recomendadas.

Originales

Extensión recomendada máxima de 12 páginas de word, incluidas tablas, figuras y bibliografía.

En la primera hoja se incluirá: título, autor(es), centro(s) de trabajo y correo electrónico de contacto. Número máximo de autores: 5.

Texto: se recomienda numerar los apartados y subapartados, con el fin de poder establecer la jerarquía de los mismos y facilitar la labor de maquetación.

Tablas, figuras, gráficos: deberán citarse en el texto por orden de aparición. Tendrán un título breve que describa con claridad su contenido. Si se utilizan abreviaturas, deberán explicarse al pie de la tabla. Es conveniente que vayan al final del capítulo en hoja aparte. Las imágenes se enviarán con una resolución de 300 ppp. En el caso de no ser de elaboración propia, deberán tener permiso de reproducción. Número máximo de tablas y figuras: 6.

Bibliografía: las referencias bibliográficas se citarán en el texto con numeración correlativa por orden de aparición.

La bibliografía se escribirá siguiendo las normas de Vancouver. Ejemplos:

- *Artículo de revista:* (Deben mencionarse todos los autores cuando sean seis o menos. Cuando sean más de seis, deben citarse los seis primeros y después añadir “et al”). Ej.: Touati G, Prieur AM, Ruiz JC, Noel M, Czernichow P, Watson K, et al. Beneficial effects of one-year growth hormone administration on chronic steroid therapy. Effects on growth velocity and body composition. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83: 403-9.
- *Capítulo de libro:* Fernández LG, López L. Enfermedades de depósito del sistema reticuloendotelial. En: Pérez L, Muñoz J, editores. Hematología y oncología. Madrid: Ergon; 1997. p. 187-96.
- *Libro:* Tanner JM. A History of the study of human growth. Cambridge: Cambridge University Press; 1981.

Cartas al director

Extensión máxima de 2 páginas de word, siendo 5 el máximo de citas bibliográficas recomendadas.

Otras Secciones

La Revista podrá publicar informes de Sociedades y Grupos de trabajo pediátricos, así como el contenido de sus reuniones.

ENVÍO

El envío deberá realizarse por e-mail a la Secretaría de Redacción, a la siguiente dirección de correo electrónico: carmen.rodriguez@ergon.es

El Comité de Redacción acusará recibo de los trabajos enviados a la Revista, que serán valorados por revisores y por el mismo Comité de Redacción, que informará acerca de su aceptación.

Es necesario adjuntar las adecuadas autorizaciones para la reproducción de material ya publicado.

El primer autor recibirá por correo electrónico las galeras para su corrección, debiendo devolverlas a la Secretaría de la Revista a la dirección reseñada dentro de las 48 horas siguientes a la recepción.



**Universidad
Europea Online**

Máster en Formación Permanente en Microbiota, Probióticos y Prebióticos.

Realizado por la SEMiPyP en colaboración
con la Universidad Europea

Programa único con dos itinerarios posibles:

Clínico

Donde se profundiza en el empleo de probióticos y prebióticos en pacientes sanos y los factores moduladores de la microbiota, con un TFM bibliográfico

Experiencial

Con un punto de vista más relacionado con la investigación, prácticas presenciales y TFM con carácter experimental

ueonline@universidadeuropea.es
www.universidadeuropea.es
(+34) 918 340 192

