



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



Relación del eje microbioma-intestino-cerebro con envejecimiento, e influencia del ejercicio físico en esta relación.

AUTOR: CORTES LOPEZ, MARIA DEL MAR.

TUTOR: ESTHER CAPARROS

Departamento y Área: MEDICINA CLINICA. INMUNOLOGIA.
Curso académico 2022 - 2023
Convocatoria de FEBRERO

INDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVOS	13
MATERIALES Y MÉTODOS	13
Estrategia de búsqueda: selección y revisión de artículos	15
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	19
Eje microbioma-intestino-cerebro	20
Microbioma y envejecimiento	21
Microbioma y ejercicio físico	25
CONCLUSIONES	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
ANEXO	33

RESUMEN

El eje microbiota-intestino-cerebro está recibiendo cada vez más atención por su relación no solo con trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos, sino también por su papel en otros muchos procesos incluido el envejecimiento.

Debido a que nos encontramos en una sociedad cada vez más envejecida por el aumento de la esperanza de vida al nacer, son cada vez más los estudios orientados a intentar esclarecer el proceso de envejecimiento en sí, y a como podemos modularlo para llegar a edades más avanzadas con menos comorbilidades, a envejecer de forma más saludable.

El objetivo de este Trabajo de Fin de Grado es estudiar la relación de la microbiota en el envejecimiento y viceversa, así como evaluar el papel del ejercicio físico sobre el eje intestino-cerebro, para poder establecer diferentes líneas de actuación que puedan contribuir a conseguir un envejecimiento más saludable. Para esto se ha realizado una revisión bibliográfica de la literatura publicada en los últimos 5 años.

De esta revisión podemos concluir que existe una disbiosis de la microbiota intestinal asociada al envejecimiento que va a promover un estado pro-inflamatorio, pero que se podría contrarrestar con hábitos de vida saludable, como la adherencia a una dieta mediterránea y el consumo de probióticos. Por otro lado, los estudios sobre el papel del ejercicio físico en la microbiota intestinal apuntan a que mientras que la práctica de ejercicio físico aeróbico moderado modula la microbiota incrementando su diversidad, la actividad física intensa conduce a la disbiosis.

Palabras clave: eje microbioma-intestino-cerebro, microbiota, envejecimiento, ejercicio físico.

ABSTRACT

The microbiota-gut-brain axis is receiving increasing attention from research and medical practitioners due to its relationship not only with psychiatric and neurodegenerative disorders, but also for its role in many other processes, in particular, aging.

We live in an aging society with increased life expectancy at birth, so efforts aimed at trying to understand the aging process itself, and how we can modulate it to reach more advanced and healthier ages, with fewer comorbidities.

The objective of this End-of-Degree Project is to study the relationship between the microbiota in aging and vice-versa; as well as to evaluate the role of physical exercise on the gut-brain axis to establish different lines of action that can contribute to achieve healthier ageing. For this, a bibliographic review of the literature published in the last 5 years has been carried out.

From this review we can conclude that there is a dysbiosis of the intestinal microbiota associated with aging, that promotes a pro-inflammatory state, but that could be counteracted with healthy lifestyle habits, such as adherence to a Mediterranean diet and the consumption of probiotics. On the other hand, studies on the role of physical exercise on the intestinal microbiota suggest that moderate aerobic physical exercise can modulate the microbiota, increasing its diversity, however, intense physical activity leads to dysbiosis. More studies are needed to further our understand the role of exercises in the microbiota.

Key words: *microbiome-gut-brain axis, microbiota, aging, physical exercise.*

INTRODUCCIÓN

“All disease begins in the gut”.

–Hippocrates of Kos (460–370 AC)

El conjunto de microorganismos, principalmente bacterias, pero también arqueas, virus, hongos y protozoos, que habitan en nuestro cuerpo es conocido como microbiota. Esta es diferente en nuestra piel, tracto genitourinario, respiratorio o intestinal.

En concreto, la microbiota intestinal está compuesta por trillones de microorganismos que van a expresar una serie de genes. Los productos de estos microorganismos es lo que conocemos como microbioma, el cual posee un gran impacto en nuestra salud a través de la regulación de la función inmune, del metabolismo energético, de la respuesta inflamatoria o del estrés oxidativo.

Se ha propuesto que este microbioma puede actuar como un órgano endocrino debido a la regulación bidireccional existente entre este y otros órganos. Por ejemplo, está ampliamente demostrada la relación entre el microbioma intestinal y cerebro, y cómo el microbioma está vinculado a enfermedades como autismo, depresión, EA o EP [1].

Actualmente se está produciendo un gran aumento de los estudios sobre la posible interacción entre el microbioma intestinal y otras patologías, sobre su relación con el envejecimiento, así como sobre su posible regulación a través de la dieta o el ejercicio.

Estos microorganismos presentes en el tracto gastrointestinal van a producir una serie de metabolitos que, a través de la circulación sistémica, del sistema inmune, o del sistema nervioso, van a tener un efecto sobre diferentes órganos [2].

Dentro de estos metabolitos podemos encontrar:

- AG cadena corta (AGCC): como butirato, acetato o propionato. Suponen 10% de los requerimientos energéticos diarios, regulan la homeostasis de la glucosa y el metabolismo del colesterol, y modulan el sistema inmune.
- Neurotransmisores: catecolaminas, acetilcolina, GABA, e incluso la producción de hasta el 90% de la serotonina.
- Ácidos biliares: implicados en la absorción de vitaminas liposolubles, regulan triglicéridos, mantienen la función barrera de la mucosa intestinal, poseen efecto antimicrobiano.
- LPS/endotoxinas: asociados con la resistencia a la insulina y la disrupción de la homeostasis intestinal, lo que da lugar a un aumento de la permeabilidad de la membrana intestinal, con la consiguiente translocación bacteriana, activación del SI e inducción de un estado inflamatorio.
- Hormonas, Vitaminas (grupo B, K), metabolitos del triptófano.

Estos microorganismos y sus productos realizan un amplio abanico de funciones.

Como vemos, la microbiota produce un gran y variado número de metabolitos, además de estar relacionada con diversas funciones (tanto de protección, como metabólicas o estructurales). Es por esto que las alteraciones en la diversidad poblacional de estos microorganismos intestinales pueden tener importantes repercusiones en todo el organismo [2].

Por ejemplo, diversas situaciones pueden llevar a una alteración en la composición bacteriana intestinal (disbiosis). En este caso al aumentar el número de bacterias patógenas, se va a promover un estado inflamatorio y se producirá un aumento en la permeabilidad de la mucosa de la barrera intestinal. Este aumento de la permeabilidad hará que pasen a circulación LPS y

citoquinas, con la consiguiente activación del sistema inmune y el establecimiento de un estado inflamatorio.

Una de las relaciones simbióticas de esta microbiota más estudiada es la que posee con el cerebro, también conocida como el eje microbioma-intestino-cerebro.

Existe una comunicación bidireccional entre el SNC y el SN entérico (eje intestino-cerebro), que puede verse influenciada o modulada por el microbioma intestinal. La comunicación entre estos se da a través de diferentes rutas: mediante el SNP por activación vagal, SNC a través del sistema inmune, de la vía del triptófano, mediante la liberación de neurotransmisores, o a través de diferentes metabolitos como AGCC, aminoácidos o peptidoglicanos.

En esta comunicación bidireccional, se ha de tener en cuenta tanto la influencia del microbioma intestinal sobre el comportamiento, el ánimo, o enfermedades neurodegenerativas, como la influencia de sustancias producidas por el sistema nervioso que van a actuar sobre la propia microbiota y sobre el intestino en sí produciendo por ejemplo cambios en la motilidad, secreción o permeabilidad intestinal.

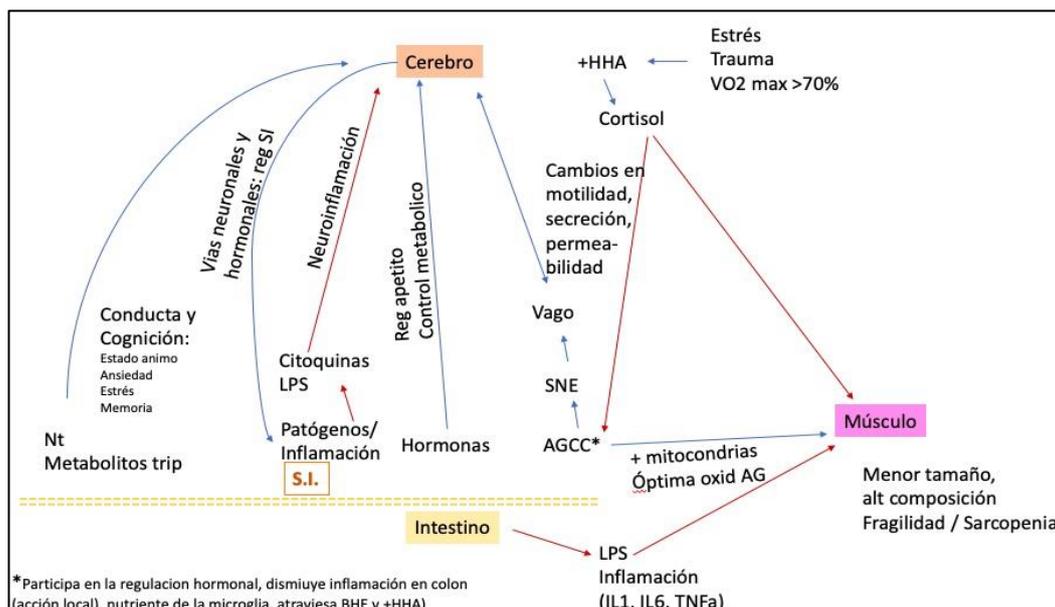


Figura 1. Comunicación entre el microbioma intestinal, cerebro y músculo. Elaboración propia.

El microbioma es un ecosistema dinámico que va a sufrir cambios a lo largo de nuestra vida.

En el recién nacido dependerá, entre otros, de la vía de parto. Madurará hacia los 3 años de edad, permaneciendo estable durante la adolescencia y edad adulta, para sufrir cambios en cuanto a composición y diversidad en la vejez.

Con respecto a su composición, la microbiota intestinal está constituida principalmente por *Firmicutes* (60-80%) y *Bacteroidetes* (20-40%)¹, así como por una menor cantidad de *Proteobacteria* y *Actinobacteria* [3].

¹ Firmicutes contiene más de 250 géneros, incluyendo *Lactobacillus* y *Clostridium*. Bacteroidetes incluye unos 20 géneros siendo *Bacteroides* el más abundante. Juntos representan más del 90% de todos los filos.

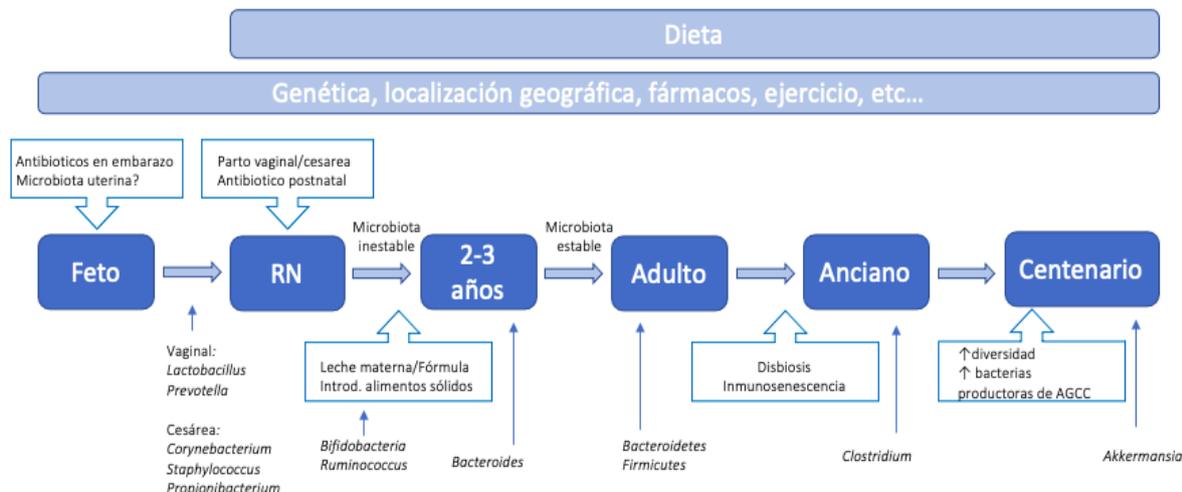


Figura 2. Composición y cambios en el microbioma a lo largo de la vida. Adaptado de [4].

La composición de la microbiota es específica de cada huésped, existiendo una gran variabilidad interpersonal. No obstante, diversos estudios han demostrado que este microbioma se encuentra más influenciado por factores ambientales y hábitos, que por la genética. Dentro de los factores que van a afectar a su composición (diversidad y abundancia) se encuentran, además de la genética y la epigenética: vía de parto, dieta, actividad física, lugar de residencia, zona geográfica, nivel socioeconómico, estresantes, infecciones, fármacos, estresantes, ritmos circadianos, red social, o sueño [5].

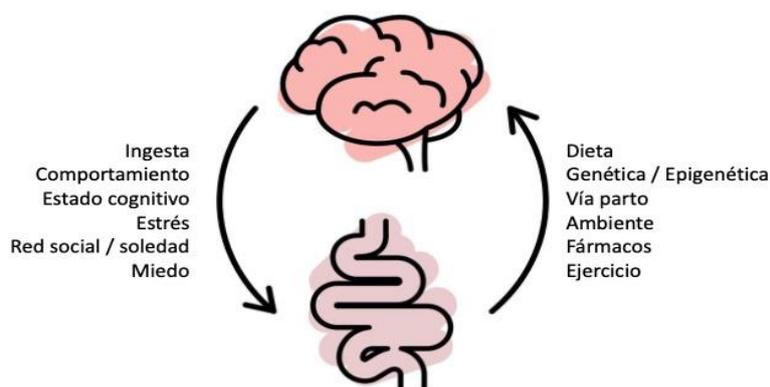


Figura 3. Influencia bidireccional entre microbioma-intestino y cerebro. Adaptado de [5].

Nos encontramos ante una población envejecida y sedentaria. En 2020, la población mundial mayor de 65 años era de 727 millones, número que se puede duplicar en los próximos 30 años, pudiendo llegar a 1,5 billones en 2050 [2].

El envejecimiento conlleva cambios en procesos biológicos, sociales y conductuales, que van a dar lugar en última instancia a un deterioro funcional.

Numerosos estudios sugieren que el microbioma intestinal está íntimamente relacionado con ciertos cambios asociados a la edad y que juega un papel fundamental en el envejecimiento.

Entre otros, va a interactuar con el sistema inmune, pudiendo participar en su desregulación, dando como resultado un estado pro-inflamatorio (“inflammaging”) con efectos sobre el eje intestino-cerebro (neuroinflamación), y pudiendo estar relacionado con diferentes enfermedades neurodegenerativas, metabólicas, cardiovasculares, así como influir sobre el comportamiento, fragilidad y mortalidad [6, 7,1].

Por esto, debido al aumento en la esperanza de vida de la población, y al porcentaje cada vez mayor de población anciana, es necesario comprender el proceso del envejecimiento y los diferentes actores implicados en el mismo [8].

Procesos patológicos relacionados con el microbioma

Ansiedad	Obesidad	Esclerosis múltiple
Trastorno depresivo mayor	Anorexia nerviosa/Caquexia	Esclerosis lateral amiotrófica
Trastorno espectro autista	Sdr. Intestino irritable	Enfermedad de Huntington
TDAH	SAOS	Trastornos dolor (inflamatorio, visceral, neuropático)
TOC	Sdr, estrés post-traumático	Ictus
Esquizofrenia	Adicciones	Enfermedad de Alzheimer/
Trastorno bipolar	Enfermedad de Parkinson	Demencias
Epilepsia		

Tabla 1. Procesos patológicos relacionados con el microbioma. Elaboración propia.

El músculo esquelético comprende aproximadamente el 40% de la masa corporal total. Aunque juega un papel fundamental en la locomoción y la estabilización postural, posee otras funciones importantes como actuar como reservorio de macronutrientes, proteger órganos internos, mantener la temperatura central, y comunicarse con otros órganos a través de la liberación de citoquinas y factores de crecimiento [9].

El ejercicio físico, además de sus múltiples beneficios demostrados sobre la reducción en el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, DM2, HTA, demencia, cáncer o ansiedad, así como su papel en el fortalecimiento del sistema músculo esquelético y en la reducción del riesgo de caídas, puede estar relacionado con una mejora del microbioma intestinal, habiéndose propuesto recientemente la existencia del “eje microbiota-intestino-músculo”.

Ya hace 10 años de la aparición de los primeros estudios que señalaban que el ejercicio físico promueve la diversidad y función de la microbiota intestinal, disminuyendo la cantidad de taxones potencialmente patógenos, y disminuyendo la disbiosis, promoviendo así un estado antiinflamatorio y una mejor salud en general [3, 10].

El ejercicio físico moderado parece aumentar aquellos taxones microbiológicos beneficiosos, aumentando por lo tanto la producción de AGCC, reduciendo los LPS circulantes, o regulando la producción de moco, entre otros. Parece tener un efecto beneficioso sobre la permeabilidad intestinal, la absorción y asimilación de electrolitos y nutrientes, así como sobre la excreción de metabolitos tóxicos [11].

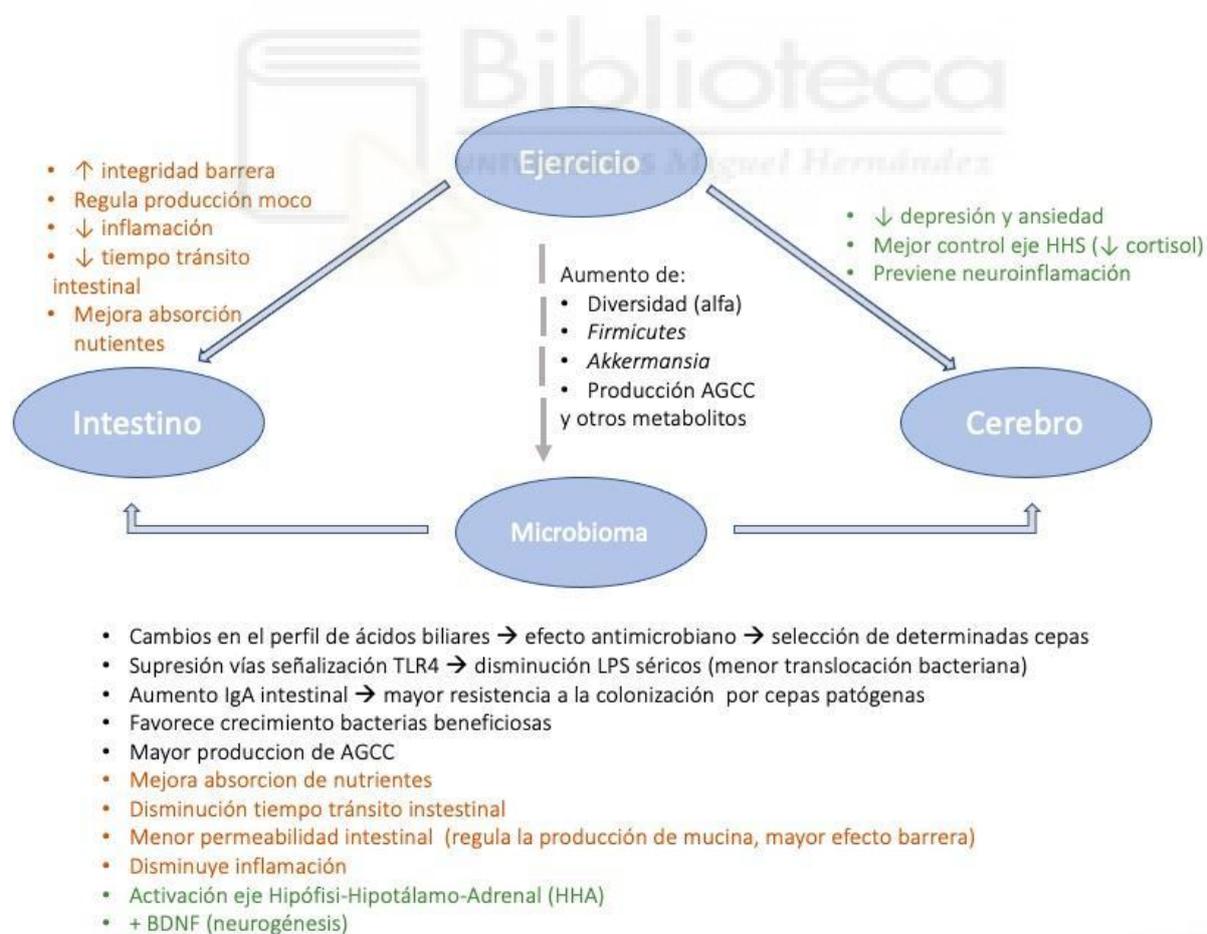


Figura 4. Influencia del ejercicio físico en el eje microbioma-intestino-cerebro. Adaptado de [12].

Por todo lo expuesto, se ha realizado este trabajo, que pretende poner en común el conocimiento adquirido hasta la fecha a través de una revisión bibliográfica sobre como se ve afectado el microbioma intestinal con el envejecimiento, y como el ejercicio físico va a influir en el microbioma de la población anciana.

OBJETIVOS

Los objetivos del Trabajo Fin de Grado son:

- Estudiar la interrelación entre el eje intestino-cerebro, el envejecimiento y el ejercicio físico. Para esto, vamos a estudiar primero el funcionamiento del eje microbioma-intestino-cerebro.
- Analizar si el envejecimiento tiene efectos sobre este eje y si el microbioma va a influir sobre el proceso de envejecimiento en sí.
- Evaluar la relación del ejercicio físico sobre el microbioma intestinal, y si el ejercicio puede contribuir a un envejecimiento saludable a través de la modulación del eje intestino-cerebro.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo consiste en una búsqueda bibliográfica realizada a través de las siguientes etapas de trabajo:

1. Necesidad informativa. Definición del objetivo.

¿Existe suficiente evidencia, de calidad, sobre la relación entre el microbioma intestinal y el envejecimiento?. De ser así, ¿cual es esta relación?, ¿influye el ejercicio en este microbioma?, ¿cómo?

2. Formulación de la pregunta de búsqueda.

¿Hay relación entre el envejecimiento y cambios en el microbioma intestinal?, ¿qué papel juega el ejercicio físico en estos cambios?

3. Definición de los criterios de selección:

Se definen los criterios de inclusión y de exclusión según la estrategia PICO (Tabla 2 y 3):

Población	Adultos >65 años
Intervención	Ejercicio físico
Comparación	Sedentarios vs físicamente activos, diferentes tipos de ejercicio
Outcome	Composición bacteriológica (taxones), abundancia, diversidad de microorganismos

Tabla 2. Estrategia PICO para búsqueda bibliográfica

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos en los que analizaron los cambios en el microbioma asociados con la edad.	Artículos que no estuvieran en inglés o español.
Artículos que trataran sobre factores que influyen en este cambio.	Artículos con más de 5 años de antigüedad.
Artículos que analizaron el efecto del ejercicio sobre el microbioma, y su relación con el envejecimiento	Artículos que no tuvieran abstract y full text.
	Artículos no basados en la especie humana.

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión.

4. Elección de bases de datos: Pubmed, Scopus, Google Académico

5. Formular ecuación de búsqueda según la base de datos

6. Realizar búsqueda bibliográfica
7. Selección de títulos y abstracts que cumplan los criterios de selección
8. Evaluar resultados obtenidos (por pertinencia: contestan a la pregunta, y por calidad):
revisión de artículos con texto completo que mejor respondan al objetivo planteado.
9. Análisis y síntesis de la información.

Estrategia de búsqueda: selección y revisión de artículos

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura, publicada tanto en inglés como en castellano en los últimos 5 años (hasta diciembre de 2022), sobre el microbioma en humanos, enfermedades asociadas a la disbiosis intestinal, cambios en el microbioma asociados a la edad, y el efecto del ejercicio sobre el mismo.

Las bases de datos utilizadas para la búsqueda bibliográfica fueron Pubmed (Medline), Scopus (Elsevier), y Google académico. Se utilizaron los siguientes términos MeSH y operadores booleanos: (“gut brain axis” OR “microbiome”) AND (“aging” OR “older adults”) para el primer objetivo, añadiéndose (“exercise” OR “physical activity”) para el segundo.

Artículos citados en artículos relevantes también sirvieron como referencia.

Tras la aplicación de filtros (Full text, Abstract, last 5 years, humans, english y/o español) y eliminación de duplicados, la selección inicial de la bibliografía se realizó a partir de los títulos y resúmenes proporcionados por las bases de datos según los criterios de inclusión y exclusión.

Se revisaron las bibliografías de los artículos seleccionados con la intención de identificar posibles estudios con información relevante sobre el tema no encontrados en las bases de datos citadas. A continuación, se realizó la lectura completa de los estudios seleccionados.

Para el primer objetivo, “Papel del eje intestino-cerebro en el envejecimiento”, se obtuvieron un total de 733 artículos, que, tras aplicación de filtros, eliminación de duplicados y elección de los mas pertinentes se incluyeron 14 artículos en la bibliografía.

Base de datos	Ecuación de búsqueda	Filtros	Artículos	Tras eliminación de duplicados y selección de relevantes
PubMed	“Gut brain axis” AND “aging”	Abstract Full text Last 5 years Humans >65 years old	MeSH: 11 → 2 Advance: 358 → 35	MeSH: 1 Advance: 6
Scopus	“Gut brain axis” AND “aging”	Last 5 years Humans English, Spanish	Advance: 349 → 162	5
Google Académico	“Gut brain axis” AND “aging”	Last 5 years	Advance: 15	2

Tabla 5. Artículos obtenidos en la búsqueda bibliográfica para el primer objetivo

Para el segundo objetivo, “Relación del ejercicio en el eje intestino-cerebro”, se obtuvieron 41 artículos, de los que se incluyeron 4. De la revisión de los artículos procedentes de la segunda

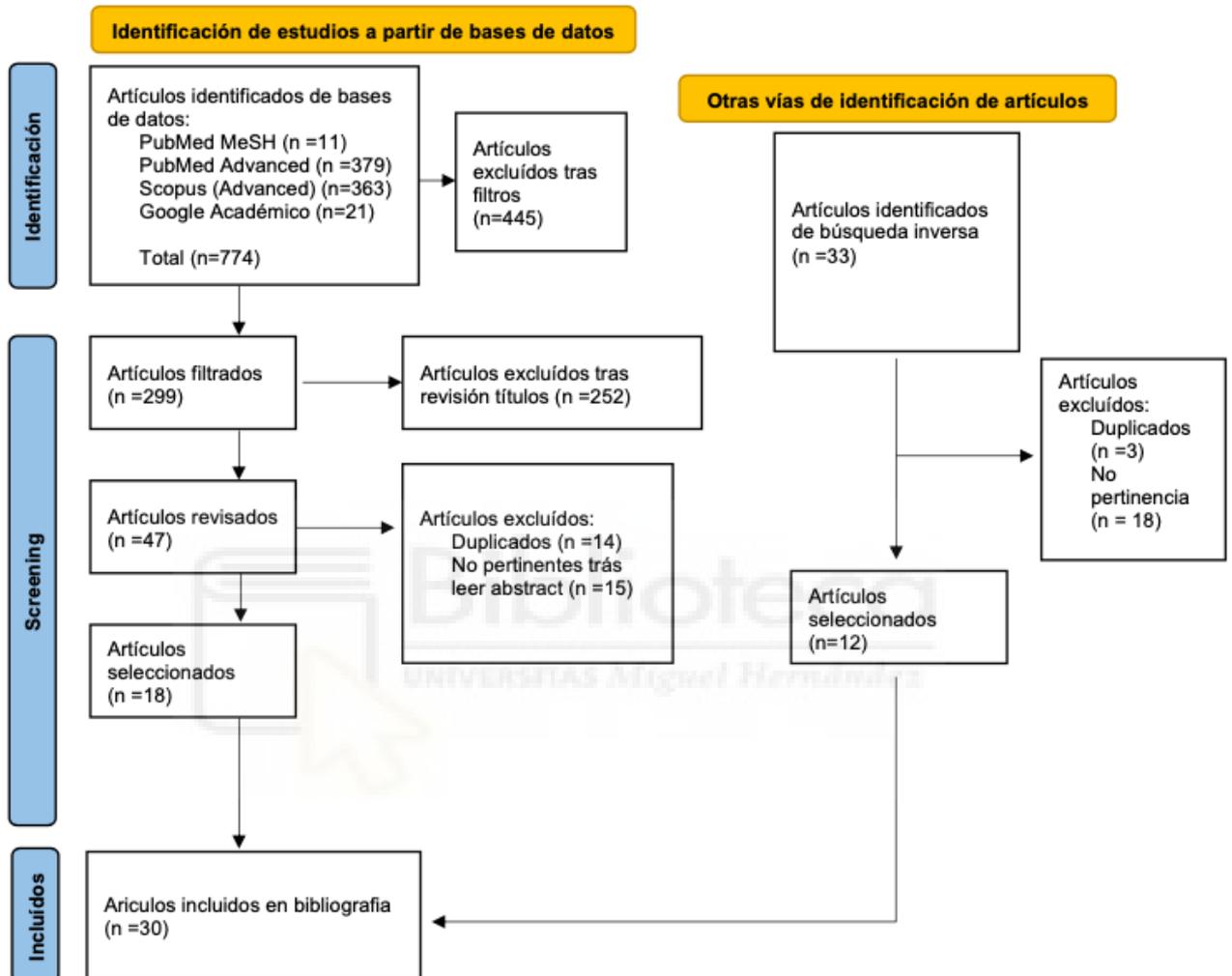
búsqueda, se realizó una búsqueda inversa de la que se recopilaron 12 artículos relevantes que se incluyeron en la bibliografía.

Base de datos	Ecuación de búsqueda	Filtros	Artículos	Tras eliminación duplicados y selección de relevantes
PubMed	"Gut brain axis" AND "aging" AND "exercise"	Abstract Full text Last 5 years Humans >65 years old	MeSH: 0 Advance: 21 → 3	MeSH: 0 Advance: 2
Scopus	"Gut brain axis" AND "aging" AND "exercise"	Last 5 years Humans English, Spanish	Advance: 14 → 12	1
Google Académico	"Gut brain axis" AND "aging" AND "exercise"	Last 5 years	Advance: 6	1

Tabla 6. Artículos obtenidos en la búsqueda bibliográfica para el segundo objetivo

En la figura 6 aparece el diagrama de flujo PRISMA donde queda recogido el proceso de búsqueda bibliográfica. Se identificaron un total de 774 artículos, que quedaron en 229 tras aplicar los filtros: abstract, full text, last 5 years, humans, y older than 65 years old. Se revisaron los títulos para evaluar su pertinencia, y tras el filtrado obtengo 47 artículos. Se procedió a la lectura de los abstracts para valorar criterios de inclusión y exclusión, seleccionándose 18 artículos para la bibliografía. Se incluyeron 12 artículos más procedentes de la revisión de

referencias citadas en los artículos seleccionados. Se incluyeron un total de 30 artículos en la bibliografía del presente trabajo.



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Figura 5. Proceso de búsqueda bibliográfica según PRISMA

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

“Que tu alimento sea tu medicina, y tu medicina tu alimento”.

-Hipócrates de Kos (460–370 AC)

Del total de 774 artículos encontrados, se estudiaron 30, que fueron los finalmente incluidos en la bibliografía. De estos, 2 artículos tratan sobre generalidades del eje microbioma-intestino-cerebro, 17 artículos sobre la relación microbiota-envejecimiento, como cambia esta con la edad y posibles líneas de actuación para evitar la disbiosis. 7 artículos estudian el efecto de ejercicio físico en la microbiota considerando individuos sedentarios, físicamente activos y deportistas de élite, para establecer una posible interrelación entre el microbioma y el tejido muscular (eje microbioma-intestino-músculo). 6 artículos exploran de forma conjunta el efecto del envejecimiento y el ejercicio físico sobre la microbiota intestinal y viceversa.

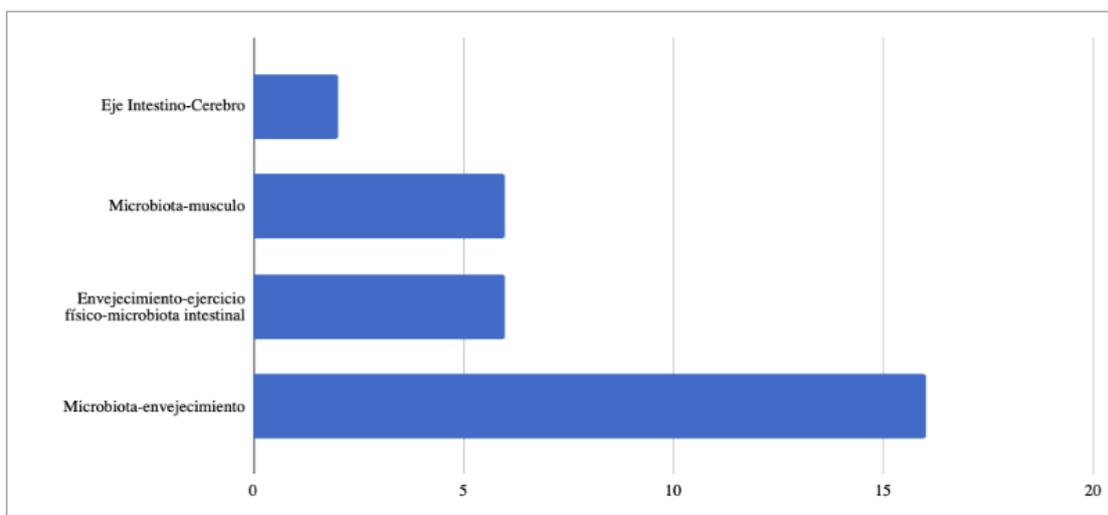


Figura 6. Distribución artículos seleccionados para revisión según tema principal.

Eje microbioma-intestino-cerebro

Del análisis de estos artículos podemos confirmar que hay evidencia suficiente que apoya la existencia de un “eje microbioma-intestino-cerebro”.

Se trata de un campo con más de 40 años de estudios a sus espaldas, donde el eje, sus vías de comunicación, factores que van a influir en el mismo, y patologías en las que está implicado están ampliamente estudiados.

Originalmente el estudio de la microbiota se centró en su relación con enfermedades psiquiátricas, neurológicas y neurodegenerativas, con numerosos estudios a día de hoy que apuntan a la importancia de la microbiota para el adecuado desarrollo y mantenimiento de la función cerebral [5], y su relación con patologías como autismo, ansiedad, depresión, EA o EP. Actualmente su estudio se ha extendido a otras patologías, e incluso a diferentes formas de influir en esta microbiota para prevenir, retrasar o amortiguar diferentes estados patológicos.

La microbiota intestinal puede, por un lado, encontrarse en homeostasis con el medio del hospedador, ofreciendo entonces una serie de beneficios a través de diferentes vías de señalización, dando como resultado por ejemplo la promoción de un estado antiinflamatorio, la regulación del sistema inmune, o la producción de diferentes vitaminas [5].

Por otro lado, puede darse una disbiosis, una pérdida de la diversidad en la microbiota intestinal con predominio de patógenos oportunistas y una pérdida de bacterias beneficiosas,

lo cual va a desembocar en un estado pro-inflamatorio con repercusión sistémica a diferentes niveles.

Por ejemplo, se ha observado una menor diversidad microbiana, una disbiosis intestinal, en individuos con ciertas patologías como obesidad, DM2 o EII, apreciándose también cómo ciertos factores extrínsecos como el uso de antibióticos, la dieta rica en productos procesados, tabaco o sedentarismo afectan negativamente a esta diversidad [3]. Por otro lado, la dieta mediterránea caracterizada por un alto consumo de frutas, verduras, cereales integrales, frutos secos, legumbres y aceite de oliva, con bajo consumo de azúcares, grasas saturadas, carnes rojas y procesados, ha demostrado reducir la inflamación y asegura la producción adecuada de hormonas, neurotransmisores y metabolitos derivados de las bacterias intestinales [13, 14].

Así pues, sería interesante averiguar la mejor combinación de bacterias en forma de probióticos que reduzcan al máximo la disbiosis y prevengan, retrasen o amortigüen los efectos de ciertas enfermedades con componente inflamatorio.

Microbioma y envejecimiento

La primera asociación entre microbioma y envejecimiento fue realizada en 1908 por Elie Metchnikoff. Éste observó que poblaciones que tradicionalmente consumían más lácteos fermentados mostraban un envejecimiento más saludable y una mayor longevidad, atribuyendo esto al efecto beneficioso del metabolismo fermentativo de las bacterias del ácido láctico [15,1].

Con el envejecimiento biológico se producen cambios en la proporción y composición de los diferentes taxones que componen la microbiota intestinal [4], produciéndose una disminución de la diversidad microbiana intestinal (con un aumento en la proporción de bacterias proinflamatorias y una disminución de bacterias productoras de AGCC) que, junto al efecto añadido de la polimedicación, el uso de antibióticos, sedentarismo y malnutrición va a dar lugar a una disbiosis.

Esta pérdida de la homeostasis conlleva un aumento de la permeabilidad intestinal con la consiguiente elevación de productos patológicos, como LPS y endotoxinas, en el torrente sanguíneo que van a promover una inflamación sistémica [9], así como una neuroinflamación que puede jugar un posible papel en patologías como el deterioro cognitivo, EA o EP [16].

A esto hemos de sumar que el aumento de bacterias pro-inflamatorias elevará las citoquinas circulantes favoreciendo un estado inflamatorio, que será la base de numerosas patologías [17].

Debido a la relación del microbioma con los distintos órganos, esta disbiosis se va a traducir en una alteración de las diferentes vías de comunicación entre microbiota y hospedador [18], con efectos a muy distintos niveles, desde los ritmos circadianos (desórdenes del metabolismo), hasta en el sistema inmune (disminución de la barrera mucosa intestinal, incremento de la permeabilidad e inflamación) [19].

	Adulto	Anciano	Centenario
↑	<i>Firmicutes</i> <i>Bacteroidetes</i> <i>Actinobacteria</i> <i>Clostridium</i>	<i>Clostridium</i> <i>Proteobacteria</i>	<i>Akkermansia</i> <i>Christensenellamceae</i>
↓	<i>Prevotella</i> <i>Sutterella</i>	<i>Firmicutes (Lactobacillus)</i> <i>Actinobacteria (Bifidobacteria)</i>	<i>Clostridium</i>

Tabla 7. Cambios en las especies microbianas con el envejecimiento. Elaboración propia.

En el estudio del microbioma se toma como referencia de envejecimiento saludable a los centenarios. En el estudio de estos centenarios se ha observado un microbioma muy diverso, similar al del de adultos sanos, con un mayor porcentaje de bacterias productoras de AGCC y mayor abundancia de ciertas especies beneficiosas como *Akkermansia*²[20].

No obstante, cabe mencionar que existen importantes diferencias en la microbiota de ancianos según su lugar de residencia (residencia de ancianos u hogar). Así, aquellos ingresados en residencias presentan un mayor riesgo de envejecimiento gastrointestinal y neurológico por el acúmulo de una serie de factores como la polimedición (sobre todo IBP y medicación psiquiátrica), el uso de antibióticos, el sedentarismo, menos redes sociales (entendida como soledad), estrés crónico, o una dieta poco variada (que puede dar lugar a desnutrición) [7, 15, 21].

² Especie productora de AGCC, papel antiinflamatorio

En el estudio de la relación del microbioma con el envejecimiento, cabe preguntarse si la disbiosis observada en pacientes ancianos con fragilidad sería una causa o una consecuencia de la misma [22], si los cambios en la composición del microbioma son debidos a variables como la genética/epigenética, dieta, género, residencia o ejercicio, o se deben al proceso de envejecimiento en sí. Si la microbiota es un actor activo en el proceso de envejecimiento, o es simplemente un biomarcador del mismo.

Los estudios revisados sugieren que en comparación con la genética, los factores ambientales parecen ejercer una influencia mucho mayor en la microbiota intestinal [7].

Existen diferentes estudios sobre cómo intentar atenuar la pérdida de diversidad microbiana propia de la edad con la dieta, el uso de probióticos, el trasplante fecal o el efecto de la realización de ejercicio. Del estudio de estos, podemos concretar que las intervenciones dietéticas y el estilo de vida podrían prevenir o retrasar ciertas características propias del envejecimiento como la pérdida de masa y función muscular, ciertas enfermedades neurodegenerativas, o atenuar/revertir el “*inflammaging*” [1, 8].

Dentro de las posibles acciones para el mantenimiento de la diversidad de la microbiota intestinal se ha estudiado el papel de los pre/pro/simbióticos, los cuales mejorarían entre otros la función inmune intestinal y reducirían la inflamación [19]. Esta disbiosis/pérdida de diversidad observada entre ancianos también podría ser corregida con cambios en la dieta, como una adherencia a la dieta mediterránea, restricción calórica, o la realización de ejercicio físico moderado, habiendo demostrado estos un aumento en la diversidad microbiana, en especial de microorganismos productores de AGCC y butirato, así como una reducción de la inflamación [23, 24, 7, 13]. De este modo, un programa combinado de intervenciones

dietéticas y estilo de vida podría tener un efecto sinérgico en múltiples sistemas fisiológicos que retrasarían el deterioro asociado a la edad [24, 25].

Microbioma y ejercicio físico

Una de las características constantes del envejecimiento es la disminución de la diversidad del microbioma, y la pérdida de masa muscular, la cual comienza a partir de los 30 años [25].

Como sabemos, el músculo esquelético ayuda a regular la homeostasis de la glucosa (jugando un papel fundamental en el desarrollo de DM2). Además, una mayor masa y función muscular es capaz de reducir la sarcopenia y fragilidad en el anciano, procurando un envejecimiento más saludable.

Debido a la relevancia del músculo esquelético en numerosos procesos, se ha revisado su interacción con el microbioma y con el envejecimiento saludable. Se puede apreciar un auge en los estudios que relacionan el ejercicio físico con la microbiota intestinal, y la aparición de un nuevo término, el “eje músculo-intestino-cerebro”.

El primer artículo que señaló que el ejercicio físico aumenta la diversidad microbiana fue publicado por Clark y colaboradores en 2014 [10].

Los artículos revisados en este TFG coinciden en que la práctica de ejercicio físico aeróbico moderado incrementa la diversidad microbiana intestinal, sobre todo si se realiza desde edades tempranas [26, 10] y se combina con un adecuado consumo proteico. Este ejercicio

disminuye la permeabilidad e inflamación intestinal, favoreciendo especialmente a aquellas especies productoras de AGCC, butirato y ácido láctico [11, 14]. El ejercicio tiene efectos beneficiosos sobre la absorción de electrolitos y nutrientes, así como sobre la tasa de excreción de productos metabólicos tóxicos [3].

Se ha observado en aquellos que practican ejercicio físico un aumento de la diversidad alfa, del ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* (específicamente microorganismos del phylum Firmicutes productores de AGCC como *Faecalibacterium prausnitzii*, y especies del género *Oscillospira*, *Lechnospira* y *Coprococcus* [12, 3]), un incremento del género *Akkermansia muciniphila* y una disminución de *Clostridium difficile* [3, 2].

El ejercicio físico va a influenciar además la comunicación bidireccional que se da en el eje intestino-cerebro, desempeñando un papel significativo en el desarrollo/progresión de enfermedades cognitivas y conductuales como la depresión o la EA, se cree que por el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal que evitaría la neuroinflamación [26].

No obstante, los mecanismos por los que el ejercicio físico promueve estos cambios en el microbioma aún no están completamente esclarecidos.

Podría ser por cambios en la secreción de ácidos biliares, los cuales poseen un efecto antimicrobiano y pueden ejercer una presión selectiva sobre ciertas especies, por la supresión de TLR4 que reduciría los niveles séricos de LPS, por un aumento en la producción de IgA que brindaría resistencia a la colonización, por una reducción del tiempo de tránsito intestinal, por la hiperactivación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) con la consiguiente producción hormonal tras el ejercicio [28] o porque el ambiente alto en lactato del atleta seleccione de

forma positiva aquellas especies microbianas metabolizadoras de lactato (como *Veillonella*, que transforma el lactato en propionato, un AGCC) [26]. Otro mecanismo por el que el microbioma podría regular la masa y función del músculo esquelético podría ser a través de la modulación del metabolismo de los AGCC (modulan sensibilidad a insulina, secreción de insulina y glucosa) y aminoácidos de cadena ramificada que podrían actuar directamente sobre el músculo o indirectamente a través del cerebro y el hígado [25].

Del mismo modo, se ha observado que estos efectos beneficiosos desaparecen gradualmente al cesar la práctica de ejercicio físico [26, 10].

Por otro lado, la realización de ejercicio físico extenuante (más tiempo y/o intensidad), como el realizado por deportistas de élite, parece tener efectos negativos sobre la microbiota. Este tipo de ejercicio provoca una reducción del flujo sanguíneo gastrointestinal, induciendo una mayor abundancia de bacterias proinflamatorias, además de provocar una hiperreactividad del eje HHA [11]. Esto desembocará en una disbiosis intestinal, un aumento de la permeabilidad intestinal y del estrés oxidativo (aumento de LPS y citoquinas), promoviendo tanto un estado catabólico con un impacto negativo sobre el músculo esquelético [28, 3], como un estado proinflamatorio con repercusión sistémica³ que va a contribuir, entre otras, a disfunciones neurológicas [11]. De hecho, se ha descrito el “síndrome gastrointestinal inducido por el ejercicio” en aproximadamente en el 70% de atletas profesionales, donde se ve alterada la

³ Desequilibrio redox: Fatiga central, insomnio, Pérdida de peso, inflamación, inmunosupresión.
Translocación LPS: cambios de humor, irritabilidad, incapacidad para concentrarse. [23]

integridad y la función gastrointestinal pudiendo causar dolor abdominal, cólicos, flatulencia, náuseas, vómitos o diarrea [3].

El efecto del ejercicio físico sobre el microbioma y el envejecimiento es un tema de investigación relativamente nuevo, por lo que los estudios en humanos son limitados, con diferentes enfoques metodológicos, y con resultados en ocasiones contradictorios, por lo que es difícil establecer qué tipos de ejercicio son más efectivos, que taxones responden mejor a este ejercicio, o cómo interactúa éste con otras variables como la dieta (aporte proteico, restricción calórica, suplementos de probióticos, etc) [2]. Sería necesario establecer qué modalidad de ejercicio, con qué frecuencia y con qué intensidad se lograría mejorar la composición y capacidad funcional de la microbiota.

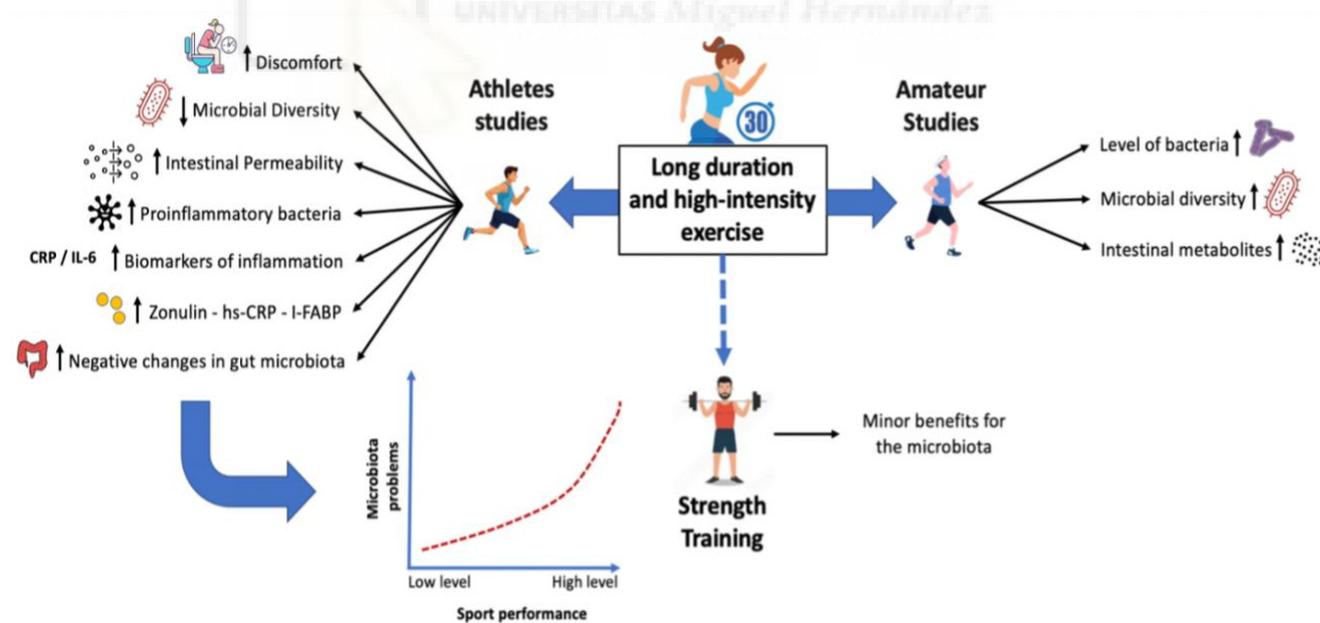


Figura 7: Efecto de la intensidad y duración del ejercicio sobre la microbiota en humanos. Tomado de [30]

CONCLUSIONES

Las conclusiones del Trabajo Fin de Grado son las siguientes:

- La microbiota y el cerebro se comunican mediante diferentes vías, como el sistema inmune o el sistema nervioso entérico y el nervio vago, a través de diferentes metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta, hormonas, o neurotransmisores.

Esta microbiota sufrirá cambios a lo largo de la vida, influenciada por numerosos factores, pero lo que la mayoría de la población comparte es una disbiosis de la microbiota intestinal en etapas avanzadas de la vida.

- Esta disbiosis intestinal asociada al envejecimiento va a inducir un estado pro-inflamatorio, tanto sistémico como neurológico, ligado a numerosas patologías propias del anciano. No obstante, esta microbiota intestinal parece encontrarse ampliamente influenciada por el ambiente, lo que ofrece una ventana de oportunidad para cambiar su composición, influir en el eje intestino-cerebro y amortiguar los efectos deletéreos del envejecimiento.

- Con respecto al efecto del ejercicio sobre el microbioma y su contribución a un envejecimiento saludable, aunque a priori parece que es el ejercicio aeróbico de intensidad moderada el que más beneficios aporta a la hora de conseguir una microbiota diversa, promover un estado anti-inflamatorio, reducir el riesgo de sarcopenia y fragilidad, debido a la gran variabilidad en los diferentes estudios revisados aún no es posible llegar a un consenso sobre qué tipo de ejercicio es el más indicado, o cuales son los taxones más influenciados por este.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Masternak MM, Yadav H. Microbiome in aging of Gut and Brain (MiaGB): paving the ways to understand gut-brain axis in aging. *Aging Pathobiol Ther.* 2022;4(1):1-3. doi: 10.31491/apt.2022.03.080. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35528631; PMCID: PMC9070963.
2. Ramos C, Gibson GR, Walton GE, Magistro D, Kinnear W, Hunter K. Systematic Review of the Effects of Exercise and Physical Activity on the Gut Microbiome of Older Adults. *Nutrients.* 2022 Feb 5;14(3):674. doi: 10.3390/nu14030674. PMID: 35277033; PMCID: PMC8837975.
3. Dziewiecka H, Buttar HS, Kasperska A, Ostapiuk-Karolczuk J, Domagalska M, Cichoń J, Skarpańska-Stejnborn A. Physical activity induced alterations of gut microbiota in humans: a systematic review. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2022 Jul 7;14(1):122. doi: 10.1186/s13102-022-00513-2. PMID: 35799284; PMCID: PMC9264679.
4. García-Peña C, Álvarez-Cisneros T, Quiroz-Baez R, Friedland RP. Microbiota and Aging. A Review and Commentary. *Arch Med Res.* 2017 Nov;48(8):681-689. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.11.005. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29229199.
5. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, Codagnone MG, Cusotto S, Fulling C, Golubeva AV, Guzzetta KE, Jaggar M, Long-Smith CM, Lyte JM, Martin JA, Molinero-Perez A, Moloney G, Morelli E, Morillas E, O'Connor R, Cruz-Pereira JS, Peterson VL, Rea K, Ritz NL, Sherwin E, Spichak S, Teichman EM, van de Wouw M, Ventura-Silva AP, Wallace-Fitzsimons SE, Hyland N, Clarke G, Dinan TG. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 2019 Oct 1;99(4):1877-2013. doi: 10.1152/physrev.00018.2018. PMID: 31460832.
6. Ghosh TS, Shanahan F, O'Toole PW. The gut microbiome as a modulator of healthy ageing. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022 Apr 25:1-20. doi: 10.1038/s41575-022-00605-x. Epub ahead of print. PMID: 35468952; PMCID: PMC9035980.
7. Madison AA, Kiecolt-Glaser JK. The gut microbiota and nervous system: Age-defined and age-defying. *Semin Cell Dev Biol.* 2021 Aug;116:98-107. doi: 10.1016/j.semcdb.2020.12.009. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33422403; PMCID: PMC8257779.
8. O'Toole PW, Jeffery IB. Microbiome-health interactions in older people. *Cell Mol Life Sci.* 2018 Jan;75(1):119-128. doi: 10.1007/s00018-017-2673-z. Epub 2017 Oct 6. PMID: 28986601.
9. Grosicki GJ, Fielding RA, Lustgarten MS. Gut Microbiota Contribute to Age-Related Changes in Skeletal Muscle Size, Composition, and Function: Biological Basis for a Gut-Muscle Axis. *Calcif Tissue Int.* 2018 Apr;102(4):433-442. doi: 10.1007/s00223-017-0345-5. Epub 2017 Oct 20. PMID: 29058056; PMCID: PMC5858871.
10. Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, Lucey AJ, Humphreys M, Hogan A, Hayes P, O'Reilly M, Jeffery IB, Wood-Martin R, Kerins DM, Quigley E, Ross RP, O'Toole PW, Molloy MG, Falvey E, Shanahan F, Cotter PD. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut.* 2014 Dec;63(12):1913-20. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306541. Epub 2014 Jun 9. PMID: 25021423.

11. Royes LFF. Cross-talk between gut and brain elicited by physical exercise. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Oct 1;1866(10):165877. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165877. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32544430.
12. Dalton A, Mermier C, Zuhl M. Exercise influence on the microbiome-gut-brain axis. *Gut Microbes.* 2019;10(5):555-568. doi: 10.1080/19490976.2018.1562268. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30704343; PMCID: PMC6748614.
13. Melzer TM, Manosso LM, Yau SY, Gil-Mohapel J, Brocardo PS. In Pursuit of Healthy Aging: Effects of Nutrition on Brain Function. *Int J Mol Sci.* 2021 May 10;22(9):5026. doi: 10.3390/ijms22095026. PMID: 34068525; PMCID: PMC8126018.
14. Strasser B, Wolters M, Weyh C, Krüger K, Ticinesi A. The Effects of Lifestyle and Diet on Gut Microbiota Composition, Inflammation and Muscle Performance in Our Aging Society. *Nutrients.* 2021 Jun 15;13(6):2045. doi: 10.3390/nu13062045. PMID: 34203776; PMCID: PMC8232643.
15. Haran JP, McCormick BA. Aging, Frailty, and the Microbiome-How Dysbiosis Influences Human Aging and Disease. *Gastroenterology.* 2021 Jan;160(2):507-523. doi: 10.1053/j.gastro.2020.09.060. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33307030; PMCID: PMC7856216.
16. Santoro A, Ostan R, Candela M, Biagi E, Brigidi P, Capri M, Franceschi C. Gut microbiota changes in the extreme decades of human life: a focus on centenarians. *Cell Mol Life Sci.* 2018 Jan;75(1):129-148. doi: 10.1007/s00018-017-2674-y. Epub 2017 Oct 14. PMID: 29032502; PMCID: PMC5752746.
17. Zhou R, Qian S, Cho WCS, Zhou J, Jin C, Zhong Y, Wang J, Zhang X, Xu Z, Tian M, Chan LWC, Zhang H. Microbiota-microglia connections in age-related cognition decline. *Aging Cell.* 2022 May;21(5):e13599. doi: 10.1111/acer.13599. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35349746; PMCID: PMC9124309.
18. Kim S, Jazwinski SM. The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review. *Gerontology.* 2018;64(6):513-520. doi: 10.1159/000490615. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30025401; PMCID: PMC6191326.
19. Vemuri R, Gundamaraju R, Shastri MD, Shukla SD, Kalpurath K, Ball M, Tristram S, Shankar EM, Ahuja K, Eri R. Gut Microbial Changes, Interactions, and Their Implications on Human Lifecycle: An Ageing Perspective. *Biomed Res Int.* 2018 Feb 26;2018:4178607. doi: 10.1155/2018/4178607. PMID: 29682542; PMCID: PMC5846367.
20. Kong F, Deng F, Li Y, Zhao J. Identification of gut microbiome signatures associated with longevity provides a promising modulation target for healthy aging. *Gut Microbes.* 2019;10(2):210-215. doi: 10.1080/19490976.2018.1494102. Epub 2018 Aug 24. PMID: 30142010; PMCID: PMC6546316.
21. Fart F, Rajan SK, Wall R, Rangel I, Ganda-Mall JP, Tingö L, Brummer RJ, Repsilber D, Schoultz I, Lindqvist CM. Differences in Gut Microbiome Composition between Senior Orienteering Athletes and Community-Dwelling Older Adults. *Nutrients.* 2020 Aug 27;12(9):2610. doi: 10.3390/nu12092610. PMID: 32867153; PMCID: PMC7551621.

22. Ticinesi A, Tana C, Nouvenne A. The intestinal microbiome and its relevance for functionality in older persons. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019 Jan;22(1):4-12. doi: 10.1097/MCO.0000000000000521. PMID: 30489399.
23. Badal VD, Vaccariello ED, Murray ER, Yu KE, Knight R, Jeste DV, Nguyen TT. The Gut Microbiome, Aging, and Longevity: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020 Dec 7;12(12):3759. doi: 10.3390/nu12123759. PMID: 33297486; PMCID: PMC7762384.
24. DeJong EN, Surette MG, Bowdish DME. The Gut Microbiota and Unhealthy Aging: Disentangling Cause from Consequence. *Cell Host Microbe*. 2020 Aug 12;28(2):180-189. doi: 10.1016/j.chom.2020.07.013. PMID: 32791111.
25. Daily JW, Park S. Sarcopenia Is a Cause and Consequence of Metabolic Dysregulation in Aging Humans: Effects of Gut Dysbiosis, Glucose Dysregulation, Diet and Lifestyle. *Cells*. 2022 Jan 20;11(3):338. doi: 10.3390/cells11030338. PMID: 35159148; PMCID: PMC8834403.
26. Cataldi S, Poli L, Şahin FN, Patti A, Santacroce L, Bianco A, Greco G, Ghinassi B, Di Baldassarre A, Fischetti F. The Effects of Physical Activity on the Gut Microbiota and the Gut-Brain Axis in Preclinical and Human Models: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022 Aug 11;14(16):3293. doi: 10.3390/nu14163293. PMID: 36014798; PMCID: PMC9413457.
27. Ticinesi A, Lauretani F, Milani C, Nouvenne A, Tana C, Del Rio D, Maggio M, Ventura M, Meschi T. Aging Gut Microbiota at the Cross-Road between Nutrition, Physical Frailty, and Sarcopenia: Is There a Gut-Muscle Axis? *Nutrients*. 2017 Nov 30;9(12):1303. doi: 10.3390/nu9121303. PMID: 29189738; PMCID: PMC5748753.
28. Cataldi S, Bonavolontà V, Poli L, Clemente FM, De Candia M, Carvutto R, Silva AF, Badicu G, Greco G, Fischetti F. The Relationship between Physical Activity, Physical Exercise, and Human Gut Microbiota in Healthy and Unhealthy Subjects: A Systematic Review. *Biology (Basel)*. 2022 Mar 21;11(3):479. doi: 10.3390/biology11030479. PMID: 35336852; PMCID: PMC8945171.
29. Bonomini-Gnutzmann R, Plaza-Díaz J, Jorquera-Aguilera C, Rodríguez-Rodríguez A, Rodríguez-Rodríguez F. Effect of Intensity and Duration of Exercise on Gut Microbiota in Humans: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(15):9518. <https://doi.org/10.3390/ijerph19159518>

ANEXO

ABREVIATURAS

AG: Ácidos grasos

AGCC: Ácidos grasos de cadena corta

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

EA: Enfermedad de Alzheimer

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

EP: Enfermedad de Parkinson

HHA/HHS: Eje hipotalámico hipofisiario adrenal

HTA: Hipertensión arterial

LPS: Lipopolisacáridos

Nt: Neurotransmisor

SAOS: Síndrome apnea obstructiva del sueño

SI: Sistema inmune

SNC: Sistema nervioso central

SNE: Sistema nervioso entérico

SNP: Sistema nervioso periférico

TDAH: Trastorno déficit de atención-hiperactividad

TOC: Trastorno obsesivo compulsivo

