

Artículo de revisión

Microbiota intestinal y envejecimiento

Intestinal microbiota and aging

[Rolando Contreras Alarcón](#)¹, Iliana Cabrera Rojo²

¹ Doctor en Ciencias, Especialista de II grado en Microbiología. Investigador titular.

² Especialista de II grado en Fisiología Normal y Patológica. Perfil cardiología. MsC en Aterosclerosis y sus factores de riesgo y en medios diagnóstico.

**Editorial: Calle G y 27, Municipio Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba
CP: 10400 Correo: geroinfo@infomed.sld.cu**

Centro de Investigaciones sobre: "Envejecimiento, Longevidad y Salud"

RESUMEN

Las evidencias sugieren que la microbiota intestinal se asocia con la inflamación y condiciones crónicas de salud en el transcurso del envejecimiento, lo que pudiera generar diferentes formas de intervención para disminuir este proceso. Otras investigaciones señalan además la reducción de la diversidad de la microbiota intestinal y de sus capacidades metabólicas, tales como el bajo nivel de ácidos grasos de cadena corta en edades avanzadas, que pueden conducir a incrementos del tiempo del tránsito intestinal. Esta eventualidad produce un incremento de la densidad del material fecal por reducción del contenido de agua y del oxígeno disuelto que favorece el desarrollo de bacterias anaerobias facultativas y estrictas, cuyo metabolismo pudiera incrementar la actividad proteolítica y con ello generar modificaciones en el patrón de ácidos grasos de cadena corta, que favorecen el incremento de los ramificados lo que pudiera conducir a afectaciones del metabolismo energético a nivel central. A partir del conjunto de resultados expuestos, se sugiere que el uso de diferentes medios de intervención que propicien la limitación del incremento de las proteobacterias de la microbiota intestinal, asociada al envejecimiento, pudieran ejercer un efecto beneficioso sobre las funciones fisiológicas que se afectan durante el envejecimiento.

Palabras claves: Microbiota intestinal, envejecimiento, ácidos grasos de cadena corta.

ABSTRACT

Evidence suggests that the intestinal microbiota is associated with inflammation and chronic health conditions in the course of aging, which could generate different forms of intervention to reduce the aging process. Other research also indicates the reduction of the diversity of the intestinal microbiota and its metabolic capacities, such as the low level of short-chain fatty acids in advanced ages, which can lead to increases in intestinal transit time. This eventuality produces an increase in the density of the fecal material by reducing the content of water and dissolved oxygen that favors the development of facultative and strict anaerobic bacteria, whose metabolism could increase proteolytic activity and thereby generate changes in the pattern of fatty acids short chain, which favor the increase in branching which could lead to effects of energy metabolism at the central level. From the set of results presented, it is suggested that the use of different means of intervention that favor the limitation of the increase in the intestinal microbiota Proteobacteria, associated with aging, could have a beneficial effect on the physiological functions that are affected during aging.

Keywords: Intestinal microbiota; aging; short chain fatty acids.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso complejo que afecta una amplia gama de funciones fisiológicas, genómicas, metabólicas e inmunológicas. Incluye atenuación de la habilidad para sostener una salud metabólica y respuesta inmune robusta y eficiente. Se asocia a un daño progresivo de funciones fisiológicas celulares que conducen a afectaciones del sistema inmune, la inflamación y disfunciones metabólicas, las cuales conforman factores de riesgo que predisponen a varias enfermedades crónicas.

Las investigaciones recientes han progresado notablemente, planteando que el envejecimiento puede ser controlado manteniendo la homeostasis de varios procesos genéticos, bioquímicos e inmunológicos. Muchas eventualidades

clínicas, como la exposición a múltiples drogas y antibióticos, modificaciones dietéticas y la constipación, que habitualmente acompañan al envejecimiento, están íntimamente correlacionadas con perturbaciones de la composición y funciones del microbioma intestinal.^(1,37,53)

DESARROLLO

Composición y actividad de la Microbiota Intestinal

El tracto intestinal humano alberga un complejo ecosistema microbiano de 100 billones de bacterias,⁽¹⁾ que consta de muchos más tipos de lo que originalmente se pensaba,⁽²⁾ y sufre importantes cambios dinámicos durante el desarrollo. Los bebés nacen con un intestino esencialmente estéril, aunque varias referencias reportan la existencia de microorganismos desde la vida intrauterina,⁽³⁾ usualmente se plantea que la colonización comienza inmediatamente durante y después del parto. La inoculación inicial de la microbiota intestinal es un paso clave, pues de esta fase inicial dependerá la composición que determinará la conformación de la microbiota humana que acompañara al ser humano a lo largo de la vida.^(1,4) En general, los primeros microorganismos que colonizan a los recién nacidos son bacterias anaerobias facultativas (principalmente *E. coli* y *Streptococcuspp.*), seguidas por *Staphylococcuspp.*, *Enterococcuspp.*, y *Lactobacilluspp.*, que debido al consumo de oxígeno, contribuyen a proporcionar una condición favorable para el desarrollo de las bacterias anaerobias.^(5,6) Después de la primera semana de vida, las bacterias *Bifidobacteriumpp.*, *Bacteroides spp.*, y *Clostridiumpp.*, se encuentran presentes y son predominantes en los lactantes alimentados con leche humana.⁽⁷⁾

Este ecosistema microbiano dinámico se estabiliza durante los primeros 2-3 años⁽¹⁾ y alcanza su mayor complejidad en el adulto humano.⁽⁸⁾

Factores que afectan la composición y la actividad de la microbiota intestinal

La conexión entre los factores hereditarios y ambientales juega un papel importante en cada etapa del desarrollo de la microbiota intestinal, desde la concepción hasta el período postnatal temprano.⁽⁹⁾ La microbiota humana se

establece después del nacimiento y comienza como un ecosistema dinámico, dominado por bifidobacterias, que se estabilizan durante los primeros 2-3 días de vida,^(1,10) alcanzando una composición clímax homeostática que se mantiene relativamente estable durante la mayor parte de la vida adulta.⁽¹¹⁾ Influenciado por una variedad de exposiciones tempranas a diferentes factores, la microbiota intestinal del bebé juega un papel crucial en la salud durante toda la vida. La composición y actividad de la microbiota se ve afectada de manera significativa por los antecedentes genéticos del huésped y por la dieta. Además, el modo de parto (nacimiento natural vaginal, cesárea) y la edad gestacional (recién nacidos prematuros, prematuros tardíos y nacidos a término) junto con el estado de salud y los tratamientos con antibióticos que se utilizan habitualmente, podrían afectar la composición de la microbiota humana.

Antecedentes genéticos

El genotipo del huésped se encuentra entre los factores que influyen en la composición de la Microbiota intestinal.⁽¹²⁾ Una sola diferencia genética en el huésped puede afectar la estructura de la población de la microbiota intestinal. El genotipo del hospedero puede influir directamente en la composición de su microbiota a través de su acción sobre secreciones en el intestino, control de la motilidad intestinal, y modificación de las superficies de las células epiteliales, o indirectamente, a través de las preferencias alimentarias y de estilo de vida.⁽¹³⁾ Algunos autores⁽¹⁴⁾ estudiaron el grado de similitud en la microflora fecal predominante en pares de gemelos idénticos, pares de gemelos fraternos y controles no relacionados: los niveles más altos de similitud se encontraron en gemelos genéticamente idénticos.

Flora bacteriana intestinal y ácidos grasos de cadena corta (AGCC)

De acuerdo con la taxonomía sistemática, la microbiota está organizada por *phylum*, clase, orden, familia, género y especie. Ha sido difícil cultivar la microbiota, ya que la mayoría de las bacterias que la componen son anaerobios obligados, y por lo tanto, muchos de sus roles específicos han permanecido desconocidos. Sin embargo, los avances recientes en el análisis

genético, que incluyen la secuenciación de ARN ribosómico 16S y el análisis metagenómico, han comenzado a revelar su función.⁽¹⁵⁾ Las bacterias predominantes de la microbiota que producen AGCC se clasifican como *Ruminococcaceae* (grupo IV) y *Eubacterium* (grupo XIVa) en el orden *Clostridia*, clase *Clostridia* y phylum *Firmicutes*. Los productores predominantes de AGCC se muestran en la tabla 1.^(14,16-21)

Tabla 1. Producción de AGCC (acetato, propionato, butirato) por la microbiota intestinal

AGCC	Rutas/ Reacciones	Productores
Acetato	de piruvato a través de acetil-CoA	La mayoría de las bacterias entéricas. ¹⁷ (Representante de las especies de bacterias) <i>Akkermansiamuciniphilia</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Ruminococcus</i> spp. . ¹⁸
	Vía Wood-Ljungdahl	<i>Blautiahydrogentrophica</i> , <i>Chrostridium</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.
Propionato	ruta de succinato	<i>Bacteroides</i> spp., <i>Phascolarctobacteriumsuccinatutens</i> ¹⁷ <i>Dalisters</i> spp., <i>Veilonellas</i> spp. ¹⁹
	ruta de acrilato	<i>Megasphaeraelsdenii</i> , <i>Coprrococcus</i> spp.
	vía de propanediol	<i>Salmonella</i> spp., <i>Roseburia</i> spp., <i>Ruminococcus</i> spp.
Butirato	ruta fosfotransbutirilasa / butirato quinasa	<i>Viene Coprococcus</i> , <i>Coprococcuseutactus</i> ^{17,20}
	Butyryl-CoA: ruta de acetato CoA-transferasa	<i>Anaerostripes</i> spp. (A, L), <i>Coprococcus</i> spp. (A), <i>Eubacteriumrectale</i> (A), <i>Eubacteriumhallii</i> (A, L), <i>Faecalibacteriumprausnitzii</i> (A), <i>Roseburia</i> spp. (UN) ²¹

spp., especie; (A), el acetato es el sustrato para producir butirato; (L), el lactato es el sustrato para producir butirato

Los AGCC representan entre el 2 % y el 10 % del consumo total de energía de los seres humanos, constituyen la principal fuente de energía para las células

epiteliales del intestino grueso y afectan la producción de mucinas (moco). Además, los AGCC influyen fisiológicamente en el flujo sanguíneo a la membrana mucosa del colon, la absorción de líquidos y electrolitos, el sistema nervioso autónomo y la secreción de hormonas intestinales.⁽¹⁶⁾ Se estima que una parte considerable del efecto beneficioso de los prebióticos (generalmente compuestos de fibras que no se digieren hasta llegar al intestino grueso) se debe a los AGCC producidos por los microbios intestinales.⁽²⁰⁾ El trabajo investigativo ha demostrado que la concentración de AGCC es de 70-140 mmol/L en el colon proximal y de 20 - 70 mmol/L en el colon distal.⁽²²⁾ En general, se estima que el acetato es más prevalente, seguido del propionato y el butirato; sin embargo, evaluar las proporciones de AGCC es extremadamente difícil ya que su producción depende de los diversos tipos de sustratos factibles de ser modificados por la fermentación bacteriana. Experimentos utilizando animales han demostrado que la cantidad total de AGCC puede ser de aproximadamente 400-600 mmol/día, cuando 60 g/día de carbohidratos son digeridos y alcanzan el colon.⁽²³⁾ Sin embargo, en humanos, dado que la mayoría de los estudios sobre AGCC se han llevado a cabo utilizando muestras fecales, que no incluyen los volúmenes afectados por los procesos de absorción, las concentraciones estimadas pueden no reflejar la realidad. La concentración de AGCC en las heces de humanos adultos ha sido reportada previamente.^(24,25)

Se estima que casi todos los AGCC absorbidos por el colon pasan a través de la vena porta desde los capilares del colon y alcanzan el hígado, resultados de varios estudios reportaron las concentraciones de AGCC en la vena porta.⁽²⁶⁻²⁸⁾ Las concentraciones de AGCC en sangre periférica, procedente de humanos adultos sanos, se estima en 100 a 150 μ mol/L para acetato, 4 a 5 μ mol/L para propionato y 1 a 3 μ mol/L para butirato, lo que indica que estas concentraciones en sangre periférica son mucho más bajas que en el tracto intestinal.⁽²⁸⁾ En experimentos con ratas, se ha encontrado una correlación entre el contenido del ciego y las concentraciones de AGCC totales en la vena porta y el suero aórtico después de consumir dietas con alto contenido de fibra

altamente fermentable (pectina, goma arábica y fructooligosacáridos).⁽²⁹⁾ La administración oral de tributirina (un profármaco del butirato) aumentó las concentraciones plasmáticas de butirato en la vena porta a 2.4 mmol/L.^(28,30)

Envejecimiento y Microbiota Intestinal

En el Informe mundial sobre el envejecimiento (OMS 2015),⁽³¹⁾ ha sido señalada como una tendencia segura la aceleración del envejecimiento de la población mundial, lo que acarrea profundas consecuencias para la humanidad, especialmente para los sistemas de salud, su personal y presupuesto. Debido a la disminución de la población apta para el trabajo, se insiste en la importancia de mantener la capacidad funcional en el envejecimiento y se considera que en termino de gastos lo más importante son los beneficios que podrían perderse, si no se realizan las adaptaciones e inversiones apropiadas para los fines descritos. Se considera que entre el año 2006 y 2050 la proporción de los habitantes del planeta mayores de 60 años se duplicara pasando del 11 % al 22 %. En números absolutos pasará de 605 millones a 2000 millones en el transcurso de medio siglo (2018 WHO).⁽³²⁾ En Cuba atendiendo a la dinámica demográfica entre el año 2011 y 2030 aproximadamente el 26 % de la población contará con 60 años y más, con elevado crecimiento absoluto de la población de 80 años y más.⁽³³⁾ Esta situación ocasionará una mayor demanda de los servicios de geriatría, gerontología y de seguridad y asistencia social, destacándose la disminución de la población con capacidad para el empleo.

Se considera el envejecimiento un proceso complejo que afecta una amplia gama de funciones fisiológicas, genómicas, metabólicas e inmunológicas, que condicionan factores de riesgo que predisponen a varias enfermedades crónicas.^(34,35) Muchas eventualidades clínicas como la exposición a múltiples drogas y antibióticos, modificaciones dietéticas y la constipación que habitualmente acompañan al envejecimiento, están íntimamente correlacionadas con perturbaciones de la composición y funciones del microbioma intestinal.⁽³⁶⁾ Generalmente en edades avanzadas, la diversidad de

la Microbiota Intestinal se encuentra reducida, así como sus capacidades metabólicas, tales como el nivel de AGCC, lo que pudiera asociarse con enfermedades típicas de la edad, entre ellas: tránsito intestinal irregular, reducción del apetito, fragilidad, pérdida de peso, declinación cognitiva, hipertensión y otras.^(37,38) De manera particular el incremento del tiempo del tránsito intestinal conduce a la producción de heces duras,⁽³⁹⁾ asociándose a cambios en la composición de la Microbiota Intestinal, lo que en términos del potencial metabólico se asocia al enterotipo Ruminococcae, caracterizado por una reducción de la relación sacarolítica-proteolítica.^(40,41) El incremento de la actividad proteolítica se considera detrimental para la salud del hospedero, produciéndose un incremento de los AGCC ramificados, que, por su interferencia con el metabolismo energético a nivel central, se asocian a deficiencias cognitivas.⁽⁴²⁾

Las comorbilidades asociadas a la microbiota intestinal tienden a crecer a medida que el hospedero envejece. Aunque hoy día no está claro si estas alteraciones son causa o consecuencias del envejecimiento del hospedero, existen diferencias en la microbiota intestinal entre personas adultas sanas y envejecidas, estas diferencias pueden deberse a razones asociadas al envejecimiento, cambios del estilo de vida, esquema dietético, menor movilidad, poder inmune debilitado, reducción de funcionalidad total e intestinal, alteración de morfología intestinal y fisiológica, infecciones recurrentes hospitalizaciones y uso de medicamentos.⁽⁴³⁾

Generalmente la diversidad de la microbiota intestinal y el nivel de bacteroides, bifidobacterias y lactobacilos se encuentran reducidos, mientras el nivel de enterobacterias oportunistas, *C. perfringens* y *C. difficile* se incrementan en el anciano. Se desconoce si esta disbiosis intestinal es causa o consecuencia de la edad y la senescencia asociada a alteraciones inflamatorias, siendo precisado que la homeostasis de la microbiota es crucial para un envejecimiento saludable.⁽⁴⁴⁾

Envejecimiento y sistema inmunológico

La microbiota intestinal desempeña un papel central en varias funciones fisiológicas del huésped, incluida la degradación de alimentos fibrosos, suministro y recopilación de energía, almacenamiento y metabolismo de lípidos, síntesis de vitaminas, supresión de bacterias dañinas y mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal.⁽⁴⁵⁾ También está bien establecido que la microbiota intestinal desempeña un papel vital en el desarrollo y expansión de la mucosa intestinal y del sistema inmunitario sistémico.^(46,47) De hecho, la mucosa intestinal es el área de superficie más grande del cuerpo humano que entra en contacto directo con los antígenos ambientales. El sistema inmunitario asociado con la mucosa intestinal desempeña varias funciones importantes, de las cuales las más importantes son (a) tolerar la microbiota existente, evitando así cualquier inducción dañina de respuestas inmunes sistémicas, y (b) controlando la microbiota intestinal global, impidiendo así el crecimiento de microorganismos no deseados y su translocación a otras ubicaciones corporales.⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾

El desarrollo y las funciones han sido revelados en varios estudios sobre modelos animales libres de gérmenes. Se ha demostrado que los números y las poblaciones de varias células inmunitarias importantes se reducen, y varias estructuras linfoides locales y sistémicas están alteradas en animales libres de gérmenes.⁽⁵⁰⁾ Se ha encontrado que el tratamiento de animales libres de gérmenes con bacterias específicas o componentes bacterianos restaura el desarrollo de importantes células inmunes.⁽⁵¹⁾ Las bacterias específicas pertenecientes a los géneros *Bacteroides* y *Lactobacilos* también se han revelado como participantes en la regulación de las células Th17⁽⁵²⁾ y las células dendríticas,⁽⁵³⁾ respectivamente. Curiosamente, también se ha descubierto que los fenotipos de la mayoría de las células inmunitarias asociadas con la mucosa intestinal son diferentes de las células inmunitarias sistémicas, incluso si son del mismo linaje,⁽⁵⁴⁾ lo que podría ser un mecanismo fisiológico natural requerido para soportar un entorno intestinal. Aunque las evidencias de asociación directa entre la microbiota intestinal y el envejecimiento cronológico del huésped todavía son limitadas,⁽⁵⁵⁾ se ha

especulado que una reducción de la diversidad de la microbiota se asocia con un aumento de la fragilidad en la vejez.^(56,57) Otra observación que apoya el vínculo entre la microbiota intestinal y la inmunidad, especialmente en la vejez, ha sido argumentada a través de las observaciones sobre las bacterias comensales intestinales (por ejemplo, *bifidobacterias*, *lactobacilos*, *bacteroides*) que generalmente se encuentran reducidas en personas de edad avanzada, planteándose que mantienen una tolerancia inmune en el intestino⁵⁸ Contrariamente en esta etapa la mayoría de las bacterias oportunistas mantienen números generalmente elevados con la edad y se sabe que ejercen una actividad estimulante en el intestino.^(59,60) De conjunto, estas observaciones sugieren que el mantenimiento de la homeostasis de la microbiota intestinal, podría ser beneficioso para mantener la salud intestinal y general, mientras que las perturbaciones de la composición microbiana intestinal pudieran alterar varias características de la salud del huésped.⁽⁶¹⁻⁶³⁾ Nuestra microbiota influye en nuestro sistema inmunológico e inflamatorio,⁽⁶⁴⁾ lo que sugiere la existencia de deterioros en el estado inmuno-modulador (el llamado inmuno-envejecimiento o inmuno-senescencia o inflamación).⁽⁶⁵⁾ A manera de ejemplo pudiera citarse el aumento de los niveles de TNF, IL-6 e IL-8 en la vejez que pudiera estar asociado a cambios en la microbiota intestinal.^(66,67) Sin embargo, aún queda por descifrar si estas asociaciones son directas o indirectas, o si están relacionadas con la edad.

Las alteraciones en la microbiota causan inmunosensibilidad, sin embargo, el epitelio intestinal que actúa como una barrera entre los microbios intestinales y la circulación sistémica podría estar desempeñando un papel en la asociación de la microbiota y la inflamación.⁽⁶⁸⁾ Por ejemplo, la declinación de la integridad del epitelio intestinal en el anciano podría provocar fugas de bacterias intestinales en la circulación sistémica, lo que eventualmente provocará un aumento de la carga antigénica y una activación inmunitaria sistémica, lo que podría representar un sello distintivo de las enfermedades de la vejez, incluidos los trastornos autoinmunes, las enfermedades hepáticas y afecciones cardiovasculares y neurológicas.⁽⁶⁹⁾

CONCLUSIONES

Son diversos los cambios en la composición de la microbiota intestinal que se producen durante el envejecimiento, destacándose particularmente una disminución de la diversidad y un incremento de las proteobacterias. Estos cambios condicionan un incremento de la actividad proteolítica, predominando sobre la actividad sacarolítica, asociándose a una disminución de la motilidad intestinal con incremento del tiempo del tránsito intestinal, propiciando disminución del contenido de agua y oxígeno, que provocan endurecimiento del contenido fecal, cambios de la composición bacteriana y del patrón de ácidos grasos de cadena corta, que pueden afectar diferentes funciones metabólicas y cognitivas. A partir de estas consideraciones, pudieran evaluarse diferentes variantes de intervención sobre la microbiota intestinal con el objetivo de disminuir las proteobacterias y la actividad proteolítica, que logren restablecer el patrón de ácidos grasos de cadena corta y la homeostasis de la microbiota durante el envejecimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scholtens PA, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2012; 3:425–47. Disponible en URL: doi:[10.1146/annurev-food-022811-101120](https://doi.org/10.1146/annurev-food-022811-101120).
2. Zoetendal EG, Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut* 2008; 57:1605–15. Disponible en URL: doi:[10.1136/gut.2007.133603](https://doi.org/10.1136/gut.2007.133603).
3. Moles L, Gomez M, Heilig H, Bustos G, Fuentes S, de Vos W, et al. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PLoS One* 2013; 8:e66986.
4. Faa G, Gerosa C, Fanni D, Nemolato S, Fanos V. Factors influencing the development of a personal tailored microbiota in the neonate, with particular emphasis on antibiotic therapy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26:35–43.
5. Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta Paediatr.* 2003; 91(441):48–55.

6. Orrhage K, Nord CE. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breast fed infants. *Acta Paediatr.* 1999; 88(430):47–57.
7. Yoshioka H, Iseki K, Fujita K. Development and differences of intestinal flora in the neonatal period in breast-fed and bottle-fed infants. *Pediatrics.* 1983; 72:317–21.
8. Rajilic-Stojanovic M, Heilig HG, Molenaar D, Kajander K, Surakka A, Smidt H, De Vos MW. Development and application of the human intestinal tract chip, a phylogenetic microarray: analysis of universally conserved phylotypes in the abundant microbiota of young and elderly adults. *Environ Microbiol.* 2009; 11:1736–51. Disponible en URL: doi: [10.1111/j.1462-2920.2009.01900.x](https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.01900.x).
9. Sanz Y. Gut microbiota and probiotics in maternal and infant health. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94:2000S–5. Disponible en URL: doi: [10.3945/ajcn.110.001172](https://doi.org/10.3945/ajcn.110.001172).
10. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricken DA, Stombaugh J, Knight R, Angenot TL, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108(suppl1):4578–85. Disponible en URL: doi: [10.1073/pnas.1000081107](https://doi.org/10.1073/pnas.1000081107).
11. Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;2:104. Disponible en URL: doi: [10.3389/fci](https://doi.org/10.3389/fci).
12. Zhao L, Wang G, Siegel P. Quantitative genetic background of the host influences gut microbiomes in chickens. *Sci Rep.* 2013; 3:1163. Disponible en URL: doi: [10.1038/srep01163](https://doi.org/10.1038/srep01163).
13. Khachatryan ZA, Ktsoyan ZA, Manukyan GP, Kelly D, Ghazaryan KA, Aminov RI. Predominant role of host genetics in controlling the composition of gut microbiota. *PLoS One.* 2008; 3(8):e3064. Disponible en URL: doi: [10.1371/journal.pone.0003064](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003064).
14. Stewart JA, Chadwick VS, Murray A. Investigations into the influence of host genetics on the predominant eubacteria in the faecal microflora of children. *J Med Microbiol.* 2005; 54:1239–42. Disponible en URL: doi: [10.1099/jmm.0.46189-0](https://doi.org/10.1099/jmm.0.46189-0).
15. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010; 464 : 59-65 [[artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
16. Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CP, Macfarlane GT: Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous. *Gut* 1987; 28:1221-7 [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)]
17. Louis P, Hold GL, Flint HJ: The gut Microbiota bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat Rev Microbiol* 2014; 12:661-72 [[PubMed](#)]
18. Rey FE, Faith JJ, Bain J, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Newgard CB, Gordon JI. Dissecting the in vivo metabolic potential of two human human gut acetogens. *J Biol Chem* 2010; 285:22082-90. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)]

19. Scott KP, Martin JC, Campbell G, Mayer CD, Flint HJ. Whole genome transcription profiling reveals gene up regulated on fucose in the human gut bacterium "Roseburiaulinivorans". J Bacteriol 2006; 188:4340-9. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)]
20. Duncan SH, Barcenilla A, Stewart CS, Pryde SE, Flint HJ. Acetate utilization and butyrylcoenzyme A (CoA): acetate transferase in butyrate producing bacteria from the human large intestine. Appl Environ Microbiol 2002; 68:5186-90. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
21. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F: From dietary fiber to host physiology: short chain fatty acids as key bacterial metabolites. Cell 2016; 165:1332-45 [[PubMed](#)]
22. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S: Host gut Microbiota metabolic interactions. Science 2012; 336:1262-7. [[PubMed](#)]
23. Benassi-Evans B, Clifton P, Noakes M, Fenech M. High protein / high red meat and high carbohydrate weight loss do not differ in their effect on fecal water genotoxicity tested by use of the WILS 2 NS cell line and with other biomarkers of bowel health. Mutat Res 2010; 703:130-6. [[PubMed](#)]
24. Dankert J, Zijlstra JB, Wolthers BG. Volatile fatty acids in human peripheral and portal blood: quantitative determination vacuum distillation and gas chromatography. Clin Chim Acta 1981; 110:301-7. [[PubMed](#)]
25. Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colon health: fermentation and short chain volatile fatty acids. J Clin Gastroenterol 2006; 40:235-43. [[PubMed](#)]
26. Bergman EN. Gastrointestinal tract short volatile fatty acids energetic contributions in diverse species. Physiol Rev 1990; 70:567-90. [[PubMed](#)]
27. Verbeke KA, Boobis AR, Chiodini A, Edwards CA, Franck A, Kleerebezem M, Nauta A, et al. Towards microbial fermentation metabolites as markers for health benefits of prebiotics. Nutr Res Rev 2015; 28: 42-66. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
28. van der Beek CM, Bloemen JG, van den Broek MA, Lenaerts K, Venema K, Buurman WA, Dejong CH. Hepatic uptake or rectally administered butyrate prevents an increase in systemic butyrate concentration in humans. J Nutr 2015; 145:2019-24. [[PubMed](#)]
29. Jakobsdottir G, Jädert C, Holm L, Nyman ME. Propionic and butyric acids formed in caecum of rats fed highly fermentable dietary fibre are reflected in portal and aortic serum. Br J Nutr 2013; 110:1565-72. [[PubMed](#)]
30. Miyoshi M, Sakaki H, Usami M, Iizuka N, Shuno K, Aoyama M, Usami Y. Oral administration of tributyrin increases concentration of butyrate in the portal vein and prevents lipopolysaccharide induced liver injury in rats. Clin Nutr 2011; 30:252-8. [[PubMed](#)]
31. Informe Mundial sobre el envejecimiento y la salud. Organización Mundial de la Salud, 2015. Sitio WEB. Disponible en URL: http://www.who.int/WHO_FWC_ALC_15.01.pdf.

32. Envejecimiento y ciclo de vida. Datos interesantes acerca del envejecimiento. [Artículo en Internet]. 2019 [citado 2 noviembre 2019]. Disponible en URL: <https://www.who.int/ageing/about/facts/es/>
33. Envejecimiento Poblacional. Primer Informe. Edición 2011. Oficina Nacional de Estadística e Información. República de Cuba. Disponible en URL: <http://www.one.cu>
34. Kenyon CJ. The genetics of aging. *Nature* 2010; 464(7288):504-12.
35. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell* 2013; 153(6):1194-217.
36. Biagi E, Candela M, Fairweather-Tait S, Franceschi C, Brigidi P. Aging of the human metaorganism: The microbial counterpart. *Age* 2012; 34(1):247-67.
37. Odamaki T, Kato K, Sugahara H, Hashikura N, Takahashi S, Xiao JZ, Abe F, Osawa R. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: A cross-sectional study. *BMC Microbiol* 2016;16(1):90.
38. O'ToolePW, Jeffery IB. Gut microbiota and aging. *Science* 2015; 350 (6265):1214-5.
39. Rampelli S, Candela M, Turroni S, Biagi E, Collino S, Franceschi C, O'Toole PW, Brigidi P. Functional metagenomics profiling of intestinal microbiome in extreme ageing. *Aging* 2013; 5 (12):902-12.
40. Rios-Covian D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M, de Los Reyes-Gavilan CG, Salazar N. Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. *Front Microbiol* 2016; 7:185.
41. Falony G, Vieira-Silva S, Raes J. Richness and ecosystem development across faecal snapshots of the gut microbiota. *NatureMicrobiology*2018; (3):526-8. Disponible en : [http:// www.nature.com/naturemicrobiology](http://www.nature.com/naturemicrobiology)
42. Rogers GB, Keatin DJ, Young RL, Wong M-L, Licinio J, Wesslingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Molecular Psychiatr* 2016; 21:738-48. Disponible en : [://doi:10.1038/mp.2016.50](https://doi.org/10.1038/mp.2016.50)
43. Collino S, Montoliu I, Scherer M, Mari D, Salvioli S, Bucci L, Ostan R, et al. Metabolic signatures of extreme longevity in northern Italian centenarians reveal a complex remodeling of lipids, amino acids, and gut microbiota metabolism. *PLoS One* 2013; 8(8):e56564.
44. Biagi E, Candela M, Turroni S, Garagnani P, Franceschi C, Brigidi P. Aging and gut microbes: Perspectives for health maintenance and longevity. *Pharmacol Res.* 2013; 69(1):11-20.
45. Lakshminarayanan B, Stanton C, O'Toole PW, Ross RP. Compositional dynamics of the human intestinal microbiota with aging: Implications for health. *J NutrHealthAging.* 2014; 18(9):773-86.
46. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell.* 2004; 118(2):229-41.
47. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014; 157(1):121-41.

48. Abt MC, Osborne LC, Monticelli LA, Doering TA, Alenghat T, Sonnenberg GF, Paley MA, et al. Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity. *Immunity*. 2012; 37(1):158-70.
49. Belkaid Y, Naik S. Compartmentalized and systemic control of tissue immunity by commensals. *Nat Immunol*. 2013; 14(7):646-53.
50. Yoo BB, Mazmanian SK. The enteric network: Interactions between the immune and nervous systems of the gut. *Immunity*. 2017; 46(6):910-26.
51. Bouskra D, Brezillon C, Berard M, Werts C, Varona R, Boneca IG, Eberl G. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature* 2008; 456(7221):507-10.
52. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005; 122(1):107-18.
53. Ivanov II, Fruto LR, Manel L, Yoshinaga K, Rifkin DB, Sartor RB, Finlay BB, Littman DR. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine. *Cell Host Microbe*. 2008; 4(4):337-49.
54. Christensen HR, Frokiar H, Petska JJ. Lactobacilli differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells. *J Immunol* 2002; 168(1):171-8.
55. Kelsall BL, Leon F. Involvement of intestinal dendritic cells in oral tolerance, immunity to pathogens, and inflammatory bowel disease. *Immunol Rev*. 2005; 20(1):132-48.
56. Maffei VJ, Kim S, Blanchard E, Luo M, Jazwinski SM, Taylor CM, Welsh DA. Biological aging and the human gut microbiota. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017; 72(11):1474-82. Disponible en URL: [//doi:10.1093/gerona/glx042](https://doi.org/10.1093/gerona/glx042).
57. Jackson MA, Jeffery IB, Beaumont M, Bell JT, Clark AG, Ley RE, O'Toole PW, Spector TD, Steves CJ. Signatures of early frailty in the gut microbiota. *Genome Med*. 2016; 8(1):8.
58. Jeffery IB, Lynch DB, O'Toole PW. Composition and temporal stability of the gut microbiota in older persons. *ISMEJ*. 2016; 10(1):170-82.
59. Kumar A, Wu H, Collier-Hyams LS, Hansen JM, Li T, Yamoah K, Pan ZQ, Jones DP, Neish AS. Commensal bacteria modulate cullin-dependent signaling via generation of reactive oxygen species. *EMBO J*. 2007; 26(21):4457-66.
60. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* Colitis. *N Engl J Med*. 1994; 330(4):257-62.
61. Pamer EG. Immune responses to commensal and environmental microbes. *Nat Immunol*. 2007; 8(11):1173-8.
62. Sansonetti PJ. To be or not to be a pathogen: That is the mucosally relevant question. *Mucosal Immunol*. 2011; 4(1):8-14.
63. Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2004; 4(6):478-85.

64. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, Nikkila J, et al. Through aging, and beyond: Gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One*. 2010; 5(5):e10667.
65. Man AL, Gicheva N, Nicoletti C. The impact of aging on the intestinal epithelial barrier and immune system. *Cell Immunol*. 2014; 289(1-2):112-8.
66. Nagpal R, Yadav H. Bacterial translocation from the gut to the distant organs: An overview. *Ann Nutr Metab*. 2017; 71(1):11-6.
67. Schwab L, Goroncy L, Palaniyandi S, Gautam S, Triantafyllopoulou A, Mocsai A, Reichardt W, et al. Neutrophil granulocytes recruited upon translocation of intestinal bacteria enhance graft-versus-host disease via tissue damage. *Nat Med*. 2014; 20(6):648-54.
68. Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology*. 2014; 146(6):1513-24.
69. Nagpal R, Kumar M, Yadav AK, Hemalatha R, Yadav H, Marotta F, Yamashiro Y. Gut microbiota in health and disease: An overview focused on metabolic inflammation. *Benef Microbes* 2016; 7(2):181-94.