

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA



NUTRICIÓN Y MICROBIOTA EN EL SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

Curso 2023/2024

Alumna: Miriam Mayor Bañuelos

Tutor: José Antonio Garrote Adrados

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT	4
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Síndrome de Fatiga Crónica.....	5
• Definición.....	5
• Diagnóstico y síntomas.....	5
• Tratamiento.....	6
1.2. Microbiota intestinal.....	7
• Definición y función.....	7
• Composición en condiciones normales y factores que le afectan.....	10
1.3. Conexiones entre microbiota intestinal y SFC.....	11
• Estudios anteriores.....	11
• Limitaciones.....	11
2. OBJETIVOS	13
2.1. Objetivos generales.....	13
• ¿Existe una asociación significativa entre las alteraciones en la microbiota intestinal y la prevalencia del síndrome de fatiga crónica así como en la intervención nutricional para mejorar sus síntomas?.....	13
2.2. Objetivos específicos.....	13
• Definir la microbiota intestinal en individuos con SFC	13
• Determinar biomarcadores microbianos relacionados con la gravedad de los síntomas de SFC.....	13
• Identificar patrones específicos de diversidad microbiana y su relación con el SFC	13
• Identificar posibles intervenciones nutricionales para mejorar los síntomas del SFC	13
3. METODOLOGÍA.....	13
3.1. Tipo de estudio.....	13
3.2. Método de recopilación de datos y análisis.	13
4. DISCUSIÓN.....	14
4.1. Etiología del Síndrome de Fatiga Crónica	14
4.2. Biomarcadores microbianos relacionados con el SFC.....	20
4.3. Diversidad microbiana en pacientes con SFC	23
4.4. Dieta, probióticos, prebióticos en el síndrome de fatiga crónica	24
5. CONCLUSIONES.....	29
6. BIBLIOGRAFÍA.....	30
7. ANEXO.....	33

RESUMEN

El Síndrome de Fatiga Crónica (SFC), o Encefalomiелitis Miálgica (EM), es una enfermedad compleja caracterizada por fatiga grave y persistente que no mejora con el reposo y empeora con la actividad. Tiene un impacto significativo en la vida diaria de las personas que lo padecen y se acompaña de dolor, debilidad muscular, alteraciones del sueño y deterioro cognitivo. Se desconoce la causa, pero se ha relacionado con infecciones, disfunción inmune y trastornos neurológicos. El diagnóstico es clínico.

Estudios recientes han demostrado que los pacientes con SFC experimentan cambios en el microbioma intestinal, que es esencial para la digestión, la producción de vitaminas y la regulación inmunológica. La diversidad bacteriana se reduce en estos pacientes, con un aumento de bacterias proinflamatorias, mientras que están presentes, de manera reducida, bacterias beneficiosas como Bifidobacterium y Firmicutes, que producen ácidos grasos de cadena corta (AGCC) importantes para la salud.

El tratamiento para el SFC incluye ejercicio progresivo, terapia cognitivo-conductual y cambios en la dieta para mejorar el microbioma intestinal, lo que puede reducir algunos síntomas.

Palabras clave: Síndrome de Fatiga Crónica; Microbiota intestinal; disbiosis; dieta; probióticos

ABSTRACT

Chronic Fatigue Syndrome (CFS), or Myalgic Encephalomyelitis (ME), is a complex disease characterized by severe and persistent fatigue that does not improve with rest and worsens with activity. It has a significant impact on the daily lives of sufferers and is accompanied by pain, muscle weakness, sleep disturbances and cognitive impairment. The cause is unknown, but it has been linked to infections, immune dysfunction and neurological disorders. The diagnosis is clinical.

Recent studies have shown that CFS patients experience changes in the gut microbiome, which is essential for digestion, vitamin production and immune regulation. Bacterial diversity is reduced in these patients, with an increase in pro-inflammatory bacteria, while beneficial bacteria such as Bifidobacterium and Firmicutes, which produce short-chain fatty acids (SCFA) important for health, are present in a reduced form.

Treatment for CFS includes progressive exercise, cognitive-behavioral therapy and dietary changes to improve the gut microbiome, which may reduce some symptoms.

Keywords: Chronic Fatigue Syndrome; Gut Microbiota; dysbiosis; diet; probiotics.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Síndrome de Fatiga Crónica

El Síndrome de Fatiga Crónica (SFC), también conocido como Encefalomielitis Miálgica (EM), es un trastorno complejo y crónico caracterizado por una fatiga persistente, intensa, debilitante e invalidante, que no disminuye con el descanso y se puede agravar con la actividad física y mental. El cansancio sin causa aparente que lo justifique, de al menos seis meses, afecta significativamente a las actividades ocupacionales, sociales, educativas y personales. Además, la fatiga se asocia comúnmente a dolores, debilidad muscular post-esfuerzo, alteraciones del sueño, concentración y memoria. (1) (2)

La palabra fatiga se refiere a la sensación temprana de cansancio al iniciar una actividad manifestando agotamiento o dificultad para realizar actividades físicas o intelectuales, sin recuperación tras un periodo de descanso. Se clasifica en diferentes categorías según la duración: fatiga reciente (menos de un mes), prolongada (más de un mes) y crónica (más de seis meses). (3)

La etiología y los mecanismos patógenos del SFC no se comprenden completamente por lo que se han propuesto diversas hipótesis. Entre ellas, la teoría infecciosa, la teoría inmunológica y las alteraciones en los neuromoduladores del sistema nervioso central. Entre estas, la última presenta una mayor evidencia científica respecto a los mecanismos patógenos involucrados. (3)

El diagnóstico de SFC es clínico y no existen pruebas diagnósticas específicas para el mismo por lo tanto consiste en una anamnesis detallada, una exploración física completa y uso de exámenes complementarios. (3) Para ellos existen una serie de criterios diagnósticos entre los que encontramos: (Tabla 1) (4)

	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Definición del criterio
Criterios de 1988 CDC	<p><u>Criterios mayores:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Fatiga 6 meses -Exclusión de otras causas de fatiga <p><u>Criterios menores:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Febrícula, dolor de garganta, nódulos linfoides, dolores cervical o axilar, debilidad muscular, dolor muscular, cefaleas, artralgias migratorias, malestar postactividad física o mental, dificultad de concentración y memoria, sueño no reparador <p><u>Criterios físicos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Febrícula, faringitis, nódulos palpables <p><u>A. Fatiga persistente inexplicable e invalidante</u></p> <p><u>B. 4 o más de:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Dificultad de concentración y memoria, dolor de garganta, nódulos linfoides, dolor muscular, puntos dolorosos, cefaleas, artralgias migratorias, malestar postactividad física o mental, sueño no reparador 	No hay	2 mayores y 8 menores o 6 menores y 2 físicos
Criterios de 1994 Fukuda	<p><u>Criterios mayores:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Fatiga, empeoramiento de la fatiga tras el esfuerzo físico o mental, trastorno del sueño, sueño no reparador, alteraciones de la cantidad de sueño, insomnio, hipersomnia, alteración del ritmo del sueño, trastorno del ritmo circadiano, dolor articular y cefaleas <p><u>Neurológicos/cognitivos</u></p> <p><u>Alteraciones autonómicas</u></p> <p><u>Manifestaciones neuroendocrina</u></p> <p><u>Manifestaciones inmunológicas</u></p> <p><u>A. Fatiga postesfuerzo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Empeoramiento de la fatiga tras esfuerzo físico o mental <p><u>B. Alteraciones neurológicas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Alteraciones cognitivas, dolor, trastornos del sueño <p><u>C. Alteración inmune, gasto urinaria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Dolor garganta, nódulos, náuseas, colon irritable, nicturia, urgencia miccional <p><u>D. Trastorno energético:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Inestabilidad ortostática, palpitaciones, taquicardia, dificultad respiratoria, intolerancia al calor extremo 	SAHOS Narcolepsia No descarta trastornos no psicóticos	A + B
Criterios 2003 Canadienses	<p><u>Criterios mayores:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Fatiga, empeoramiento de la fatiga tras el esfuerzo físico o mental, trastorno del sueño, sueño no reparador, alteraciones de la cantidad de sueño, insomnio, hipersomnia, alteración del ritmo del sueño, trastorno del ritmo circadiano, dolor articular y cefaleas <p><u>Neurológicos/cognitivos</u></p> <p><u>Alteraciones autonómicas</u></p> <p><u>Manifestaciones neuroendocrina</u></p> <p><u>Manifestaciones inmunológicas</u></p>	E. Addison S. Cushing Hipo/Hipertiroidismo Trastornos de hierro Diabetes mellitus Cáncer Enf. Reumatológicas Enf. Infecciosas Trastornos del sueño: -SAHOS -SARVAS -Central apnea -SPI/MPP	Criterios mayores +2 Neurológicos +1 (autonómico, neuroendocrino, inmunológico)
Criterios 2011 Consenso Internacional	<p><u>A. Fatiga postesfuerzo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Empeoramiento de la fatiga tras esfuerzo físico o mental <p><u>B. Alteraciones neurológicas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Alteraciones cognitivas, dolor, trastornos del sueño <p><u>C. Alteración inmune, gasto urinaria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Dolor garganta, nódulos, náuseas, colon irritable, nicturia, urgencia miccional <p><u>D. Trastorno energético:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Inestabilidad ortostática, palpitaciones, taquicardia, dificultad respiratoria, intolerancia al calor extremo 	T. Psiquiátricos T. Somatomorfos Sustancias tóxicas	A + B + C + D

Tabla 1. Criterios diagnósticos del SFC (4)

Inicialmente, los síntomas del SFC suelen incluir fiebre, dolor de garganta, tos, dolores musculares y fatiga intensa. La fatiga es el síntoma principal necesario para el diagnóstico y debe caracterizarse por no ser causada por exceso, no mejorar con el reposo y empeorar con el estrés, incapacitante física y mentalmente. (3)

Posteriormente en fase crónica, los síntomas varían entre las personas afectadas e incluyen: fatiga persistente, fiebre leve intermitente, dolores articulares y musculares generalizados, dificultad para tragar, dolor de cabeza, ganglios linfáticos dolorosos y otros menos comunes como náuseas, diarrea, dolor abdominal, pérdida de apetito, tos, vértigo, desmayos, visión borrosa, sensaciones extrañas en la piel y erupción cutánea. Estos síntomas persisten varias semanas o meses, variando su intensidad y prevalencia (5) (3). La fatiga en esta etapa suele ir acompañada de problemas neurocognitivos y trastornos del sueño, dificultad para concentrarse, insomnio o hipersomnia, y eventualmente, ansiedad o depresión. El curso clínico de los síntomas es recurrente, en ocasiones con patrones estacionales y cada brote puede ser diferente. Dichos síntomas como hemos mencionado anteriormente empeoran con el estrés físico o mental, dificultando las actividades diarias y, en determinados casos, requiriendo asistencia para las actividades básicas de la vida diaria. (3)

Por último, debido a que su etiología es incierta, no existe una cura o tratamiento descrito para el SFC, sin embargo, alguno de los síntomas pueden ser tratados o controlados. (6) Para ello existen estudios de tratamientos inmunológicos, farmacológicos, suplementos nutricionales, fisioterapia y tratamientos multidimensionales.

Teniendo en cuenta los tratamientos farmacológicos con sustancias inmunológicas y antivirales no han demostrado ser efectivas para el tratamiento. Además, han sido estudiadas también sustancias farmacológicas con anticolinérgicos, hormonas, nicotinamida y antidepresivos sin resultados positivos. Los inhibidores de monoaminooxidasa han tenido una respuesta prometedora sobre todo en grupos de personas con síntomas vegetativos significativos. Aunque el tratamiento a base de medicamentos antidepresivos no ha demostrado tener éxito en el tratamiento del SFC existe evidencia de que administrado en dosis bajas antes de acostarse mejoran el sueño y disminuyen el dolor. (7) Además existen fármacos que pueden empeorar la fatiga crónica. (Tabla 2)

Diuréticos	Algunos antibióticos	Antihistamínicos
Estatinas	Antidepresivos	Inhibidores de la bomba de protones
Medicación para la hipertensión	Antipsicóticos	Benzodiazepinas

Tabla 2. Fármacos que pueden empeorar la Fatiga Crónica (8)

Por otro lado, los tratamientos no farmacológicos y conductuales como el ejercicio gradual y la terapia cognitivo-conductual han demostrado ser prometedores para el SFC.(7)

En primer lugar, los pacientes con SFC suelen hacer poca actividad y esto provoca una atrofia muscular y por lo tanto empeora más aún el cuadro clínico, es por ello que hacer ejercicio aeróbico en periodos cortos y adaptados a cada persona mejora la sintomatología del síndrome, todo ello sin llegar a realizar un sobre esfuerzo que pueda empeorar la enfermedad. Se recomiendan actividades como andar o nadar. (8) Además se ha demostrado que educar a los pacientes sobre los beneficios del ejercicio aumenta el nivel de actividad física realizada por los pacientes. (7)

En segundo lugar, el SFC trae consigo, como hemos dicho anteriormente sentimientos de ira, miedo, depresión o ansiedad. (8) La terapia cognitivo-conductual ha destacado siendo eficaz en el tratamiento de la depresión y el dolor como el lumbago o dolor torácico atípico. (7) Por eso el asesoramiento psicológico puede ayudar a afrontar mejor los sentimientos y llevar la enfermedad. Esta terapia puede hacerse individual o colectivamente, ya que muchas actividades se hacen en grupos de autoayuda o asociaciones de expertos. (8)

Las mejoras que genera este tratamiento conductual pueden mantenerse durante 6 a 14 meses e incluso hasta 5 años después del tratamiento. (7)

1.2. Microbiota intestinal

Se denomina microbiota normal, población microbiana autóctona, microflora o flora normal al conjunto de microorganismos que se encuentran regularmente en cualquier región anatómica. La microbiota humana consta de 10 a 100 billones de células microbianas simbióticas que viven en cada persona. Las poblaciones microbianas aumentan desde el estómago hasta el colon.

Por lo tanto, la microbiota intestinal humana es un ecosistema complejo y heterogéneo con una gran cantidad de microorganismos que interactúan entre sí y con el huésped. La composición de la microbiota intestinal varía entre individuos teniendo en cuenta la dieta, la edad, la geografía, la genética o el uso de antibióticos. Es por ello por lo que la microbiota ofrece grandes beneficios al huésped a través de funciones fisiológicas como protección frente a patógenos, participación en el desarrollo personal, funciones cerebrales y obtención de energía a través de la degradación de sustancias como los xenobióticos.

Los metabolitos formados se transfieren a través de la vena porta hepática al hígado y las enzimas del citocromo P450 transforman los compuestos tanto exógenos como endógenos. En el metabolismo hepático existen 3 fases:

- **Fase I:** Activación por oxidación, reducción o hidrólisis.
- **Fase II:** Conjugación a moléculas polares: predominan las transferasas.
- **Fase III:** Transporte sin modificación química.

Algunos de los metabolitos que sintetiza la microbiota intestinal son esenciales para los procesos fisiológicos (Figura 1). En el caso de los AGCC se relacionan con:

- Modulación de la ansiedad y la depresión
- Evolución de trastornos metabólicos como la obesidad
- Enfermedad de hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis y cáncer de hígado.

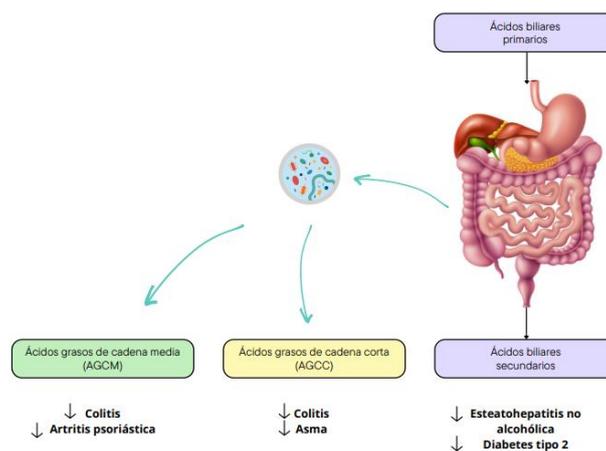


Figura 1. Metabolitos microbianos e impacto en la salud del hospedador (9)

La microbiota intestinal es capaz de provocar una reacción inmunológica por lo que es primordial limitar su contacto con el sistema inmunitario (Figura 2). Existen dos formas donde las bacterias pueden atravesar el epitelio intestinal; la primera de forma transcelular, a través de las células y la segunda a través de la rotura de las uniones estrechas de las células epiteliales.

El aumento de permeabilidad de la barrera intestinal puede hacer que los antígenos que desencadenan una respuesta inmunitaria la atraviesen, es por eso por lo que el sistema

inmunitario tiene unos receptores de reconocimiento de patrones (PRRs). Estos PRRs se clasifican en 4 familias distribuidos de forma específica por la célula:

- Receptores tipo Toll (TLR)
- Receptores tipo NOD (NLR)
- Receptores de lectinas tipo C (CLR)
- Receptores tipo RIG-1 (RLR)

Estos PRRs reconocen estructuras moleculares de patógenos y se denominan PAMPs.

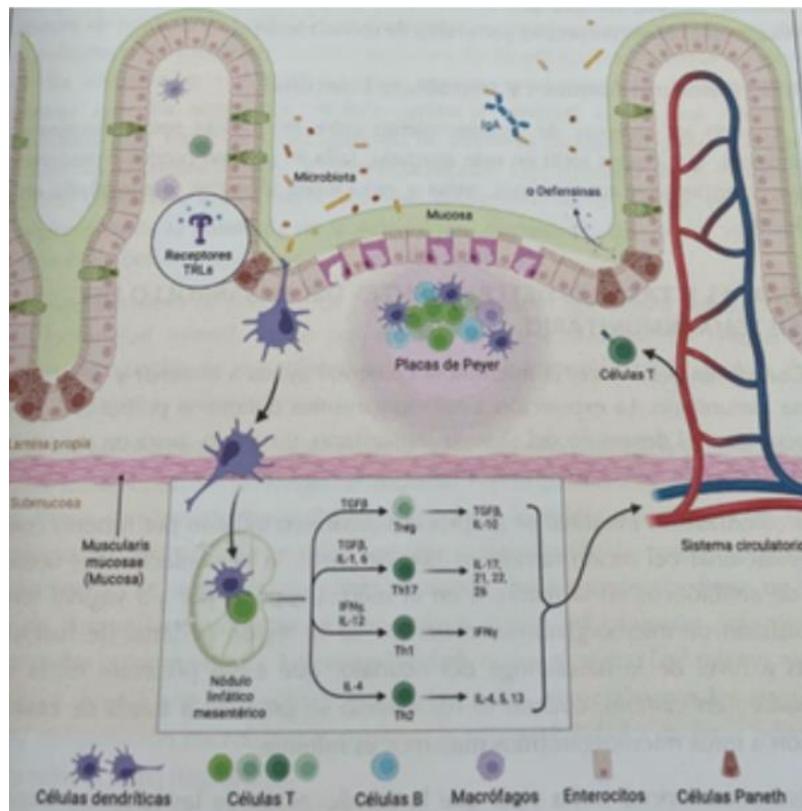


Figura 2. Sistema inmunitario intestinal (9)

Por tanto, las principales funciones de la microbiota intestinal son:

- Prevenir la colonización de microorganismo patógenos a través de la secreción de sustancias antimicrobianas que tienen las bacterias e impiden el crecimiento de otras bacterias.
- Ayudar a digerir alimentos y nutrientes.
- Producir vitamina B y vitamina K que el organismo no puede sintetizar.
- Estimular al sistema inmunitario tras el nacimiento.

Uno de los mayores beneficios que nos aporta la microbiota intestinal es la síntesis de vitaminas, AGCC como el butirato, el propionato o el acetato que nos dan el 10% de la energía ya que facilitan la producción de glucosa en el intestino de forma natural. Además, generan más del 80% de los neurotransmisores del cerebro como son la serotonina y la dopamina ambas relacionadas con el estado de ánimo.

El butirato es muy importante para los enterocitos, que además tiene propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Algunos alimentos que pueden aumentar la producción de este AGCC son: ajo, cebolla, puerro, espárragos, alcachofa o legumbres, entre otros, ricos en fibra.

La exposición a microorganismos de los primeros años es esencial para el desarrollo del sistema inmunitario, en esto es importante la transferencia de los microbios maternos, por lo que el tipo de parto será fundamental. Los niños que nacen por parto natural tienen en su microbiota intestinal más *Lactobacillus*, ya que se encuentran con la microbiota vaginal y anal de la madre, pero los que nacen por cesárea las primeras bacterias con las que interactúan son parte de la piel de los sanitarios o superficies del hospital.

La leche materna induce a la maduración inmunológica ya que provee de probióticos. Predominan las Bifidobacterias, que es uno de los géneros que mayor impacto tienen en la maduración de las células T mientras que los niños que reciben lactancia artificial tienen una diversidad microbiana más reducida y aumento de bacterias patógenas pertenecientes a las familias *Enterobacteriaceae* y *Enterococcaceae*. Esto genera una actividad inflamatoria en la mucosa.

En cuanto a la composición de la microbiota intestinal, en los adultos dominan las familias *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, sin embargo, en menor proporción encontramos *Actinobacterias*, *Proteobacterias* y *Verrucomicrobia*. (10)

- *Firmicutes*: se encarga principalmente de la fermentación de los hidratos de carbono. Entre otros géneros incluye *Lactobacillus* (produce ácido láctico y AGCC que mantiene el pH óptimo en el intestino) *Enterococcus* y *Clostridium*.
- *Bacteroidetes*: incluye géneros como, *Bacteroides* y *Prevotella*
- *Actinobacterias*: *Bifidobacterium* las cuales contribuyen en la digestión de hidratos de carbono y producen acetato y lactato usados para producir butirato, mantienen la integridad intestinal y estimulan el sistema inmunológico. (libro año pasado)
- *Proteobacteria*: *Helicobacter*, *Clostridium* y *Escherichia coli*

Por otro lado, se encuentran en el tramo descendente del intestino grueso bacterias proteolíticas o proteobacterias que contribuyen a la digestión de proteínas generando aminoácidos, sin embargo, si la dieta es excesiva en proteínas animales y pobre en vegetales aumenta el número de bacterias proteolíticas por encima de la normalidad. El exceso de estas bacterias provoca una disbiosis, aumenta la permeabilidad y por tanto aumenta la inflamación, con mayor proporción de tóxicos que viajarán hasta el hígado y sustancias irritativas para la mucosa intestinal. Este sobrecrecimiento puede producir síntomas como: malas digestiones, gases con mal olor, estreñimiento o diarrea, hinchazón o molestias abdominales. (Figura 3)

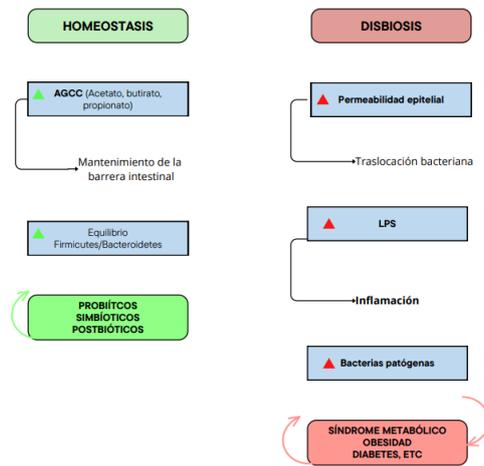


Figura 3. Diferencia entre la microbiota sana vs disbiosis (9)

1.3. Conexiones entre microbiota intestinal y SFC

Actualmente se han detectado alteraciones de la microbiota intestinal en varios estudios de pacientes con SFC, pero aún no hay nada consistente ya que no se puede establecer un vínculo exacto entre estas alteraciones y la enfermedad.

En los análisis realizados de muestras de heces de ARNr 16S se ha encontrado una disminución en la diversidad y riqueza bacteriana, menor número de especies antiinflamatorias y niveles altos de bacterias proinflamatorias como las *Enterobacteriaceae*. También se ha mirado el consumo de oxígeno y parece que la reducción de esta diversidad microbiana podría estar relacionada con la actividad física ya que los picos de VO₂ son más bajos en pacientes con SFC.

En pacientes con SFC se han detectado niveles más altos de *Enterococcus spp*, *Streptococcus spp*, *Lactonifactor* y *Alistipes*, estas dos últimas relacionadas con un aumento de la inflamación del intestino y sin embargo niveles más bajos de filos beneficiosos como *Bifidobacterias* y *Firmicutes* antiinflamatorias, así como géneros *Roseburia*, *Clostridium* y *Faecalibacterium*, este último productor de butirato.

Estudio: se separan los enfermos de SFC de corta duración de los de larga duración y se observa que los cambios en el microbioma son mayores en los de corta duración (<3años). (Tabla 3)

MECANISMO	PREGUNTA	RESULTADOS	IDEAS PARA FUTURAS BÚSQUEDAS
Disbiosis intestinal	¿Qué papel desempeña la composición intestinal en los pacientes con ME/SFC, puede ayudar a comprender el mecanismo patológico de la enfermedad y puede utilizarse una firma microbiana específica para el diagnóstico?	Varios estudios demuestran la existencia de alteraciones de la microbiota intestinal y disbiosis en pacientes con ME/SFC, pero los resultados son inconsistentes y hasta ahora no se ha aclarado su papel exacto en el mecanismo de la enfermedad. En un estudio, los investigadores pudieron clasificar correctamente al 83% de los pacientes con ME/SFC basándose en su disbiosis intestinal y en el aumento de los factores inflamatorios en sangre como consecuencia de la translocación microbiana.	Estudios longitudinales más amplios con criterios clínicos claros y que consideren diferentes subgrupos de pacientes con ME/SFC para examinar si la disbiosis detectada es una causa de la enfermedad o una consecuencia de la inactividad de los pacientes, el mayor uso de fármacos o los antecedentes de ingesta de antibióticos. Debe accederse a la composición de la microbiota intestinal a nivel funcional.
Eje intestino-cerebro	¿Qué papel desempeña la comunicación intestino-cerebro en los pacientes con ME/SFC, ya que se sabe que las bacterias del intestino producen metabolitos que son importantes para el sistema inmunitario, hormonal, neural o metabólico del sistema nervioso central?	La existencia de una comunicación intestino-cerebro en pacientes con ME/SFC está avalada por diferentes estudios que muestran mejoras: -de los síntomas neurocognitivos: tras intervenciones antimicrobianas y probióticas. -de los síntomas tras infusiones rectales de bacterias cultivadas. -de los síntomas tras el tratamiento con antibióticos.	Estudios metabolómicos-metagenómicos acoplados sobre metabolitos implicados en el eje intestino-cerebro
Aumento de la permeabilidad intestinal y la translocación bacteriana	Dado que un intestino permeable puede desencadenar cambios inflamatorios de muchas enfermedades crónicas, ¿existe también una relación con el ME/SFC? ¿Qué papel desempeña la alteración del butirato en la producción de energía, la función antiinflamatoria, las funciones de barrera epitelial y la mejora de la forma física?	Existen pruebas de una permeabilidad intestinal reducida en los pacientes con ME/SFC: -se han encontrado niveles significativamente elevados de IgA (66,7%) e IgM (40%) contra el marcador de translocación microbiana LPS de las bacterias en la sangre y se han correlacionado con la gravedad de la enfermedad. -aumento de bacterias en la sangre de pacientes con ME/SFC seguido de una prueba de esfuerzo. El daño por endotoxinas de las bacterias Gram negativas y la translocación bacteriana podrían provocar una activación de la respuesta inmunitaria y una inflamación sistémica. Diferentes equipos de investigación informaron de una menor abundancia de bacterias productoras de AGCC (especialmente butirato).	Las intervenciones dietéticas, solas o combinadas con pre-post tratamientos, están justificadas. La baja eficacia puede compararse si se tiene en cuenta la línea de base individual. Se recomiendan estudios longitudinales idealmente con estados previos a la enfermedad para examinar la causalidad entre los niveles de butirato, la ingesta de medicamentos y los niveles de actividad de los pacientes. Los niveles séricos de butirato nunca se han medido directamente en el ME/SFC.
Aumento del ácido D-láctico	¿Existe alguna relación entre las bacterias productoras de ácido D-láctico en el intestino de los pacientes con ME/SFC y sus síntomas neurológicos, ya que la presentación clínica de la acidosis D-láctica aguda es similar?	Se ha observado un aumento de la colonización fecal de bacterias Gram positivas productoras de ácido D-láctico y una disminución de los niveles absolutos de lactato fecal en pacientes con ME/SFC. Algunos investigadores plantean la hipótesis de que la acumulación de ácido D-láctico a través de un exceso de fermentación bacteriana conduce a su aumento en la sangre y las regiones del cerebro, donde causa los síntomas neurológicos. No se ha observado ninguna mejora de la fatiga al atacar las bacterias productoras de ácido D-láctico con antibióticos y probióticos.	Los niveles de ácido D-láctico deben medirse directamente en el suero de los pacientes con ME/SFC y correlacionarse con los síntomas. Los niveles de ácido D-láctico deben medirse en el suero de los pacientes con ME/SFC durante los estudios de intervención con pre, pro y simbióticos y FMT.
Insuficiente producción de cinuremina	¿Cuál es el papel de la enzima idoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) en el ME/SFC, ya que la IDO desempeña un papel importante en la regulación y supresión de la activación inmunitaria en infecciones crónicas y se sabe que el triptófano es metabolizado por la microbiota intestinal?	Los síntomas de un aumento de la actividad de la IDO (que provoca un agotamiento del triptófano y la generación de cinuremina), son similares a algunos síntomas del ME/SFC. Un estudio de intervención demostró que el mecanismo podría desempeñar un papel más importante en el inicio de la enfermedad que durante la enfermedad establecida. Se ha descubierto que los genes de las isoformas IDO están mutados. Por lo tanto, otra hipótesis es que las mutaciones en la IDO dan lugar a lo contrario, con niveles bajos de cinuremina y una acumulación de triptófano, lo que conduce a la tasa de estabilización patológica típica y a la presentación clínica del ME/SFC.	Investigación de la variabilidad en los niveles de metabolitos de la vía de la serotonina en ME/CFS, y sus cambios bajo intervenciones dietéticas y farmacéuticas.
Hipótesis sobre el consumo de antibióticos	¿Existe una correlación entre el uso de antibióticos y el desarrollo de ME/CFS, ya que la primera descripción de la enfermedad se produjo después del uso mundial de antibióticos y se sabe que el uso de antibióticos en los primeros años de vida altera el microbioma y conduce a un mayor riesgo de varias enfermedades?	Un estudio demostró que el 78% de los fármacos no antibióticos probados inhibían el crecimiento bacteriano. Los antibióticos provocan el riesgo de toxicidad por D-lactato, que se correlaciona clínicamente con los síntomas del ME/CFS. Los antibióticos inducen ROS y provocan estrés oxidativo al dañar no sólo las células bacterianas, sino también los componentes mitocondriales. Sin embargo, también se observaron beneficios en algunos síntomas de los pacientes con ME/SFC tras el tratamiento con antibióticos.	La ingesta de antibióticos, en los primeros años de vida pero también la exposición en etapas posteriores de la vida, debe evaluarse en pacientes con ME/SFC para examinar los antibióticos como desencadenante, factor preexistente o causa. Se necesitan urgentemente estudios longitudinales.

Tabla 3. Posibles teorías sobre el microbioma en el SFC (11)

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos generales

Realizaremos una revisión sistemática sobre si existe alguna asociación significativa entre las alteraciones en la microbiota intestinal y la prevalencia del síndrome de fatiga crónica. Otro punto a tener en cuenta es la importancia que tiene la nutrición en relación con estas alteraciones y si es posible alguna intervención para disminuir sus síntomas y mejorar su estado nutricional.

2.2. Objetivos específicos

- Definir la microbiota intestinal en individuos con SFC
- Determinar biomarcadores microbianos relacionados con la gravedad de los síntomas de SFC
- Identificar patrones específicos de diversidad microbiana y su relación con el SFC
- Identificar posibles intervenciones nutricionales para mejorar los síntomas del SFC

3. METODOLOGÍA

3.1. Tipo de estudio

La elaboración de este trabajo consiste en una revisión sistemática de la literatura ya existente sobre el avance en la relación de la microbiota intestinal con el síndrome de fatiga crónica.

3.2. Método de recopilación de datos y análisis.

En abril de 2024 se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos gratuitas. Para ello principalmente se ha utilizado Pubmed y se filtró la búsqueda utilizando los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Que incluya los descriptores mencionados
- Años: 10 últimos años
- Humanos
- Tipo de artículos: review
- Idiomas: inglés y español
- Texto completo

Criterios de exclusión:

- Estudios que no sean revisiones sistemáticas, metanálisis u otros formatos de investigación adecuados para la revisión actual.
- Estudios que solo se centren en población infantil
- Estudios que se refieran a otras enfermedades, patologías o síndromes diferentes al síndrome de fatiga crónica.
- Estudios realizados en animales.

Teniendo en cuenta esto en el buscador Pubmed se buscaron los términos “Gut microbiota AND chronic fatigue syndrome” (33 resultados), “Microbial biomarkers AND chronic fatigue syndrome” (2 resultados), “Microbial diversity AND chronic fatigue syndrome” (4 resultados), “Diet and chronic fatigue syndrome” (22 resultados).

La búsqueda se ha realizado basándose en el método “PRISMA”, la cual aporta información sobre cómo se lleva a cabo el proceso para la elaboración de una revisión sistemática de forma adecuada. Tras la búsqueda y análisis de diferentes artículos en pacientes con SFC, encontramos 61 artículos de los que usaremos 19 para la revisión, ya que tras evaluarse se excluyeron 42 artículos. Quedando el proceso registrado de la siguiente manera (Figura 4)

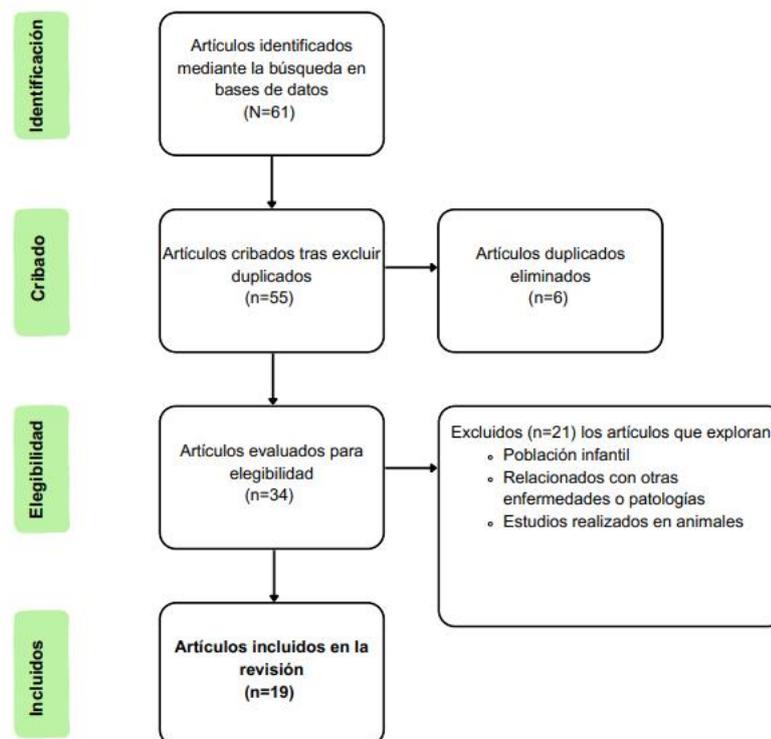


Figura 4. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda según el Método PRISMA

4. DISCUSIÓN

4.1. Etiología del Síndrome de Fatiga Crónica

La prevalencia del SFC es predominantemente femenina. Un estudio muestra que el 83% de los diagnosticados con SFC eran mujeres, (12) (13) con un factor de aproximadamente 1,5 a 2. (11) Los hombres informaron de haber tenido anteriormente una infección viral mientras que las mujeres padecieron más fibromialgia o síntomas inmunológicos como alergias a medicamentos o metales. Una posible teoría de esto pueden ser las diferencias hormonales entre hombres y mujeres. (11) A las mujeres se les diagnostica SFC cuatro veces más que a los hombres y se muestra como las mujeres tienen una exposición de un 27% mayor que los

hombres. Entre los 16 y los 54 años la diferencia aumenta a un 40% debido a los antibióticos prescritos para las mujeres. (11)

De forma general el SFC suele desarrollarse a mitad de la vida y puede tener dos formas de inicio: repentina o gradual con un empeoramiento lento. Un estudio demuestra que el 64% de las personas sufren episodios infecciosos antes de la enfermedad, el 39% incidentes estresantes y el 20% exposición a toxinas ambientales. (11)

La técnica principal para el estudio del SFC es el uso de la secuenciación de ARN 16s. (14) Según un estudio de 2015 los pacientes que sufren SFC tienen una puntuación de salud más baja que pacientes que sufren otras enfermedades como EM, cáncer o accidente cerebrovascular. (11) La secuenciación de ARNr 16S en heces mostró que existen alteraciones del microbioma intestinal relacionado con un aumento de inflamación del intestino, es decir, un aumento significativo de *Alistipes*. (11)

La sensación de fatiga que muestran las personas con SFC no se alivia con el descanso y se hace más profunda a las horas o incluso días tras el esfuerzo tanto físico como cognitivo. Por tanto, la recuperación rápida y completa es muy rara y solo se ha dado en un 5% de los pacientes. (11)

El SFC está caracterizado por un deterioro en la producción de energía, un estado hipometabólico del organismo y un desequilibrio redox que pueden contribuir a esta fatiga. (15). Dado que en el SFC la pérdida de energía es un síntoma importante, hay hipótesis de que las células podrían tener problemas con la generación de energía incluida la energía mitocondrial. Hay evidencias de que en pacientes con SFC la función mitocondrial está reducida. (11) (Figura 5)

Cuadro 3. Anomalías metabólicas en EM/SFC

Generación reducida de ATP a partir de:

- Glucosa a través del ciclo del ácido tricarboxílico (TCA) [96], niveles reducidos de ácidos grasos y de acilcarnitina [97], y niveles reducidos de aminoácidos a través del ciclo de la urea [96,98].
- Fosforilación oxidativa alterada [99,100].
- Glucólisis: ya sea un aumento compensatorio [101] o una disminución [98].

Estado hipometabólico: niveles reducidos de muchas moléculas [102].

Desequilibrio redox [78,103]:

- Aumento de los niveles de prooxidantes: peróxidos y superóxidos, que se correlacionan con la gravedad de los síntomas [104]; isoprostanos, tanto en reposo como después del ejercicio [105].
- Disminución de los niveles de antioxidantes: disminución de los niveles de α -tocoferol [106]; Sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, o TBARS, que se correlacionan con la gravedad de los síntomas [107].
- Aumento del estrés nitrosativo: aumento de los niveles de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), posiblemente secundario al aumento de la producción de NF κ B [108]; aumento de óxido nítrico (NO), peroxinitrito y nitrato, particularmente después del ejercicio [109].
- La resonancia magnética cerebral (MRI) ha mostrado niveles elevados de ácido láctico ventricular compatibles con estrés oxidativo. [110,111].

Figura 5. Anomalías metabólicas en SFC (15)

A continuación, se muestran tres posibles hipótesis por las que puede desarrollarse el SFC:

En primer lugar, la patogénesis del SFC se debe en muchos casos a una infección vírica que provoca que se formen agregados linfoides. (12) El viroma puede afectar directa o indirectamente a la salud del huésped y puede desempeñar un papel importante en la patogénesis del SFC, pero esto debe someterse a estudio. (16) Muchos pacientes que padecen

SFC informan de que la enfermedad comenzó con un cuadro infeccioso, donde en la mayoría de los casos no se busca ni identifica el agente causante de la infección. (15) El SFC se ha relacionado tanto con agentes infecciosos exógenos como endógenos, es decir, varios grupos han informado sobre la disbiosis intestinal. No está claro si esta disbiosis es una causa de la enfermedad o un fenómeno secundario a diferentes cambios metabólicos e inmunológicos entre otros. Sin embargo, estos estudios muestran la evidencia de que existe una mayor permeabilidad de la pared intestinal haciendo que los productos bacterianos pasen a la circulación y puedan empeorar los síntomas de dolor y fatiga. (15)

En segundo lugar, nuevas investigaciones indican que puede estar relacionado con enfermedades autoinmunes, la exposición a fármacos o a vacunas. (12) Hay evidencias de que el SFC podría considerarse una enfermedad autoinmune ya que, tras un desencadenante viral, la disbiosis y la predisposición genética favorecen la formación de clones en las células inmunes las cuales son propensas a la autorreactividad, lo cual lleva a la autoinmunización y autoinmunidad. Debido a que la disbiosis y la translocación bacteriana causan un aumento de las citoquinas proinflamatorias, es decir, IL-1 y TNF-alfa, podría explicarse así la relación entre intestino, SFC y autoinmunidad. (17) Un estudio de 268 pacientes con SFC mostró que el 29% de los pacientes tenían niveles de autoanticuerpos elevados contra los receptores de neurotransmisores, lo que da importancia a la hipótesis de ser una enfermedad autoinmune. Además, se mostró una mejora de los síntomas en 7 de 10 pacientes tras eliminar los autoanticuerpos mediante inmunoadsorción. (11) Sin embargo, el papel de la autoinmunidad en el SFC no está claro y por tanto se necesitan más estudios para su confirmación. (17)

Por último y la que más nos interesa en esta ocasión, los estudios de investigación que lo relacionan con la microbiota intestinal. (12)

COVID y SFC

El SFC se ha relacionado con el COVID. Los principales síntomas del COVID alargado en el tiempo incluyen fatiga crónica (15) (18) y síntomas como aumento de la temperatura corporal máxima y disminución de oxígeno en la sangre que hace que se activen las vías inmunoinflamatorias durante la infección. En el SFC, la fatiga y el agotamiento reducen la actividad física en un 50% dejando al paciente en casa o en la cama. (18)

Varios estudios informan de la activación generalizada de los astrocitos y la microglía en personas con SFC. La disfunción cognitiva producida por la activación inmune periférica o en el SNC causa fatiga y trastornos cognitivos, así como del estado del ánimo. (15) Al igual que en el SFC, en el COVID-19 los anticuerpos pueden estar contribuyendo en los síntomas de la enfermedad. Tras el estudio de diversas proteínas tanto extracelulares como secretadas por el organismo los investigadores encontraron autoanticuerpos contra citocinas, quimiocinas, receptores de linfocitos, diferentes dianas endoteliales y múltiples dianas del SNC, incluido el receptor de orexina el cual es de gran importancia para la fatiga y el sueño. (15)

Microbiota y Síndrome de Fatiga Crónica

Se ha descubierto que varios miembros que conforman el microbioma contribuyen al metaboloma intestinal, por ejemplo, en la síntesis de vitaminas, el metabolismo de las sales biliares y la degradación de xenobióticos. Hay una comunicación bidireccional entre el microbioma y el sistema inmunológico del huésped. (16) Así como también existe este tipo de comunicación entre el intestino y el cerebro, muy importante para varios mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos. Los niveles de triptófano se vincularon con el SFC y se demostró que el microbioma intestinal tiene influencia directa en la estimulación del nervio vago y este a su vez puede tener una relación bidireccional, ya que el nervio vago inerva el colon. (19) Hay evidencia tras pruebas realizadas con resonancia magnética de que existen anomalías tanto estructurales como funcionales en el cerebro de pacientes con SFC, en áreas relacionados con las funciones cognitivas y ejecutivas, de la memoria y la percepción. (11)

Varios estudios demuestran que en el SFC se produce una disbiosis intestinal. Los cambios en el microbioma intestinal de las personas con SFC se asocian a una reducción de la diversidad, a una pérdida de microorganismos comensales del intestino y un aumento de las especies proinflamatorias lo que se denomina disbiosis y conducen a una alteración en la respuesta del huésped o una modulación del sistema inmunitario del individuo con SFC. (19)

La disbiosis o alteración de la microbiota intestinal como se ha descrito anteriormente predispone a los pacientes a otras patologías como EII, obesidad, enfermedades autoinmunes, neurodegenerativas y SFC o FM. Un estudio demostró que el 100% de los pacientes que presentaban la enfermedad tenían SIBO (Small Intestinal Bacterial Overgrowth) donde los síntomas mejoraron tras una dieta baja en FODMAP. (20) Esta disbiosis puede provocar el desarrollo y mantenimiento de infecciones inflamatorias crónicas, síndrome metabólico, obesidad, cáncer colorrectal, síndrome del intestino irritable (SII) y enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Para comprender la importancia de esta disbiosis se tiene que establecer si las alteraciones del microbioma causan, siguen, preceden o solo correlacionan con la aparición de la enfermedad. (16) Un estudio informó que un 92% de los pacientes con SFC presentaban SII. Estudios posteriores informan de que las personas con SFC tienen niveles aumentados en las mucosas y citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-8, IL-1B y TNF-alfa en pacientes con SII. (16)

Los pacientes con SFC a corto plazo (<3 años) muestran una disbiosis microbiana significativa mientras que estos pacientes a largo plazo (>3 años) resuelven en gran medida la disbiosis, pero tienen alteraciones clínicas y metabólicas. Esto hace que existan posibles mecanismos funcionales subyacentes al inicio y durante el transcurso de la enfermedad, incluida la disminución en la producción de butirato, los ácidos biliares y el benzoato plasmático. (11) (20)

La disbiosis en el microbioma intestinal puede ser provocada por el uso de antibióticos, enfermedades inflamatorias o el consumo repetido y/o excesivo de alcohol lo que puede producir una pérdida de integridad en la barrera intestinal y se denominará "intestino permeable". (20) En condiciones normales la translocación bacteriana no tendría que ser posible, pero tras producirse un aumento de permeabilidad, denominada "intestino

permeable” se producen cambios inflamatorios. El riesgo de sufrir SFC tras sufrir EII es mayor que en aquellos individuos sin EII. (11)

La barrera intestinal permite que se produzca la absorción de manera selectiva de agua, electrolitos y nutrientes además de prevenir la translocación de organismos patógenos o componentes de estos desde la luz intestinal hacia la mucosa u otros compartimentos. El microbioma intestinal influye de forma significativa en la integridad de esta barrera. (19)

La disbiosis y la endotoxemia metabólica juegan por tanto un papel importante en la inflamación y el desequilibrio oxidante/antioxidante. Es por ello que el estrés, la disbiosis y la inflamación sistémica contribuyen en la reducción de la proteína (occludina) provocando una pérdida de función en la barrera intestinal produciéndose así un aumento de permeabilidad intestinal que a su vez potencia más la inflamación a través de la endotoxemia y la activación de la vía TLR4 lo que llevará a una neuroinflamación y estrés oxidativo/nitrosativo. (17)

Por tanto, las formas posibles en las que puede influir el eje microbiota-intestino-cerebro en el SFC son:

- Inflamación y activación inmune: la disbiosis puede generar un aumento de permeabilidad intestinal haciendo que se produzca la translocación de bacterias o productos bacterianos desde el intestino al torrente sanguíneo lo que puede desencadenar respuestas inflamatorias e inmunes que pueden afectar tanto al cerebro como a los síntomas de SFC.
- Señalización de neurotransmisores: la microbiota intestinal puede producir neurotransmisores y modular su señalización. La disbiosis puede alterar dicho equilibrio, alterando la serotonina y el ácido gammaaminobutírico (GABA) el cual está relacionado con el estado de ánimo, la cognición y otras funciones cerebrales. La alteración de estos neurotransmisores puede afectar a los síntomas del SFC.
- Generación de metabolitos: la microbiota intestinal produce metabolitos que pueden influir tanto en la función como en el comportamiento del cerebro. La disbiosis puede alterar la disponibilidad y la producción de estos metabolitos afectando así a la comunicación entre el intestino y el cerebro y por tanto contribuir a los síntomas del SFC.
- Activación del eje inmune-cerebro: la disbiosis puede hacer que se active el sistema inmunológico, lo que hace que se liberen citoquinas proinflamatorias y otras moléculas inmunes. Estas moléculas se pueden comunicar con el cerebro mediante el nervio vago lo que puede influir en la función cerebral y en los síntomas del SFC. (19)

Trasplante de microbiota fecal (FMT) en el SFC

El trasplante de microbiota fecal (FMT) también conocido como trasplante de heces o bacterioterapia consiste en trasplantar heces de un donante sano al intestino de un paciente enfermo. El objetivo de esta terapia es restaurar la disbiosis y mejorar los síntomas. (17) (21) En la mayoría de los casos se lleva a cabo mediante una colonoscopia, pero también existen enemas o cápsulas que se administran por vía oral.

Cada vez un mayor número de médicos coinciden en que el trasplante de microbiota fecal (FMT) podría ser eficaz para el tratamiento de enfermedades entre las que se encuentra el SFC. Actualmente este tratamiento ha sido aprobado en EE. UU. para tratar la infección por *Clostridium difficile*. Esto es así, ya que el FMT puede reducir la inflamación, disminuir la permeabilidad intestinal mediante la producción de SCFA y restaurar la disbiosis. (14)(17). Además, se sabe que las comorbilidades como SII o enfermedad de Crohn se dan con mayor frecuencia en personas con SFC para los que el FMT es un tratamiento de éxito. (19)

Un estudio muestra como los pacientes con SFC tras ser sometidos a FMT, administrándoles 13 bacterias no patógenas, entre las que se encuentra una combinación de *Bacteroidetes*, *Clostridium* y *E.Coli* mediante colonoscopia disminuyeron la proporción de gram negativos de *Escherichia coli*. El 70% de los pacientes respondieron positivamente al tratamiento y el 58% mantuvieron esta mejora de los síntomas entre 15-20 años, por lo que se sugiere que el FMT puede desempeñar un papel para el posterior estudio y tratamiento del SFC, ya que las limitaciones son evidentes y se requieren nuevas investigaciones. (11) (17) (22)

Otro estudio muestra como de los 21 pacientes que se sometieron a FMT, 17 tuvieron una mejora masiva. En el grupo de tratamiento oral también hubo una mejora relacionada con el nivel de energía. 7 de los pacientes con trasplante fecal se curaron y los niveles de energía volvieron a la normalidad. Estos resultados muestran confirman la teoría de que el FMT puede ser un posible tratamiento para un pequeño grupo de pacientes con SFC. (11)

Antibióticos y SFC

Se sabe que el uso de antibióticos posnatal y en los primeros años de la vida altera la microbiota y se asocia a una mayor probabilidad de sufrir enfermedades como EII, asma o diabetes tipo 2 lo que respalda la idea de que los cambios en el microbioma pueden alterar determinadas condiciones metabólicas. La EII se relaciona con gran frecuencia en el SFC, pero dicha relación sigue sin estar clara. El modo de parto, cesárea o parto natural influye en la cantidad de genes con resistencia a antibióticos y los bebés nacidos por vía vaginal parecen estar más protegidos en este aspecto. (11)

Curiosamente los taxones alterados por los antibióticos se superponen a los taxones alterados en los pacientes con SFC. Actualmente no hay estudios que demuestren que los antibióticos con una causa, desencadenante o factor que predispone el desarrollo de SFC. Los pacientes con SFC suelen sufrir un cuadro infeccioso, por lo que los antibióticos modificasen el microbioma, así como su microbiota intestinal y fuese más fácil sufrir enfermedades infecciosas o no infecciosas como SFC. Se sabe además que los antibióticos provocan un riesgo de toxicidad por D-lactato, esto puede deberse a que los antibióticos producen un aumento de bacterias productoras de D-lactato e incluso algunos componentes mitocondriales que pueden inducir a la formación de ROS y producen daño oxidativo a nivel celular. (11)

Por otro lado, se ha discutido el uso de antibióticos como tratamiento para el SFC para reducir el crecimiento de algunas especies. Se observó en un estudio piloto una mejora del sueño tras el tratamiento con antibióticos debido a una disminución de bacterias productoras de ácido láctico que conlleva a una disminución de citoquinas proinflamatorias. Con un tratamiento a

base de antibióticos y probióticos se demostraron beneficios en los síntomas neurológicos incluido el sueño, pero no en la fatiga. (11)

4.2. Biomarcadores microbianos relacionados con el SFC

La endotoxemia se manifiesta con síntomas similares a los de la gripe que los autores denominan como “comportamiento de enfermedad”. Los biomarcadores de disbiosis intestinal aumentan en los pacientes frente a los controles y se asocian a síntomas graves del comportamiento a la enfermedad independientemente de la medicación. (23)

Un estudio muestra como los pacientes tenían mayores niveles circulantes de zonulina, endotoxina LPS, proteínas inflamatorias sistémicas relacionadas con el intestino LBP y Scd14, anticuerpos contra las endotoxinas y la proteína en fase aguda A-1-AT. (23)

La zonulina es una proteína que actúa como reguladora de la permeabilidad intestinal por lo que si esta se eleva, indica que el estado de la barrera intestinal está comprometido. Esta pérdida de integridad de la permeabilidad dará lugar a un mayor paso al torrente sanguíneo y por lo tanto al cerebro lo que la relacionará con trastornos psiquiátricos. (23) En cuanto a las endotoxinas, tras la translocación bacteriana da lugar un estado proinflamatorio crónico que hará que el organismo genere una respuesta para intentar conservar la energía y recuperarse. (23)

Un estudio demuestra como un estado hipometabólico muestra variaciones en 20 metabolitos donde el 80% aparecían reducidos. (11)

Otra de las razones para el aumento de la permeabilidad intestinal podría venir del aumento de los subproductos derivados de la fermentación de aminoácidos para producir los llamados SCFA. Se ha observado que en los pacientes con SFC había una disminución de la abundancia de bacterias productoras de SCFA. Los SCFA como el butirato que provienen de la fermentación bacteriana y son mediadores del eje intestino-cerebro se consideran fuente de energía de los colonocitos y se piensa que pueden tener una función clave en el sistema neuroinmunoendocrino. Se asocian por tanto con efectos antiinflamatorios y con la mejora de la función de la barrera del epitelio intestinal. (11) Teniendo en cuenta las heces, suero/plasma y/o la orina de los pacientes se determina que hay una alteración en los metabolitos. Es por ello que se ven reducidos AGCC, como el butirato y el acetato e incluso AGCC ramificados como el isobutirato en pacientes con SFC y otros que muestran propiedades antimicrobianas como el lactato y el benzoato. (14)

Un estudio de secuenciación demostró que niveles elevados de organismos productores de butirato se asocian tanto con una mejor condición física como con una mayor VO₂ y por tanto menor biosíntesis de LPS. Sin embargo, niveles elevados de LPS en sangre se relacionan con una mayor respuesta inflamatoria. La inactividad conlleva a un aumento de LPS en pacientes con SFC y con el tiempo llevar a una disminución de las bacterias productoras de SCFA. (11)

El aumento de estos biomarcadores de disbiosis intestinal se relaciona por tanto con el comportamiento de enfermedad en las enfermedades mentales graves y la fatiga crónica. (23). En el SFC y la FM se ha observado que la disbiosis intestinal se debe a hormonas y vitaminas como el cortisol, la serotonina, la vitamina D y las hormonas tiroideas lo que puede

estar relacionado con la alteración del ritmo circadiano y por lo tanto con el nivel de fatiga. Además, las hormonas afectan a la comunicación eje intestino-cerebro que se produce a través del nervio vago y que va a modular el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal. El aumento de la permeabilidad intestinal y la inflamación intestinal se asocian a una disfunción autonómica tanto en el SFC como en la FM. (20) Por ello, la disbiosis intestinal puede subyacer a los síntomas del comportamiento de la enfermedad y deberá considerarse para enfocar el tratamiento terapéutico. (23)

Se proponen otras hipótesis donde los pacientes con SFC tienen una producción elevada de D-lactato como ocurre en la acidosis. (12) El ácido láctico es uno de los subproductos principales de la fermentación bacteriana y genera ácido L-láctico y ácido D-láctico. El ácido D-láctico atraviesa la barrera hematoencefálica. (11) La hipoperfusión cerebral que resulta de un metabolismo anaeróbico da lugar a mayor lactato en el líquido cefalorraquídeo. Además, tras un estudio en 34 pacientes se observó que, tras la inhibición de la vía de la glucólisis, los niveles de aminoácidos eran bajos de por lo que el SFC podría ser causado por esta baja producción de energía. (11)

El D-lactato se produce tras la fermentación microbiana de los hidratos de carbono, se eleva de forma excesiva cuando se permite el paso de estos del intestino delgado al colon. Además, la hiperpermeabilidad intestinal también aumenta la absorción de D-lactato desde la luz intestinal. Esto se ve demostrado en un estudio donde los pacientes con SFC tenían mayores niveles de D-lactato en las heces, lo que indica que este puede influir en los síntomas del SFC. Esta permeabilidad intestinal mejoraba con la administración de glutamina, N-acetilcisteína y zinc llevándolo junto con una dieta ya que así se reducen los anticuerpos dirigidos contra la flora intestinal. (24) Además el aumento de permeabilidad intestinal en pacientes con SFC explicarían los niveles elevados de IgA e IgM contra LPS en sangre. Además, los niveles de IgA aumentan en función de la gravedad de la enfermedad. (11)

Un estudio demuestra que hay niveles elevados de una IgA específica y de IgA frente LPS lo que indica translocación de bacterias gramnegativas en pacientes con SFC. Además, esta mayor translocación de LPS conllevan a una inflamación del intestino, así como una inflamación sistémica y especies reactivas de nitrógeno (RNS) y reactivas de oxígeno (ROS) (19).

En el estrés oxidativo los altos niveles de ROS intracelulares se acumulan y producen daños en proteínas, lípidos y ADN, sin embargo, aunque los antioxidantes contrarrestan la acumulación de estos ROS, los niveles de estos antioxidantes en enfermedades crónicas son bajos. En el SFC se produce un aumento de los niveles de estrés oxidativo, así como una disminución de los niveles de antioxidantes incluso en condiciones de reposo. Además, se relacionó al marcador 8-OHdG de la orina con el malestar y la depresión en el SFC. También se detectan altos niveles de citocinas proinflamatorias como IFN- γ , IL-4, IL-5, TGF-alfa e IL-1 (17). Por otra parte, muchos pacientes tienen un gran estrés nitroxidativo y un sistema inmunitario activado de forma crónica. Estudios actuales demuestran que la generación de radicales libres podría estar implicada en la etiología del SFC por lo que los síntomas de esta patología podrían estar relacionados con la pérdida de eficacia de la cadena de transporte de electrones y el deterioro de la función mitocondrial. Las especies reactivas del oxígeno (ROS) que producen daños en

los lípidos de la membrana mitocondrial lo que provoca una pérdida de función de esta y peroxidación de proteínas y ADN.(12) La reducción en los niveles de vitamina E antioxidante encontrados en estudios de pacientes con SFC respaldan la teoría del aumento del estrés oxidativo. (11)

Otro de los temas actuales de investigación más recientes en pacientes con SFC es el del metabolismo anormal del triptófano a quinurenina, en el que se incluye el catalizador IDO que está expresado en células presentadoras de antígenos. Fisiológicamente el triptófano se metaboliza en un 5% a serotonina y melatonina y se degrada en un 95% por la enzima IDO a quinurenina. Tanto al IDO como la vía de la quinurenina tienen funciones importantes en el sistema inmunológico actuando como inmunosupresores e inmunorreguladores. La IDO se induce mediante una infección y/o inflamación a través de las citocinas y mediadores proinflamatorios, principalmente IFN-alfa pero también IFN-a y LPS. Es por ello por lo que los niveles muy elevados de IDO parecen estar relacionados con la gravedad de diversas enfermedades, pero faltan estudios que lo demuestren. IDO activa las células T reguladoras y elimina la función y la proliferación de las células T efectoras mediante la degradación de triptófano a quinurenina mencionado anteriormente, la cual mejora la tolerancia inmune hacia las infecciones crónicas.

La producción insuficiente de quinurenina se denomina “hipótesis de la trampa metabólica”. Esta hipótesis implica mutaciones genéticas de IDO lo que produce bajos niveles de quinurenina y funciones alteradas del SNC, sistema gastrointestinal, sistema inmunológico y del metabolismo energético. Además, la falta de actividad enzimática de IDO-2 la cual está mutada en pacientes con SFC produce una parada en la degradación del triptófano a quinurenina y por lo tanto los niveles de triptófano aumentan en sangre y en las células. Sin embargo, existen pensamientos contrarios de esta hipótesis, es decir, que se produzca un aumento de la producción de quinurenina en paciente con SFC. El agotamiento del triptófano y la generación de quinurenina debido a una mayor actividad de IDO que resulta de una respuesta inmune activada se expresa mediante la relación quinurenina y triptófano (KYN&TRP), el cual es un marcador de la actividad de IDO y de la respuesta inmune celular. Se observa que la relación KYN/TRP y algunos metabolitos procedentes de la vía de la quinurenina como por ejemplo el ácido quinilínico neuroactivo son más altos en algunas enfermedades y los síntomas de estas se superponen a los síntomas del SFC. (11)

Los niveles elevados de ceramidas en el plasma se relacionaron con un aumento de fatiga física. (11) Los autores propusieron que un alto nivel de ceramidas podía provocar una reacción tóxica en las células entre las que se encuentran las células endoteliales lo que en resultado daría una disfunción de la barrera epitelial y un aumento de la permeabilidad intestinal, además de encontrarse niveles más altos de ceramidas en enfermedades crónicas. (11)

Otros estudios respaldan la idea de que el SFC esté relacionado con los genes ya que la enfermedad tiene más concordancia en gemelos monocigóticos idénticos. Además, presentaban niveles séricos de TNF-alfa y IFN-a elevados los cuales se asocian con mayor frecuencia a enfermedades autoinmunes de las mucosas. (11)

Por último, los anticuerpos anti-68/48 y anti-45 kDa se identifican como marcadores potenciales en subconjuntos clínicos como SFC/fibromialgia primaria, fibromialgia/psiquiatría secundaria y fibromialgia secundaria/trastornos psiquiátricos (13). Además, la antiserotonina, los antigangliósidos y los antifosfolípidos se encuentran más elevados en personas con fibromialgia y SFC. (13)

4.3. Diversidad microbiana en pacientes con SFC

El ARN 16S muestra que la microbiota adulta está formada por 5 filos de bacterias: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia*, el resto forman parte de los géneros *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Coprobacillus* y *Bifidobacterium*.(24)

Los pacientes con SFC muestran un aumento significativo de *Bacteroidetes* y una reducción considerable de *Firmicutes* (14)(19) además de una disminución de algunas bacterias beneficiosas o productoras del ácido láctico como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium angulatum*, *Lactobacillus ruminis* y *Roseburia intestinalis*. (14) Tras un estudio se conoce que la abundancia de *Firmicutes* y *Actinobacteria* era mayor en pacientes con SFC que en pacientes sanos mientras que los *Bacteroidetes* estaban disminuidos. (11) Las especies proinflamatorias aumentan de cantidad mientras las antiinflamatorias disminuyen. (15)

Otras como *Phascolarctobacterium*, *Blautia*, *Coprobacillus*, *Oscillospira*, *Lactococcus* y *Anaerotruncus* aumentan notablemente. (14) Además existe un aumento significativo de bacterias patógenas oportunistas en pacientes con SFC como *Erysipelatoclostridium ramosum*, *Enterocloster citroniae*, *Hungatella hathewayi* y *Eggerthella lenta*. (14)

Por otro lado, se encontraron niveles séricos reducidos de bacterias productoras de butirato entre las que se encuentran géneros/especies como *Ruminococo*, *Faecalibacterium prausnitzii* y *Eubacteria rectal* donde además tenían una capacidad de síntesis de butirato disminuida (14) (20). La abundancia de estas especies se relaciona negativamente con la gravedad de los síntomas de fatiga en pacientes con SFC. (14)

Bacterias que podrían ser beneficiosas para SFC:

- *Alistipes spp*

Bacteria perteneciente al filo *Bacteroidetes*. Este género es resistente a la bilis y por ello se espera que se encuentre en mayor medida en el íleon terminal. *Alistipes spp* hidroliza el triptófano para producir indol por lo que si se encuentra en cantidades elevadas disminuiría la disponibilidad de serotonina ya que el triptófano es un precursor de esta. La abundancia de este género se asocia tanto al envejecimiento como a enfermedades gastrointestinales, como EII (Enfermedad Inflamatoria Intestinal) y cirrosis, así como enfermedades no gastrointestinales como el SFC, la depresión, la ansiedad y el autismo. (25)

- *Faecalibacterium prausnitzii*

Es la bacteria más abundante en adultos sanos y representa un 5% de las bacterias intestinales. Es el principal productor de butirato. Esta bacteria produce la proteína 15 kDa la cual es antiinflamatoria y aumenta los niveles de serotonina. Por eso en el SFC se observa una

disminución de esta, pero si se presenta en abundancia se relaciona negativamente con la gravedad de la fatiga. (25)

La mayoría de las bacterias que tienen relación con el SFC son anaerobias a excepción de *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus* que es anaerobio facultativo. Algunas de estas bacterias podrían en un futuro utilizarse como probióticos si se demuestran sus beneficios para mejorar estas afecciones. (25) (Figura 6)

Tras el trasplante de microbiota fecal los pacientes con síndrome de intestino irritable (SII) aumentaron la cantidad de *Alistipes* especies, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium bifforme*, *Holdemanella biformis*, *Prevotella* especies, *Bacteroides stercoris*, *Parabacteroides johnsonii*, *Bacteroides zoogloformans*, y *Lactobacillus spp* nine. Estos se relacionan inversamente con los síntomas de SII y la gravedad de la fatiga. Sin embargo, disminuyó la abundancia de *Streptococo* termófilo y *Coprobacillus cateniformis* y se relacionó directamente con la gravedad de los síntomas de SII y la fatiga. (20)

TABLA 1 Descripción general de los cambios microbianos en pacientes con casos de EM/SFC en comparación con controles sanos (HC) [modificado después (33,35)].

Estudiar	Asignaturas	Año	País	Intestinal disbiosis	Reducido microbiota	Mejorado microbiota	Referencia
1	2.076 casos, 460.857 HC	2023	11 países	Sí	Ninguno	Bacterias anaeróbicas (p. ej. Paraprevotella, Ruminococcaceae UCG_014)	Éi y otros, 2023 (36),
2	35 casos, 70 HC (Criterios de Fukuda)	2021	Italia	Sí	Firmicutes	Bacteroidetes	Lupo et al., 2021 (13),
3	48 casos, 52 HC (Fukuda und International Criterios de consenso)	2020	Japón	Sí	Ninguno	Blautia, Coprobacillus, Eggerthella	Kitami y otros, 2020 (37),
4	17 casos y 17 HC (Criterios de Fukuda)	2018	EE.UU	No	Ninguno	Ninguno	mandarano y otros, 2018 (38),
5	50 casos, 50 HC (Fukuda, criterios canadienses)	2017	EE.UU	Sí	Faecalibacterium (con SII), Bacteroides vulgatus (sin SII)	Alistipes (con SII), Bacteroides (sin SII)	Nagy-Szakal et al. 2017 (34),
6	48 casos, 39 HC (Criterios de Fukuda)	2016	EE.UU	Sí	Firmicutes (ns), especies antiinflamatorias (ns)	Especies proinflamatorias, proteobacterias (p.ej enterobacterias)	Giloteaux y otros, 2016 (39),
7	1 caso, 1 HC (gemelos varones monocitogénicos de 34 años) (Criterios de Fukuda)	2016	EE.UU	Sí	Faecalibacterium, bifidobacteria	Ninguno	Giloteaux y otros, 2016 (40),
8	34 casos y 25 HC (criterios canadienses)	2016	Australia	Sí	Bacteria anaerobica, bacteroides especies	Bacterias aeróbicas (ns), Clostridioespecies	Armstrong y otros, 2016 (41),
9	10 casos, 10 HC (criterios de Fukuda)	2015	Italia	Sí	actinobacterias; Firmicutes (ns)	Bacteroidetes (ns)	Shukla et al., 2015 (42),
10	35 casos, 36 HC (criterios de Fukuda)	2013	Bélgica	Sí	Firmicutes	Bacteroidetes (por ejemplo, Alistipes)	Fresont et al., 2013 (43),
11	108 casos y 177 HC (Holmes, Fukuda y Criterios canadienses)	2009	Australia	Sí	E. coli, Gram positivos/ Gram negativos (proporción de bacterias)	Bacterias aeróbicas que producen ácido D-láctico: E. faecalis, S. sanguinis	Sheddy y otros, 2009 (44),

SII, síndrome del intestino irritable, ns, no significativo.

Figura 6. Cambios microbianos en pacientes con SFC (19)

4.4. Dieta, probióticos, prebióticos en el síndrome de fatiga crónica

El daño mitocondrial del SFC puede influir negativamente en las capacidades de la célula para producir moléculas que generen alta energía, en las que se incluye NADH y ATP, por eso las deficiencias nutricionales pueden implicarse en la etiología del SFC. Entre ellas deficiencias como vitamina C, complejo B, sodio, magnesio, zinc, ácido fólico, L-carnitina, L-triptófano,

ácidos grasos esenciales y coenzima Q10. Es por ello que los suplementos multivitamínicos-minerales podrían usarse de forma segura y eficaz para aliviar los síntomas. (12) (Figura 7)

Varios estudios demuestran que la hipersensibilidad retardada al níquel y al mercurio es más frecuente en pacientes con SFC que en pacientes sanos, por lo que la inflamación producida por los metales está implicada en la patogénesis del SFC, pero la mayoría se deben a infecciones víricas. (12)

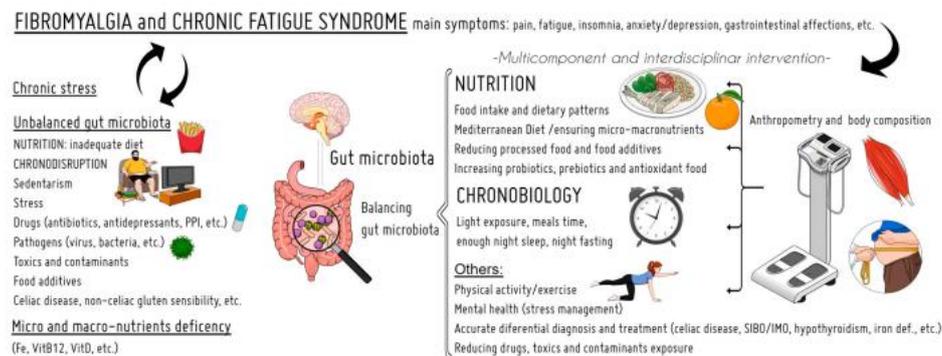


Figura 7. Multicomponentes, síntomas y intervención (20)

DIETA

Al afectar la dieta al microbioma intestinal, los patrones nutricionales se deben considerar al realizar intervenciones. (24) Cambiar el hábito dietético es una forma rápida, directa y reproducible de modificar nuestra microbiota intestinal ya que si la dieta es adecuada es capaz de equilibrar la composición de la microbiota y disminuir así la inflamación de forma similar a la de los prebióticos. (17) La intervención nutricional por tanto debe basarse en el control de la inflamación lo que se puede conseguir controlando la inflamación postprandial, la composición de la microbiota, la inflamación intestinal, inflamación sistémica y la inmunidad. Esto puede conseguirse llevando a cabo una intervención nutricional a largo plazo, con una dieta hipocalórica, determinados prebióticos, probióticos y suplementos dietéticos. (14)

Muchos de los pacientes con SFC sufren hipersensibilidad alimentaria y el 50% consideran que los cambios realizados en sus dietas reducían la fatiga, pero no existen recomendaciones específicas o dietas de exclusión en el SFC. Se ha demostrado que las dietas de ayuno o aquellas que imitan el ayuno tienen un impacto sobre el sistema inmunológico, mejorando así la inflamación crónica sin perjudicar a las defensas del organismo contra infecciones virales y parasitarias. (11)

Se sugiere que la mitocondria y el microbioma influyen sobre el ritmo circadiano. Como se valoran mucho las disfunciones mitocondriales de los pacientes con SFC se han propuesto cambios en la dieta, es decir, dietas con restricción calórica, ayuno y dietas cetogénicas con el objetivo de proteger a las mitocondrias y por tanto reducir algunos síntomas del SFC. Se ha demostrado que en pacientes con SFC la producción de ATP es inadecuada además de que los cuerpos cetónicos producidos durante el ayuno y la dieta cetogénica mejoran el metabolismo mitocondrial, aumentan la mitogénesis y reducen las concentraciones de lactato post-ejercicio. (11)

Las dietas sin gluten, dietas reducidas en almidón y sacarosa, dietas hipocalóricas que reduzcan la proteína C reactiva (PCR) y la LPS que contrarrestan la permeabilidad intestinal y mejoren los síntomas gastrointestinales y extraintestinales. De forma similar, la diversidad de la microbiota y la endotoxemia mejoran con la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados omega-3, prefiriéndose así el consumo de polifenoles y fibra. Se sabe que el ácido EPA alivia los síntomas de SFC. (17) La restricción calórica junto con el ejercicio físico conducen a una disminución de los marcadores inflamatorios. (26) Por otro lado, la sustitución de lípidos de forma adecuada y una intervención nutricional antioxidante podrían controlar el daño oxidativo de las membranas y restaurar las funciones de estas y de las mitocondrias. Algunos estudios muestran como la utilización de glicofosfolípidos, antioxidantes y vitaminas pueden disminuir significativamente los síntomas de la fatiga en una semana. (12) Se observa una gran disminución de la concentración en sangre de alfa-tocoferol (vitamina E) antioxidante y puede tener un papel importante en la función cognitiva en personas con SFC (14). Sin embargo, no hay suficiente evidencia científica de que este tipo de dietas supongan un beneficio claro para el SFC. (11)

Las dietas ricas en grasas y proteínas animales favorecen el crecimiento de *Bacteroides*, sin embargo, una dieta rica en vegetales o monosacáridos favorece el número de especies de *Prevotella spp* (24) y mejora los síntomas de SFC (25). Un consumo elevado de oligosacáridos favorece el crecimiento de *Bifidobacteria*. (24) Por otro lado, el consumo de una dieta rica en proteínas de origen animal durante aproximadamente 5 días puede aumentar los niveles de *Alistipes spp*. (25)

Según un estudio, una intervención dietética ovo-lacto-vegetariana junto con ejercicios de estabilización logró mejorar la masa muscular en las mujeres a la vez de reducir la grasa corporal en aquellas pacientes con SFC. Una dieta mediterránea enriquecida en nueces dio resultados beneficiosos sobre la fatiga, la ansiedad, la depresión y los trastornos alimentarios ya que las nueces son ricas en Mg y triptófano. (20)

Por otro lado, se estudiaron los suplementos entre ellos: (Figura 8)

- Suplementos de tiamina: es un cofactor importante en el ciclo de TCA y está implicado en la glucólisis. Es producido por bacteroides intestinales que se ven reducidos en pacientes con SFC, por ejemplo, *Faecalibacterium* el cual necesita tiamina para crecer y se encuentra disminuido en dichos pacientes. (11)
- Suplementación oral con CoQ10 más NADH: mejoró la fatiga y diferentes parámetros bioquímicos en pacientes con SFC tras 8 semanas de tratamiento.
- Suplementación con ácidos grasos omega-3 y D-ribosa: dio resultados positivos en la mejora de los síntomas de SFC. (20)
- Suplementos de Mg: mejoraron la fatiga tras los 6 meses de tratamiento, pero no se obtuvo una reducción lo suficientemente significativa a los dos años de dicho tratamiento. (20)

Table 1
Nutritional supplements suggested in chronic fatigue syndrome; an alternative recommendation can be found in reference [117].

Nutrient	Dose	Number of Patients	Reference
Vitamin B12	1–10 mg/week (IM)	38	[108]
Folic acid	1–5 mg/day (oral)	38	[108]
Supradyn*	1/day (oral)	38	[110]
NADH + coenzyme Q ₁₀	20 mg/day + 200 mg/day (oral)	73	[89]
D-ribose	3 × 5 mg/day	41	[116]

Figura 8. Suplementos nutricionales en el SFC (12)

Además de la dieta otras de las cosas importantes para disminuir los síntomas de fatiga crónica es la realización de ejercicio físico y así retrasar o prevenir la aparición del SFC. También el ejercicio físico puede estimular la producción de citocinas antiinflamatorias y reduce los niveles en plasmas de leptina, así como la expresión genética de los receptores de leptina en el hígado, sin embargo, aumenta los niveles de adiponectina y la actividad de los receptores de esta. (26)

En China se ha investigado el uso de acupuntura y moxibustión para aliviar los síntomas de fatiga durante varios años y de ha mostrado que esta mejora en pacientes con SFC. Sin embargo, estos datos deben de ser estudiados más en profundidad y se necesitan más pruebas. (11)

PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

La modulación del microbioma se ha tratado con métodos terapéuticos como cambios dietéticos, uso de prebióticos, probióticos o el uso de FMT, sin embargo, la evidencia del uso de probióticos para el tratamiento de SFC es débil. (19)

Los probióticos son microorganismos que residen en el organismo humano (17). Como el eje intestino-cerebro incluye a la microbiota, los probióticos podrían ser útiles para tratar el SFC. (12). Es por eso que la idea de cambiar la microbiota mediante la ingesta de microorganismos vivos beneficiosos parece obvia y ha llamado la atención en diferentes ámbitos. (11)

Los prebióticos son nutrientes donde los fructooligosacáridos y galactooligosacáridos son los dos principales grupos. Tras su degradación gracias a las bacterias producen SCFA y se difunden a través de la circulación influyendo así en la función gastrointestinal y extraintestinal. Gracias a su capacidad de seleccionar la expansión de determinados microorganismos intestinales y revisar la función y la composición de la microbiota intestinal se han propuesto como terapia para diferentes enfermedades. Es por ello que diversos estudios sugieren que el uso de prebióticos puede ser útil en casos donde el SFC presente disbiosis, intestino permeable e inflamación, pero se necesitan más ensayos clínicos. (17)

Ha sido demostrado que la administración de *Bifidobacterium infantis* a aquellas personas con SFC en la mayoría de los casos producía una reducción de los marcadores proinflamatorios sistémicos como PCR, TNF-alfa e IL-6 (17) (20). Otros estudios postulan que la administración de probióticos puede tener valor terapéutico en pacientes con SFC al reducirse las citoquinas proinflamatorias y mejorando la mucosa y la microbiota intestinal. (27) Por otro lado, un

estudio de cohorte informó de una mejora en la función neurocognitiva pero no hubo cambios significativos en lo relativo a la disminución de la fatiga o la actividad física. (20)

Los prebióticos y probióticos pueden reducir la producción de ácido D-láctico en el intestino, pero se deben elegir cuidadosamente ya que algunas especies de *Lactobacillus* producen D-lactato y altas dosis de betaglucano, el cual se encuentra, por ejemplo, en la avena y la cebada y estos pueden aumentar la permeabilidad intestinal y hacer el efecto contrario al deseado. (24)

Además, se conoce que las personas con SFC son las que a menudo más ansiedad, depresión o trastornos psiquiátricos presentan por lo que es fundamental buscar una terapia alternativa a los medicamentos psicotrópicos. Ya que el SFC muestra unos síntomas que se solapan con los síntomas psiquiátricos es interesante conocer si la fatiga crónica puede mejorar con el uso de estos probióticos. La evidencia actual conoce que tras la administración diaria durante de dos meses de *Lactobacillus casei*, *cepa shirota* se puede observar una disminución de la ansiedad en pacientes con SFC. Es por ello que el estudio de los probióticos ya sea solo o en combinación pueden suponer una terapia eficaz en un futuro si se estudian. (17)

Un estudio no controlado a 13 pacientes con SFC mostró mejoras en los parámetros oxidativos, el bienestar y los parámetros inflamatorios tras la ingesta de probióticos. Sin embargo, no se han demostrado una mejora clara, directa y a largo plazo de ello. (11)

Por último, la suplementación con probióticos ha de estudiarse más en profundidad ya que existen pocos datos disponibles. Por lo que usar prebióticos, probióticos y alimentos fermentados como el yogur pueden ofrecer una oportunidad para mejorar el microbioma y mejorar la función cognitiva, emocional y prevenir trastornos neurológicos. (24) (Anexo)

5. CONCLUSIONES

El Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) es una enfermedad compleja que afecta principalmente a las mujeres, tiene una incidencia cuatro veces mayor que la de los hombres y suele aparecer de forma repentina o gradual, especialmente en la mediana edad. Su causa es multifactorial y puede incluir infecciones virales pasadas, antecedentes de determinadas enfermedades, periodos de estrés significativo y exposición a toxinas ambientales.

Las investigaciones actuales sugieren una fuerte asociación entre la disfunción inmune, la inflamación sistémica y el desequilibrio de la microbiota intestinal en la etiología del SFC. Diversos estudios han demostrado que los pacientes con SFC sufren de disbiosis intestinal que se caracteriza por un aumento significativo de *Bacteroidetes* y una reducción considerable de *Firmicutes*, además de una disminución de algunas bacterias beneficiosas o productoras del ácido láctico como *Faecalibacterium prausnitzii* entre otras. Esto indica que la microbiota intestinal puede tener un papel importante en la patogénesis y el mantenimiento de los síntomas del SFC.

Además, se ha observado una asociación entre la infección prolongada por Covid-19 y el desarrollo del SFC, con síntomas superpuestos como fatiga persistente y deterioro cognitivo. La activación inmune y la presencia de autoanticuerpos en ambos casos sugieren que mecanismos similares podrían desempeñar un papel clave en el desarrollo del SFC.

En cuanto a los tratamientos emergentes, se están explorando enfoques para alterar la microbiota intestinal, como el trasplante de microbiota fecal (FMT) y el posible uso selectivo de antibióticos para reducir las bacterias que causan inflamación. Además, se han estudiado diferentes intervenciones dietéticas específicas, como dietas bajas en calorías, dietas cetogénicas y dietas sin gluten, que parecen mejorar la función mitocondrial y reducir así la inflamación en pacientes con SFC.

El ejercicio físico también muestra beneficios en el tratamiento del SFC porque puede prevenir su aparición y mejorar la función mitocondrial, aunque actualmente el mecanismo exacto no se comprende completamente.

En el campo de las terapias complementarias, se ha observado que la acupuntura y otros métodos de la conocida medicina tradicional pueden ayudar a aliviar los síntomas en algunos pacientes aunque se necesita más investigación para conocer y comprender su eficacia, así como, su mecanismo de acción.

En resumen, el SFC es una enfermedad compleja influenciada por muchos factores, incluida la disfunción del sistema inmunológico, la inflamación sistémica y el desequilibrio de la microbiota intestinal. Se están estudiando tratamientos que van desde la modulación de la microbiota hasta intervenciones dietéticas y terapias complementarias para mejorar la calidad de vida de los pacientes con SFC y aliviar los síntomas de debilidad asociados a esta enfermedad. Es por ello que es fundamental que sigan existiendo líneas de investigación sobre este tema con el fin de poder conocerlo, comprenderlo y ponerle una solución.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez Ledesma M. Síndrome de fatiga crónica: un síndrome en busca de definición. Rev Clínica Esp. febrero de 2005;205(2):70-4.
2. ¿Qué es el Síndrome de Fatiga Crónica? [Internet]. ASAFA. [citado 21 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.asafa.es/que-es-el-sindrome-de-fatiga-cronica/>
3. Fernández AA, Bustillo MA, Fernández AA, Hernández FJB. Síndrome de fatiga crónica.
4. Ferré A. Síndrome de fatiga crónica y los trastornos del sueño: relaciones clínicas y dificultades diagnósticas. Neurología. julio de 2018;33(6):385-94.
5. Barbado Hernández FJ, Gómez Cerezo J, López Rodríguez M, Vázquez Rodríguez JJ. El síndrome de fatiga crónica y su diagnóstico en Medicina Interna. An Med Interna [Internet]. mayo de 2006 [citado 6 de marzo de 2024];23(5). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992006000500009&lng=en&nrm=iso&tlng=en
6. Tratamiento | Encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica | CDC [Internet]. 2022 [citado 18 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/me-cfs/es/tratamiento/index.html>
7. Afari N, Buchwald D. Chronic Fatigue Syndrome: A Review. Am J Psychiatry. febrero de 2003;160(2):221-36.
8. Clínic Barcelona [Internet]. [citado 6 de marzo de 2024]. Tratamiento del Síndrome de Fatiga Crónica | PortalCLÍNIC. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/sindrome-de-fatiga-cronica/tratamiento>
9. Margarita Aguilera, Emilio Gómez Vázquez, Ana López Moreno, Gracia Luque, Antonio Matilla Serrano, Mercedes Monteoliva Sánchez, Pilar Ortiz, Alicia Ruiz Rodríguez, Antonio Suárez, Alfonso Torres Sánchez. Microbiota intestinal y probióticos en nutrición.
10. Tojo R, Suárez A, Clemente MG, de los Reyes-Gavilán CG, Margolles A, Gueimonde M, et al. Intestinal microbiota in health and disease: Role of bifidobacteria in gut homeostasis. World J Gastroenterol WJG. 7 de noviembre de 2014;20(41):15163-76.
11. Rahel S. (apellido), Albrich WC, Kahlert CR, Bahr LS, Löber U, Vernazza P, et al. The Gut Microbiome in Myalgic Encephalomyelitis (ME)/Chronic Fatigue Syndrome (CFS). Front Immunol. 3 de enero de 2022;12:628741.
12. Bjørklund G, Dadar M, Pen JJ, Chirumbolo S, Aaseth J. Chronic fatigue syndrome (CFS): Suggestions for a nutritional treatment in the therapeutic approach. Biomed Pharmacother. 1 de enero de 2019;109:1000-7.

13. Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *Int J Mol Sci.* 9 de abril de 2021;22(8):3891.
14. Wang JH, Choi Y, Lee JS, Hwang SJ, Gu J, Son CG. Clinical evidence of the link between gut microbiome and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a retrospective review. *Eur J Med Res.* 1 de marzo de 2024;29:148.
15. Komaroff AL, Lipkin WI. Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome. *Trends Mol Med.* septiembre de 2021;27(9):895-906.
16. Newberry F, Hsieh SY, Wileman T, Carding SR. Does the microbiome and virome contribute to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome? *Clin Sci Lond Engl* 1979. 9 de marzo de 2018;132(5):523-42.
17. Angelica, Deumer US, Ananth S, Ricevuti G. The Emerging Role of Gut Microbiota in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Current Evidence and Potential Therapeutic Applications. *J Clin Med.* 29 de octubre de 2021;10(21):5077.
18. Vojdani A, Vojdani E, Saidara E, Maes M. Persistent SARS-CoV-2 Infection, EBV, HHV-6 and Other Factors May Contribute to Inflammation and Autoimmunity in Long COVID. *Viruses.* 31 de enero de 2023;15(2):400.
19. Stallmach A, Quickert S, Puta C, Reuken PA. The gastrointestinal microbiota in the development of ME/CFS: a critical view and potential perspectives. *Front Immunol.* 28 de marzo de 2024;15:1352744.
20. Carrasco-Querol N, Cabricano-Canga L, Bueno Hernández N, Gonçalves AQ, Caballol Angelats R, Pozo Ariza M, et al. Nutrition and Chronobiology as Key Components of Multidisciplinary Therapeutic Interventions for Fibromyalgia and Associated Chronic Fatigue Syndrome: A Narrative and Critical Review. *Nutrients.* 5 de enero de 2024;16(2):182.
21. Mahmoudi H, Hossainpour H. Application and development of fecal microbiota transplantation in the treatment of gastrointestinal and metabolic diseases: A review. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc.* 14 de noviembre de 2022;29(1):3-11.
22. Xu MQ, Cao HL, Wang WQ, Wang S, Cao XC, Yan F, et al. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. *World J Gastroenterol WJG.* 7 de enero de 2015;21(1):102-11.
23. Safadi JM, Quinton AMG, Lennox BR, Burnet PWJ, Minichino A. Gut dysbiosis in severe mental illness and chronic fatigue: a novel trans-diagnostic construct? A systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2022;27(1):141-53.
24. Galland L. The Gut Microbiome and the Brain. *J Med Food.* 1 de diciembre de 2014;17(12):1261-72.

25. El-Salhy M. Intestinal bacteria associated with irritable bowel syndrome and chronic fatigue. *Neurogastroenterol Motil.* 2023;35(9):e14621.
26. Riccio P, Rossano R. Nutrition Facts in Multiple Sclerosis. *ASN NEURO.* 9 de febrero de 2015;7(1):1759091414568185.
27. Campagnolo N, Johnston S, Collatz A, Staines D, Marshall-Gradisnik S. Dietary and nutrition interventions for the therapeutic treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic review. *J Hum Nutr Diet.* junio de 2017;30(3):247-59.

7. ANEXO

TÍTULO DEL ARTÍCULO	AUTOR/ES (Año)	REVISTA/CUARTIL	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADO PRINCIPAL
<i>The Gut Microbiome in Myalgic Encephalomyelitis (ME)/Chronic Fatigue Syndrome (CFS)</i>	Rahel S. (apellido), Albrich WC, Kahlert CR, Bahr LS, Löber U, Vernazza P, et al (2022)	Frontiers in Immunology (Q1)	Revisión bibliográfica	El microbioma intestinal se ha relacionado con el síndrome de fatiga crónica (SFC/EM), pero no se ha demostrado que sea la causa. Es necesario explorar su papel en el diagnóstico y el tratamiento y reevaluar el uso de probióticos, por lo que se necesitan estudios que tengan en cuenta factores como la actividad física y el uso de antibióticos.
<i>Chronic fatigue syndrome (CFS): Suggestions for a nutritional treatment in the therapeutic approach</i>	Bjørklund G, Dadar M, Pen JJ, Chirumbolo S, Aaseth J (2019)	Biomedicine & Pharmacotherapy (Q1)	Revisión bibliográfica	El síndrome de fatiga crónica (SFC) puede tener una causa infecciosa o puede estar relacionado con el eje intestino-cerebro y el sistema inmunológico. Aunque las vitaminas A y E son prometedoras, la eficacia de los suplementos minerales y vitamínicos no está clara. Se necesitan estudios más amplios para comprender mejor estos factores.
<i>Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update</i>	Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, Impellizzeri D (2021)	International Journal of Molecular Sciences (Q1)	Revisión bibliográfica	La fibromialgia puede causar dolor crónico, fatiga y alteraciones del sueño. Su origen es desconocido y requiere diagnóstico clínico. Se investigaron factores como el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial. No existen biomarcadores claros y el tratamiento requiere un enfoque multidisciplinario.

<p><i>Clinical evidence of the link between gut microbiome and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a retrospective review</i></p>	<p>Wang JH, Choi Y, Lee JS, Hwang SJ, Gu J, Son CG (2024)</p>	<p>European Journal of Medical Research (Q2)</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>El microbioma intestinal de los pacientes con síndrome de fatiga crónica (EM/SFC) presenta diferencias significativas en diversidad y estructura en comparación con los individuos sanos. Se necesita más investigación para comprender cómo estos cambios se relacionan con la EM/SFC.</p>
<p><i>Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome</i></p>	<p>Komaroff AL, Lipkin WI (2021)</p>	<p>Trends in Molecular Medicine (Q1)</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>Después de Covid-19, algunos pacientes presentan síntomas persistentes debido a daño orgánico crónico o efectos psicosociales, que en algunos casos son biológicamente similares al síndrome de fatiga crónica (EM/SFC). Es probable que la pandemia aumente la incidencia de EM/SFC y afecciones crónicas posteriores a COVID, lo que destaca la necesidad de realizar investigaciones para comprender y tratar estas afecciones.</p>

<p><i>Does the microbiome and virome contribute to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome?</i></p>	<p>Newberry F, Hsieh SY, Wileman T, Carding SR (2018)</p>	<p>Clinical Science (Q1)</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>Se está estudiando el microbioma de los pacientes con EM/SFC para buscar marcadores de enfermedad específicos. Aunque la disbiosis es evidente, se necesitan métodos y ensayos estandarizados para detectar cambios microbianos específicos e investigar el papel del viroma en la enfermedad.</p>
<p><i>The Emerging Role of Gut Microbiota in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Current Evidence and Potential Therapeutic Applications</i></p>	<p>Angelica, Deumer US, Ananth S, Ricevuti G (2021)</p>	<p>Journal of Clinical Medicine (Q1)</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>Esta revisión destaca la importancia del microbioma intestinal y la permeabilidad en la EM/SFC, aunque su papel preciso aún no está claro. Se necesitan ensayos controlados más amplios para investigar terapias basadas en microbiomas en humanos.</p>
<p><i>Persistent SARS-CoV-2 Infection, EBV, HHV-6 and Other Factors May Contribute to Inflammation and Autoimmunity in Long COVID</i></p>	<p>Vojdani A, Vojdani E, Saidara E, Maes M (2023)</p>	<p>Viruses (Q1)</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>La COVID-19 puede provocar un deterioro a largo plazo hasta en un 30% de los pacientes. Esto se debe a la persistencia del virus, la activación crónica del sistema inmunológico y cambios en la microbiota y las barreras corporales. Factores como la edad y las condiciones médicas preexistentes aumentan el riesgo. Se necesita más investigación para comprender estos mecanismos y desarrollar tratamientos eficaces.</p>

<p><i>The gastrointestinal microbiota in the development of ME/CFS: a critical view and potential perspectives</i></p>	<p>Stallmach A, Quickert S, Puta C, Reuken PA (2024)</p>	<p>Frontiers in Immunology (Q1)</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>La relación entre la microbiota intestinal y la EM/SFC sigue siendo especulativa con resultados inconsistentes. Se necesita más investigación, incluidos ensayos controlados sobre el trasplante de microbiota fecal, para aclarar su relación causal y explorar posibles tratamientos.</p>
<p><i>Nutrition and Chronobiology as Key Components of Multidisciplinary Therapeutic Interventions for Fibromyalgia and Associated Chronic Fatigue Syndrome: A Narrative and Critical Review</i></p>	<p>Carrasco-Querol N, Cabricano-Canga L, Bueno Hernández N, Gonçalves AQ, Caballol Angelats R, Pozo Ariza M, et al (2024)</p>	<p>Nutrients (Q1)</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>Esta revisión destaca la importancia de una dieta mediterránea rica en antioxidantes y fibra en pacientes con FM y SFC y recomienda más investigaciones sobre la microbiota intestinal y los ritmos circadianos como áreas clave para nuevas terapias integrativas.</p>
<p><i>Application and development of fecal microbiota transplantation in the treatment of gastrointestinal and metabolic diseases: A review</i></p>	<p>Mahmoudi H, Hossainpour H (2022)</p>	<p>Saudi Journal of Gastroenterology (Q3)</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>La terapia de trasplante de microbiota fecal (FMT) restablece una microbiota intestinal equilibrada y es una intervención terapéutica prometedora para el tratamiento de varias enfermedades gastrointestinales y no gastrointestinales mediante la corrección de los desequilibrios relacionados con la microbiota.</p>

<p><i>Gut dysbiosis in severe mental illness and chronic fatigue: a novel trans-diagnostic construct? A systematic review and meta-analysis</i></p>	<p>Safadi JM, Quinton AMG, Lennox BR, Burnet PWJ, Minichino A (2022)</p>	<p>Molecular Psychiatry (Q1)</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>Los hallazgos sugieren que la disbiosis intestinal puede estar asociada con síntomas conductuales de enfermedad más allá del diagnóstico tradicional, lo que proporciona una dirección prometedora para futuras investigaciones sobre necesidades clínicas no satisfechas.</p>
<p><i>The Gut Microbiome and the Brain</i></p>	<p>Galland L (2014)</p>	<p>Journal of Medicinal Food (Q3)</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>Las bacterias intestinales pueden afectar el comportamiento y la función cerebral, incluido el sueño, el estado de ánimo y la sensibilidad al dolor. La disbiosis y la permeabilidad intestinal se asocian con trastornos neurológicos y psiquiátricos. Los probióticos y los alimentos fermentados pueden mejorar la función cognitiva y emocional y tratar trastornos neurológicos.</p>
<p><i>Nutrition Facts in Multiple Sclerosis</i></p>	<p>Riccio P, Rossano R (2015)</p>	<p>ASN NEURO (Q1)</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>La relación entre la dieta, la microbiota intestinal y la esclerosis múltiple (EM) sigue sin estar clara. Aunque los hábitos alimentarios pueden afectar la inflamación y la calidad de vida de las personas con EM, se necesita más investigación para recomendar cambios dietéticos específicos como parte del tratamiento complementario de la enfermedad.</p>

<p><i>Dietary and nutrition interventions for the therapeutic treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic review</i></p>	<p>Campagnolo N, Johnston S, Collatz A, Staines D, Marshall-Gradisnik S (2017)</p>	<p>Journal of Human Nutrition and Dietetics (Q2)</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>Este estudio examina cómo una intervención nutricional puede mejorar la calidad de vida y reducir la fatiga en pacientes con SFC/EM. Se recomienda una dieta equilibrada y variada, con complementos nutricionales pensados para casos especiales, como intolerancias o deficiencias nutricionales diagnosticadas.</p>
---	--	--	-----------------------------	---

Tabla 4. Resultados de los estudios incluidos en esta revisión bibliográfica en donde se indica el título de los artículos, el autor y año de publicación, tipo de estudio y resultado principal