



Universidad de Valladolid

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA
SALUD**

TESIS DOCTORAL:

**EVIDENCIA DE LA CONTRIBUCIÓN DE LA
MICROBIOTA INTESTINAL EN ENFERMEDADES
INFLAMATORIAS CRÓNICAS: INTERACCIONES
CON EL EXCESO DE PESO Y PROCESOS
FISIOPATOLÓGICOS ASOCIADOS**

**Presentada por Doña Lourdes Mariell Chero
Sandoval para optar al grado de Doctora por
la Universidad de Valladolid**

Dirigida por:

**Dra. Amanda Cuevas Sierra
Dr. Daniel A. de Luis Román
Dr. Alfredo Martínez Hernández**

DECLARACIÓN



Universidad de Valladolid

Declaración:

Doctora **AMANDA CUEVAS SIERRA**. Investigadora Postdoctoral en IMDEA Alimentación.

Prof. Doctor **DANIEL A. DE LUIS ROMÁN**. Catedrático de Endocrinología y Nutrición de la Facultad de Medicina en la Universidad de Valladolid.

Prof. Doctor **ALFREDO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ**. Profesor contratado en la Universidad de Valladolid.

CERTIFICAN:

Que D^a Lourdes Mariell Chero Sandoval ha realizado bajo su codirección el trabajo de proyecto de tesis titulado **“Evidencia de la contribución de la microbiota intestinal en enfermedades inflamatorias crónicas: interacciones con el exceso de peso y procesos fisiopatológicos asociados”** para optar al Grado de Doctora en Investigación en Ciencias de la Salud. Quienes suscriben consideran que dicho trabajo reúne todas y cada una de las condiciones para su presentación, lectura y defensa como Tesis Doctoral, y se muestran conformes con la presentación de este a tal fin. Y para que así conste donde convenga, firman el presente documento para que el doctorando presente al Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid su trabajo para su lectura y defensa ante la Comisión que se nombre, para aspirar al título de Doctor en Investigación en Ciencias de la Salud.

En Valladolid, a fecha de firma electrónica

DRA. AMANDA CUEVAS SIERRA

DR. DANIEL A. DE LUIS ROMÁN

DR. ALFREDO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación en el marco del Proyecto Sinérgico de I+D (Convocatoria SYG-S20220) titulado Metacategorización personalizada de procesos inflamatorios asociados a síndrome metabólico, enfermedades autoinmunes y virales para medicina de precisión “**METAINFLAMACIÓN-CM**” (referencia Y2020/BIO-6600), otorgado por el Gobierno de la Comunidad de Madrid a través de la Dirección General de Investigación e Innovación Tecnológica y la Consejería de Educación, Ciencia y Universidades, y la Viceconsejería de Universidad, Investigación y Ciencia.

“Todas vuestras cosas sean hechas con amor”

1Corintios 16:14

“El conocimiento de uno mismo es el principio de toda sabiduría.”

Aristóteles

“Jehová es mi fortaleza y mi escudo”

Salmos 28:7

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos

Quiero agradecer a Dios por darme la fuerza y guía para llegar hasta aquí. En 2017, motivada por crecer académicamente, decidí invertir en mi futuro y viajé a Europa para participar en congresos y seminarios sobre nutrición de precisión y microbiota intestinal, áreas que me apasionan. Durante ese recorrido conocí al Dr. Fermín Milagro, quien me presentó al Dr. Alfredo Martínez en un congreso en la Universidad de Cambridge. Una conversación en un autobús sobre mis metas y sueños marcó el inicio de oportunidades que antes solo imaginaba, incluyendo un segundo máster en la Universidad de Navarra y la posibilidad de un doctorado. Para seguir este camino, me autofinancié durante un año y medio, enfrentando numerosos desafíos. Aunque fue un recorrido difícil, cada obstáculo fortaleció mi resiliencia, mi fe y mi confianza en mí misma. Hoy agradezco cada paso de este viaje, que me ha formado y me ha llevado a donde estoy.

Quiero expresar mi sincero agradecimiento a la Universidad de Valladolid por la oportunidad de realizar el Doctorado en Investigación en Ciencias de la Salud, un camino lleno de aprendizajes y desafíos. Mi gratitud al Dr. Daniel de Luis por confiar en mí desde el inicio; su apoyo constante ha sido clave para mi dedicación y esfuerzo. A la Dra. Amanda Cuevas, gracias por su amabilidad y calidez que me hicieron sentir en casa, y por su colaboración invaluable en cada artículo de mi tesis. Sus palabras y disposición fueron un aliento en los momentos más intensos. También agradezco profundamente al Dr. Alfredo Martínez, quien ha sido una guía constante en mi crecimiento académico y personal. Alfredo, tus correcciones detalladas y los desafíos planteados me impulsaron a dar lo mejor de mí. Este manuscrito es muestra de mi compromiso y de haber cumplido con creces la confianza que depositaste en mí al iniciar este doctorado.

Asimismo, agradecer a IMDEA Alimentación por permitirme desarrollar mi tesis en sus instalaciones, cumpliendo un sueño que tenía desde 2018. Este recorrido, iniciado en 2022 con una pasantía y seguido como ayudante de investigación en el Proyecto METAINFLAMACIÓN, ha sido una de las experiencias más enriquecedoras de mi vida. A Alejandro, gracias por tu apoyo incondicional y tus palabras de aliento, que fueron un refugio en los momentos complicados. A Lorena, tu llegada fue una bendición; me enseñaste el valor de la determinación y tus oraciones y abrazos siempre fueron un bálsamo para mi alma. Guadalupe, nuestra amistad fue un regalo inesperado; compartir historias, caminatas por la Sierra de Madrid y momentos en Pozuelo se quedarán siempre conmigo. Agradezco profundamente a mi equipo de investigación en Nutrición de Precisión y Salud Cardiometabólica por todo lo compartido durante estos dos años y medio de doctorado. Este camino, lleno de desafíos y aprendizajes, ha estado marcado por momentos que atesoro. Edwin, gracias por enseñarme a mantener la calma en los momentos difíciles y por recordarme la importancia de actuar con cabeza. Victor, valoro tu forma directa y clara de comunicarte, tu profesionalismo y honestidad. Ha sido un privilegio contar con el mejor estadístico en el equipo. Begoña, aunque te uniste al equipo más tarde, aprecio profundamente lo que hemos compartido, tanto en lo científico como en lo personal. Andrea, gracias por tu disposición para ayudarme, por compartir tus conocimientos en RStudio y

bases de datos, y por enseñarme a redactar artículos científicos. Tus consejos y nuestras charlas en los pasillos de IMDEA me brindaron ánimo cuando más lo necesitaba. Nunca olvidaré tus palabras: “*Lourdes, es tu tesis, hazlo por ti*”.

Me siento muy agradecida con todos los estudiantes en prácticas y aquellos que hicieron una estancia, quienes han dejado una huella importante en mi vida, tanto académica como personal. Eva, gracias por tus valiosos tips de estadística y por ayudarme a crear las gráficas para mi primer artículo científico, un apoyo que marcó una gran diferencia. Nathalia, tu amabilidad y tus palabras de aliento fueron un refugio, así como tu hospitalidad cuando la necesité en Valladolid. Jhulia, llegaste en un momento difícil tras la pérdida de mi abuela, y tu apoyo incondicional y los paseos por Madrid y Segovia fueron un consuelo invaluable. Katherine, gracias por tu compañía constante y por los momentos compartidos junto a tu esposo, que siempre recordaré con cariño. Ana Laura, tu amabilidad y madurez han sido una fuente de inspiración. Cristiana, mi italiana favorita, tu amistad ha sido un pilar durante los momentos más difíciles del doctorado, desde tus abrazos hasta las comidas peruanas y ese postre especial que preparaste para mí. Miksa, gracias por tus palabras de aliento, paciencia y por ser una presencia de confianza en este proceso. Sokratis, aunque no compartíamos idioma, logramos construir una amistad a través de buenos momentos, como compartir comida peruana y griega. ¡Espero encontrarnos en Grecia el próximo año!

Deseo expresar mi inmensa gratitud a Patty Sifuentes por su apoyo incondicional durante un marzo especialmente difícil. Tu amistad y cariño me dieron fuerzas en los momentos más duros, y siempre llevaré tu generosidad en mi corazón. Yolanda, gracias por ser una amiga invaluable, por tu bondad y empatía, y por ese abrazo maternal que tanto necesité. Isabel, a pesar de la distancia, tus audios llenos de apoyo fueron una gran motivación para mí en este proceso académico y personal. A mi familia en redes sociales, gracias por acompañarme cada día con sus mensajes de ánimo, oraciones y apoyo constante. Saber que cuento con ustedes me da la fuerza para seguir adelante. Finalmente, agradezco a mis amigos en Perú: Sara, Ricardo y Gladys, por su apoyo continuo.

Quiero agradecer a todas las personas que he tenido el privilegio de ayudar a mejorar su estilo de vida. Lo que comenzó como una relación profesional se convirtió en una amistad sincera y duradera. Gracias por permitirme acompañarlos en su proceso y por confiar en mí. Cada paso que hemos dado juntos me ha enriquecido tanto personal como profesionalmente. Mi agradecimiento especial al Sr. Iván, a la Sra. Amelia Miranda por sus palabras de cariño, y al Sr. Gabriel por sus oraciones y apoyo durante el fallecimiento de mi abuela. A pesar de la distancia, siempre estuvo pendiente de mí, brindándome palabras de fe que me ayudaron a ver las cosas desde otra perspectiva. También agradezco a su hermana y madre por recibirme con tanto cariño en mis visitas a Perú. Gracias a Felicita Ayala por abrir su hogar a mi mamá July durante su lucha contra el cáncer. Tu apoyo y presencia fueron un gran consuelo para mí en esos momentos difíciles estando a la distancia.

Quiero agradecerle de todo corazón a César, por estar a mi lado durante todo este proceso. Tu apoyo constante, tus palabras de ánimo y esa frase tuya de "No se acaba hasta que se acaba" me han ayudado a mantenerme firme incluso en los momentos más difíciles. Me has enseñado a confiar más en mí misma y a no rendirme, y eso es algo que siempre voy a valorar. De verdad, gracias por tu paciencia, tu energía y por estar ahí cuando más lo he necesitado. Caminar este camino contigo ha sido un gran respaldo, y me siento muy agradecida por todo lo que hemos compartido.

Quiero expresar mi profunda gratitud a mi familia, cuya energía me impulsa a seguir adelante cada vez que regreso a Perú. A mi abuela Celina, gracias por tus abrazos, oraciones y amor incondicional. Pido a Dios cada año que me permita seguir disfrutando de tu presencia. A mis tías Roxana y Jhonny, gracias por su cariño y por hacerme sentir siempre acompañada. A mis tíos Walter y Rolando, gracias por su preocupación y afecto, los cuales me dan fuerzas y me recuerdan lo bendecida que soy al contar con su respaldo. Quiero agradecer profundamente a mis padres por ser el pilar de mi vida. Gracias por darme la vida, la educación y los valores que guían mi camino. Me han enseñado con su ejemplo de esfuerzo y perseverancia que el trabajo constante es clave para alcanzar los sueños. A pesar de la distancia y las dificultades, siempre me han brindado su apoyo incondicional, con oraciones, palabras de aliento y llamadas telefónicas que han sido mi refugio. Les debo lo que soy, y cada paso que doy es para hacerlos sentir orgullosos. Los amo y agradezco cada día por tenerlos como mis padres. Gracias a mi Luna y Estrella, porque a través de su ternura, me enseñan sobre la lealtad y el amor incondicional, recordándome que lo más importante permanece intacto en el corazón.

Finalmente, esta tesis está dedicada a todas las personas que, de diversas maneras, me han apoyado a seguir firme en este camino, pero especialmente a mi abuela July Gladys Peralta Villar. Ella luchó incansablemente hasta el final contra el cáncer, y aunque no pude estar a su lado físicamente, la acompañé hasta su último momento a través del hilo telefónico. Su fuerza, su amor y su fe inquebrantable me dieron el impulso para continuar, replicando sus actos de amor y su perseverancia. Este logro es también suyo, porque, aunque ya no esté aquí, su ejemplo sigue guiando cada uno de mis pasos.

Con todo mi **amor y gratitud**,
Lourdes Mariell Chero Sandoval

PRESENTACIÓN

Presentación

TESIS DOCTORAL EN FORMATO COMPENDIO DE PUBLICACIONES.

A continuación, se enumeran los artículos de investigación que integran la Tesis Doctoral **“EVIDENCIA DE LA CONTRIBUCIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS: INTERACCIONES CON EL EXCESO DE PESO Y PROCESOS FISIOPATOLÓGICOS ASOCIADOS”**:

1. Lourdes Chero-Sandoval, Amanda Cuevas-Sierra, Daniel de Luis y J. Alfredo Martínez. Microbiota intestinal en pacientes con obesidad: relación con la nutrición y la inflamación. *Nutrición Clínica en Medicina*. 2024; XVIII (1):1-23. [DOI: 10.7400/NCM.2024.18.1.5129](https://doi.org/10.7400/NCM.2024.18.1.5129)
2. Lourdes Chero-Sandoval, María Martínez-Urbistondo, Amanda Cuevas-Sierra, Andrea Higuera-Gómez, Eva Martin-Domenech, Raquel Castejón, Susana Mellor-Pita, Víctor Moreno Torres, Omar Ramos-López, Daniel de Luis, Juan A Vargas y J. Alfredo Martínez. Comparison of metabolic syndrome, autoimmune and viral distinctive inflammatory related conditions as affected by body mass index. *Journal of Clinical Medicine*. 2024, 13, 6298. [https://doi.org/ 10.3390/jcm13216298](https://doi.org/10.3390/jcm13216298)
3. Lourdes Chero-Sandoval, Andrea Higuera-Gómez, María Martínez-Urbistondo, Raquel Castejón, Víctor Moreno-Torres, Daniel de Luis, Amanda Cuevas-Sierra y J. Alfredo Martínez. Comparative assessment of phenotypic markers in patients with chronic inflammation: Differences on *Bifidobacterium* concerning liver status. *European Journal of Clinical Investigation*. 2024 Oct 28: e14339. <https://doi.org/10.1111/eci.14339>
4. Lourdes Chero-Sandoval, Andrea Higuera-Gómez, Amanda Cuevas-Sierra, Begoña de Cuevillas, Raquel Castejón, María Martínez-Urbistondo, Susana Mellor-Pita, Víctor Moreno Torres, Daniel de Luis y J. Alfredo Martínez. Body mass index and fat influences the role of *Bifidobacterium* genus in lupus patients concerning fibrinogen levels. *Frontiers in Microbiology*. 2024; volumen 15. doi.org/10.3389/fmicb.2024.1471177
5. Amanda Cuevas-Sierra, Lourdes Chero-Sandoval, Andrea Higuera-Gómez, J. Antonio Vargas, María Martínez-Urbistondo, Raquel Castejón y J. Alfredo Martínez. Modulatory role of gut *Faecalibacterium* on insulin resistance and coagulation in patients post-viral long haulers depending on adiposity. *iScience*. 2024; volumen 27, número 8. doi.org/10.1016/j.isci.2024.110450

ÍNDICE

Tabla de contenido

GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS	1
ÍNDICE DE TABLAS	8
ÍNDICE DE FIGURAS.....	12
RESUMEN.....	10
INTRODUCCIÓN	27
1. ANTECEDENTES	17
2. INFLAMACIÓN EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS.....	18
2.1. <i>Definición, prevalencia y caracterización de la inflamación</i>	18
2.2. <i>Enfermedades inflamatorias y metabólicas</i>	21
2.2.1. Lupus eritematoso sistémico (LES)	21
2.2.2. COVID Persistente (CP)	24
2.3. <i>Inflamación en enfermedades metabólicas</i>	26
2.3.1. Obesidad y sobrepeso.....	26
2.3.2. Síndrome metabólico.....	30
2.4. <i>Relaciones del peso corporal con la inflamación: la influencia de la microbiota intestinal</i>	32
2.4.1. Mecanismos por los cuales la inflamación está afectada por el peso corporal.....	32
2.4.2. Conceptualización de la microbiota	33
2.4.3. Funciones de la microbiota	35
2.4.4. Microbiota y modulación del sistema inmune	36
2.4.5. Disbiosis y su implicación en enfermedades.....	39
2.5. <i>Medidas de salud para medicina personalizada</i>	41
2.5.1. Determinantes antropométricos y de composición corporal	41
2.5.2. Determinantes hematológicos, bioquímicos y metabólicos	43
2.5.3. Marcadores inflamatorios.....	44
2.5.4. Marcadores hepáticos	45
2.5.5. Marcadores de coagulación.....	47
2.5.6. Cuestionarios dietéticos, actividad física y de calidad de vida	48
2.6. <i>Inflamación, microbiota y medicina de precisión: implicaciones clínicas y terapéuticas</i>	49
JUSTIFICACIÓN	55
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	58

1. HIPÓTESIS.....	59
2. OBJETIVOS	59
2.1. Objetivo principal.....	59
2.2. Objetivos específicos.....	59
MATERIAL Y MÉTODOS.....	61
1. PROYECTO METAINFLAMACIÓN	62
1.1. <i>Diseño del estudio</i>	62
1.2. <i>Participantes del estudio</i>	64
1.3. <i>Variables analizadas</i>	66
1.3.1. Medidas antropométricas y de composición corporal.....	67
1.3.2. Mediciones hematológicas, bioquímicas y metabólicas	68
1.3.3. Marcadores hepáticos	68
1.3.4. Marcadores inflamatorios y de coagulación.....	69
1.3.5. Cuestionarios de calidad de vida	69
1.3.6. Análisis metagenómico	69
1.4. <i>Análisis estadísticos</i>	71
RESULTADOS	78
INVESTIGACIÓN INTRODUCTORIA.....	79
CAPÍTULO 1	80
Microbiota intestinal en pacientes con obesidad: relación con la nutrición y la inflamación.....	80
INVESTIGACIONES ORIGINALES.....	81
CAPÍTULO 2	82
Comparison of metabolic syndrome, autoimmune and viral distinctive inflammatory related conditions as affected by body mass index	82
CAPÍTULO 3	84
Comparative assessment of phenotypical markers in patients with chronic inflammation: Differences on <i>Bifidobacterium</i> concerning liver status.....	84
CAPÍTULO 4	85
Body mass index and fat influences the role of <i>Bifidobacterium</i> genus in lupus patients concerning fibrinogen levels	86
CAPÍTULO 5	87
A modulatory role of gut <i>Faecalibacterium</i> on insulin resistance and coagulation in post-viral long haulers patients depending on adiposity	88

CONCLUSIONES.....	89
Corolario.....	92
BIBLIOGRAFÍA	93
RENDIMIENTO CIENTÍFICO.....	118
ANEXO I.....	129
Otros artículos y colaboraciones científicas.....	130
ANEXO II.....	136
Documentos asociados al Proyecto METAINFLAMACIÓN-CM.....	137
ANEXO III	146
Criterios de clasificación para el LES.....	147

GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

- **AAF:** Anticuerpos antifosfolípidos
- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- **ADE:** Amplitud de distribución eritrocitaria
- **AEC:** Anemia de las enfermedades crónicas
- **AGCC:** Ácidos grasos de cadena corta
- **ALT:** Alanina aminotransferasa
- **ANA:** Anticuerpos antinucleares
- **ANOVA:** Análisis de varianza
- **APT:** Actividad de la protrombina
- **ARN:** Ácido ribonucleico
- **AST/ALT:** Cociente aspartato aminotransferasa/ alanina aminotransferasa
- **AST:** Aspartato aminotransferasa
- **ASVs:** Variantes de secuencias de amplicones
- **BIA:** Análisis de impedancia bioeléctrica
- **CC:** Circunferencia de cintura
- **CHCM:** Concentración de hemoglobina corpuscular
- **CLR:** Centered Log Ratio
- **COVID-19:** Coronavirus Disease 2019
- **CP:** COVID Persistente
- **CSF:** Factor estimulador de colonias
- **CVRS:** Calidad de vida relacionada con la salud
- **DASH:** Dietary Approaches to Stop Hypertension
- **DE:** Desviación estándar
- **DM:** Dieta Mediterránea
- **DM2:** Diabetes mellitus tipo 2
- **DXA:** Absorciometría de rayos X de energía dual
- **EA:** Enfermedad activa
- **ECV:** Enfermedad cardiovascular
- **EdgeR:** Expresión génica digital en R
- **EHGNA:** Enfermedad del hígado graso no alcohólico
- **ELAM:** Moléculas de adhesión del endotelio leucocitario
- **EPO:** Síntesis de eritropoyetina
- **EULAR/ACR:** European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology
- **FDR:** False Discovery Rate
- **FLI:** Fatty Liver Index
- **GCGR:** Receptor de péptido similar al glucagón tipo 1
- **GGT:** Gamma-glutamyl transferasa

- **GLP-1:** Receptor del péptido-1 similar al glucagón
- **GLUT-4:** Transportador de glucosa-4
- **GIP:** Péptido insulínico dependiente de la glucosa
- **HbA1c:** Hemoglobina glicosilada
- **HDAC:** Histonas desacetiladas
- **HDL:** Lipoproteína de alta densidad
- **HOMA-IR:** Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance
- **HSI:** Hepatic Steatosis Index
- **ICAM:** Moléculas de adhesión intercelulares
- **IFN- γ :** Interferón gamma
- **IGV:** Índice de grasa visceral
- **IL-1 Ra:** Receptor antagonista de IL-1
- **IL-1:** Interleucina- 1
- **IL-1 β :** Interleucina-1 β
- **IL-1 Ra:** Antagonistas de IL-1 Ra
- **IL-4:** Interleucina-4
- **IL-6:** Interleucina-6
- **IL-8:** Interleucina-8
- **IL-10:** Interleucina-10
- **IL-17A:** Interleucina-17A
- **IL-22:** Interleucina-22
- **IM:** Inflamación Metabólica
- **IMC:** Índice de Masa Corporal
- **IPAQ:** International Physical Activity Questionnaire
- **ITT:** Intention to treat
- **LAP:** Lipid Accumulation Product
- **LDA:** Análisis discriminante lineal
- **LDAS:** Estado de baja actividad de la enfermedad
- **LDH:** Lactato deshidrogenasa
- **LDL:** Lipoproteína de baja densidad
- **LES:** Lupus Eritematoso Sistémico
- **LPS:** Lipopolisacáridos
- **MCP-1:** Proteína quimioatrayente de monocitos
- **MCS12:** Mental Component Summary
- **MEDAS:** Mediterranean diet adherence questionnaire
- **MET:** Metabolic equivalent of task
- **Mex-SLEDAI:** Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
- **MGC:** Masa grasa corporal
- **MGT:** Masa grasa total
- **MMS:** Masa muscular esquelética
- **MMT:** Masa muscular total

- **NCEP:** National Cholesterol Education Program
- **NICE:** National Institute for Health and Care Excellence
- **NIHR:** National Institute for Health Research
- **NT ProBNP:** Propéptido natriurético cerebral tipo B, extremo N-terminal
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **PAD:** Presión Arterial Diastólica
- **PAF:** Factor de agregación plaquetaria
- **PAS:** Presión Arterial Sistólica
- **PCoA:** Análisis de coordenadas principales
- **PCR:** Proteína C reactiva
- **PCS12:** Physical Component Summary
- **PP:** Per protocol
- **PREDIMED:** Prevención con Dieta Mediterránea
- **RAAS:** Sistema renina-angiotensina-aldosterona
- **RC:** Remisión completa
- **RCC:** Relación cintura-cadera
- **RDW:** Red Cell Distribution Width
- **RI:** Resistencia a la insulina
- **RNL:** Relación neutrófilos/linfocitos
- **ROC:** Receive Operating Characteristic
- **SA:** Serological Activity
- **SARS-CoV-2:** Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
- **SECoM:** Significance-Edge-Consistency Method
- **SEEDO:** Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
- **SF-12:** Short Form-12
- **SLEDAI-2k:** Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000
- **SLICC/ ACR:** Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology
- **SM:** Síndrome Metabólico
- **TLR-4:** Toll like receptor-4
- **TMB:** Tasa Metabólica Basal
- **TMF:** Trasplante de microbiota fecal
- **TNF Rs I y II:** Receptores solubles de TNF I y II
- **TNF- α :** Factor de necrosis tumoral- α
- **TTPA:** Tiempo de coagulación de tromboplastina parcial
- **TyG:** Triglyceride-Glucose Index
- **UCI:** Unidad de cuidados intensivos
- **VSG:** Velocidad de sedimentación globular

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS

- **Tabla 1.** Clasificación del estado nutricional basado en el IMC según la OMS y el SEEDO.
- **Tabla 2.** Modulación de la microbiota intestinal de acuerdo con patrones dietéticos específicos.
- **Tabla 3.** Enfermedades inflamatorias y alteración de la composición de la microbiota intestinal.
- **Tabla 4.** Criterios de inclusión y exclusión para el reclutamiento de los participantes del estudio METAINFLAMACIÓN.
- **Tabla 5.** Unidades de medida y valores de referencia para las variables antropométricas, según la OMS.
- **Tabla 6.** Unidades de medida y valores de referencia para las variables bioquímicas.
- **Tabla 7.** Criterios de clasificación ACR 1997 para el lupus eritematoso sistémico.
- **Tabla 8.** Criterios de clasificación SLICC 2012 para el lupus eritematoso sistémico.
- **Tabla 9.** Criterios de clasificación EULAR/ACR 2019 para el lupus eritematoso sistémico.

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

- **Figura 1.** Esquema sobre la inflamación, sus manifestaciones clínicas y consecuencias sistémicas.
- **Figura 2.** Esquema del lupus eritematoso sistémico: epidemiología, mecanismos y diagnóstico.
- **Figura 3.** Esquema del COVID persistente: epidemiología, síntomas, mecanismos inflamatorios y diagnóstico.
- **Figura 4.** Cambios celulares e inflamatorios en el tejido adiposo asociados a la obesidad.
- **Figura 5.** Componentes y factores de riesgo del síndrome metabólico.
- **Figura 6.** Principales funciones de la microbiota intestinal en el mantenimiento de la homeostasis del huésped.
- **Figura 7.** Factores que influyen en la inflamación crónica vinculada a la microbiota en condiciones de salud y enfermedad.
- **Figura 8.** El desequilibrio de la microbiota humana como factor en el desarrollo de múltiples enfermedades.
- **Figura 9.** Mediciones de salud realizados en el estudio METAINFLAMACIÓN.
- **Figura 10.** Interrelaciones entre la microbiota intestinal y la inflamación en diversos contextos modulados por factores del huésped lo que puede promover la aparición de diversas enfermedades inflamatorias.
- **Figura 11.** Descripción de la distribución de los pacientes en el estudio METAINFLAMACIÓN.
- **Figura 12.** Cronograma del estudio METAINFLAMACIÓN.

- **Figura 13.** Descripción general de los participantes en la cohorte METAINFLAMACIÓN.
- **Figura 14.** Esquema general que sintetiza las variables analizadas y los procedimientos realizados en la metodología.
- **Figura 15.** Visión integrada de la metodología empleada en cada capítulo de esta investigación.

RESUMEN

RESUMEN

La inflamación es un proceso fisiopatológico complejo que es esencial como respuesta defensiva frente a traumas e infecciones. Cuando esta inflamación persiste en el tiempo adquiere un carácter patológico, causando daños en tejidos y órganos. Este estado inflamatorio crónico es característico de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES), síndromes multifactoriales postvirales como el COVID persistente (CP) y enfermedades metabólicas relacionadas con el exceso de peso como la inflamación metabólica asociada a la obesidad (IM), con influencia incluso en el riesgo cardiovascular. En este contexto, uno de los factores clave asociados a la inflamación crónica es el exceso de tejido adiposo, a menudo reflejado por un índice de masa corporal (IMC) elevado. El tejido adiposo estimula la liberación de citoquinas proinflamatorias como interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y proteína C reactiva (PCR), las cuales son indicadores del estado inflamatorio. Asimismo, la inflamación crónica no solo impacta a nivel sistémico, sino que también guarda relación con un desbalance de la composición y la funcionalidad de la microbiota intestinal. En particular, esta alteración produce cambios en el ecosistema intestinal, favoreciendo la liberación de toxinas y metabolitos proinflamatorios por parte de ciertas bacterias, lo que perpetúa la exacerbación inmunitaria y el estado inflamatorio. Por tanto, el eje de interacción entre exceso de peso corporal, marcadores clínicos inflamatorios y microbiota intestinal representa un área fundamental de estudio para comprender los mecanismos subyacentes en estas condiciones. Por esta razón, un enfoque integral que considere estos tres factores en la práctica clínica permitiría un avance para el desarrollo de estrategias más eficaces en la prevención, tratamiento y manejo de enfermedades inflamatorias crónicas.

En este marco, el objetivo de esta tesis doctoral fue analizar la población de la cohorte “METAINFLAMACIÓN-CM” (referencia Y2020/BIO-6600) para investigar la contribución de la microbiota intestinal en enfermedades inflamatorias crónicas como el LES, el CP y la IM, explorando la interacción del exceso de peso corporal y los procesos fisiopatológicos asociados, para lo que se distribuyó la investigación en 5 capítulos. En el **capítulo 1** se realizó una revisión bibliográfica que abordó el papel la microbiota intestinal en pacientes con obesidad y su relación con la nutrición y la inflamación. En el **capítulo 2** se analizaron y compararon las variables antropométricas, clínicas, inflamatorias y de

calidad de vida a través de cuestionarios validados en participantes con LES, CP e IM de la cohorte METAINFLAMACIÓN. Se evaluó si un IMC superior a 28,7 kg/m² constituía un agravante en el estado inflamatorio en estos grupos de enfermedad. Los resultados revelaron que un mayor IMC tiene un impacto diferente en el estado clínico e inflamatorio según el tipo de enfermedad. En los pacientes con IM, se observaron peores valores antropométricos y bioquímicos, mientras que en los pacientes con LES se identificaron indicadores inflamatorios más desfavorables, pero con mejores parámetros relacionados con la salud mental. Esto subraya la relevancia de considerar tanto el IMC como factores como la calidad de vida en el manejo de estas patologías. En el **capítulo 3** se investigaron las diferencias en la composición de la microbiota intestinal entre pacientes con LES e IM, destacándose un aumento en la abundancia relativa de *Bifidobacterium* en los pacientes con LES. Además, el estudio identificó una interacción entre la abundancia de *Bifidobacterium* y la salud hepática, evaluada mediante el “*Fatty liver index*” (FLI), en el grupo con LES. Los resultados mostraron una relación inversa entre la cantidad de grasa hepática y la abundancia de *Bifidobacterium* en este grupo, una asociación que no se observó en los pacientes con IM. Este hallazgo destaca el vínculo entre la microbiota intestinal y la salud hepática en personas con lupus. En el **capítulo 4** se analizó la microbiota de pacientes con LES e IM en función del IMC. Se halló que tanto el IMC como la grasa corporal estaban asociados con la abundancia del género *Bifidobacterium* en pacientes con LES. En este grupo, se identificó que los participantes con alta abundancia de *Bifidobacterium* y un IMC superior a 30 kg/m² presentaban niveles más elevados de fibrinógeno. Este hallazgo sugiere una nueva vía clave, al considerar conjuntamente la microbiota intestinal y el IMC como estrategias terapéuticas más efectivas y personalizadas para interpretar conjuntamente los mecanismos de coagulación en estos pacientes. En el **capítulo 5** se comparó la composición de la microbiota intestinal en pacientes con CP, tanto con normopeso como con sobrepeso, para analizar las relaciones subyacentes con la adiposidad y la inflamación. Se encontró que los pacientes con mayor IMC presentaban mayores alteraciones en las variables antropométricas, bioquímicas e inflamatorias. Además, la abundancia de *Faecalibacterium* en estos pacientes mostró una relación significativa con la resistencia a la insulina (medida por HOMA-IR) y el dímero-D. Esta conexión entre microbiota intestinal, dímero-D y resistencia a la insulina podría servir como nuevo marcador diagnóstico o pronóstico, lo que ayudaría a mejorar los tratamientos para el estado de inflamación crónica en estos pacientes.

En resumen, los resultados de esta tesis destacan la importancia de considerar el IMC y la composición de la microbiota intestinal, junto con los marcadores clínicos inflamatorios clásicos en población con perfiles proinflamatorios crónicos. Este enfoque integrado que incluye datos ómicos como los metagenómicos podría mejorar la evaluación y el tratamiento de las enfermedades inflamatorias y el exceso de peso corporal, permitiendo el desarrollo de estrategias terapéuticas personalizadas de precisión.

Palabras clave: Índice de masa corporal, Inflamación metabólica, Lupus eritematoso sistémico, COVID-Persistente, Microbiota intestinal, *Bifidobacterium*, Marcadores inflamatorios.

ABSTRACT

Inflammation is a complex pathophysiological process that is essential as a defensive response to trauma and infection. When this inflammation persists over time it acquires a pathological character, causing damage to tissues and organs. This chronic inflammatory state is characteristic of autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE), post-viral multifactorial syndromes such as persistent COVID (PC) and metabolic diseases related to excess weight such as obesity-associated metabolic inflammation (MI), even influencing cardiovascular risk. In this context, one of the key factors associated with chronic inflammation is excess adipose tissue, often reflected by an elevated body mass index (BMI). Adipose tissue stimulates the release of pro-inflammatory cytokines such as interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and C-reactive protein (CRP), which are indicators of inflammatory status. Chronic inflammation not only has a systemic impact but is also related to an imbalance in the composition and functionality of the gut microbiota. This alteration leads to changes in the gut ecosystem, favoring the release of toxins and pro-inflammatory metabolites by certain bacteria, which perpetuates immune exacerbation and inflammatory state. Therefore, the axis of interaction between excess body weight, clinical inflammatory markers and gut microbiota represents a fundamental area of study to understand the mechanisms underlying these conditions. For this reason, an integrated approach that considers these three factors in clinical practice would advance the development of more effective strategies for the prevention, treatment and management of chronic inflammatory diseases.

In this framework, the aim of this PhD thesis was to analyze the population of the 'METAINFLAMMATION-CM' cohort (reference Y2020/BIO-6600) to investigate the contribution of the gut microbiota in chronic inflammatory diseases such as SLE, PC and MI, exploring the interaction of excess body weight and associated pathophysiological processes, for which the research was distributed in 5 chapters. **Chapter 1** was a literature review addressing the role of the gut microbiota in patients with obesity and its relationship with nutrition and inflammation. **Chapter 2** analyzed and compared anthropometric, clinical, inflammatory and quality of life variables using validated questionnaires in participants with SLE, PC and MI from the METAINFLAMMATION cohort. We assessed whether BMI greater than 28.7 kg/m² constituted an aggravating factor in inflammatory status in these disease groups. The results revealed that higher BMI has a different impact

on clinical and inflammatory status depending on the type of disease. In MI patients, worse anthropometric and biochemical values were observed, whereas in SLE patients, more unfavorable inflammatory indicators were identified, but with better mental health-related parameters. This underlines the relevance of considering both BMI and factors such as quality of life in the management of these pathologies. **Chapter 3** investigated differences in gut microbiota composition between SLE and MI patients, highlighting an increase in the relative abundance of *Bifidobacterium* in SLE patients. In addition, the study identified an interaction between *Bifidobacterium* abundance and liver health, as assessed by the Fatty liver index (FLI), in the SLE group. The results showed an inverse relationship between the amount of liver fat and *Bifidobacterium* abundance in this group, an association that was not observed in the MI patients. This finding highlights the link between gut microbiota and liver health in people with lupus. **Chapter 4** analyzed the microbiota of patients with SLE and MI as a function of BMI. Both BMI and body fat were found to be associated with *Bifidobacterium* genus abundance in SLE patients. In this group, participants with high *Bifidobacterium* abundance and a BMI greater than 30 kg/m² were identified as having higher levels of fibrinogen. This finding suggests a key new avenue by considering gut microbiota and BMI together as more effective and personalized therapeutic strategies to jointly interpret coagulation mechanisms in these patients. **Chapter 5** compared the composition of the gut microbiota in both normal-weight and overweight PC patients to analyze the underlying relationships with adiposity and inflammation. We found that patients with higher BMI had greater alterations in anthropometric, biochemical and inflammatory variables. In addition, *Faecalibacterium* abundance in these patients showed a significant relationship with insulin resistance (measured by HOMA-IR) and D-dimer. This connection between gut microbiota, D-dimer and insulin resistance could serve as a new diagnostic or prognostic marker, which would help to improve treatments for the chronic inflammatory state in these patients.

In summary, the results of this thesis highlight the importance of considering BMI and gut microbiota composition together with classical clinical inflammatory markers in populations with chronic proinflammatory profiles. This integrated approach including omics data such as metagenomics could improve the assessment and treatment of inflammatory diseases and excess body weight, allowing the development of precision personalized therapeutic strategies.

Keywords: Body mass index, Metabolic inflammation, Systemic lupus erythematosus, COVID-Persistent, Gut microbiota, *Bifidobacterium*, Inflammatory markers.

INTRODUCCIÓN

1. ANTECEDENTES

La salud y la enfermedad están estrechamente vinculados, existiendo diversos procesos fisiopatológicos que influyen mutuamente entre sí dependiendo de la alimentación con impacto en el bienestar y la calidad de vida (1). Entre los factores endógenos que afectan al binomio salud y enfermedad se encuentran la genética y la microbiota, mientras que el exposoma, y el estilo de vida, incluyendo la nutrición y la actividad física son considerados importantes elementos externos con influencia en las funciones biológicas del organismo humano.

En efectos, la genética desempeña un papel crucial en el desarrollo de diversas afecciones (2), por ello comprender la herencia de las enfermedades, incluidos trastornos monogénicos y poligénicos, es importante para el diagnóstico, el pronóstico y la prescripción terapéutica (3). Del mismo modo, la microbiota, que es el conjunto de microorganismos que residen en nuestro cuerpo, cuando se encuentra en equilibrio, eubiosis, contribuye a los procesos digestivos, la síntesis de moléculas y posbióticos, y defensa contra patógenos, influyendo en la salud general (4,5). Sin embargo, la disbiosis, un desequilibrio de la microbiota, influida por factores como la dieta, la edad y el uso de antibióticos, puede contribuir potencialmente a diversas enfermedades (5).

La historia clínica de un individuo proporciona información valiosa sobre su estado de salud actual y pasado, incluyendo enfermedades previas, tratamientos recibidos y respuestas a esos tratamientos, lo que permite identificar patrones de enfermedad y personalizar intervenciones terapéuticas (6). Por otro lado, el exposoma, que considera diversas influencias ambientales a las que una persona está sujeta a lo largo de su vida como la actividad física, la dieta y el estrés, también es un determinante crucial de la salud (7,8). La nutrición como elemento del exposoma desempeña un papel crucial en la salud a través del equilibrio metabólico y la competencia inmunitaria, afectando la susceptibilidad a enfermedades transmisibles y no transmisibles (7,9). Las deficiencias de micronutrientes pueden comprometer la homeostasis metabólica inmunitaria, mientras que el restablecimiento de los niveles adecuados mejora la inmunocompetencia (9,10).

En ese contexto, la inflamación es un componente fisiopatológico de defensa adaptativo para contrarrestar y luchar contra agentes adversos como infecciones o lesiones (11). La respuesta inflamatoria puede manifestarse de forma aguda o crónica dependiendo

de factores y mediadores tanto endógenos como exógenos (12). Las manifestaciones de la inflamación se relacionan con respuestas como la resistencia a la insulina (RI), la coagulación y el metabolismo hepático. En los últimos años, diversos estudios han descrito biomarcadores relacionados con la inflamación y sus interacciones con la obesidad y comorbilidades asociadas, entre las que destacan la proteína C reactiva (PCR), la interleucina-6 (IL-6), el fibrinógeno y la sensibilidad a la glucosa (13). Asimismo, la microbiota, está ganando reconocimiento como un biomarcador de salud potencial en diversos campos de la nutrición y la medicina de precisión (14).

En concreto, la activación persistente del sistema inmunitario vinculado a la inflamación está asociada al desarrollo y progresión de diversas afecciones (10), como el lupus eritematoso sistémico (LES), el COVID persistente (CP) y la inflamación metabólica (IM), que comparten manifestaciones metabólicas comunes con similitudes fisiopatológicas y similitudes clínicas, como inflamación crónica, disfunción inmunitaria y riesgo de complicaciones paralelas, pero siguen siendo diferentes en su origen etiológico, gravedad y duración, así como en su tratamiento (15–20). Por ello, comprender la interacción entre los factores endógenos y exógenos es esencial para la gestión médica de precisión y el diseño de intervenciones eficaces para promover la salud y prevenir la enfermedad en el contexto de enfermedad proinflamatoria o como respuesta inflamatoria.

2. INFLAMACIÓN EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

El LES, el CP y la IM, comparten la característica de presentar un estado de inflamación crónica, que engloba diversas rutas metabólicas, incluyendo mediadores y mecanismos fisiopatológicos distintivos (11).

2.1. *Definición, prevalencia y caracterización de la inflamación*

La inflamación es una respuesta rápida, compleja, necesaria e inespecífica del organismo frente a estímulos biológicos, químicos y/o físicos, regulada por mecanismos inmunitarios mediados por anticuerpos (11,21). Este proceso se inicia con la activación conjunta de fagocitos y células endoteliales, y resulta beneficioso cuando se mantiene un equilibrio adecuado entre las células y los mediadores implicados (21).

Durante la inflamación, la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad microvascular en la zona afectada incrementan la disponibilidad de nutrientes y oxígeno, lo que conduce a la aparición de calor, hinchazón y edema tisular (21). Estos cambios biológicos complejos son responsables de los cinco signos clásicos de la inflamación: rubor, tumor, calor, dolor y pérdida de función, que pueden variar según la enfermedad inflamatoria subyacente (21).

La inflamación puede manifestarse de forma aguda o crónica dependiendo de mediadores endógenos y exógenos, aunque estos procesos a menudo se superponen (12). En la inflamación aguda, se genera una respuesta inmediata producida por la actividad fagocítica de las células mesodérmicas para reclutar células inmunitarias y combatir la amenaza (11,22). Este proceso inflamatorio se caracteriza por una serie de eventos coordinados entre sí que son regulados por diversos mediadores y proteínas de fase aguda sintetizadas por el hígado (11,22). En la fase inicial de la inflamación aguda, se observan cambios en los tejidos afectados, como la generación de moléculas de adhesión intercelulares (ICAM) y moléculas de adhesión del endotelio leucocitario (ELAM) (23). Estas moléculas son inducidas por citocinas proinflamatorias, como la interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), sintetizadas por los macrófagos, y sirven como receptores para los leucocitos circulantes, particularmente los granulocitos, facilitando su migración a lo largo de un gradiente quimiotáctico hasta el sitio de la lesión, con el objetivo de eliminar el estímulo inflamatorio (23). Además, los tejidos inflamados producen sustancias quimiotácticas, como el factor C5_a, leucotrieno B₄, factor de agregación plaquetaria (PAF) y péptidos bacterianos formilados, que atraen a más células inmunitarias hacia el área afectada, intensificando la respuesta inflamatoria (23). El organismo también cuenta con mecanismos que regulan y controlan la inflamación (21). Entre ellos se encuentran los antagonistas de las citocinas proinflamatorias, como el receptor antagonista de IL-1 (IL-1 Ra) y los receptores solubles de TNF I y II (TNF Rs I y II), los cuales desempeñan un papel importante en la regulación de la intensidad de la respuesta inflamatoria (21).

Por otro parte, las citocinas antiinflamatorias como la interleucina-4 (IL-4) y la interleucina-10 (IL-10) desempeñan un papel crucial en la resolución de la inflamación aguda (21). La IL-4 induce la apoptosis de monocitos, mientras que la IL-10, producida por linfocitos Th2, inhibe la síntesis de citocinas proinflamatorias (IL-1, TNF- α e IL-6), la interleucina-8 (IL-8) y factor estimulador de colonias (CSF) por parte de los monocitos y macrófagos (21). El aumento en el número de linfocitos Th2, que producen estas citocinas

antiinflamatorias, es estimulado por glucocorticoides liberados en respuesta a la activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal por citocinas de alarma como IL-1, IL-6 y TNF- α , las cuales inhiben la expresión de las citocinas (21,22). Cuando se elimina la causa subyacente, las alteraciones fisiológicas locales y sistémicas pueden persistir de tres a cinco días, recuperándose la integridad del tejido en siete-diez días (21,22). En conjunto, estos mecanismos aseguran que la inflamación aguda sea una respuesta controlada y limitada en el tiempo, evitando daños excesivos al tejido y facilitando su recuperación (21).

La inflamación crónica, sin embargo, es una respuesta prolongada del sistema inmunológico, que se caracteriza por la presencia continua de mediadores inflamatorios en el organismo, asimismo involucra múltiples sistemas fisiológicos que pueden dañar tejidos y órganos (23,24). Dicha inflamación está relacionada con una variedad de enfermedades, como la artritis, el asma, la obesidad, la aterosclerosis, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, las infecciones virales, las enfermedades autoinmunes y el cáncer, así como condiciones asociadas con el envejecimiento (23,25,26). En este contexto, el LES, el CP y la IM son diferentes afecciones, que comparten manifestaciones metabólicas comunes con similitudes fisiopatológicas y clínicas, como inflamación crónica, disfunción inmunitaria y riesgo de complicaciones paralelas, pero siguen siendo diferentes en su origen etiológico, gravedad y duración, así como en su tratamiento (15–20) (Figura 1).

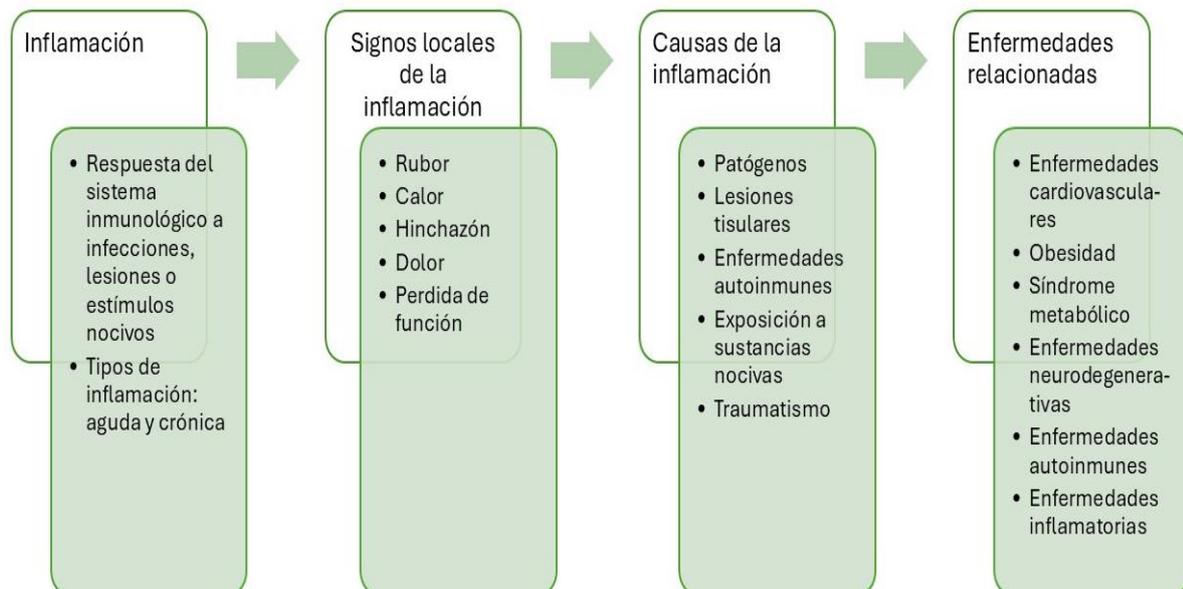


Figura 1. Esquema sobre la inflamación, sus manifestaciones clínicas y consecuencias sistémicas.

2.2. *Enfermedades inflamatorias y metabólicas*

2.2.1. *Lupus eritematoso sistémico (LES)*

Las enfermedades inflamatorias son un grupo de trastornos caracterizados por una respuesta exagerada o inadecuada del sistema inmunológico, que provoca inflamación en diversos tejidos y órganos del cuerpo (11).

Las enfermedades autoinmunes, en particular, se caracterizan por respuestas inmunitarias alteradas dirigidas contra autoantígenos, lo que da lugar a daños tisulares y disfunciones celulares, a menudo acompañados de procesos inflamatorios (27). De hecho, las enfermedades inflamatorias autoinmunes relacionadas engloban una amplia gama de afecciones que afectan a múltiples sistemas orgánicos, como el LES, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la diabetes mellitus de tipo 1 y las enfermedades tiroideas autoinmunes (por ejemplo, la tiroiditis de Hashimoto) (28). En concreto, el LES se define como una enfermedad autoinmune crónica con afectación multiorgánica caracterizada por una inflamación generalizada, producción de anticuerpos, activación excesiva de células B y células T y un daño mediado por el sistema inmunitario en varios sistemas orgánicos, como la piel, las articulaciones y los riñones (29).

Por otra parte, la prevalencia del LES varía significativamente a nivel mundial, con tasas más elevadas en mujeres, especialmente en aquellas de entre 15 y 44 años (30). En un estudio de cohorte reciente, se observó que el 81,87% de los pacientes eran mujeres, con una mediana de edad de diagnóstico de 28 años (31). Esta distribución refuerza el hecho de que el LES afecta predominantemente a mujeres en edad fértil, lo que sugiere una influencia importante de los factores hormonales en el desarrollo de la enfermedad (32).

A nivel epidemiológico, se estima que el LES afecta aproximadamente entre 20 y 150 casos por cada 100 000 personas, con una mayor incidencia en poblaciones afroamericanas, asiáticas e hispanas (32). Estas cifras subrayan las disparidades raciales y geográficas en la prevalencia de la enfermedad, así como la relevancia de los determinantes genéticos y ambientales que pueden contribuir a su desarrollo.

La patogenia del LES, considerada como una enfermedad autoinmune compleja y con mecanismos inflamatorios subyacentes evidencian una amplia variedad de manifestaciones clínicas y una patogénesis multifactorial (29,33). En su desarrollo, intervienen factores ambientales y/o psicológicos, predisposición genética, factores hormonales y una desregulación del sistema inmunológico (29,33). Para un manejo terapéutico eficaz, es

fundamental comprender su definición, sus manifestaciones clínicas y los criterios diagnósticos asociados (29). A pesar de los avances en la caracterización de los factores sociodemográficos y clínicos relacionados con el LES, las causas subyacentes de la enfermedad aún no se comprenden por completo, y el riesgo varía considerablemente entre individuos (34). Además, se ha documentado que los pacientes con sobrepeso presentan niveles más elevados de actividad de la enfermedad, evaluados mediante el “*Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*” (Mex-SLEDAI). Esto sugiere que la obesidad puede exacerbar la actividad patológica del LES, subrayando la importancia de abordar el exceso de peso como parte del tratamiento integral (35).

De igual forma, el LES al ser una enfermedad de carácter multisistémico afecta a diversos órganos y sistemas, incluyendo la piel, los riñones, el sistema neuropsiquiátrico, el cardiovascular, el respiratorio y el gastrointestinal (33). Entre el 80% y 90% de los pacientes experimentan dolor articular y artritis (29), así como la mielopatía y la disfunción cognitiva, las cuales pueden impactar significativamente en su calidad de vida (36). Se observan con frecuencia alteraciones hematológicas en el LES, que afectan a aproximadamente del 50 al 80% de las personas que presentan manifestaciones activas de la enfermedad (37). Estas anomalías hematológicas están intrínsecamente relacionadas con el grado de actividad de la enfermedad, siendo prevalentes la leucopenia, la linfopenia y la trombocitopenia, junto con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF), que aumentan significativamente la susceptibilidad a los eventos trombóticos (37). La forma de anemia más frecuente en estos pacientes es la anemia por enfermedad crónica (AEC), que se asocia con la influencia de citocinas inflamatorias como el TNF- α , la interleucina-1 beta (IL-1 β) y el interferón γ (IFN-gamma) (37). Estas citocinas impiden la proliferación de los progenitores eritroides, alteran la homeostasis del hierro y disminuyen la síntesis de eritropoyetina (EPO), lo que facilita la aparición de la anemia (37).

El diagnóstico del LES es complejo y se basa en una combinación de signos, síntomas clínicos y resultados de laboratorio, particularmente la presencia de autoanticuerpos (38). Los criterios de clasificación de la “*European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology*” (EULAR/ACR) de 2019 son ampliamente utilizados y requieren una prueba positiva de anticuerpos antinucleares (ANA) y la evaluación de los niveles de complemento (39,40). Además, deben acompañarse de manifestaciones clínicas específicas, como erupciones cutáneas, artritis, fatiga, dolor articular y afectación renal (39–41), así como evaluación de los marcadores inflamatorios. Sin embargo, aunque estos criterios

facilitan la clasificación, no son definitivos para el diagnóstico (33,42). El diagnóstico de LES enfrenta varios desafíos, principalmente por la variabilidad en sus síntomas que puede retrasar la identificación de la enfermedad (38). Aunque el LES es tratable, su complejidad y el riesgo de complicaciones graves subrayan la importancia de perfeccionar las estrategias diagnósticas para mejorar su manejo. La variabilidad en las manifestaciones clínicas del LES, que van desde formas leves hasta presentaciones graves, resalta la necesidad de enfoques terapéuticos personalizados, adaptados a las características individuales de cada paciente, con el fin de optimizar los resultados del tratamiento (38) (Figura 2).



Figura 2. Esquema del lupus eritematoso sistémico: epidemiología, mecanismos y diagnóstico.

Los tratamientos actuales para el LES incluyen una combinación de terapias inmunosupresoras convencionales y agentes biológicos emergentes, con el fin de controlar la actividad de la enfermedad, manejar los síntomas, prevenir el daño a los órganos y complicaciones. Sin embargo, persisten los desafíos en el tratamiento de esta compleja enfermedad, en particular en lo que respecta al acceso a la atención y la eficacia del tratamiento (43), lo que refuerza la importancia de seguir investigando y mejorando el acceso a terapias eficaces. Los tratamientos convencionales para diversas afecciones autoinmunes incluyen el uso de corticosteroides, hidroxiclороquina e inmunosupresores como el micofenolato mofetilo y la ciclofosfamida (44). Sin embargo, a pesar de la eficacia de estos tratamientos, muchos pacientes experimentan exacerbaciones recurrentes de los síntomas y efectos secundarios adversos, lo que hace necesario realizar ajustes continuos en las terapias

para optimizar el control de la enfermedad y minimizar los riesgos asociados (45). En los últimos años, han surgido terapias emergentes como los agentes biológicos belimumab y anifrolumab, los cuales están diseñados para actuar sobre vías específicas involucradas en la patogénesis del LES (44).

2.2.2. COVID Persistente (CP)

El término CP se emplea para identificar a aquellos pacientes que, tras completar el proceso de recuperación de la infección por el “*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*” (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad “*Coronavirus Disease 2019*” (COVID-19), siguen experimentando síntomas persistentes, que van desde síntomas respiratorios asintomáticos o leves hasta neumonía grave y disfunción multiorgánica o desarrollan nuevas afecciones que afectan adversamente su salud y calidad de vida (46,47).

Se estima que aproximadamente el 80% de los pacientes con COVID-19 siguen presentando al menos un síntoma persistente más allá de dos semanas después de la recuperación inicial o incluso meses después de que se haya resuelto la infección aguda, siendo los síntomas predominantes la fatiga, disnea, tos, dolor articular, dificultad para concentrarse, dolores de cabeza recurrentes, frecuencia cardíaca acelerada, problemas con el gusto o el olfato, estreñimiento y diarrea (47).

Además, la prevalencia de CP varía significativamente, afectando entre el 10% y el 30% de las personas que han tenido COVID-19 agudo (48). Estudios recientes indican que entre el 7,5% y el 41% de los adultos no hospitalizados experimentan síntomas persistentes, mientras que, en adultos hospitalizados, la prevalencia puede alcanzar hasta el 37,6% (48). También, se ha observado que factores como el género femenino, la edad, las comorbilidades y la gravedad de la enfermedad aguda están asociados con un mayor riesgo de desarrollar CP (48), lo que no solo afecta a la salud individual, sino que también tiene un impacto significativo en la vida social y laboral de los afectados (48).

Sumado a esto, el estado inflamatorio inducido por la COVID-19 se caracteriza por un incremento en las citoquinas proinflamatorias, como la IL-6, IL-1 y el TNF- α y el desarrollo de una respuesta inflamatoria intensa la cual está relacionada con la patofisiología de esta enfermedad (49). Estas moléculas fomentan una mayor coagulación sanguínea y la activación de células inmunitarias, promoviendo procesos inflamatorios crónicos (50). En el contexto del CP, esta inflamación residual puede persistir, afectando los tejidos y poniendo

en riesgo la salud de los pacientes (51). Además, los pacientes con enfermedades cardiovasculares, respiratorias o metabólicas preexistentes, como la obesidad, que ya presentan un perfil inflamatorio, están en mayor riesgo de experimentar complicaciones médicas a largo plazo asociadas con la enfermedad (50,52). El CP se puede diagnosticar mediante criterios clínicos, puesto que ningún biomarcador se encuentra disponible actualmente para determinar de forma concluyente esta afección (53).

Asimismo, diversos estudios sugieren que los tratamientos actuales para el CP se basan principalmente en intervenciones no farmacológicas, siendo la rehabilitación y el entrenamiento respiratorio las más recomendadas (54). Sin embargo, los principales desafíos incluyen la falta de tratamientos estandarizados y la necesidad de ensayos clínicos de alta calidad para comprender mejor los mecanismos patogénicos y desarrollar terapias efectivas, dada la heterogeneidad en la caracterización de esta condición (53,55) (Figura 3).

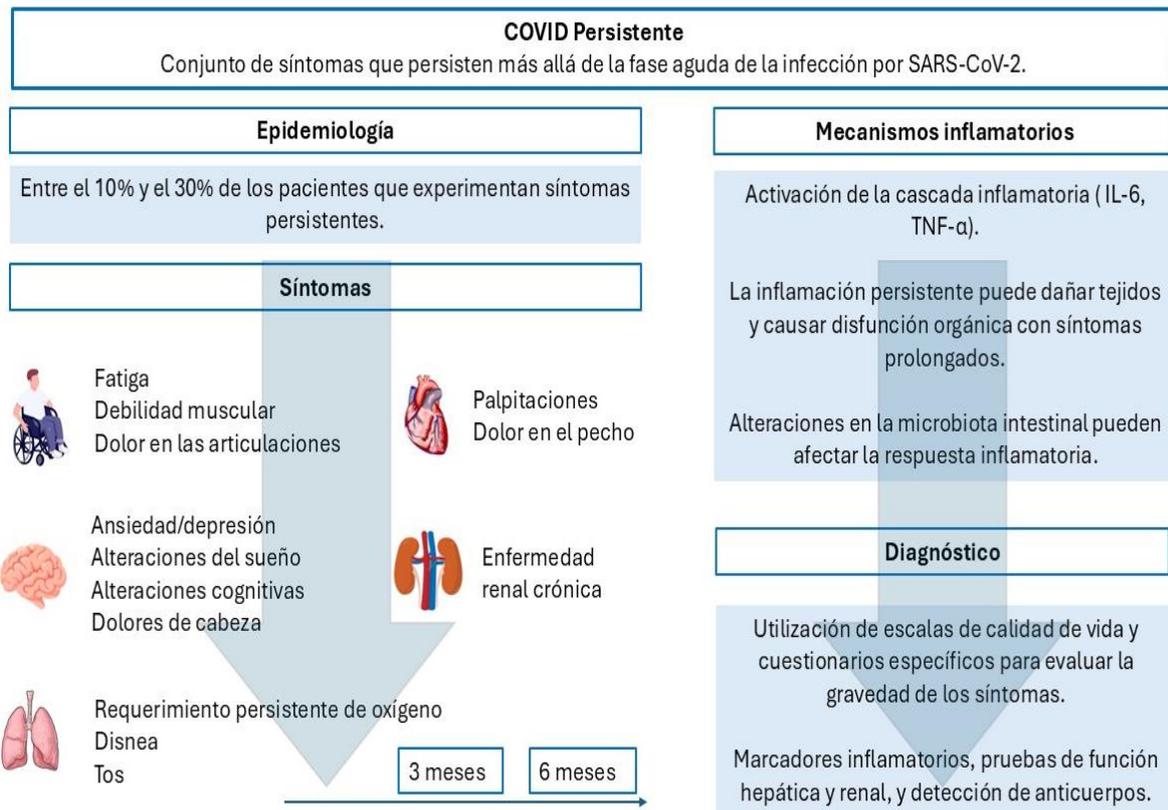


Figura 3. Esquema del COVID persistente: epidemiología, síntomas, mecanismos inflamatorios y diagnóstico. **Abreviaturas:** IL-6, Interleucina-6; SARS-CoV-2, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; TNF- α , Factor de necrosis tumoral- α .

2.3. *Inflamación en enfermedades metabólicas*

Las enfermedades metabólicas abarcan una serie de trastornos que alteran los procesos bioquímicos del cuerpo, afectando particularmente el metabolismo de proteínas, grasas y carbohidratos. Estos trastornos pueden ser hereditarios, como los errores congénitos del metabolismo, o adquiridos, incluyendo la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (56).

Asimismo, la prevalencia de enfermedades metabólicas varía ampliamente, situándose el síndrome metabólico (SM) entre el 14% y el 39% de la población mundial, lo cual se atribuye en gran medida a dietas deficientes y estilos de vida sedentarios (57). Enfermedades como la obesidad y la DM2 han alcanzado proporciones epidémicas, lo que contribuye de manera significativa a la morbilidad y mortalidad cardiovascular (56).

Adicionalmente, las manifestaciones clínicas de estas enfermedades incluyen síntomas como letargo, pérdida de peso e ictericia, aunque varían según el trastorno específico (57). En particular, el SM se caracteriza por la resistencia a la insulina, obesidad central y dislipidemia, factores que aumentan considerablemente el riesgo cardiovascular (56). Finalmente, aunque los factores de estilo de vida son fundamentales en su desarrollo, la genética también juega un rol crucial en estas enfermedades, lo que refleja su complejidad multifactorial.

2.3.1. *Obesidad y sobrepeso*

La obesidad se define como una acumulación excesiva de grasa corporal, generalmente resultado de un balance energético positivo prolongado y un estilo de vida sedentario (58), relacionado con el aumento tanto en la cantidad (hiperplasia) como en el tamaño (hipertrofia) de los adipocitos, las células encargadas de almacenar el exceso de energía en el organismo (59). Este incremento del tejido adiposo provoca una alteración en la secreción de las adipoquinas, lo que resulta en una disminución de moléculas con efectos antiinflamatorios, como la adiponectina, y un incremento en la liberación de mediadores proinflamatorios, como la leptina, la resistina, el TNF- α , la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1) y la IL-6 (60). Además, cuando el desequilibrio energético positivo persiste a lo largo del tiempo, el estrés oxidativo en los adipocitos desencadena una respuesta inflamatoria (61).

La metainflamación, una inflamación crónica de bajo grado y persistente (62), se manifiesta mediante un aumento de citoquinas inflamatorias, infiltración de macrófagos y resistencia a la insulina (63). A diferencia de la inflamación sistémica, que no suele causar daño directo a los tejidos afectados, la metainflamación provoca daño en los tejidos infiltrados (64). La obesidad, por otro lado, es un factor de riesgo significativo para diversas patologías, contribuyendo al incremento de la morbilidad y la mortalidad prematura, especialmente en relación con enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer y otras condiciones crónicas (65).

Para evaluar la obesidad en adultos, se utiliza el índice de masa corporal (IMC), que se calcula dividiendo el peso (Kg) por el cuadrado de la altura (m^2). Este índice se ha establecido como una herramienta alternativa simple y efectiva para medir el exceso de peso corporal en la población general. Sin embargo, el IMC no diferencia entre masa grasa y masa magra, ni refleja la distribución de la grasa corporal, un factor esencial para evaluar con mayor precisión el riesgo real de enfermedad y mortalidad (66). Por esta razón, las mediciones de la circunferencia de la cintura (CC) y la relación cintura-cadera (RCC) se utilizan como indicadores indirectos de la grasa abdominal (67). Las personas con obesidad suelen acumular grasa visceral en la zona abdominal (68), y tanto la CC como la RCC muestran una mayor correlación con esta grasa visceral que el IMC (69). La obesidad abdominal se establece con puntos de corte de 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres para la CC (70). Además de este parámetro, se pueden emplear métodos más precisos para analizar la composición corporal, tales como el análisis de impedancia bioeléctrica (BIA), la resonancia magnética, la pletismografía por desplazamiento de aire y la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) (71). El BIA es una técnica sencilla y no invasiva que resulta útil para estudios clínicos y epidemiológicos (72). Por otro lado, el DXA es considerado el estándar mundial para la estimación indirecta de la composición corporal, proporcionando información detallada sobre la grasa corporal, el tejido magro y el estado mineral óseo (73).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), un IMC entre 25 y 29,9 kg/m^2 se considera sobrepeso, mientras que un IMC de 30 kg/m^2 o más se clasifica como obesidad (74) (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación del estado nutricional basado en el IMC según la OMS y el SEEDO.

IMC	OMS	SEEDO
< 18,5	Peso insuficiente	Peso insuficiente
18,5 - 24,9	Peso normal	Peso normal
25 - 26,9	Sobrepeso (pre-obesidad)	Sobrepeso nivel I
27 - 29,9	Sobrepeso (pre-obesidad)	Sobrepeso nivel II (pre-obesidad)
30 - 34,9	Obesidad de clase I	Obesidad de clase I (obesidad moderada)
35 - 39,9	Obesidad de clase II	Obesidad de clase II (obesidad grave)
40 - 49,9	Obesidad de clase III	Obesidad de clase III (obesidad muy grave)
> 50	Obesidad de clase IV	Obesidad de clase IV (obesidad extrema)

Abreviaturas: IMC, Índice de masa corporal; OMS, Organización Mundial de la Salud; SEEDO, Sociedad Española para el estudio de la obesidad.

La prevalencia de la obesidad está en aumento globalmente (75). En 2016, la OMS informó que más de 1900 millones de adultos tenían sobrepeso y más de 650 millones eran obesos, con 39 % de la población con sobrepeso y 13 % con obesidad (76). Este problema de salud pública sigue creciendo, aumentando el riesgo de comorbilidades como DM2, enfermedades cardiovasculares, ciertos tipos de cáncer, y la mortalidad prematura (77). Por otra parte, la obesidad es una condición compleja que involucra diversos mecanismos fisiopatológicos, principalmente asociados con la inflamación, la disregulación hormonal y la disfunción metabólica. Una de sus características clave es la inflamación crónica de bajo grado, provocada por el tejido adiposo disfuncional que libera citocinas proinflamatorias como la IL-6 y el TNF- α (78,79). Esta afección surge a partir de una alteración en la señalización neuroendocrina, la cual regula el equilibrio energético y la ingesta de alimentos. En este proceso intervienen hormonas provenientes tanto del tejido adiposo como del tracto gastrointestinal (80). Además, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) juega un papel fundamental en las complicaciones de la obesidad, como la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares, aumentando los riesgos asociados a esta condición (80). La obesidad resulta de la interacción entre la predisposición genética y factores ambientales que fomentan el exceso calórico y los estilos de vida sedentarios (80). Además, los aspectos conductuales, como los hábitos alimentarios y las influencias culturales, complican aún más la fisiopatología de esta condición (80). Aunque los mecanismos de la obesidad están bien documentados, la investigación continua es fundamental para comprender mejor la interacción entre estos factores y desarrollar intervenciones más eficaces.

Asimismo, los tratamientos tradicionales contra la obesidad, basados en dietas bajas en calorías y ejercicio físico, no generan los mismos resultados en todas las personas debido a diversos factores individuales (81,82). Esto ha llevado a un creciente interés en identificar biomarcadores que permitan personalizar las estrategias de prevención y tratamiento de la obesidad (83). Un biomarcador es una medida objetiva y reproducible que refleja el estado de salud de una persona(84). En la obesidad, distintos biomarcadores, como la adiponectina y la PCR, han mostrado potencial, aunque el interés se ha desplazado hacia biomarcadores más novedosos en el contexto de la medicina de precisión (85). El avance en tecnologías “ómicas” ha facilitado el estudio de genes, del ácido ribonucleico (ARN), de proteínas, de metabolitos y de la microbiota intestinal, lo que ha permitido una mejor comprensión de los mecanismos biológicos subyacentes a la obesidad (86). En particular, la metagenómica, que estudia el material genético de comunidades microbianas puede ayudar a identificar la susceptibilidad individual a la obesidad y mejorar las intervenciones terapéuticas (87). Este enfoque apunta a un futuro en el que los tratamientos contra la obesidad se personalicen según el perfil biológico de cada paciente, ofreciendo mayores posibilidades de éxito (Figura 4).

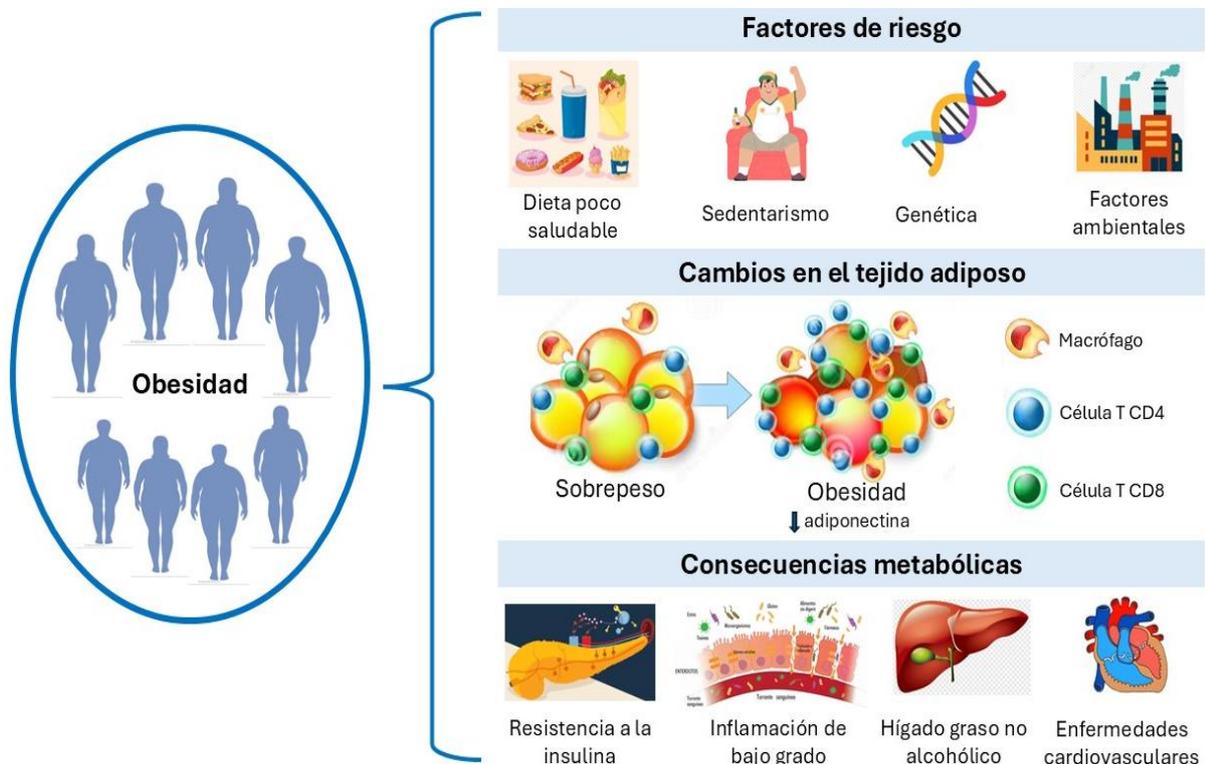


Figura 4. Cambios celulares e inflamatorios en el tejido adiposo asociados a la obesidad.

2.3.2. Síndrome metabólico

El SM considerado como un trastorno complejo común se define por la presencia de al menos tres de los cinco criterios clínicos: hipertensión, hiperglicemia, aumento de la circunferencia de la cintura, niveles bajos de la lipoproteína de alta densidad (HDL) y niveles altos de triglicéridos (88). El SM es definido por la OMS como una condición patológica caracterizada por obesidad abdominal, resistencia a la insulina, hipertensión e hiperlipidemia (89) y está estrechamente vinculado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), de desarrollar DM2, obesidad y aterosclerosis (90) evidenciando una relación bidireccional entre el SM y el sistema inmunitario (91–93). Este último desempeña un papel crucial en la aparición de diversas condiciones clínicas que aumentan el riesgo de desarrollar SM (93–96). Asimismo, el SM involucra factores de riesgo ambientales y endógenos, tales como la dieta, la microbiota, la inmunidad y aspectos metabólicos. Aunque el SM tiene una distribución global, es más común en países desarrollados, aunque su prevalencia puede variar según la fuente consultada y la etnia (93–96).

La prevalencia del SM es alarmante a nivel mundial. En India, aproximadamente un tercio de los adultos en zonas urbanas presentan síntomas de esta condición, lo que aumenta significativamente el riesgo de ECV y DM2 (97). En Vietnam, un estudio reveló una prevalencia del 29,8%, con tasas más elevadas entre mujeres y personas con obesidad (98). En Estados Unidos, el 56,5% de los adultos cumplía los criterios para el SM, renal y cardiovascular, evidenciando su relevancia como un problema crítico de salud pública (99).

Además, el SM se caracteriza por un conjunto de afecciones, como la resistencia a la insulina, la obesidad, la hipertensión y la dislipidemia, impulsadas por diversos mecanismos fisiopatológicos que deben ser comprendidos para desarrollar intervenciones eficaces. La resistencia a la insulina, un factor clave en el SM, surge principalmente debido a la disfunción de los adipocitos, que altera las vías de señalización de la insulina, como el receptor de insulina y el transportador de glucosa-4 (GLUT-4) (100). Esta alteración se ve agravada por la acción de citocinas proinflamatorias, como el TNF- α y la IL-6, que interfieren en la actividad de los receptores de insulina y el transporte de glucosa, contribuyendo a la desregulación metabólica (100). Otro mecanismo importante es la lipotoxicidad, que se origina por la acumulación excesiva de grasa, especialmente de ácidos grasos saturados de cadena larga. Estas moléculas activan vías como el “*Toll like receptor-4*” (TLR-4) y la proteína quinasa C, lo que desencadena disfunción mitocondrial. Esta

disfunción afecta el metabolismo de los ácidos grasos, favorece la resistencia a la insulina y favorece aún más el desarrollo del SM (101). A pesar de la complejidad de estos mecanismos, las modificaciones en el estilo de vida, con una dieta equilibrada y ejercicio físico, han demostrado ser herramientas eficaces para mitigar estos procesos fisiopatológicos, ofreciendo así prometedoras vías terapéuticas para el manejo del SM (101).

Cabe mencionar que, el SM presenta importantes desafíos de tratamiento debido a su naturaleza multifactorial y su creciente prevalencia. Las estrategias de tratamiento actuales se centran en las modificaciones del estilo de vida, la farmacoterapia y las terapias emergentes, cada una de las cuales aborda los componentes específicos del SM (101). La pérdida de peso y el aumento de la actividad física son fundamentales para mejorar la resistencia a la insulina y reducir los riesgos cardiovasculares. En este sentido, los patrones dietéticos, como la dieta mediterránea y la dieta “*Dietary Approaches to Stop Hypertension*” (DASH), han demostrado ser eficaces (102). Aunque no existe un fármaco aprobado específicamente para tratar todos los componentes del SM, el manejo farmacológico incluye estatinas para la dislipidemia, antihipertensivos y agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) para la obesidad y la DM2. Además, se están explorando nuevos tratamientos, como los agonistas del péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) y del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (GCGR), que han mostrado resultados prometedores en ensayos clínicos (103).

Entre las terapias emergentes, se están estudiando enfoques innovadores como el trasplante de microbiota fecal (TMF) y la modulación de la señalización de los ácidos biliares, con el objetivo de restaurar la homeostasis metabólica (104). Sin embargo, el tratamiento del SM presenta varios desafíos, lo que exige enfoques personalizados para cada paciente (104) (Figura 5).

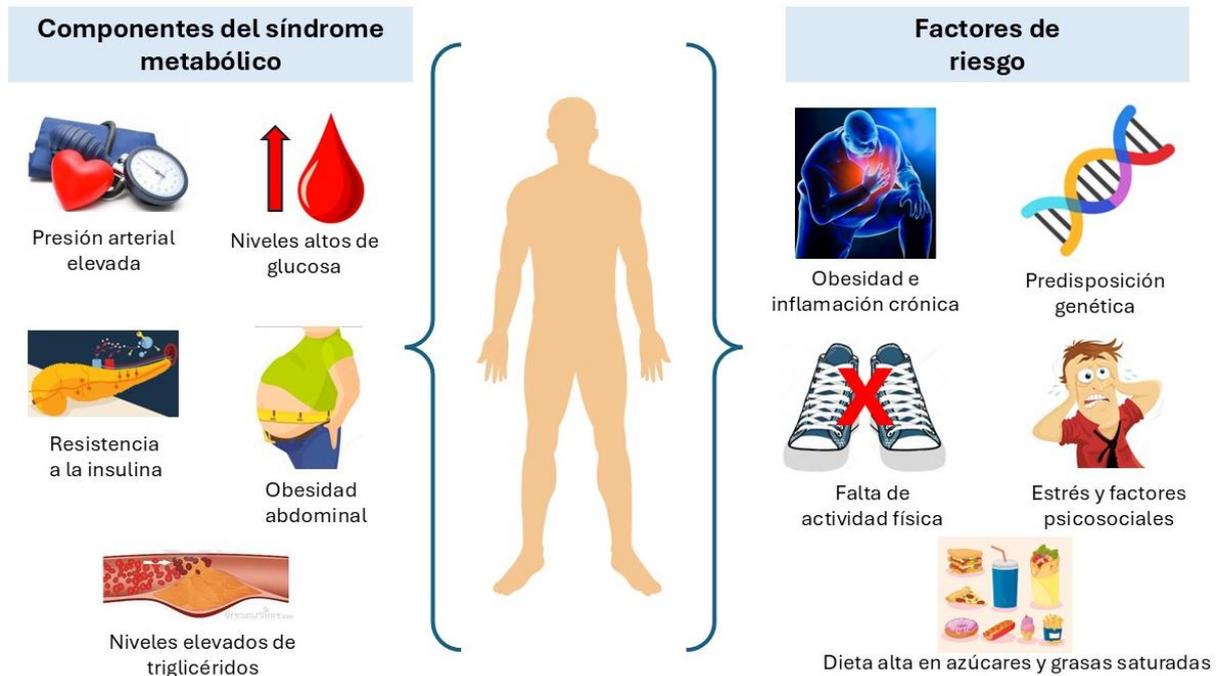


Figura 5. Componentes y factores de riesgo del síndrome metabólico.

2.4. *Relaciones del peso corporal con la inflamación: la influencia de la microbiota intestinal*

2.4.1. **Mecanismos por los cuales la inflamación está afectada por el peso corporal**

La relación entre el sobrepeso y las enfermedades inflamatorias como el LES, el CP, el SM y la obesidad es compleja y multifacética (105–107). En ese contexto, las enfermedades autoinmunes y algunos trastornos metabólicos comparten características inflamatorias que, aunque presentan diferencias, han despertado un interés creciente en el ámbito de la medicina de precisión debido a sus posibles interacciones y asociaciones (108). La obesidad en pacientes con LES se asocia con una mayor actividad de la enfermedad, como muestran estudios en los que el 25,5% de los pacientes obesos presentan lupus de moderado a grave, frente al 11,1% en pacientes no obesos (109). Además, entre 2016 y 2020, la prevalencia de obesidad en pacientes con crisis de LES hospitalizados aumentó del 10,3% al 14,4%(110). Estas cifras reflejan que el exceso de peso contribuye a la nefritis lúpica, perfiles lipídicos alterados y mayor intensidad en el dolor articular, elementos que degradan la calidad de vida y la funcionalidad en estos pacientes (111,112).

Por otra parte, existe una relación entre el IMC elevado y un mayor riesgo de desarrollar CP, ya que personas con un IMC más alto muestran diferencias significativas en

la severidad de los síntomas de CP, agravados por la respuesta inflamatoria asociada al sobrepeso (113). Esta exacerbación de los síntomas en infecciones virales refuerza la relevancia de la inflamación crónica en personas con obesidad o sobrepeso (114). En concreto, aunque el sobrepeso es un factor significativo en enfermedades inflamatorias, la interacción entre la salud metabólica y la inflamación es central para comprender estas afecciones, lo que sugiere la necesidad de estrategias de tratamiento personalizadas para abordar tanto los aspectos inflamatorios como los metabólicos (114).

De igual forma, la obesidad y el sobrepeso inducen una inflamación crónica de bajo grado mediante la disfunción del tejido adiposo, que incluye la secreción desregulada de citocinas proinflamatorias como la IL-6 y el TNF- α (115), así como la activación del sistema inmunitario, promoviendo así el desarrollo del SM. Este síndrome se manifiesta en alteraciones como dislipidemia, hipertensión y resistencia a la insulina, factores que frecuentemente conducen a la diabetes (116). La acumulación de tejido adiposo también aumenta la infiltración de macrófagos y amplifica la secreción de mediadores inflamatorios, lo que genera una inflamación sistémica que favorece la progresión de enfermedades cardiovasculares y metabólicas (117–119).

2.4.2. Conceptualización de la microbiota

La microbiota intestinal desempeña un papel fundamental en la patogénesis y la progresión de enfermedades infecciosas e inflamatorias crónicas. La disbiosis, o un desequilibrio en la composición de la microbiota intestinal, se ha relacionado constantemente con estas afecciones, lo que pone de relieve la influencia de la microbiota en las respuestas inmunitarias y la inflamación (120). Por lo tanto, comprender la conexión entre la microbiota intestinal y el control del sistema inmunitario es fundamental para comprender los mecanismos implicados en diversas enfermedades (120).

Cabe mencionar que la microbiota intestinal está constituida por una variedad de microorganismos que habitan el tracto gastrointestinal humano, incluyendo bacterias, arqueas, virus y hongos, que trabajan en conjunto para mantener la homeostasis mediante una relación simbiótica beneficiosa para ambos, los microorganismos y el huésped (121). El microbioma se define como el perfil genético y funcional específico de las especies microbianas presentes en el intestino, el cual es fundamental para la fisiología y el metabolismo humano (122). La metagenómica permite el análisis del material genético de

estas comunidades microbianas, proporcionando información sobre la diversidad y funciones del microbioma intestinal (123).

A su vez, la microbiota intestinal humana está compuesta por más de 30 filos bacterianos, con diferencias entre individuos. Sin embargo, se han identificado 7 grupos principales que contienen la mayoría de las especies bacterianas. Firmicutes y Bacteroidetes constituyen aproximadamente el 90 % de la microbiota intestinal, siendo los grupos bacterianos más dominantes, junto con otros menos abundantes como Actinobacteria, Proteobacteria y Verrucomicrobia (124). Firmicutes, formado principalmente por bacterias Grampositivas como los géneros *Lactobacillus* y *Clostridium*, destaca por su gran diversidad en el tracto gastrointestinal y han sido asociados con un microbioma "obeso", puesto que tienen más genes para metabolizar lípidos y carbohidratos (125). En contraste, Bacteroidetes incluye bacterias Gramnegativas, entre las que se encuentran los géneros *Bacteroides* y *Prevotella* (126) y están vinculados a un microbioma "delgado" (125). Aunque menos abundante, el filo Proteobacteria contiene patógenos como *Escherichia coli*, mientras que dentro del filo Actinobacteria, el género predominante es *Bifidobacterium* (127).

En un nivel más amplio, la microbiota intestinal se ha clasificado en tres enterotipos principales, definidos por la predominancia de los géneros *Bacteroides*, *Prevotella* y *Ruminococcus*, que son composiciones microbianas intestinales similares que se observan en distintas poblaciones (128). El enterotipo 1, caracterizado por la prevalencia de *Bacteroides* y *Parabacteroides*, se enfoca en obtener energía principalmente a través de la fermentación de carbohidratos y la degradación de proteínas. El enterotipo 2 está dominado por *Prevotella* y *Desulfovibrio*, que se especializan en la degradación de mucinas. Por otro lado, el enterotipo 3, el más común, está asociado con *Ruminococcus* y *Akkermansia*, ambos implicados en la degradación de mucinas. No obstante, esta clasificación de enterotipos no es universal y su aplicabilidad puede variar entre diferentes poblaciones (129). Además, la composición de la microbiota intestinal no es estática, varía entre individuos y cambia a lo largo de la vida debido a diversos factores (130). Entre estos factores se incluyen la edad, el sexo, el modo de parto, el genotipo del huésped, el estilo de vida, el IMC, el uso de antibióticos, el tipo de dieta, la ubicación geográfica, el nivel de actividad física, las enfermedades e infecciones, el consumo de probióticos y prebióticos, así como el consumo de alcohol y tabaco, y la genética del huésped (131,132). Estos elementos pueden influir significativamente en la variabilidad y la dinámica de la microbiota intestinal.

2.4.3. Funciones de la microbiota

Estos microorganismos desempeñan funciones clave en el metabolismo de nutrientes, la defensa contra patógenos, la degradación de xenobióticos y fármacos, el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal, la modulación del sistema inmunitario, la defensa natural contra las infecciones, la protección contra patógenos y la regulación de la inflamación en distintos contextos inmunológicos (120,133,134) (Figura 6). A continuación, se detallan las funciones más relevantes para el huésped.

En el contexto del metabolismo, la microbiota intestinal juega un papel clave en procesos como la biosíntesis de lípidos, la regulación de la leptina, la inflamación del tejido adiposo y la modulación del eje intestino-cerebro. Estas funciones están mediadas por la liberación de metabolitos derivados de la digestión de componentes dietéticos, incluyendo fibra, lípidos, proteínas, sales biliares, colina y polifenoles (135,136).

En el ámbito estructural y protector, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) son productos clave de la fermentación de la fibra dietética con efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores (137), generados principalmente por géneros de Firmicutes como *Clostridium* y *Eubacterium*, así como por Bacteroidetes (135). Estos AGCC, capaces de metabolizar carbohidratos complejos, desempeñan un rol fundamental en la interacción entre la dieta, la microbiota y la modulación de cascadas inflamatorias influyendo en el control energético y la regulación del apetito a través de sus efectos en vías metabólicas. Además, son considerados inhibidores de histonas desacetilasas (HDAC), puesto que promueven un fenotipo celular tolerogénico y antiinflamatorio lo que mantiene la homeostasis inmunitaria (49). Entre los AGCC, el butirato destaca por su capacidad para promover la lipólisis y mejorar la función mitocondrial en los adipocitos, además de fortalecer la barrera intestinal al incrementar el suministro energético a las células epiteliales (138). Por estas propiedades, el butirato es considerado un inmunomodulador clave en el mantenimiento de la homeostasis intestinal (139). Este metabolito también actúa como un agente antiinflamatorio, inhibiendo las vías que estimulan la producción de citocinas proinflamatorias. *Faecalibacterium prausnitzii* ha sido identificada como una bacteria productora de butirato que evidencia una correlación negativa con indicadores de inflamación (140). Por otro lado, el propionato desempeña un papel clave en la gluconeogénesis hepática, reforzando su función en el metabolismo energético (141), mientras que el acetato es una molécula esencial en los procesos de lipogénesis y gluconeogénesis (142).

En relación con la función neurológica, además de su papel en el mantenimiento de la integridad de la barrera hematoencefálica, la microbiota intestinal contribuye a la liberación de compuestos como precursores de neurotransmisores, hormonas y citoquinas proinflamatorias. Estos compuestos tienen la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica una vez que ingresan al torrente sanguíneo, influyendo en el comportamiento, el estado de ánimo, la respuesta inmune y el desarrollo de un estado inflamatorio en el organismo (143).

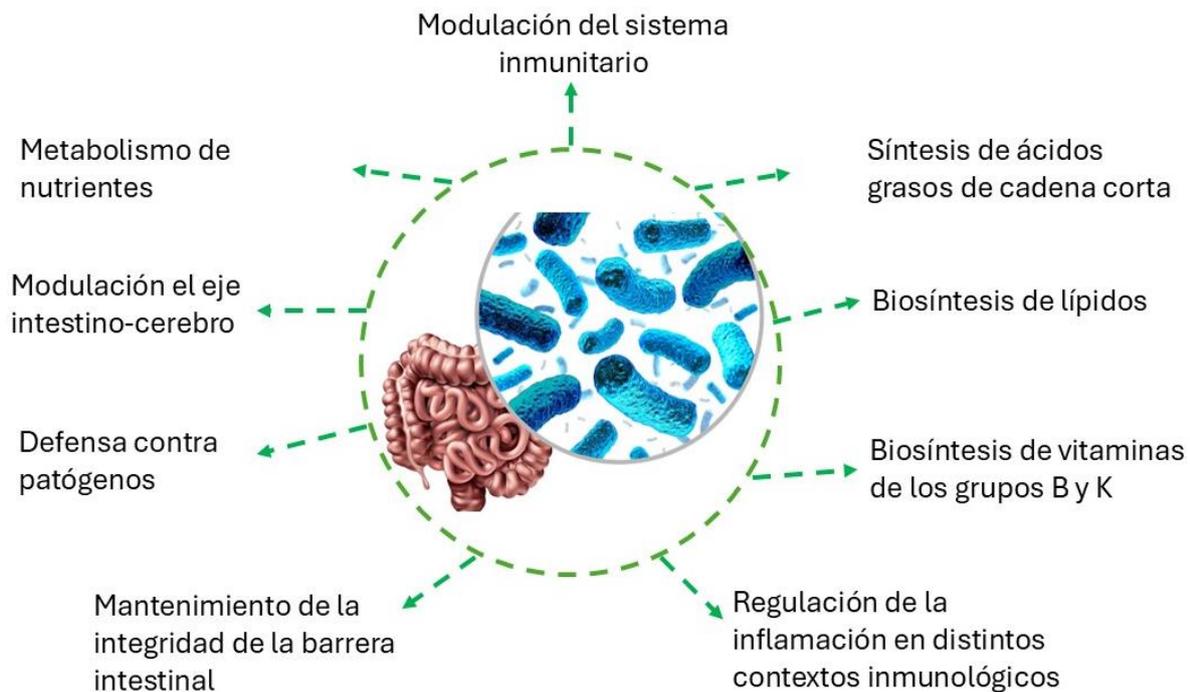


Figura 6. Principales funciones de la microbiota intestinal en el mantenimiento de la homeostasis del huésped.

2.4.4. Microbiota y modulación del sistema inmune

La microbiota intestinal desempeña un papel fundamental en la modulación del sistema inmunitario y la regulación de la inflamación, influyendo tanto en la salud como en el desarrollo de diversas enfermedades (144). Esta relación compleja se caracteriza por la capacidad de la microbiota para mantener la homeostasis inmunológica y regular las respuestas inflamatorias locales y sistémicas. Investigaciones recientes han revelado las intrincadas interacciones entre los microbios intestinales y el sistema inmunitario del huésped, destacando los mecanismos a través de los cuales la microbiota puede promover la salud o, por el contrario, contribuir a la aparición de enfermedades inflamatorias (144). Esta

comprensión abre nuevas posibilidades para el uso de la microbiota intestinal como un potencial objetivo terapéutico en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

Asimismo, la microbiota intestinal contribuye a la maduración del sistema inmunitario, especialmente durante los primeros años de vida, al promover la diferenciación de las células T y la producción de citocinas antiinflamatorias como la IL-4 y la IL-10 (145). La disbiosis puede provocar un aumento de las respuestas inflamatorias y aumentar la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes y a la inflamación crónica (146). Un estudio comparativo investigó el papel del microbioma intestinal en las enfermedades inflamatorias crónicas y demostró que la composición microbiana, las vías metabólicas y las interacciones con el sistema inmunitario influyen directamente en la inflamación y las respuestas inmunitarias (144). Los resultados revelaron una disbiosis significativa en pacientes con estas enfermedades, evidenciada por una menor diversidad y alteraciones tanto en la composición microbiana como en las vías metabólicas del microbioma intestinal (144). Además, se identificaron taxones y metabolitos bacterianos como posibles biomarcadores de la enfermedad, y se resaltó la interacción entre el microbioma, el sistema inmunitario y la inflamación, lo que sugiere la posibilidad de desarrollar terapias personalizadas (144).

Otra investigación destacó que las alteraciones en la microbiota intestinal pueden desequilibrar el sistema inmunitario, favoreciendo diversas enfermedades infecciosas e inflamatorias (147). Esta microbiota regula el sistema inmunitario al equilibrar las respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias (148). En este sentido, se ha descrito que las bacterias del género *Bifidobacterium* pertenecientes al phylum Actinobacteria ejercen mecanismos protectores en la barrera intestinal, favoreciendo la producción de AGCC y modulando positivamente el sistema inmunitario (149). Igualmente, *Alistipes* y *Faecalibacterium* son dos géneros de bacterias intestinales que han sido objeto de estudio por su papel en la modulación del sistema inmunitario y la regulación de la inflamación. Estas bacterias tienen implicaciones significativas en diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes, así como en la salud general del huésped (150,151). Diversos estudios sugieren que *Alistipes* puede tener efectos protectores o patogénicos dependiendo del contexto, influyendo en enfermedades como la colitis, la fibrosis hepática y el cáncer (150), mientras que *Faecalibacterium* tiene propiedades antiinflamatorias y modula el sistema inmunitario al reducir la inflamación y mejorar la respuesta inmunitaria (151,152). Por lo tanto, el análisis de la microbiota intestinal tiene el potencial de desarrollar tanto la prevención como el

tratamiento de las enfermedades inflamatorias basándose en una comprensión profunda de los fenotipos fisiopatológicos (153,154).

Sumado a esto, la regulación de la inflamación puede estar influida por probióticos y prebióticos, que contribuyen a restablecer el equilibrio de la microbiota intestinal, fortalecen la inmunidad de las mucosas y reducen la inflamación al disminuir los niveles de lipopolisacáridos (LPS) dañinos, conocidos por activar células inmunitarias (145,155). Los LPS, también llamados endotoxinas, forman parte de la pared celular de las bacterias gramnegativas y sus niveles elevados se han relacionado con la obesidad y otros trastornos metabólicos (156). En condiciones normales, la barrera intestinal limita el paso de los LPS hacia la circulación sistémica; sin embargo, factores como la dieta o la presencia de bacterias patógenas pueden comprometer esta barrera, facilitando la translocación de LPS. Esto desencadena la infiltración de macrófagos y la liberación de citocinas inflamatorias, promoviendo una respuesta inflamatoria local. Al unirse al receptor TLR-4, el LPS activa cascadas proinflamatorias tanto en el intestino como en otros tejidos distantes (156). Además, los metabolitos producidos por la microbiota intestinal desempeñan un papel clave en la modulación de la inflamación a través de varias vías de señalización (157). Sin embargo, aunque la microbiota es crucial para la regulación inmunológica, la manipulación de esta mediante dieta o probióticos no siempre produce resultados consistentes, ya que las respuestas varían según factores genéticos y ambientales (158) (Figura 7).

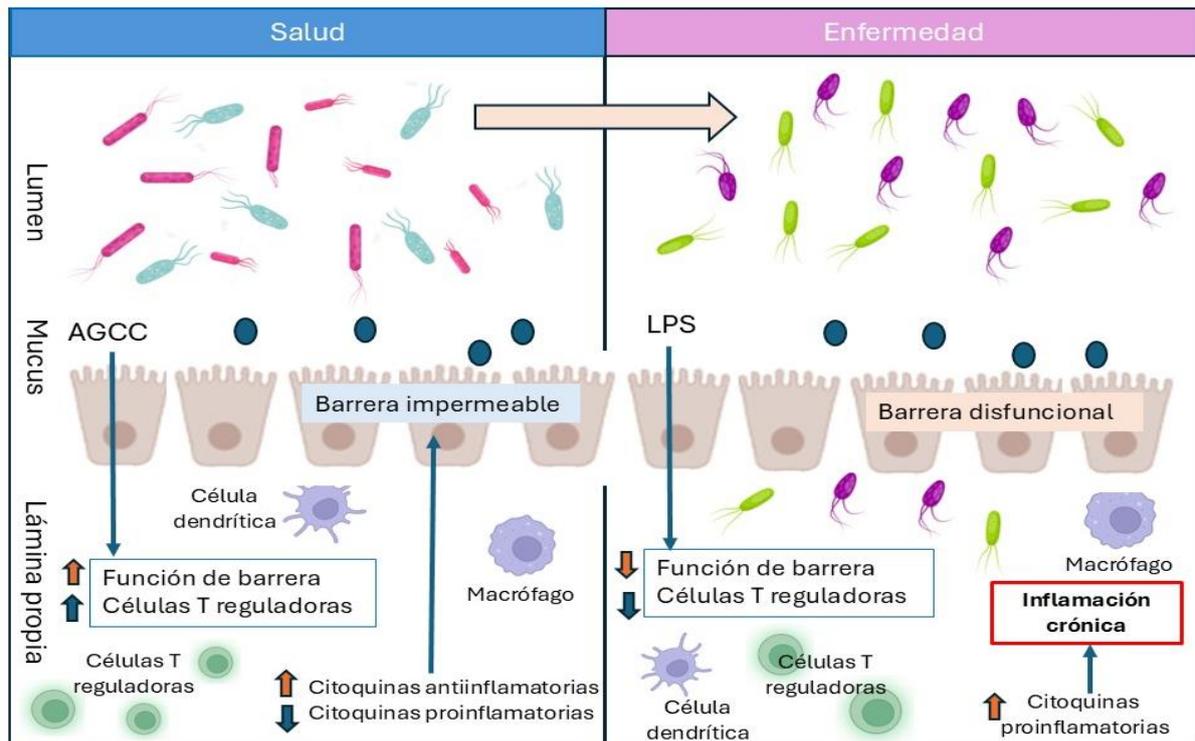


Figura 7. Factores que influyen en la inflamación crónica vinculada a la microbiota en condiciones de salud y enfermedad. Adaptada a partir de Kaijian Hou (159). **Abreviaturas:** AGCC, Ácidos grasos de cadena corta; LPS, Lipopolisacáridos.

2.4.5. Disbiosis y su implicación en enfermedades

Las investigaciones han demostrado que existen relaciones complejas entre las enfermedades inflamatorias y la microbiota intestinal, la cual emerge como un determinante crucial en los resultados de salud (160). Un desequilibrio en esta microbiota puede alterar la regulación inmunológica, favoreciendo el desarrollo de enfermedades infecciosas e inflamatorias. Por ello, es importante entender los mecanismos detrás de estas patologías, y también analizar cómo ciertas bacterias intestinales podrían ser claves en la prevención y tratamiento de enfermedades gastrointestinales, metabólicas y neurológicas (120).

En este sentido, la disbiosis, definida como un desequilibrio en las comunidades microbianas intestinales, caracterizado por la reducción de metabolitos beneficiosos y el aumento de productos disbióticos, altera la composición y función de la microbiota intestinal (161), así como produce cambios en la permeabilidad de la barrera intestinal y alteraciones en la expresión génica (162). Además, ha sido implicada en el inicio y la perpetuación de respuestas inflamatorias crónicas, vinculándose al desarrollo de enfermedades inflamatorias, como el LES, la IM (163,164), ECV, el cáncer y los trastornos autoinmunitarios (161), lo que sugiere su papel crucial en la patogénesis y la progresión de la enfermedad (144).

En este contexto, diversas investigaciones han demostrado que los hábitos alimentarios pueden desempeñar un papel crucial en la inflamación crónica (165) y en la prevalencia de enfermedades no transmisibles (166), evidenciando un impacto sobre la composición de la microbiota intestinal (141). Los estudios indican que una dieta occidentalizada se asocia a procesos proinflamatorios (167), activación de vías de estrés oxidativo, y aumento de la abundancia de bacterias del género *Bacteroides* (168), debido al consumo de alimentos de elevado índice glucémico, ricas en sodio y grasas trans (162). Además, investigaciones recientes en la literatura científica evidencian que este patrón dietético impacta en la composición de la microbiota intestinal, lo que resulta en una alteración conocida como disbiosis (162). Mientras que, una dieta basada en frutas, verduras y cereales integrales, o una baja ingesta de proteínas animales junto con un estilo de vida saludable, está inversamente relacionada con la inflamación crónica (167,169,170). Además de generar el aumento de bacterias productoras de AGCC como *Prevotella* (168). Por lo tanto, la nutrición de precisión parece una herramienta prometedora para comprender los procesos inflamatorios y mantener la salud (171,172) (Tabla 2).

Tabla 2. Modulación de la microbiota intestinal de acuerdo con patrones dietéticos específicos.

Patrón dietético	Aumento de bacterias	Disminución de bacterias
Dieta occidental	<i>Escherichia coli</i> , <i>Desulfovibrio</i> (173)	<i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Ruminococcus</i> (173)
Dieta mediterránea	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Bacteroides</i> y <i>Lactobacillus</i> (174,175)	<i>Flavonifractor</i> , Proteobacterias y Bacillaceae (174,175)

Asimismo, un estudio comparativo indica que el consumo de alimentos ultra procesados podría alterar la composición de la microbiota intestinal de manera diferente en varones y mujeres en una población española, de modo que el perfil inflamatorio podría estar implicado (176). Por otra parte, diversos factores relacionados con el estilo de vida, como la exposición a contaminantes ambientales, el estrés crónico, la falta de actividad física y las alteraciones en el ciclo del sueño, contribuyen a la inflamación crónica de bajo grado, la cual está implicada en el desarrollo y la progresión de enfermedades metabólicas, autoinmunes y cardiovasculares (162) (Figura 8).

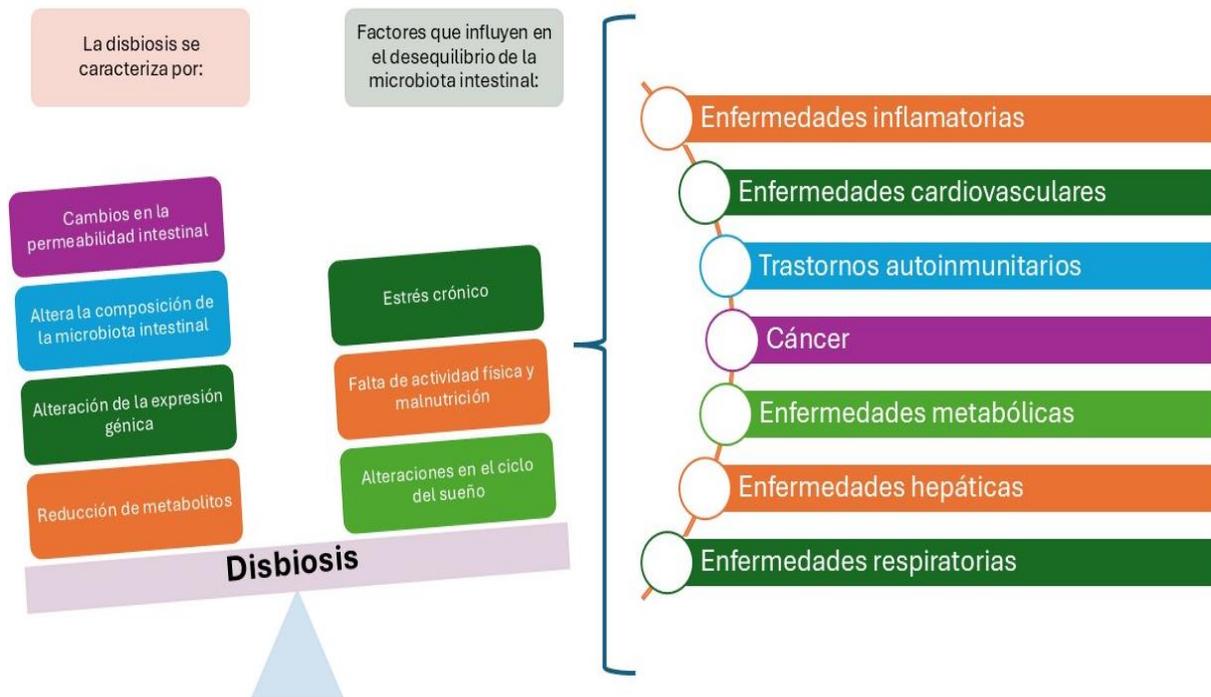


Figura 8. El desequilibrio de la microbiota humana como factor en el desarrollo de múltiples enfermedades.

2.5. *Medidas de salud para medicina personalizada*

Las medidas de salud clave en medicina personalizada abarcan parámetros como los antropométricos, hematológicos, bioquímicos y metabólicos, además de índices hepáticos, marcadores inflamatorios y de coagulación. Estas evaluaciones se complementan con cuestionarios sobre dieta, actividad física y calidad de vida, formando un perfil integral que permite adaptar las intervenciones de salud a las características individuales de cada paciente (Figura 9).

2.5.1. **Determinantes antropométricos y de composición corporal**

Las definiciones de las diversas medidas antropométricas y de composición corporal son cruciales para evaluar los riesgos para la salud y el metabolismo. Estas medidas proporcionan información sobre la distribución de la grasa corporal, la masa muscular y el estado de salud general.

La edad es un factor clave que influye en la tasa metabólica, la cual tiende a disminuir con el tiempo debido a la pérdida de masa muscular y cambios hormonales. En particular,

esta disminución se hace más evidente en las mujeres después de la menopausia, cuando los niveles de estrógenos caen, afectando la distribución de grasa y la masa muscular (177). Por otro lado, la edad metabólica se refiere a la estimación del estado del cuerpo en función de factores como la salud y la composición corporal, en contraste con la edad cronológica, considerado un indicador útil para evaluar la salud general de un individuo (178). Una edad metabólica superior a la cronológica puede indicar un mayor riesgo de enfermedades metabólicas y otras condiciones de salud adversas (178). Asimismo, el IMC es una herramienta utilizada para clasificar a las personas en diferentes categorías de peso, como bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad. Este índice se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos por el cuadrado de su estatura en metros (kg/m^2) (179). Además del IMC, otro indicador es la CC, que se mide alrededor del abdomen a la altura del ombligo y se expresa en centímetros. Esta medida es fundamental para evaluar la grasa abdominal y los riesgos metabólicos asociados, y generalmente se utiliza en conjunto con el IMC (180).

Para tener una comprensión más completa de la composición corporal, también se consideran otros elementos como la masa muscular total (MMT), que representa el peso total de los músculos del cuerpo, normalmente medido en kilogramos (181). La MMT es esencial para evaluar la aptitud física y la salud metabólica, ya que una mayor masa muscular se asocia con mejores resultados de salud (181). Por otro lado, la masa grasa total (MGT) expresada como porcentaje del peso corporal total, es importante para evaluar la obesidad y los riesgos de salud relacionados (180). La masa grasa corporal (MGC), proporciona una visión más matizada que el IMC por sí solo, lo que es fundamental para entender mejor los riesgos para la salud (179). Asimismo, es importante considerar la masa muscular esquelética (MMS), que se refiere al peso del músculo esquelético en el cuerpo, crucial para el movimiento y el metabolismo. Un aumento de la MMS está relacionado con una mejora de la salud metabólica y el rendimiento físico (181). Por último, el índice de grasa visceral (IGV) mide la grasa almacenada en la cavidad abdominal, que se asocia con mayores riesgos para la salud. Un IGV más alto indica un mayor riesgo de enfermedades metabólicas (180).

Si bien estas medidas se utilizan ampliamente, algunos investigadores sostienen que es posible que el IMC no refleje con precisión el estado de salud de una persona debido a su incapacidad para diferenciar entre masa muscular y grasa, lo que puede provocar una clasificación errónea (179). Por lo tanto, a menudo se recomienda una combinación de estas medidas para una evaluación integral de la composición corporal y los riesgos para la salud.

2.5.2. Determinantes hematológicos, bioquímicos y metabólicos

Los marcadores biológicos son clave en la regulación de la salud y la enfermedad, y su estudio permite una mejor comprensión de los procesos fisiológicos y patológicos. En este contexto, los leucocitos, glóbulos blancos esenciales para la respuesta inmunitaria, incluyen a los linfocitos, que son fundamentales en la inmunidad adaptativa (182). Los linfocitos se dividen en células T y células B, que participan en la inmunidad mediada por células y en la inmunidad humoral, respectivamente (183).

Por otra parte, las plaquetas desempeñan un papel fundamental en la hemostasia al adherirse a los vasos sanguíneos lesionados y promover el proceso de coagulación (183). Estas células sanguíneas expresan receptores específicos que facilitan la generación de trombina, un componente esencial en la formación de coágulos (182). Además, el índice de amplitud de distribución eritrocitaria (ADE), calculado en un hemograma completo, proporciona información sobre la variabilidad del tamaño de los eritrocitos circulantes. Esta variabilidad está asociada con procesos inflamatorios y puede ser indicativa de diversas afecciones, incluida la anemia (183,184).

Complementariamente, la velocidad de sedimentación de los eritrocitos (VSG) es un parámetro utilizado para evaluar la inflamación, ya que mide la velocidad con la que los glóbulos rojos se depositan en un tubo de ensayo, proporcionando información sobre los procesos inflamatorios sistémicos presentes en el organismo (183). En el ámbito del transporte de nutrientes, la transferrina es una glicoproteína que transporta el hierro en la sangre, desempeñando un papel crucial en la eritropoyesis y la regulación del metabolismo del hierro (183). A su vez, la glucosa actúa como un indicador clave del metabolismo energético; niveles elevados de glucosa en sangre pueden ser indicativos de diabetes mellitus, lo que resalta la importancia de su monitoreo en la evaluación de la salud metabólica (185). El perfil lipídico es igualmente relevante, ya que el colesterol total, proporciona información sobre la salud cardiovascular. Este colesterol total incluye dos fracciones importantes: el HDL, conocido como colesterol “bueno”, y la lipoproteína de baja densidad (LDL), considerada el colesterol “malo”. Un aumento en los niveles de LDL se correlaciona con un mayor riesgo cardiovascular (186). La insulina, que regula los niveles de glucosa en sangre, es otra hormona crucial, su resistencia está asociada con condiciones metabólicas como la DM2 (185). Además, la urea es un marcador importante de la función renal; y niveles elevados de urea pueden indicar disfunción renal (186). En el contexto de

control glicémico, la hemoglobina glicosilada (HbA1c) es un indicador clave que refleja los niveles promedio de glucosa en sangre durante los últimos tres meses.

La vitamina D también juega un papel esencial en la salud ósea y la función inmunológica; ya que su deficiencia se ha asociado con diversas enfermedades crónicas (187). Del mismo modo, el ácido fólico es vital para la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) y la salud celular, y su deficiencia puede resultar en anemia, destacando la importancia de un adecuado consumo de este nutriente para mantener la salud hematológica (187). Además, el índice “*Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*” (HOMA-IR) y el “*Triglyceride-Glucose Index*” (TyG) son fundamentales para evaluar la resistencia a la insulina y el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas, como la diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (188), mientras que el ácido úrico es un biomarcador importante en el tratamiento de la diabetes (189). El índice HOMA-IR es utilizado para estimar la resistencia a la insulina y se calcula a partir de los niveles de insulina y glucosa en ayunas (188). La fórmula empleada para su cálculo es: $\text{glucosa en ayunas (mg/dL)} \times 0,0555 \times \text{insulina en ayunas (\mu UI/mL)} / 22,5$ (190), mientras que el índice TyG se calcula mediante la fórmula validada, $(\ln [\text{TG (mg/dl)} * \text{glucosa plasmática en ayunas (mg/dl)}] / 2)$ (191). Por último, la lactato deshidrogenasa (LDH) es una enzima que puede ser útil en la detección de daño tisular y en la evaluación de diversas condiciones patológicas (192). También es importante considerar la presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD), que son medidas estándar de la salud cardiovascular, a menudo influenciadas por las afecciones metabólicas y la resistencia a la insulina.

En general, estos biomarcadores son interdependientes y su evaluación conjunta proporciona una visión integral de la salud metabólica y cardiovascular. Sin embargo, es importante considerar un enfoque individualizado en la evaluación de la salud metabólica (185,186).

2.5.3. Marcadores inflamatorios

El interés en biomarcadores para la prevención y el tratamiento de la inflamación está en aumento en la comunidad científica. Un biomarcador se define como un indicador objetivo, preciso, medible y reproducible del estado de salud de un paciente (193). Entre los marcadores inflamatorios más relevantes se encuentran la PCR, la IL-6, la ferritina y la relación neutrófilos/linfocitos (RNL), los cuales desempeñan papeles fundamentales en la

respuesta inflamatoria del organismo y son ampliamente utilizados como indicadores clínicos en diversas enfermedades inflamatorias y metabólicas.

En este contexto, el estado inflamatorio se ha evaluado mediante la medición y el análisis de diferentes mediadores (194). Así, la PCR es un biomarcador clave de fase aguda, sintetizado por el hígado, que se incrementa en respuesta a procesos inflamatorios (195). Sus niveles se elevan significativamente ante infecciones y otras condiciones inflamatorias, y su producción es estimulada por citocinas, particularmente la IL-6 (196). Sus niveles pueden fluctuar según diversas condiciones, incluyendo infecciones bacterianas, daño tisular, alteraciones cardiovasculares y enfermedades autoinmunes, lo que provoca respuestas diferentes en función del tipo de inflamación (197). Por otra parte, diversos biomarcadores inflamatorios suscitan respuestas diferentes en función del tipo inflamatorio, la IL-6 es una citocina que desempeña un papel fundamental en la respuesta inmunitaria, promoviendo la inflamación y participando en la diferenciación de célula T (194,198). Sus niveles aumentan durante las infecciones (199), enfermedades crónicas y autoinmunes, así como con complicaciones metabólicas (200). Mientras que la ferritina, además de ser un indicador de las reservas de hierro, actúa como un marcador de inflamación, regulado por citocinas como la IL-6 y el TNF- α . Sus niveles aumentan en situaciones de inflamación crónica, y se asocian con estrés oxidativo y disfunciones metabólicas, lo que refleja su implicación en enfermedades cardiovasculares y metabólicas (201). Frecuentemente, la ferritina se utiliza junto con la PCR para evaluar la gravedad de las respuestas inflamatorias.

Por su parte, la RNL es una herramienta práctica obtenida a partir del análisis de sangre periférica, que permite monitorizar la respuesta inflamatoria (202) al reflejar el desequilibrio entre neutrófilos y linfocitos en estados inflamatorios. La RNL ha mostrado una correlación significativa con la PCR y la ferritina, lo que sugiere su utilidad en el seguimiento de la progresión de diversidad enfermedades (203).

Si bien estos marcadores son fundamentales para el manejo de enfermedades inflamatorias, su interpretación debe contextualizarse según el perfil individual del paciente, considerando factores de confusión, como comorbilidades y diferencias de género (199).

2.5.4. Marcadores hepáticos

La evaluación de la salud hepática es un proceso esencial en la práctica clínica, donde diversos marcadores hepáticos juegan un papel crucial en la identificación y el diagnóstico

de trastornos hepáticos. Entre estos marcadores, se encuentran el “*Fatty Liver Index*” (FLI), el “*Hepatic Steatosis Index*” (HSI), el “*Lipid Accumulation Product*” (LAP), la bilirrubina, la fosfatasa alcalina, la gamma-glutamil transferasa (GGT), el cociente aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa (AST/ALT). Estos marcadores reflejan diferentes aspectos de la salud hepática y son utilizados en el diagnóstico de una amplia gama de trastornos hepáticos.

En ese contexto, el FLI es utilizado para estimar la probabilidad de depósito de grasa en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) en adultos. Su cálculo se realiza mediante la fórmula: $FLI = (e^{0.953 \cdot \ln(\text{triglicéridos})} + 0.139 \cdot IMC + 0.718 \cdot \ln(GGT) + 0.053 \cdot \text{circunferencia de la cintura} - 15.745) / (1 + e^{0.953 \cdot \ln(\text{triglicéridos})} + 0.139 \cdot IMC + 0.718 \cdot \ln(GGT) + 0.053 \cdot \text{circunferencia de la cintura} - 15.745}) \cdot 100$ (204). De manera similar, el HSI es una herramienta que permite estimar la gravedad de la EHGNA a través de la evaluación de parámetros clínicos y de laboratorio. Además, dicho índice se calcula mediante la fórmula: $HSI = 8 \cdot (ALT/AST \text{ cociente}) + IMC (+2, \text{ si es mujer; } +2, \text{ si tiene diabetes mellitus})$ (205). Asimismo, el LAP es un índice basado en la circunferencia de la cintura y los niveles de triglicéridos, que refleja la toxicidad lipídica en el organismo (206).

Del mismo modo, la bilirrubina actúa como un marcador importante de la funcionalidad hepática y los procesos metabólicos, sus niveles elevados pueden indicar la presencia de ictericia o daño hepático, lo que subraya su relevancia en la evaluación clínica (207). En relación con esto, la fosfatasa alcalina, una enzima de membrana ampliamente distribuida en el organismo, se utiliza comúnmente como un marcador bioquímico en la evaluación de enfermedades hepáticas, especialmente en las afecciones colestásicas, en las que los niveles séricos sugieren una posible obstrucción biliar, reflejando alteraciones en el flujo biliar que son características de afecciones como la colangitis o la enfermedad hepática obstructiva (207). Por otra parte, la GGT es otra enzima que se asocia tanto con la colestasis como con el daño hepático, lo que la convierte en un marcador útil en la evaluación de diversas condiciones hepáticas (208).

Adicionalmente, las enzimas AST y ALT son clave en la evaluación del daño hepatocelular. El cociente AST/ALT, que se obtiene directamente de los valores cuantificables de estas enzimas, actúa como un parámetro no invasivo para evaluar la gravedad y evolución de las enfermedades hepáticas (209). En ese sentido, un aumento en

esta relación puede implicar un daño hepático más severo, lo que subraya su importancia en la práctica clínica para el diagnóstico y monitoreo de patologías hepáticas (209). En conjunto, estos marcadores hepáticos no solo permiten una evaluación precisa del estado del hígado, sino que también facilitan la identificación de lesiones y trastornos que pueden comprometer la salud general del paciente.

2.5.5. Marcadores de coagulación

Los marcadores de la coagulación, como la actividad de la protrombina (APT), el fibrinógeno, el dímero-D y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), son fundamentales para evaluar la función hemostática y diagnosticar diversas afecciones, como el cáncer y la sepsis. Estos marcadores proporcionan información sobre la cascada de la coagulación y sus implicaciones en los estados patológicos.

La APT, en particular, es un marcador crucial de la coagulación que refleja la funcionalidad de la cascada de la coagulación, particularmente en la evaluación del riesgo trombótico y la gravedad de la enfermedad (210). Por otro lado, el fibrinógeno, por su parte, ha sido ampliamente reconocido como un marcador esencial en enfermedades inflamatorias debido a sus efectos pleiotrópicos, actuando sobre múltiples dianas y mecanismos inmunitarios (211). Esto sugiere que el fibrinógeno no solo está involucrado en la coagulación, sino también en la respuesta inflamatoria del organismo. Asimismo, el dímero-D se considera un marcador indirecto de la fibrinólisis, un producto de degradación de la fibrina generada por el sistema fibrinolítico, lo que refleja la actividad trombótica en el organismo (212). Debido a estas características, el dímero-D se considera un indicador valioso para evaluar la activación simultánea de los procesos de coagulación y fibrinólisis en diversos contextos clínicos (213).

Adicionalmente, el TTPA evalúa la vía intrínseca de la coagulación, excluyendo los factores VII y XVII. Se utiliza principalmente para monitorizar tratamientos anticoagulantes, y un TTPA prolongado puede ser indicativo de trastornos hemorrágicos o la presencia de inhibidores de la coagulación (210). Sin embargo, es importante destacar que, aunque estos marcadores son cruciales para el diagnóstico y manejo de los trastornos de coagulación, su interpretación debe tener en cuenta el contexto clínico, ya que pueden variar significativamente en los diferentes estados de la enfermedad.

2.5.6. Cuestionarios dietéticos, actividad física y de calidad de vida

La Dieta Mediterránea (DM) se distingue por el uso diario de aceite de oliva como principal fuente de grasa, junto con el consumo frecuente de cereales integrales, frutas, verduras, legumbres, frutos secos y pescado. También incluye un consumo moderado de carne magra, lácteos y vino (214). Este patrón alimenticio es rico en nutrientes, antioxidantes y compuestos antiinflamatorios, y se considera uno de los más saludables del mundo por sus beneficios en la prevención de enfermedades crónicas y su asociación con la longevidad (215). Para medir la adherencia a la DM, se han desarrollado varias herramientas, como el cuestionario de 14 ítems “*Mediterranean diet adherence questionnaire*” (MEDAS), utilizado en el estudio Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED). El MEDAS ha mostrado ser un instrumento válido para la evaluación rápida de la adherencia a la DM y ha sido validado en diferentes países. Sin embargo, la mayoría de los estudios se han realizado en poblaciones de alto riesgo y en países no mediterráneos, lo que limita su generalización (216).

La actividad física desempeña un papel crucial en el bienestar general y la salud. Para evaluar de manera precisa los niveles de actividad de una persona, es fundamental contar con herramientas que permitan medir tanto la intensidad como la frecuencia de los ejercicios realizados (217). En este contexto, el “*International Physical Activity Questionnaire*” (IPAQ), en su versión española, se ha convertido en una herramienta ampliamente utilizada para recopilar información sobre los hábitos de ejercicio (217). A través del IPAQ, se clasifica la actividad física en tres categorías: ligera, moderada e intensa, de acuerdo con el “*Metabolic equivalent of task*” (MET). El MET es una unidad que permite cuantificar el gasto energético de diversas actividades físicas. Actividades como caminar tienen un MET bajo, mientras que correr presenta un MET alto, dichos datos se expresan en horas por semana, proporcionando una visión clara del tiempo dedicado a cada nivel de esfuerzo y facilitando la evaluación del impacto de la actividad física en la salud (217).

Asimismo, la salud, definida como el bienestar físico, mental y social, se complementa con la percepción subjetiva de la propia calidad de vida, teniendo en cuenta los objetivos y preocupaciones individuales (218). La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) funciona como un indicador de salud para evaluar las consecuencias de la enfermedad y los tratamientos, además de evaluar los riesgos y las intervenciones sanitarias, incluida la inflamación crónica (172). El cuestionario SF-36 es una de las herramientas más reconocidas

a nivel mundial para la evaluación multidimensional de la CVRS. La versión validada en español del “*Short Form-12*” (SF-12), que compone de doce ítems del SF-36, abarca una o dos preguntas de cada una de las ocho escalas del cuestionario original (219). Los resultados de estos ítems permiten calcular las medidas de “*Physical Component Summary*” (PCS12) y “*Mental Component Summary*” (MCS12), que representan dimensiones específicas de la salud global. En este sentido, el SF-12 se considera un indicador valioso para la estimación del estado de salud y la calidad de vida (172,220).



Figura 9. Mediciones de salud realizados en el estudio META-INFLAMACIÓN.

2.6. *Inflamación, microbiota y medicina de precisión: implicaciones clínicas y terapéuticas*

La inflamación es un proceso clave en el desarrollo de diversas enfermedades crónicas multisistémicas, tales como el LES, el CP y la IM (29,117,221). Estas patologías han generado un creciente interés en el ámbito de la investigación, dado que muestran complejas interacciones entre la microbiota intestinal y los mecanismos inflamatorios subyacentes (222). En particular, se ha observado que ciertos componentes estructurales de las bacterias pueden activar vías inflamatorias, desencadenando la liberación de interleucinas y otras citocinas lo que contribuye a una respuesta inflamatoria sostenida que puede agravar estas condiciones crónicas (156). En ese contexto, la PCR, un reactante de fase aguda, se asocia

con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, DM2 y obesidad(223). Este marcador inflamatorio puede ser modulado por metabolitos antiinflamatorios producidos por microorganismos intestinales entre los que se incluyen *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia* y *Bacteroides* (224). Por otra parte, entre las citocinas proinflamatorias, el TNF- α es un mediador crítico en la inflamación relacionada con la resistencia a la insulina, ya que activa vías de señalización como la vía mTOR, implicadas en el desarrollo de trastornos metabólicos (156). Asimismo, la IL-6 contribuye al estado inflamatorio al promover la resistencia a la insulina y la desregulación metabólica (225), mostrando una asociación positiva con las poblaciones intestinales de *Lactobacillus* y una asociación negativa con *Faecalibacterium* (156). También, *Lactobacillus rhamnosus* y *Lactobacillus reuteri* inducen la producción de IL-10, la cual es esencial para mantener la homeostasis intestinal, puesto que evita la inflamación excesiva (226,227). Además, la interleucina-17A (IL-17A) puede contribuir a la inflamación y al daño tisular, mientras que la interleucina-22 (IL-22), está relacionada en la defensa contra patógenos (228,229). Así como, la producción de IFN- γ se asocia con la inmunidad protectora contra patógenos intracelulares (230,231). Por otra parte, los LPS, componente estructural de las bacterias gramnegativas, desempeña un papel crucial como mediador entre la microbiota intestinal y la inflamación sistémica (156). A través de la activación del TLR-4, induce respuestas inmunitarias que impactan significativamente en el desarrollo de trastornos metabólicos, cardiovasculares, neurológicos y autoinmunes (156).

Los estudios han identificado alteraciones en el equilibrio de la microbiota intestinal en pacientes con LES, mostrando una disbiosis o desequilibrio en la composición bacteriana. Esta disbiosis se asocia con la inflamación, disfunciones inmunológicas y una mayor actividad de la enfermedad (232) en comparación con individuos sanos (233). Estos cambios en la microbiota son particularmente severos en pacientes con un elevado “*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*” (SLEDAI) (234). Un hallazgo clave es la disminución de las bacterias productoras de butirato lo que podría contribuir a la desregulación inmunológica observada en el LES (235). Al comparar la microbiota de pacientes con LES con la de personas sanas, se observó una menor diversidad en términos de riqueza microbiana, aunque sin cambios significativos en el número total de especies. Además, se identificó una reducción en la proporción entre Firmicutes y Bacteroidetes, lo cual se ha asociado con un perfil proinflamatorio en el metabolismo de los lípidos, según dos estudios de cohortes (139,236). Firmicutes desempeña un papel crucial en la absorción de ácidos grasos y la obtención de energía de los carbohidratos, mientras que Bacteroidetes contribuye

a la digestión y absorción de polisacáridos (233). El desbalance entre la proporción Firmicutes/Bacteroidetes se ha asociado con algunos desordenes como la DM2 o la enfermedad de Crohn, evidenciando una situación opuesta con la obesidad, donde se observa el incremento del ratio Firmicutes /Bacteroidetes (237–239). Bacterias como *Ruminococcus gnavus* y *Bifidobacterium* han sido destacadas como posibles biomarcadores pronósticos de la gravedad del LES (240). Otro estudio evidenció una correlación positiva entre la actividad de LES y la presencia de los géneros *Streptococcus*, *Campylobacter* y *Veillonella*, mientras que observó una correlación negativa con el género *Bifidobacterium* (139). Además, investigaciones en modelos animales han mostrado una reducción en los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (con propiedades antiinflamatorias), junto con un aumento de Lachnospiraceae, una bacteria asociada a la inflamación (241). Estos hallazgos sugieren que la microbiota intestinal desempeña un papel fundamental en la regulación del sistema inmunológico, tanto en humanos como en ratones, lo que podría influir en el desarrollo y las manifestaciones clínicas del LES (235). En consecuencia, se está explorando la posibilidad de emplear cambios dietéticos o intervenciones específicas dirigidas al microbioma como nuevas estrategias terapéuticas para el manejo de enfermedades autoinmunes (242,243).

Del mismo modo, las enfermedades inflamatorias, como el CP, presentan una estrecha relación con la microbiota intestinal, ya que se han observado alteraciones en la composición y dinámica del microbioma intestinal en estos pacientes (244). Un estudio reciente analizó cómo la composición de la microbiota influye en la progresión de esta enfermedad, identificando asociaciones relevantes entre determinadas bacterias y los síntomas del CP. En particular, se encontró una correlación positiva entre el género *Escherichia* y la fatiga, mientras que *Intestinimonas butyriciproducens*, productora de butirato, mostró una correlación negativa (244). La disbiosis intestinal es frecuente en pacientes con CP, y se ha asociado tanto con la gravedad como con sintomatología prolongada y diversa, contribuyendo a un entorno proinflamatorio (245) debido a la disminución de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, así como un aumento de bacterias proinflamatorias (246–248). Asimismo, *Faecalibacterium*, una bacteria productora de butirato en la microbiota intestinal, desempeña un papel fundamental en la integridad de la barrera intestinal, la inmunomodulación y la homeostasis metabólica (249,250). Se ha observado que inhibe citocinas proinflamatorias y que su abundancia se relaciona inversamente con marcadores de inflamación y coagulación, sugiriendo una conexión con eventos trombóticos (251–253). Además, *Faecalibacterium* contribuye al mantenimiento de

la barrera intestinal, previniendo la translocación de productos microbianos e inflamatorios a la circulación sistémica (254,255). Las intervenciones mediante probióticos y modificaciones en la dieta han demostrado ser prometedoras para corregir la disbiosis y mejorar los resultados clínicos (256). Además, el microbioma parece influir en las respuestas autoinmunitarias relacionadas con CP, lo que sugiere un potencial objetivo terapéutico para mitigar los efectos persistentes de la enfermedad (256). Aunque esta línea de investigación es todavía incipiente, comprender la relación entre el microbioma intestinal y el CP es crucial, ya que puede ofrecer nuevas vías para intervenciones terapéuticas y mejorar el manejo de esta condición (257), lo que da respuesta a un problema de salud pública importante.

La relación entre la microbiota intestinal y la obesidad también ha sido objeto de estudio. Se ha observado que ciertos cambios en el microbioma pueden estar asociados con el desarrollo de la obesidad. El TMF, en particular, ha mostrado resultados mixtos en la mejora de parámetros metabólicos en personas con obesidad, lo que sugiere la necesidad de investigaciones adicionales para entender mejor los mecanismos involucrados (258,259). Además, la nutrición de precisión, que considera el microbioma y el perfil metabólico individual, podría ser clave para el diseño de dietas personalizadas que ayuden en el control de peso y la mejora de la salud metabólica (260,261). Estudios recientes en medicina de precisión han desarrollado modelos integradores que combinan la microbiota intestinal y la información genética para personalizar tratamientos de pérdida de peso en personas con sobrepeso y obesidad. Estos estudios muestran que la variabilidad en la composición de la microbiota intestinal y los factores genéticos influyen significativamente en la respuesta individual a los tratamientos para adelgazar (262). Además, un modelo de regresión predictivo basado en la microbiota ha sido propuesto para predecir el estado inflamatorio en personas obesas, dado que la inflamación está vinculada a la obesidad (263). La microbiota intestinal juega un papel fundamental en el mantenimiento de la salud. Cuando se rompe el equilibrio microbiano, fenómeno conocido como disbiosis, se puede desencadenar una serie de enfermedades complejas, como el SM (264). Este síndrome, que aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, diabetes y trastornos inflamatorios (264), puede verse beneficiado por intervenciones que modulen la microbiota, como el uso de probióticos, prebióticos, simbióticos y el TMF (264–266). Estas estrategias han mostrado ser prometedoras para mejorar la salud metabólica en pacientes con SM (Tabla 3).

Tabla 3. Enfermedades inflamatorias y alteración de la composición de la microbiota intestinal.

Enfermedad	Aumento de bacterias	Disminución de bacterias
LES	<i>Bacteroides</i> (267), <i>Rhodococcus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Prevotella</i> y <i>Eubacterium</i> (268)	Firmicutes y Bacteroidetes (268,269)
CP	<i>Streptococcus</i> , <i>Veilonella</i> y <i>Actinomyces</i> (270)	<i>Agathobacter</i> , <i>Roseburia</i> , Ruminococcaceae (270), <i>Faecalibacterium prusnitzzi</i> y <i>Eubacterium rectale</i> (271)
Obesidad	Firmicutes y Bacteroidetes (272), <i>Staphylococcus</i> (273), <i>Ruminococcus</i> (274), Proteobacteria (275)	<i>Akkermansia muciniphila</i> (276), <i>Bifidobacterium</i> (277), <i>Escherichia</i> <i>coli</i> (277), <i>Alistipes</i> (278)

Abreviaturas: CP, COVID Persistente y LES, *Lupus Eritematoso Sistémico*

La medicina de precisión ha revolucionado el enfoque del diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades al adaptar las intervenciones médicas a las características individuales de cada paciente, como su genética, microbioma y entorno (279). En este contexto, la microbiota intestinal ha emergido como un actor clave, influyendo en múltiples condiciones metabólicas y enfermedades crónicas. El análisis del perfil microbiano relacionado con enfermedades específicas está abriendo nuevas oportunidades para la identificación de biomarcadores que mejoren el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de manera personalizada (85). Si bien el papel de la microbiota está siendo cada vez más reconocido, es fundamental realizar más investigaciones para aclarar los mecanismos subyacentes y desarrollar terapias dirigidas. El entendimiento de estas interacciones podría abrir la puerta a tratamientos innovadores no solo para el LES, sino también para condiciones como el CP y la IM, donde también se observa una alteración del equilibrio microbiano intestinal (105,280,281).

En ese contexto, el proyecto de investigación doctoral radica en la necesidad de profundizar en la comprensión de los mecanismos inflamatorios que subyacen en enfermedades como el LES, el CP y la IM. Estas condiciones comparten un componente inflamatorio clave, y su asociación con la microbiota intestinal ofrece una oportunidad única para desarrollar enfoques terapéuticos más eficaces y personalizados. Por ello, una caracterización fenotípica precisa de los estados proinflamatorios, junto con la evaluación del impacto de la microbiota intestinal y del IMC, puede evidenciar cómo estos factores

influyen en la fisiopatología inflamatoria. Específicamente, estudiar la microbiota intestinal en relación con procesos como la resistencia a la insulina, la coagulación y el metabolismo hepático permitirá identificar biomarcadores y vías claves que agravan o modulan estas enfermedades.

La relevancia de este trabajo radica en entender mejor la interacción entre la microbiota y la inflamación en estos contextos, para optimizar el pronóstico y el seguimiento clínico de los pacientes. Además, la incorporación de aspectos metagenómicos en la investigación permitirá la implementación de estrategias de medicina personalizada, orientadas a intervenir de manera específica en cada caso según el perfil microbiano y fenotípico del paciente, con el fin de generar un tratamiento personalizado para mejorar los resultados clínicos. En un mundo donde las enfermedades autoinmunes, la obesidad y las infecciones virales crónicas afectan a millones de personas, es importante identificar enfoques terapéuticos más efectivos. Este estudio busca contribuir a ese objetivo, integrando la microbiota intestinal y el IMC como factores claves en el manejo personalizado de estas enfermedades inflamatorias, lo que en última instancia mejorará la salud y el bienestar de los pacientes (Figura 10).

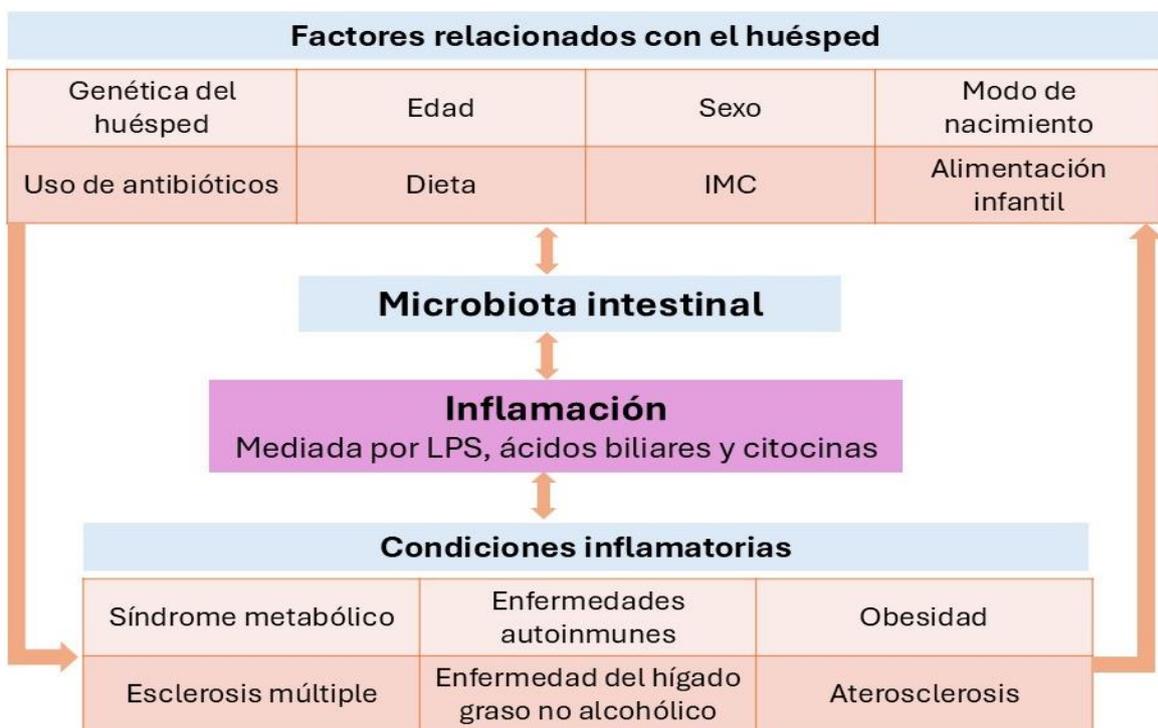


Figura 10. Interrelaciones entre la microbiota intestinal y la inflamación en diversos contextos modulados por factores del huésped lo que puede promover la aparición de diversas enfermedades inflamatorias. Adaptada a partir de Bander Z (156). *Abreviaturas:* IMC, Índice de masa corporal; LPS, Lipopolisacárido.

JUSTIFICACIÓN

La relación entre la microbiota intestinal y los procesos inflamatorios ha despertado un creciente interés debido a posibles interacciones en diversas enfermedades crónicas e inmunológicas. En este contexto, el lupus eritematosos sistémico (LES), el COVID persistente (CP) y la inflamación metabólica (IM) representan condiciones complejas, multisistémicas y de alto riesgo cardiovascular, caracterizadas por procesos inflamatorios de enorme relevancia clínica, que representan un desafío para el manejo terapéutico debido a su naturaleza multifactorial. Sin embargo, aún se desconocen algunos mecanismos e interacciones entre la composición de la microbiota intestinal y los procesos inflamatorios, ni la manera en que estos factores se ven influenciados por el índice de masa corporal (IMC) y la regulación homeostática del organismo en patologías proinflamatorias.

Esta investigación planteó objetivos para examinar las diferencias específicas en la composición de la microbiota intestinal y en los procesos inflamatorios entre pacientes con LES, CP e IM, cuyas diferencias podrían interactuar con factores metabólicos y el IMC, contribuyendo a un perfil inflamatorio único en cada grupo. La identificación de estos perfiles inflamatorios diferenciales no solo mejoraría el conocimiento sobre la fisiopatología de estas enfermedades, sino que también abriría la puerta a nuevas estrategias de intervención que podrían optimizar el manejo clínico de estas patologías. Además, el estudio de la relación entre la microbiota intestinal y la inflamación en estas condiciones específicas proporcionará información valiosa sobre los mecanismos subyacentes de la inflamación crónica y sus implicaciones en la salud metabólica. Este conocimiento contribuiría significativamente a los avances en la medicina de precisión, al permitir el desarrollo de tratamientos más personalizados, adaptados a las características individuales de los pacientes considerando aspectos inflamatorios. De este modo, esta investigación no solo aporta a la comprensión básica de las enfermedades estudiadas, sino que también tiene el potencial de impactar en el diseño de enfoques terapéuticos innovadores y en la mejora del pronóstico de los pacientes en el contexto de la medicina de precisión.

Además, este estudio pretende identificar interacciones entre microorganismos específicos con influencia sobre la regulación metabólica, como los géneros *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium*, con la inflamación, resistencia a la insulina y la coagulación, según el IMC de los pacientes. Al comprender estos mecanismos, se podría avanzar hacia la implementación de estrategias de medicina personalizada basadas en la metagenómica, lo que permitiría optimizar el pronóstico y seguimiento clínico en cada grupo de pacientes. Esto

es de particular relevancia, ya que actualmente no existe un enfoque que integre de manera eficiente estas variables en el manejo clínico de estas enfermedades.

En conclusión, esta investigación se justifica por su capacidad para proveer nuevos conocimientos fundamentales sobre las diferencias fenotípicas e inflamatorias entre el LES, el CP y la IM, así como su interacción con factores metabólicos y el IMC. Dado que estas enfermedades comparten procesos inflamatorios complejos y multisistémicos, comprender cómo varían estas interacciones en función de la microbiota intestinal y el metabolismo es crucial para avanzar en el desarrollo de enfoques terapéuticos más efectivos y adaptados a las características individuales de cada paciente. Por tanto, este estudio contribuirá al campo de la medicina de precisión, abriendo la puerta a intervenciones más personalizadas y precisas que no solo mejoren el tratamiento de estas patologías, sino que también optimicen el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes, permitiendo avanzar de manera traslacional en la comprensión y el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, necesaria para dar respuesta a las necesidades clínicas actuales.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

La hipótesis de esta tesis plantea que la composición de la microbiota intestinal tiene un impacto posiblemente diferencial, influenciado por el exceso de peso corporal, en los procesos inflamatorios de tres grupos de afecciones crónicas distintas: lupus eritematoso sistémico (LES), COVID persistente (CP) e inflamación metabólica (IM). Esta investigación postula además que la integración tanto de marcadores metagenómicos como la consideración del peso corporal en estos pacientes permitiría optimizar de manera traslacional el pronóstico y seguimiento de estas enfermedades mediante la implementación de estrategias de medicina personalizada.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

El **objetivo principal** de este estudio es analizar y evaluar la composición de la microbiota intestinal en tres estados proinflamatorios, identificando las diferencias relacionadas con el exceso de peso corporal y los mecanismos fisiopatológicos asociados en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), COVID persistente (CP) e inflamación metabólica (IM). Además, se busca explorar su potencial participación en procesos como la inflamación, la coagulación y el metabolismo hepático.

2.2. Objetivos específicos

En función de la hipótesis se propusieron los siguientes **objetivos específicos**:

1. **Revisar** las evidencias actuales en relación con la composición de la microbiota intestinal, la nutrición y la inflamación en pacientes con obesidad (**CAPÍTULO 1**).
2. **Analizar** la influencia del peso corporal sobre variables inflamatorias y de calidad de vida en manifestaciones inflamatorias como la inflamación metabólica, el COVID persistente y el lupus eritematoso sistémico (**CAPÍTULO 2**).
3. **Investigar** el impacto del género bacteriano *Bifidobacterium* sobre la salud e índices hepáticos en pacientes con lupus eritematoso sistémico e inflamación metabólica (**CAPÍTULO 3**).

4. **Explorar** la relación entre el índice de masa corporal y el porcentaje de grasa corporal con el género *Bifidobacterium* en la modulación de los niveles de fibrinógeno, como marcador de coagulación en personas con lupus eritematoso sistémico (**CAPÍTULO 4**).
5. **Evaluar** el papel modulador de *Faecalibacterium* sobre la coagulación medida por el dímero-D y la resistencia a la insulina estimado por el índice HOMA-IR en pacientes con COVID persistente dependiendo del índice de masa corporal (**CAPÍTULO 5**).

MATERIAL Y MÉTODOS

1. PROYECTO METAINFLAMACIÓN

1.1. *Diseño del estudio*

Esta investigación se llevó a cabo con la población del estudio, Metacategorización personalizada de procesos inflamatorios asociados a síndrome metabólico, enfermedades autoinmunes y virales para medicina de precisión “METAINFLAMACIÓN” (ref. Y2020/BIO-6600), que pertenece al programa de Nutrición de Precisión y Salud Cardiometabólica, llevado a cabo por el Instituto Madrileño de Estudios Avanzados de Alimentación (IMDEA Alimentación) en colaboración con el Hospital Universitario Puerta del Hierro de Madrid, considerado un estudio prospectivo y controlado. El ensayo comenzó en enero de 2022 y su objetivo principal fue diseñar tratamientos nutricionales personalizados que tengan propiedades antiinflamatorias para poblaciones con diversas enfermedades inflamatorias. Este objetivo se dividió en dos partes: primero, la caracterización transversal de 560 pacientes con: LES (normopeso y sobrepeso), CP (normopeso y sobrepeso), obesidad (obesos sanos y obesos con síndrome metabólico) y el grupo control (normopeso sano); y segundo, se planteó una intervención nutricional en todos los grupos previamente mencionados; sin embargo, esta segunda parte no fue realizada, ya que no forma parte del alcance de la presente investigación (Figura 11).

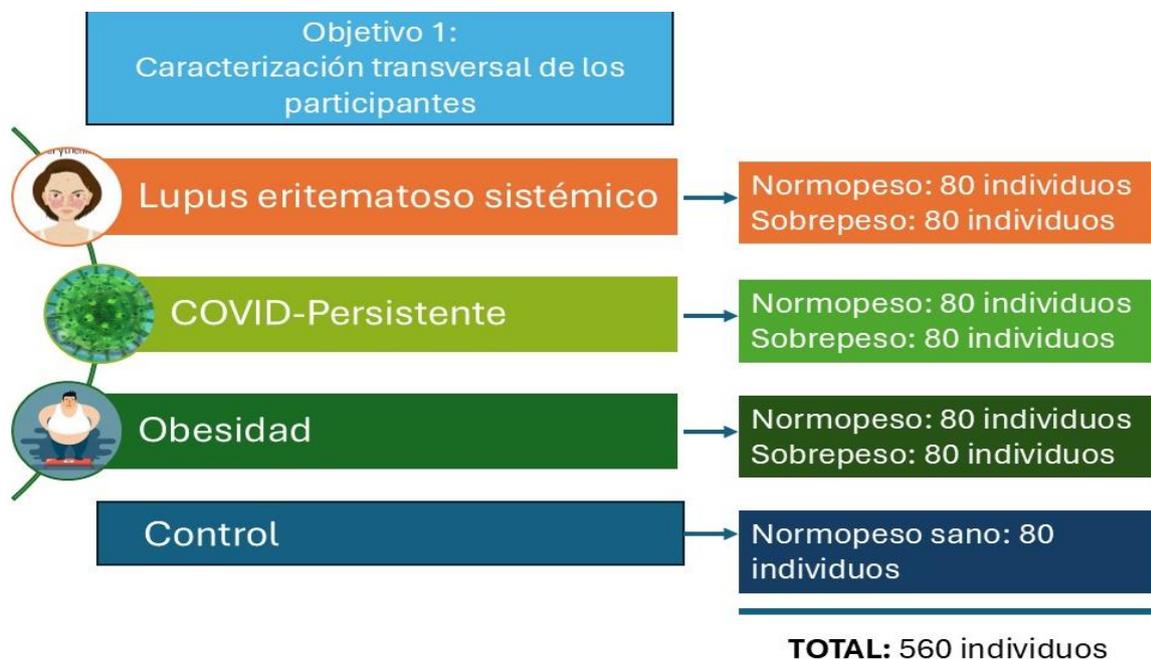


Figura 11. Descripción de la distribución de los pacientes en el estudio METAINFLAMACIÓN.

El estudio se organizó en varias visitas, durante las cuales los participantes proporcionaron muestras de orina, sangre y heces, se realizaron mediciones antropométricas y se completaron cuestionarios sobre su estilo de vida. En la primera visita (Visita 1), se realizó la recolección inicial de datos y se asignó a los participantes una dieta según su estado de peso: una dieta antiinflamatoria con una reducción calórica del 30% para aquellos con sobrepeso u obesidad, o una dieta de mantenimiento para los que tienen un peso normal. La intervención nutricional se diseñó para una duración total de 32 semanas, comenzando con 8 semanas de restricción calórica orientada a la pérdida de peso mediante la dieta antiinflamatoria, seguidas de 24 semanas de dieta antiinflamatoria de mantenimiento. Una explicación resumida de las visitas planificadas para el estudio METAINFLAMACIÓN (Figura 12).



Figura 12. Cronograma del estudio METAINFLAMACIÓN: Las visitas 1, 3 y 6 son presenciales y en ellas se repiten las mediciones antropométricas y los cuestionarios sobre el estilo de vida, mientras que las visitas 2, 4 y 5 se realizaron por teléfono y están destinadas a la monitorización del progreso.

El protocolo del estudio METAINFLAMACIÓN fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda con referencia (PI 164-21) y se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Además, todos los procedimientos de recolección de datos siguieron las pautas éticas aprobadas e incluyeron mediciones antropométricas, análisis de composición corporal, pruebas bioquímicas y de salud. Todas las variables incluidas fueron evaluadas según los criterios y protocolos éticos del hospital. Asimismo, todos los voluntarios firmaron un consentimiento informado por escrito antes de su inclusión en el estudio.

Para alcanzar los objetivos del estudio, establecidos en función de la hipótesis formulada, se utilizaron únicamente los datos basales de los participantes obtenidos durante la Visita 1, que incluyeron información antropométrica, estilo de vida, y muestras de sangre (para análisis bioquímicos) y heces (para análisis metagenómicos) (Figura 11). El número de participantes varió dependiendo del objetivo específico de cada análisis. Para el primer objetivo, se incluyeron las tres condiciones inflamatorias, mientras que los tres objetivos subsecuentes se enfocaron exclusivamente en LES e IM. Asimismo, la selección de la microbiota intestinal y las variables clínicas utilizadas se ajustó a las necesidades de cada objetivo, como se detalla en la figura 15, que resume la metodología aplicada en cada capítulo de este estudio. Es relevante señalar que, a pesar de que el diseño del estudio preveía la inclusión de un total de 560 participantes, el reclutamiento no logró alcanzar esta cifra, lo que podría haber afectado la fiabilidad de los resultados.

1.2. Participantes del estudio

Los participantes fueron reclutados entre enero de 2022 y junio de 2023, en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid, España). En esta investigación participaron adultos, hombres y mujeres, de origen caucásico e hispano con una distribución de género de 22% hombres y 78% mujeres. Los participantes se dividieron en tres grupos para el análisis: LES, CP y IM. En el grupo de LES, se utilizaron los criterios de clasificación de la Liga Europea contra el Reumatismo y el Colegio Americano de Reumatología (282). El grupo CP se estableció con pacientes que tenían inflamación fisiopatológica subyacente a una infección viral (221) y siguieron las pautas del “*National Institute for Health and Care Excellence*” (NICE) y del “*National Institute for Health Research*” (NIHR) (283,284). Finalmente, el grupo de IM de bajo grado incluyó a participantes con obesidad y síndrome metabólico, diagnosticados según los criterios de la OMS y del “*National Cholesterol Education Program*” (NCEP), ya que estas afecciones se consideran manifestaciones de IM de bajo grado (107). El peso corporal se clasificó utilizando el IMC según las normas de la OMS, donde la obesidad se define como un IMC ≥ 30 kg/m² (285). Además, estos tres grupos se clasificaron en dos subgrupos en “IMC más bajo” y “IMC más alto” según los criterios internacionales establecidos por la OMS para el IMC (285) (Figura 13).

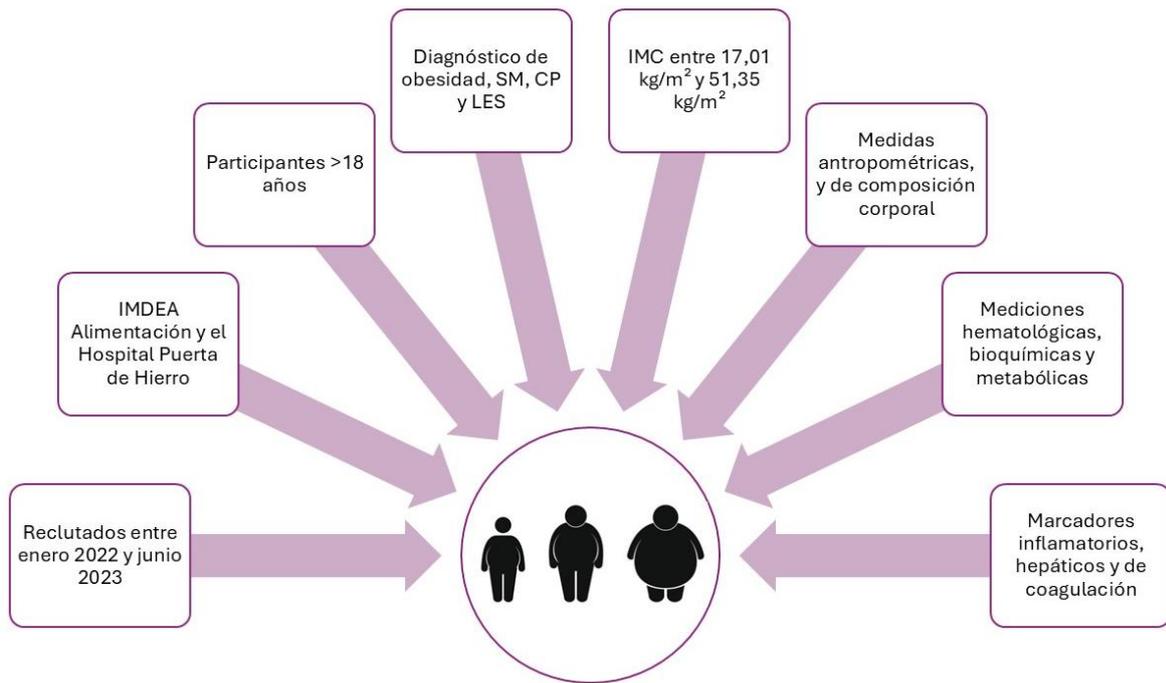


Figura 13. Descripción general de los participantes en la cohorte METAINFLAMACIÓN. *Abreviaturas:* CP, COVID Persistente; LES, Lupus Eritematoso Sistémico; SM, Síndrome Metabólico.

Los criterios de inclusión y exclusión se basaron en aspectos clínicos fenotípicos y conductuales definidos previamente siguiendo los criterios del Comité de Ética del Centro para disponer de una población homogénea y comparable respecto a la hipótesis planteada en el estudio. En primer lugar, los pacientes con obesidad y síndrome metabólico presentaron una serie de alteraciones como adiposidad excesiva, intolerancia a la glucosa, obesidad central, dislipidemia e hipertensión (286). Los pacientes con CP, aquellos que experimentaron síntomas persistentes relacionados con COVID-19 más de 4 semanas después de la aparición de los síntomas agudos iniciales, incluida fatiga persistente, dificultad para respirar, dolor muscular o articular, confusión mental, entre otros, con un impacto significativo en su calidad de vida (221). Para reducir cualquier posible sesgo, optamos por seleccionar principalmente pacientes diagnosticados de LES que se encontraran en estado estable, con síntomas controlados y que estuvieran recibiendo tratamiento médico bajo supervisión adecuada. En estos pacientes se evaluaron diversos parámetros clínicos, como la “*Serological Activity*” (SA), la presencia de enfermedad activa (EA), el logro de la remisión completa (RC) y el mantenimiento de un estado de baja actividad de la enfermedad (LDAS). Además, se consideraron los anticuerpos anti-dsDNA y los diferentes regímenes de tratamiento recibidos, incluidos esteroides solos, esteroides combinados con otros agentes o

fármacos inmunosupresores no esteroides (287–289). La actividad del LES se evaluó mediante el “*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*” (SLEDAI-2k), mientras que el daño orgánico se evaluó mediante el “*Systemic Lupus International Collaborating Clinics /American College of Rheumatology*” (SLICC/ ACR) (288,289) (Tabla 4).

Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión para el reclutamiento de los participantes del estudio METAINFLAMACIÓN.

Criterios de inclusión
Los participantes tenían que ser mayores de 18 años.
IMC entre 17,01 kg/m ² y 51,35 kg/m ²
Tener un diagnóstico confirmado de IM de bajo grado, CP y LES por parte del personal médico del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda de Madrid, España.
Aquellos que proporcionaron muestras fecales
Criterios de exclusión
Personas con trastornos psiquiátricos graves
Uso de medicamentos que alteran el peso corporal
Dificultad para programar citas
Embarazo y lactancia
Cambios recientes en la medicación y consumo de probióticos
Pacientes con criterios más bajos de SLEDAI-2K Y SLICC
Consumo de antibióticos o suplementos que afecten la microbiota tres semanas antes de recogida de muestra fecal.

Abreviaturas: CP, COVID Persistente; IM, Inflamación metabólica de bajo grado; IMC, Índice de masa corporal; LES, Lupus eritematosos sistémico; SLEDAI-2K, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLICC, Systemic Lupus International Collaborative Clinics.

1.3. Variables analizadas

En todos los pacientes se recogieron los siguientes parámetros a nivel basal: demográficos, marcadores antropométricos y de bioimpedancia, bioquímicas generales y específicos de inmunidad e inflamación; cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos, cuestionarios de calidad de vida y de bienestar, microbiota intestinal; factores relacionados con LES: edad al diagnóstico, duración de la enfermedad, SLEDAI, SLICC/ACR, pruebas inmunológicas relacionadas (niveles de autoanticuerpos, complemento, VSG, entre otros) y datos relativos al tratamiento inmunosupresor: factores clínicos relacionados con COVID-19: días totales de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), neumonía bilateral, saturación de O₂, marcadores de coagulación (dímero-D, transferrina, fibrinógeno) e inflamatorios (PCR y IL-6) (Figura 14).

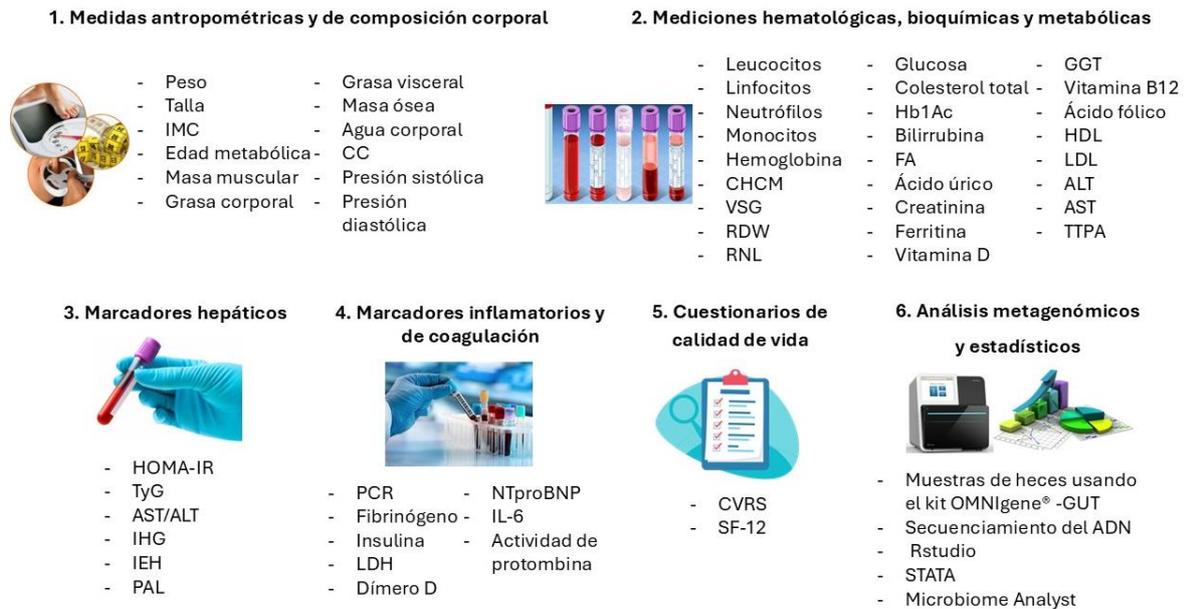


Figura 14. Esquema general que sintetiza las variables analizadas y los procedimientos realizados en la metodología. **Abreviaturas:** ALT, Alanina aminotransferasa; AST, Aspartato aminotransferasa; AST/ALT, Cociente Aspartato aminotransferasa/ Alanina aminotransferasa; CC, Circunferencia de cintura; CHCM, Concentración de hemoglobina corpuscular; CVRS, Calidad de vida relacionada con la salud; FA, Fosfatasa alcalina; FLI, Fatty Liver Index; GGT, Gamma-glutamyl transferasa; Hb1Ac, Hemoglobina glicosilada; HDL, Lipoproteína de alta densidad; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; HSI, Hepatic Steatosis Index; IL-6, Interleucina-6; LAP, Lipid Accumulation Product; LDH, Lactato deshidrogenasa; LDL, Lipoproteína de baja densidad; PCR, Proteína C Reactiva; NTproBNP, Propéptido natriurético cerebral tipo B, extremo N-terminal; ADE, Amplitud de distribución de los glóbulos rojos; RNL, Ratio Neutrófilos/Linfocitos; SF-12, Short Form-12; TyG, Triglyceride-Glucose Index; TTPA, Tiempo de tromboplastina parcial activada; VSG, Velocidad de sedimentación globular.

1.3.1. Medidas antropométricas y de composición corporal

Las medidas antropométricas (peso corporal, talla y circunferencias de cintura y cadera) y de composición corporal se recogieron basalmente en el Servicio de Medicina Interna del Puerta de Hierro, Hospital Universitario de Majadahonda por una dietista experta utilizando técnicas validadas (290). El peso y la composición corporal, incluida la masa muscular, la grasa corporal, la grasa visceral, la masa ósea, el agua corporal y la edad metabólica, se evaluaron con una báscula de bioimpedancia (290). La circunferencia de la cintura se midió con una cinta métrica estándar siguiendo los protocolos establecidos (291). El IMC se calculó dividiendo el peso corporal por el cuadrado de la estatura (kg/m^2) y

utilizando los criterios internacionales de la OMS (IMC con peso normal < 24,9 kg/m²; IMC con sobrepeso < 29,9 kg/m²; IMC en obesidad ≥ 30 kg/m²) (285). Además, se midió la presión arterial sistólica y diastólica con un esfigmomanómetro, siguiendo criterios estandarizados basados en directrices internacionales (292).

1.3.2. Mediciones hematológicas, bioquímicas y metabólicas

Las muestras de sangre se recolectaron en ayunas mediante venopunción siguiendo protocolos hospitalarios validados (290). Estas muestras sanguíneas fueron analizadas para determinaciones de leucocitos, linfocitos, neutrófilos, monocitos, hemoglobina, volumen corpuscular medio, plaquetas, concentración de hemoglobina corpuscular (CHCM), velocidad de sedimentación globular (VSG) y amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, mediante un analizador de hematología automatizado SYSMEX XN-20 (Roche, Basilea, Suiza) (291). La RNL se calculó directamente a partir de los valores medidos (290). El rango de referencia para ADE en el laboratorio de Hematología del Hospital es 8%-14,8%, siendo valores superiores al 14,8% considerado patológico (290).

Los marcadores bioquímicos de rutina como glucosa, colesterol total, hemoglobina glicosilada, bilirrubina, fosfatasa alcalina, ácido úrico, creatinina, ferritina, vitamina D, GGT, vitamina B12, ácido fólico, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), triglicéridos, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), y tiempo de tromboplastina parcial activada (s, segundos) (TTPA) se midieron con un autoanalizador de calidad controlada (Atellica™ Solution, Alemania) siguiendo los protocolos hospitalarios estandarizados (293).

1.3.3. Marcadores hepáticos

El índice HOMA-IR estima la resistencia a la insulina en el organismo, se calculó como glucosa en ayunas (mg/dL) × 0,0555 × insulina en ayunas (μUI/mL) /22,5 (190). El TyG se utiliza como indicador de la resistencia a la insulina y del riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas como la diabetes de tipo 2 y enfermedades cardiovasculares y se calculó siguiendo la fórmula validada: (ln [TG (mg/ dl) * FPG (mg/dl) /2]) (191). El cociente AST/ALT se calculó directamente a partir de los valores medidos. El FLI estima la

probabilidad de padecer hígado graso no alcohólico (HGNA) en adultos. Se calculó como: $FLI = (e^{0,953 \cdot \log(\text{triglicéridos}) + 0,139 \cdot IMC + 0,718 \cdot \log(GGT) + 0,053 \cdot \text{perímetro de cintura} - 15,745}) / (1 + e^{0,953 \cdot \log(\text{triglicéridos}) + 0,139 \cdot IMC + 0,718 \cdot \log(GGT) + 0,053 \cdot \text{perímetro de cintura} - 15,745}) \cdot 100$ (204). El HSI es una herramienta que ayuda a estimar la gravedad del hígado graso no alcohólico mediante la evaluación de ciertos parámetros clínicos y de laboratorio. determinados parámetros clínicos y de laboratorio. El HSI se calculó como: $HSI = 8 \cdot (\text{cociente ALT/AST}) + IMC$ (+2, si es mujer; +2, si diabetes mellitus) (205). El LAP es un índice calculado mediante la circunferencia de la cintura y los triglicéridos, que refleja la toxicidad lipídica (206).

1.3.4. Marcadores inflamatorios y de coagulación

Las variables relacionadas con el pronóstico, factores y marcadores proinflamatorios como PCR, fibrinógeno, insulina, lactato deshidrogenasa (LDH), dímero-D, péptido natriurético cerebral tipo B, extremo N-terminal (NT ProBNP), IL-6 y actividad de protrombina también siguieron procedimientos protocolizados principalmente con kits ELISA Sigma-Aldrich (Estados Unidos, subsidiaria de Merck KGaA, Alemania) según las indicaciones de los proveedores (290).

1.3.5. Cuestionarios de calidad de vida

Los pacientes rellenaron cuestionarios relacionados con datos sociodemográficos, antecedentes metabólicos, estilo de vida (actividad física, hábitos de sueño y nutrición) y calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) guiados por un dietista formado (290). La edad metabólica se evaluó en función del sexo, la composición corporal y los datos de la tasa metabólica basal (TMB) TANITA SC-330 (Tanita Corporation, Japón) (294), mientras que el CVRS se evaluó utilizando un instrumento validado: el cuestionario SF-12 que mide el PCS12 y el MCS12 a través de una escala de valoración que va de 0 a 100 (295). Ha demostrado ser aplicable en pacientes con condiciones inflamatorias crónicas, como obesidad, síndrome metabólico, CP y LES (296–298).

1.3.6. Análisis metagenómico

Finalmente, las muestras fecales se recogieron con kits OMNIgene® -GUT (DNA Genotek, Ottawa, Canadá) siguiendo las instrucciones del proveedor (262). El ADN

bacteriano se aisló utilizando el kit QIAamp® (Qiagen, Hilden, Alemania) y las regiones V3-V4 del gen ARNr 16S se amplificaron mediante secuenciación de extremo pareado en el sistema MiSeq (Illumina, San Diego, EE. UU.) en Novogene Sequencing-Europe Service (Cambridge, Reino Unido). Los cebadores de PCR eran específicos y las reacciones se realizaron con Phusion® High-Fidelity PCR Master Mix (New England Biolabs) (16S Amplicon PCR Forward Primer = 5 0 TCGTCGGCAGCGTCAGATGTGTAAGAGACAGCCTACGGGNGGCWGCAG; 16S Amplicon PCR Reverse Primer = 5 0 GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTAAGAGACAGGACTACHVGGGTATCTAATCC).

Las reacciones de PCR se llevaron a cabo con 15 µl de Phusion® High - Fidelity PCR Master Mix (New England Biolabs), 0,2 µM de cebadores directo e inverso y unos 10 ng de ADN molde. El termociclado consistió en una desnaturalización inicial a 98°C durante 1 minuto, seguida de 30 ciclos de desnaturalización a 98°C durante 10 s, recocido a 50°C durante 30 s y elongación a 72°C durante 30 s y 72°C durante 5 minutos. Los productos de PCR se purificaron con perlas magnéticas y las muestras se mezclaron en proporciones de equidensidad basadas en la concentración de los productos de PCR. Se generaron bibliotecas de secuenciación, se cuantificaron y se verificaron antes de agruparlas y secuenciarse en plataformas Illumina, de acuerdo con la concentración efectiva de la biblioteca y la cantidad de datos requerida. Para el análisis bioinformático, se asignaron y truncaron las lecturas pareadas a las muestras según sus códigos de barras únicos. Las lecturas se fusionaron con FLASH V1.2.7 (USA, <http://ccb.jhu.edu/software/FLASH/>) (299), y se filtraron con FASTP V0.23.1 (China, FASTP Software, <https://github.com>) para obtener etiquetas limpias de alta calidad (300). Las etiquetas se compararon con la base de datos de referencia Silva database (16S/18S, <https://www.arb-silva.de/>; UNITE Data base, <https://github.com/torognes/vsearch/>), para detectar y eliminar secuencias quimeras (301). Para las etiquetas efectivas obtenidas previamente, se realizó un denoise con el módulo DADA2 o deblur en el software QIIME2 (Versión QIIME2-202202, EE. UU., <https://qiime2.org>) para obtener las variantes de secuencia de amplicones (ASV) iniciales. La anotación de especies, la relación filogenética de cada variantes de secuencias de amplicones (ASVs) y las diferencias de las especies dominantes entre diferentes muestras (grupos) se estudiaron y visualizaron utilizando el software QIIME2 (Versión QIIME2-202202) y el software Rstudio 4.3.0 (Boston, EE. UU; <https://www.R-project.org/>) (302).

1.4. Análisis estadísticos

Las variables se expresaron como medias (\bar{x}) y desviaciones estándar (DE) para las variables cuantitativas, y como número de casos (n) y proporciones (%) para las variables cualitativas. La normalidad de los datos se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk. Para comparar las medias de las variables continuas se utilizaron las pruebas t de Student y Mann-Whitney para la normalidad de los datos, mientras que las variables categóricas se analizaron con la prueba chi-cuadrado (χ^2). Se declaró un nivel de significación de $p < 0,05$ con un nivel de confianza del 95% para determinar las pruebas estadísticas. El estudio se complementa con análisis bioinformáticos de los datos que se llevaron a cabo con programas estadísticos como STATA (StataCorp LLC, College Station, TX, EE. UU.; <http://www.stata.com>) y Rstudio 4.3.0 (Boston, EE. UU; <https://www.R-project.org/>) y plataformas destinadas para el estudio de la microbiota intestinal como MicrobiomeAnalyst (University of McGill, Canada; <https://www.microbiomeanalyst.ca/>).

En el **capítulo 2**, se evaluaron a 272 individuos en tres grupos de enfermedades (LES, CP e IM). Los sujetos con obesidad y síndrome metabólico se agruparon bajo el término de inflamación metabólica. Los individuos se subclasificaron además según la mediana del IMC, siendo IMC bajo (para aquellos con valores inferiores a 28,7 kg/m²) o IMC alto (para aquellos con valores superiores a 28,7 kg/m² hasta 51,3 kg/m²). Las diferencias e interacciones entre los tres tipos de enfermedades y el IMC estratificado por p50 se estudiaron con un diseño de análisis de varianza (ANOVA) factorial 3 x 2 (3 enfermedades x 2 niveles de IMC) para las variables antropométricas, composición corporal, bioquímicas, CVRS y estado inflamatorio. Se diseñaron dos tipos de gráficos. El primero, un gráfico de barras agrupado por el valor medio entre las variables fibrinógeno, “*Red Cell Distribution Width*” (RDW), VSG y RNL frente a un IMC dicotomizado para cada grupo de enfermedad, y el segundo gráfico representando un modelo de regresión lineal simple, cuyo objetivo es establecer una relación lineal entre una variable predictora y una variable de respuesta. Ambos gráficos no se ajustaron, aunque el segundo incluyó al grupo de control. El gráfico de barras de las medias siguió el enfoque “*Per protocol*” (PP), mientras que la ilustración de regresión lineal simple siguió un enfoque “*Intention to treat*” (ITT). Asimismo, se evaluó la interacción entre los tres grupos de estado inflamatorio crónico y el IMC (inferior o superior) en relación con el PCS12, el MCS12 y la edad metabólica. Se construyó un modelo de regresión lineal múltiple con 16 variables dependientes siguiendo criterios basados en hipótesis y no se aplicó corrección por comparación múltiple (edad metabólica, presión

arterial sistólica, ácido úrico, LDH, NT proBNP, PCR, ferritina, leucocitos, linfocitos, plaquetas, RNL, RDW, VSG, fibrinógeno, PCS12 y MCS12), que se ajustaron por edad, sexo, IMC y la interacción entre enfermedad e IMC en los niveles (inferior y superior), también denominadas variables independientes. Las estadísticas se expresaron como coeficiente de regresión (β), intervalo de confianza del 95% y valor p . Todos los análisis se realizaron utilizando Rstudio 4.3.0 (Boston, EE. UU; <https://www.R-project.org/>).

En el **capítulo 3**, se realizó el análisis de la microbiota comparando los dos tipos de enfermedades inflamatorias (LES e IM) en 60 individuos, ajustados por IMC, edad y sexo para evitar posibles factores de confusión. La diversidad alfa (relacionado con la distribución de la abundancia de especies en una muestra) entre los tipos de enfermedades inflamatorias se calculó determinando el índice de Shannon a nivel de género, utilizando MicrobiomeAnalyst (University of McGill, Canadá; <https://www.microbiomeanalyst.ca/>) (303,304), comparada mediante la prueba de Mann-Whitney y visualizada mediante boxplot. La diversidad beta (que evalúa la similitud entre comunidades microbianas) se calculó mediante el índice de Bray Curtis y la prueba PERMANOVA para luego visualizarla mediante el análisis de coordenadas principales (PCoA). Además, se realizó el análisis discriminante lineal (LDA) (LEfSe 1.0) (Harvard University, USA; <http://huttenhower.sph.harvard.edu/galaxy/>) para comparar grupos (con puntuación log LDA =2,0 y ajuste False Discovery Rate (FDR)) y visualizar los resultados mediante diagramas de barras taxonómicos. El análisis gaussiano cero-inflado (MetagenomeSeq) se utilizó para encontrar familias que difieren significativamente en abundancia entre sujetos con peso corporal normal y obesos (utilizando el ajuste FDR para los resultados significativos). Para generar el gráfico de volcán comparando la abundancia bacteriana entre dos grupos de enfermedad, se calcularon el cambio de pliegues log₂ y los valores p utilizando Rstudio 4.3.0 (Boston, EE. UU; <https://www.R-project.org/>). Las posibles interacciones entre las bacterias, el tipo de enfermedad y el estado del hígado se investigaron con modelos de regresión lineal general que introdujeron los términos de interacción correspondientes en los modelos; estos modelos se ajustaron en función de la edad, el sexo y la adherencia a la dieta mediterránea para evitar posibles sesgos, utilizando Stata 12 (StataCorp LLC, College Station, TX, EE. UU.; <http://www.stata.com>). El análisis de mediación se evaluó mediante el enfoque de modelos de ecuaciones estructurales (305). La normalización de los datos de microbiota se realizó de acuerdo con el método de análisis estadístico más apropiado, el Centered Log Ratio (CLR) para los modelos de regresión (306).

En el **capítulo 4**, se estudiaron a 127 individuos, el IMC se utilizó como indicador indirecto de la adiposidad en algunos análisis, ya que esta estimación mostró una alta correlación con la grasa corporal ($R^2=0,7433$ y valor $p < 0,001$) y tiene un mayor valor con fines traslacionales. Aunque la grasa corporal ofrece una medida más directa de la adiposidad y los efectos relacionados, se eligió el IMC por su facilidad de interpretación en entornos clínicos y de investigación. Las diferencias e interacciones entre los dos tipos de enfermedades y el IMC estratificado por IMC bajo ($\leq 30\text{kg/m}^2$) e IMC alto ($\geq 30\text{kg/m}^2$) se estudiaron con un diseño ANOVA factorial 2 x 2 (2 enfermedades x 2 niveles de IMC) para las variables antropométricas, la composición corporal, los marcadores bioquímicos y las características inflamatorias y de coagulación relativas a los participantes en el estudio METAINFLAMACIÓN mediante RStudio 4.3.0 (Boston, EE. UU; <https://www.R-project.org/>). El análisis de la microbiota se evaluó comparando los dos tipos de enfermedades inflamatorias, ajustado por niveles de IMC, edad y sexo para evitar posibles factores de confusión. La alfa diversidad y beta diversidad fueron calculadas usando el índice de Shannon y el de Bray Curtis, respectivamente mediante MicrobiomeAnalyst (University of McGill, Canadá; <https://www.microbiomeanalyst.ca/>) (303,304). Además, se utilizó el análisis discriminante lineal (LDA) del tamaño del efecto (LEfSe 1.0) (Harvard University; EE. UU. <http://huttenhower.sph.harvard.edu/galaxy/>) para comparar los grupos e informar de los resultados mediante diagramas de barras taxonómicos. El MetagenomeSeq sirvió para encontrar familias cuya abundancia difería significativamente entre los sujetos con peso corporal normal y los obesos. El análisis de la abundancia diferencial se realizó utilizando el método EdgeR y la corrección FDR (media recortada del valor M para la normalización). Se utilizó Random Forest para clasificar la importancia de las variables predictivas relacionadas con el tipo de enfermedad utilizando R 3.5.3 (Universidad de Auckland, Nueva Zelanda; <https://www.R-project.org/>) y se realizó la curva Receiver Operating Characteristic (ROC) para validar los resultados de Random Forest. Para aumentar la fiabilidad de los datos, se aplicó un filtro de recuento bajo para eliminar las características con prevalencia limitada o escasa abundancia en las muestras. En concreto, se excluyeron las características con menos de cuatro observaciones y sólo se conservaron las que estaban presentes en al menos el 20% de las muestras. Este proceso de filtrado redujo el conjunto de datos de los 458 géneros secuenciados iniciales a 311, centrando el análisis en los taxones observados sistemáticamente y minimizando el ruido de las características raras o de baja abundancia. A continuación, se aplicó un modelo de bosque aleatorio con 500 árboles, en el que la importancia de las características se evaluó mediante la métrica de disminución media de la

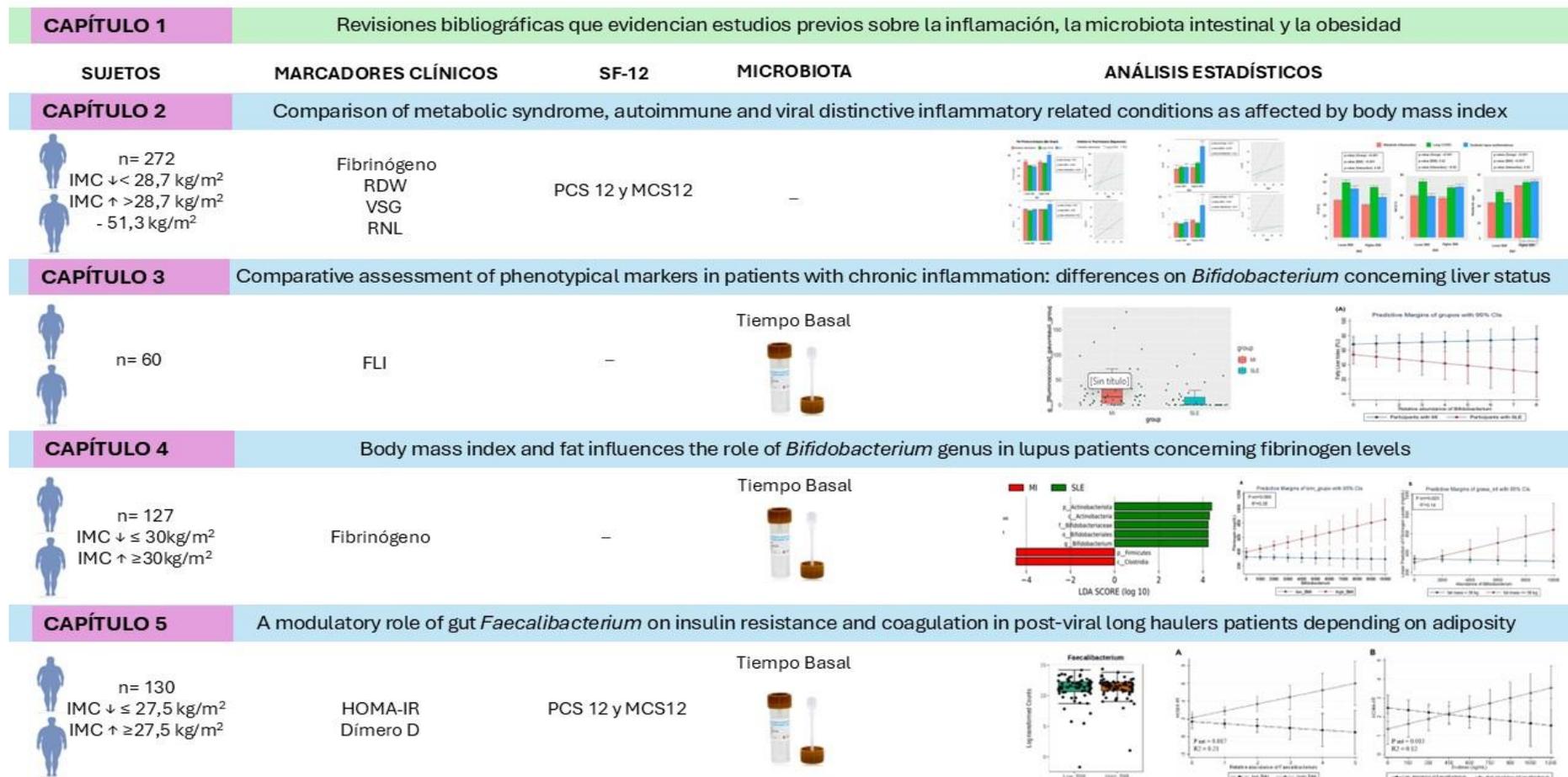
precisión. Esta métrica evalúa el impacto de cada característica en la precisión de la predicción midiendo el aumento del error cuando se elimina o permuta una característica. En aras de la claridad, sólo se presentaron gráficamente las 10 características con mayor impacto para garantizar la legibilidad. Las posibles interacciones entre las bacterias, el tipo de enfermedad y el estado inflamatorio se investigaron con modelos de regresión múltiple ajustados por edad, sexo, IMC, enfermedad, *Bifidobacterium*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium longum*, y la interacción entre las bacterias y los niveles de IMC utilizando RStudio 4.3.0 (Boston, EE. UU; <https://www.R-project.org/>) y para los gráficos de interacción entre la abundancia de *Bifidobacterium*, los niveles de fibrinógeno y los niveles tanto de IMC como de grasa corporal en pacientes con LES, se utilizó Stata 12 (StataCorp LLC, College Station, TX, EE.UU.; <http://www.stata.com>). La estratificación de la grasa corporal se realizó tomando como referencia la media, grasa baja < 36 y grasa alta ≥ 36 , mientras que la normalización de los datos de microbiota se realizó de acuerdo con el CLR (306,307).

En el **capítulo 5**, se estratificó a los 130 participantes según la mediana del IMC, siendo IMC inferior (para los que tenían valores inferiores o iguales a 27,5 kg/m²) o IMC superior (para los que tenían valores superiores a 27,5 kg/m²) para los análisis estadísticos convenientes. Se evaluó la alfa diversidad y la beta diversidad usando el índice de Shannon y Bray Curtis, comparado con Mann-Whitney y PERMANOVA, respectivamente. Además, se aplicó el Significance-Edge-Consistency Method (SECoM) para identificar correlaciones significativas entre las abundancias de diferentes bacterias en las muestras del microbioma (umbral de correlación establecido = 0,3). Además, se utilizó un enfoque basado en redes para visualizar y analizar estas correlaciones, lo que permitió la identificación de las interacciones microbianas más relevantes y consistentes dentro del conjunto de datos. El análisis LEfSe 1.0 (Harvard University, USA; <http://huttenhower.sph.harvard.edu/galaxy/>) se llevó a cabo utilizando la plataforma MicrobiomeAnalyst (University of McGill, Canadá; <https://www.microbiomeanalyst.ca/>) y utilizando un p-valor de corte de 0,05 FDR ajustado y log LDA score = 2,0. Se utilizó EdgeR para evaluar el análisis de la abundancia diferencial de taxones bacterianos entre grupos, corregido por FDR. Las interacciones potenciales entre la abundancia de *Faecalibacterium* con HOMA-IR y niveles de dímero-D en personas con CP estratificadas por IMC se investigaron con modelos de regresión lineal general que introdujeron los términos de interacción correspondientes en los modelos, que se ajustaron

por edad y sexo y utilizando Stata 12. (StataCorp LLC, College Station, TX, EE.UU.; <http://www.stata.com>).

Visión integrada de la metodología

Un resumen de los enfoques seguidos en cada capítulo del presente estudio mostrando los sujetos y los métodos estadísticos utilizados (Figura 15).



Continuación de la Figura 15.

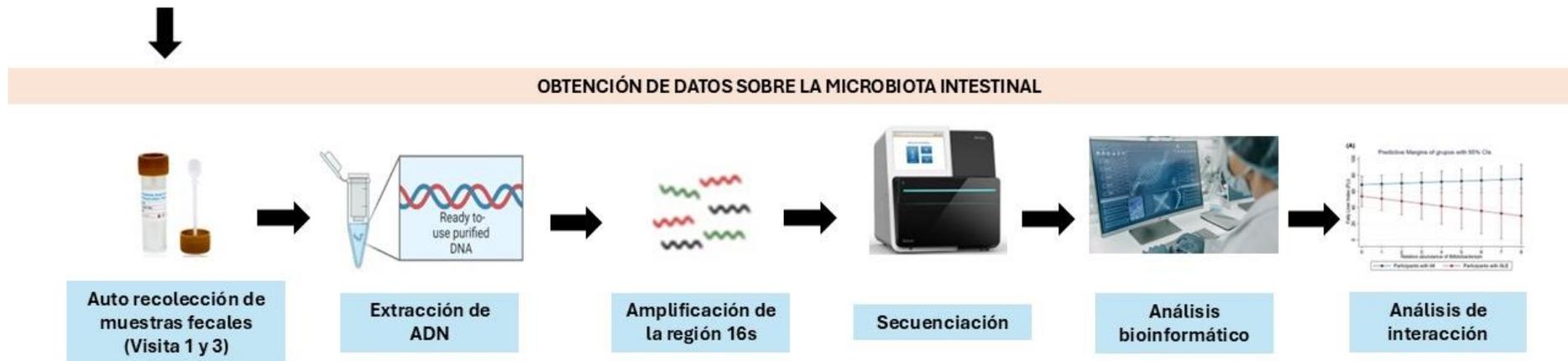


Figura 15. Visión integrada de la metodología empleada en cada capítulo de esta investigación. *Abreviaturas:* ADN, *Ácido desoxirribonucleico*; FLI, *Fatty liver index*; HOMA-IR, *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*; IMC, *Índice de masa corporal*; MCS12, *Mental Component Summary-12*; PCS12, *Physical Component Summary-12*; RDW, *Red Cell Distribution Width*; RNL, *Relación neutrófilos/linfocitos*; SF-12, *Short Form-12*; VSG, *Velocidad de sedimentación globular*.

RESULTADOS

INVESTIGACIÓN INTRODUCTORIA

CAPÍTULO 1

Microbiota intestinal en pacientes con obesidad: relación con la nutrición y la inflamación

Lourdes Chero-Sandoval^{1,2}, Amanda Cuevas-Sierra¹, Daniel de Luis² y J. Alfredo Martínez¹

¹Precision Nutrition and Cardiometabolic Health, IMDEA-Food Institute (Madrid Institute for Advanced Studies), Campus of International Excellence (CEI) UAM + CSIC, Madrid, España. ²Department of Endocrinology and Nutrition of the University Clinical Hospital, University of Valladolid, Valladolid, España.

Resumen:

La investigación de la influencia de la nutrición sobre la microbiota fecal, así como sus interacciones con la obesidad y la inflamación asociada al exceso de peso, han adquirido relevancia para prescribir una medicina de precisión. La composición de la microbiota se relaciona estrechamente con la dieta y el estilo de vida, afectando directa o indirectamente al metabolismo energético, la fisiología intestinal y la homeostasis del tejido adiposo, influyendo en la obesidad, la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares, ciertos tipos de cánceres y los procesos inflamatorios concurrentes implicados. La comprensión de los mecanismos metagenómicos es crucial tanto para abordar desafíos clínicos y epidemiológicos, como para desarrollar estrategias terapéuticas personalizadas y políticas de salud con precisión en el eje nutrición-inflamación-obesidad desde las interacciones entre ellas y su posible papel modulador. El conocimiento de los procesos metagenómicos conduce a una comprensión más profunda del papel de la microbiota como causa o consecuencia de la obesidad, y la modificación de la composición de la microbiota, con el fin de optimizar la salud metabólica y reducir el riesgo de morbilidad, así como pormenorizar el tratamiento de enfermedades crónicas asociadas con la obesidad y la inflamación. Esta revisión se centra en abordar las relaciones de la microbiota intestinal con la nutrición, la obesidad y la inflamación para desarrollar vías efectivas de prevención y tratamiento de diversas enfermedades metabólicas crónicas.

[DOI: 10.7400/NCM.2024.18.1.5129](https://doi.org/10.7400/NCM.2024.18.1.5129)

**INVESTIGACIONES
ORIGINALES**

CAPÍTULO 2

Comparison of metabolic syndrome, autoimmune and viral distinctive inflammatory related conditions as affected by body mass index

Lourdes Chero-Sandoval^{1,2}, María Martínez-Urbistondo³, Amanda Cuevas-Sierra¹, Andrea Higuera-Gómez¹, Eva Martín-Domenech¹, Raquel Castejón³, Susana Mellor-Pita³, Víctor Moreno Torres³, Omar Ramos-Lopez⁴, Daniel de Luis², Juan A Vargas³, J. Alfredo Martínez¹.

¹Precision Nutrition and Cardiometabolic Health, IMDEA-Food Institute (Madrid Institute for Advanced Studies), Campus of International Excellence (CEI) UAM+CSIC, Madrid, Spain. ²Department of Endocrinology and Nutrition of the University Clinical Hospital, University of Valladolid, Valladolid, Spain. ³Internal Medicine Service of the Puerta de Hierro Majadahonda University Hospital. Madrid, Spain. ⁴Medicine and Psychology School, Autonomous University of Baja California, Tijuana, Mexico.

Resumen:

Background: Metabolic inflammation (MI), long COVID (LC) and systemic lupus erythematosus (SLE) share some metabolic common manifestations and inflammatory pathophysiological similarities. Health-related quality of life (HRQoL) and metabolic age are indicators of health status. The “METAINFLAMMATION-CM Y2020/BIO-6600” project, a prospective controlled study, aimed to identify differential diagnostic tools and clinical features among three inflammatory conditions by comparing obesity status (low BMI vs. high BMI). **Methods:** A total of 272 adults of both Caucasian and Hispanic descent, diagnosed with MI, LC or SLE, and a range of BMI, were recruited. Clinical and phenotypic traits were measured to analyze body composition, metabolic and inflammatory markers, HRQoL data, metabolic age and lifestyle habits using a 3 × 2 (disease × BMI) factorial design. **Results:** Some inflammatory related variables, such as fibrinogen, RDW (red cell blood distribution width), ESR (erythrocyte sedimentation rate) and NLR (neutrophil/lymphocyte ratio), showed effect modifications depending on the BMI and disease type. In relation to HRQoL, the Physical Component Summary (PCS12) showed no relevant changes, while the Mental Component Summary (MCS12) showed a significant effect modification according to the disease type and BMI ($p < 0.05$). Furthermore, a

significant interaction was identified between the disease type and BMI in relation to metabolic age ($p = 0.02$). **Conclusions:** Assessing the impact of BMI on these three inflammatory diseases may help to prevent clinical complications and to design personalized treatments, especially for patients with SLE, who have a worse prognosis with an increased BMI compared to the other two inflammatory diseases.

<https://doi.org/10.3390/jcm13216298>

CAPÍTULO 3

Comparative assessment of phenotypic markers in patients with chronic inflammation: Differences on *Bifidobacterium* concerning liver status

Lourdes Chero-Sandoval^{1,2}, Andrea Higuera-Gómez¹, María Martínez-Urbistondo³, Raquel Castejón³, Susana Mellor-Pita³, Víctor Moreno-Torres^{3,5}, Daniel de Luis^{2,4}, Amanda Cuevas-Sierra^{1*}, J. Alfredo Martínez^{1,4,6*}

¹Precision Nutrition and Cardiometabolic Health, IMDEA-Food Institute (Madrid Institute for Advanced Studies), Campus of International Excellence (CEI) UAM+CSIC, Madrid, Spain. ²Department of Endocrinology and Nutrition, University Clinical Hospital, University of Valladolid, Valladolid, Spain. ³Internal Medicine Service, Puerta de Hierro Majadahonda University Hospital, Madrid, Spain. ⁴Centre of Endocrinology and Nutrition, University of Valladolid, Valladolid, Spain. ⁵Health Sciences School and Medical Centre, International University of the Rioja (UNIR), Madrid, Spain. ⁶CIBERObn Physiopathology of Obesity and Nutrition, Institute of Health Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain.

Resumen:

Background: The relationship between systemic lupus erythematosus (SLE) and low-grade metabolic inflammation (MI) with the microbiota is crucial for understanding the pathogenesis of these diseases and developing effective therapeutic interventions. In this context, it has been observed that the gut microbiota plays a key role in the immune regulation and inflammation contributing to the exacerbation through inflammatory mediators. This research aimed to describe similarities/differences in anthropometric, biochemical, inflammatory, and hepatic markers as well as to examine the putative role of gut microbiota concerning two inflammatory conditions: SLE and MI. **Methods:** Data were obtained from a cohort comprising adults with SLE and MI. Fecal samples were determined by 16S technique. Statistical analyses compared anthropometric and clinical variables, and LEfSe and MetagenomeSeq were used for metagenomic data. An interaction analysis was fitted to investigate associations of microbiota with fatty liver index (FLI) depending on the inflammatory condition. **Results:** Participants with low-grade MI showed worse values in anthropometry and biochemicals compared with patients with SLE. The liver profile of patients with MI was unhealthier, while no relevant differences were found in most of the

inflammatory markers between groups. LEfSe analysis revealed an overrepresentation of Bifidobacteriaceae family in SLE group. An interactive association between gut *Bifidobacterium* abundance and type of disease was identified for FLI values, suggesting an effect modification of the gut microbiota concerning liver markers depending on the inflammatory condition. **Conclusion:** This study found phenotypical and microbial similarities and disparities between these two inflammatory conditions, evidenced in clinical and hepatic markers, and showed the interactive interplay between gut *Bifidobacterium* and liver health (measured by FLI) that occur in a different manner depending on the type of inflammatory disease. These results underscore the importance of personalized approaches and individual microbiota in the screening of different inflammatory situations, considering unique hepatic and microbiota profiles.

<https://doi.org/10.1111/eci.14339>

CAPÍTULO 4

Body mass index and fat influences the role of *Bifidobacterium* genus in lupus patients concerning fibrinogen levels

Lourdes Chero-Sandoval^{1,2}, Andrea Higuera-Gómez¹, Amanda Cuevas-Sierra*¹, Begoña de Cuevillas^{1,2}, Raquel Castejón⁵, María Martínez-Urbistondo⁵, Susana Mellor-Pita⁵, Víctor Moreno Torres⁵, Daniel de Luis³, J. Alfredo Martínez^{1,3,4}

¹Precision Nutrition and Cardiometabolic Health, IMDEA-Food Institute (Madrid Institute for Advanced Studies), Campus of International Excellence (CEI) UAM+CSIC, Madrid, Spain. ²Department of Endocrinology and Nutrition, University Clinical Hospital, University of Valladolid, Valladolid, Spain. ³Centre of Endocrinology and Nutrition, University of Valladolid, Valladolid, Spain. ⁴CIBERObn Physiopathology of Obesity and Nutrition, Institute of Health Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain. ⁵Internal Medicine Service, Puerta de Hierro Majadahonda University Hospital, Madrid, Spain.

Resumen:

Introduction: Metabolic disorders and autoimmune diseases elicit distinct yet interconnected manifestations of inflammation, which may be boosted by an excess of body adiposity. The purpose of this investigation was to analyze anthropometric, biochemical, and inflammatory/coagulation variables concerning patients diagnosed with systemic lupus erythematosus (SLE) exploiting low-grade metabolic inflammation (MI), as reference.

Methods: A population stratification by body mass index (BMI), allowed to assess the impact of adiposity on the putative role of gut microbiota composition on coagulation markers. A total of 127 participants with MI and SLE were categorized into two main groups based on their BMI, following WHO criteria: a low BMI group (<30 kg/m²) and a high BMI group (≥30 kg/m²). Each group included recorded data on demographics, comorbidities, and key clinical markers. Anthropometric and body composition variables, clinical features, and inflammatory/coagulation markers were measured while fecal 16S rRNA sequencing was examined at the genus *Bifidobacterium*. Regression models were fitted to evaluate the relationship between gut microbiota, inflammatory/ coagulation markers, and body weight in these types of diseases. **Results:** The study revealed worse clinical outcomes in anthropometric, body composition, and clinical markers in low-grade MI conditions as

compared to SLE. However, inflammatory and coagulation markers such as C-reactive protein (CRP) and fibrinogen were significantly more elevated in patients with SLE, which was exacerbated by high BMI/ body fat as compared to the other screened groups. An interaction analysis revealed that fibrinogen levels showed different trends when *Bifidobacterium* was increased depending on BMI/adiposity, which evidenced an effect modification by this microorganism in patients with SLE. **Discussion:** These findings underline that gut microbiota composition, particularly the presence of *Bifidobacterium*, may play a crucial role in modulating inflammation and coagulation processes in patients with SLE and high fat. These insights highlight the potential of targeting gut microbiota as a therapeutic strategy to mitigate inflammation and improve clinical outcomes in SLE patients.

doi.org/10.3389/fmicb.2024.1471177

CAPÍTULO 5

Modulatory role of *Faecalibacterium* on insulin resistance and coagulation in post-viral long haulers patients depending on adiposity

Amanda Cuevas-Sierra^{1*}, Lourdes Chero-Sandoval^{1,2*}, Andrea Higuera-Gómez¹, J. Antonio Vargas³, María Martínez-Urbistondo³, Raquel Castejón³, J. Alfredo Martínez^{1,4,5}

¹Precision Nutrition and Cardiometabolic Health, IMDEA-Food Institute (Madrid Institute for Advanced Studies), Campus of International Excellence (CEI) UAM+CSIC, Madrid/28049, Spain. ²Department of Endocrinology and Nutrition of the University Clinical Hospital, University of Valladolid, Valladolid/47002, Spain. ³Internal Medicine Service of Puerta de Hierro Majadahonda University Hospital. Madrid/2822.Spain. ⁴Centro de Medicina y Endocrinología, Universidad de Valladolid, Valladolid, Spain. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

* Ambos autores han contribuido por igual como autores principales de este manuscrito.

Resumen:

Patients with post-viral long hauler encompass lasting symptoms and comorbid complexities, often exacerbated in individuals with excessive body weight. The aim was to study gut microbiota in 130 patients with post-viral long hauler stratified by body mass index (BMI) and the relationship between inflammation and microbiota. Significant higher values were found for anthropometric variables and markers of glucose and dyslipidemia in individuals with higher BMI, as well as elevated levels of C-reactive protein, fibrinogen, IL-6, uric acid, and D-dimer. An interactive association showed an interplay between *Faecalibacterium*, D-dimer levels, and insulin resistance. This investigation showed that anthropometric, biochemical, and inflammatory variables were impaired in patients with post-viral long haulers with higher BMI. In addition, gut microbiota differences were found between groups and a modification effect on *Faecalibacterium* abundance regarding insulin resistance and D-dimer. These findings suggest that considering adiposity and gut microbiota structure and composition may improve personalized clinical interventions in patients with chronic inflammation.

doi.org/10.1016/j.isci.2024.110450

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en la presente investigación permiten alcanzar las siguientes conclusiones:

1. La microbiota intestinal tiene una relación con la nutrición, salud y desarrollo de la obesidad, aunque no se ha demostrado que las bacterias intestinales sean la causa de la obesidad, hay evidencia de su impacto en la homeostasis metabólica y en la inflamación.
2. Un IMC (Kg/m^2) elevado se asocia con consecuencias diferenciadas según la enfermedad inflamatoria estudiada. En pacientes con IM, se relaciona con perfiles antropométricos y bioquímicos desfavorables, mientras que, en pacientes con LES, se observa una mayor severidad inflamatoria. No obstante, en el grupo con LES, a pesar del exceso de peso, se identificó un índice de salud mental favorable. Estos hallazgos resaltan la importancia del IMC como un factor crítico en el manejo integral de las enfermedades inflamatorias, al considerar tanto sus efectos físicos como su influencia en la calidad de vida.
3. Los pacientes con LES presentaron un perfil inflamatorio más desfavorable, mientras que los pacientes con IM exhibieron peores perfiles antropométricos y bioquímicos. En pacientes con LES, una mayor abundancia de *Bifidobacterium* se asocia con un FLI reducido, indicando una mejor salud hepática, lo que destaca el papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de tratamientos personalizados para enfermedades inflamatorias crónicas.
4. Los pacientes con LES presentan niveles elevados de fibrinógeno, que se asociaron con un aumento de *Bifidobacterium* y un IMC alto, mostrando una interacción entre los marcadores de coagulación, la microbiota intestinal y la respuesta inmune subrayando la importancia de considerar estos factores interrelacionados en la evaluación y tratamiento del LES para lograr un manejo clínico más preciso.
5. Los pacientes con COVID persistente y un IMC elevado muestran mayores niveles de resistencia a la insulina, que se asoció a la presencia conjunta de un aumento en la abundancia de *Faecalibacterium* y altos niveles de dímero-D (por encima de 450 ng/mL), evidenciando la complejidad de la microbiota intestinal en la modulación de

estos factores y la necesidad de integrar el IMC y la microbiota en el diseño de tratamientos personalizados.

Corolario

Los resultados de esta investigación confirman la importancia de considerar las interacciones entre la microbiota intestinal y el exceso de peso corporal en las enfermedades inflamatorias y metabólicas, como el LES, el CP y la IM. Los pacientes con LES y CP presentaron generalmente peores valores inflamatorios, mientras que el grupo de IM mostró valores desfavorables en medidas antropométricas, de composición corporal y bioquímica en las poblaciones comparadas. Específicamente, se mostró que el aumento de la abundancia de géneros bacterianos como *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium* en pacientes que tienen un alto IMC podían empeorar los perfiles de salud hepática, de coagulación, inflamatorios y metabólicos. La integración de la composición y estructura de la microbiota intestinal junto con la evaluación del peso y la composición corporal de los pacientes con este tipo de enfermedades inflamatorias crónicas podría ofrecer un enfoque más personalizado y efectivo en las estrategias terapéuticas, favoreciendo una regulación precisa del metabolismo, la microbiota y la modulación de la inflamación. Por tanto, entender la interacción entre estos elementos resultaría esencial para desarrollar tratamientos más específicos, con perspectivas prometedoras para el manejo de enfermedades inflamatorias y metabólicas crónicas dentro de la medicina de precisión, incluyendo no solo datos clínicos convencionales sino también datos ómicos como los metagenómicos, genómicos, epigenómicos y metabolómicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. García A. Salud y enfermedad: Un enfoque integral. Editorial Médica Panamericana; 2018.
2. Jiang X, Holmes C, McVean G. The impact of age on genetic risk for common diseases. *PLoS Genet.* 2021 Aug 26;17(8): e1009723.
3. Jackson M, Marks L, May GHW, Wilson JB. The genetic basis of disease. *Essays Biochem.* 2018 Dec 3;62(5):643–723.
4. Mukhles Ahmed M, Shallal Farhan M, Abdullah Hamad A, Ibrahim Edan A. Role of Microbiota in Health and Disease. *Res J Pharm Technol.* 2022 Oct 21;4825–8.
5. Emre EN, Çoban ÜY, Suvarikli Alan B, Bulut Z. The Relationship Between Microbiota and Alzheimer’s Disease. *Animal Health Production and Hygiene.* 2023 Dec 26;12(2):56–62.
6. Dr. Raidel González Rodríguez, Dr. Juan Cardentey García. The clinical medical record as a legal medical document. *Revista Médica Electrónica.* 2015 Dec;37(6).
7. Ordovas JM, Ferguson LR, Tai ES, Mathers JC. Personalised nutrition and health. *BMJ.* 2018 Jun 13; bmj.k2173.
8. Wild CP. The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol.* 2012 Feb;41(1):24–32.
9. Adediji O M; Ethan C J; Mougni M A; Bei H. Nutrition as a Bridge between Communicable and Non-communicable Diseases: A Review. *American Journal of Food Science and Technology.* 2020 Dec 1;8(6):250–6.
10. Ramos-Lopez O, Martinez-Urbistondo D, Vargas-Nuñez JA, Martinez JA. The role of nutrition on meta-inflammation: insights and potential targets in communicable and chronic disease management. *Curr Obes Rep.* 2022 Oct 18;11(4):305–35.
11. Abdolmaleki F, Kovanen PT, Mardani R, Gheibi-hayat SM, Bo S, Sahebkar A. Resolvins: Emerging players in autoimmune and inflammatory diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020 Feb 2;58(1):82–91.
12. Feehan KT, Gilroy DW. Is resolution the end of inflammation? *Trends Mol Med.* 2019 Mar;25(3):198–214.
13. Zulet MA, Puchau B, Navarro C, Martí A, Martínez JA. Inflammatory biomarkers: the link between obesity and associated pathologies. *Nutr Hosp.* 2007;22(5):511–27.
14. Del Campo Moreno R, Alarcón Cavero T, D’Auria G, Delgado Palacio S, Ferrer Martínez M. Microbiota en la salud humana: técnicas de caracterización y transferencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018 Apr;36(4):241–5.
15. Charles Messance H, Mitchelson KAJ, De Marco Castro E, Sheedy FJ, Roche HM. Regulating metabolic inflammation by nutritional modulation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020 Oct;146(4):706–20.

16. Gaber T, Strehl C, Buttgereit F. Metabolic regulation of inflammation. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 May 23;13(5):267–79.
17. Castanares Zapatero D, Chalon P, Kohn L, Dauvrin M, Detollenaere J, Maertens de Noordhout C, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med*. 2022 Dec 31;54(1):1473–87.
18. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun*. 2019 Jan; 96:1–13.
19. Szabo S, Zayachkivska O, Hussain A, Muller V. What is really ‘Long COVID’? *Inflammopharmacology*. 2023 Apr 25;31(2):551–7.
20. Ellulu MS. Obesity, cardiovascular disease, and role of vitamin C on inflammation: a review of facts and underlying mechanisms. *Inflammopharmacology*. 2017 Jun 6;25(3):313–28.
21. García de Lorenzo y Mateos A, López Martínez J, Sánchez Castilla M. Respuesta inflamatoria sistémica: fisiopatología y mediadores. *Med Intensiva*. 2000 Jan;24(8):353–60.
22. Leuti A, Fazio D, Fava M, Piccoli A, Oddi S, Maccarrone M. Bioactive lipids, inflammation and chronic diseases. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020; 159:133–69.
23. Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. Markers of inflammation. In 2018. p. 57–79.
24. Mok CC. Metabolic syndrome and systemic lupus erythematosus: the connection. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2019 Jul 3 [cited 2023 Aug 8];15(7):765–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31094570/>
25. Rohleder N. Stress and inflammation – The need to address the gap in the transition between acute and chronic stress effects. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 Jul; 105:164–71.
26. Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, Chereshev V. SARS-CoV-2-specific immune response and the pathogenesis of COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 2;23(3):1716.
27. Álvarez K, Vasquez G. Damage-associated molecular patterns and their role as initiators of inflammatory and auto-immune signals in systemic lupus erythematosus. *Int Rev Immunol*. 2017 Sep 3;36(5):259–70.
28. Miller FW. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: an urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention. *Curr Opin Immunol*. 2023 Feb; 80:102266.
29. Coello García B; Cantos Pesántez M; Vicuña Carbaca V; Vargas Álvarez R; Mañay Betancourt V; Gaibor Barriga J. Systemic Lupus Erythematosus: update on the diagnosis, prevalence, clinical management, inflammatory markers, new horizons in

- the pathogenesis, manifestations and progress in treatments. *EPRA International Journal of Multidisciplinary Research (IJMR)*. 2024 Feb;10(2):2455–3662.
30. Bryam Esteban Coello García, Diana Carolina Martínez Pesántez, José Javier Ordoñez Cabrera, María Ángel Valarezo Martínez, Bibiana Alexandra Morales Ordóñez, Fabiana Domenica Palacios Rivera, et al. Brief review about neurological, hematological, gastrointestinal, cardiovascular and pulmonar manifestations of systemic erythematosus lupus. *EPRA International Journal of Multidisciplinary Research (IJMR)*. 2023 Jan 18;161–4.
 31. Mario Cesar Ocampo-Torres, Francisco Martin Bravo-Rojas, Aida Martínez-Badajoz, Ramiro Hernández-Vásquez, Astrid Asminda Ramírez-Pérez, Adolfo Camargo-Coronel, et al. Características epidemiológicas, clínicas y bioquímicas de los pacientes en la cohorte LUPUS-IMMEX. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2024 Sep 4;62.
 32. Carvalho ABE, Rocha GM, Santos FOV, Oliveira SL de, Freitas LC dos S. Lupus eritematoso sistémico - uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*. 2024 Aug 6;7(4):e71697.
 33. Joong Kyong Ahn. Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Korean J Intern Med*. 2010 Apr;78(4):409–15.
 34. Singh RR, Yen EY. SLE mortality remains disproportionately high, despite improvements over the last decade. *Lupus*. 2018 Sep 17;27(10):1577–81.
 35. Meza-Meza MR, Vizmanos-Lamotte B, Muñoz-Valle JF, Parra-Rojas I, Garaulet M, Campos-López B, et al. Relationship of Excess Weight with Clinical Activity and Dietary Intake Deficiencies in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Nutrients*. 2019 Nov 6;11(11):2683.
 36. Chiganer EH, Hryb JP, Carnero Contentti E. Mielitis y lupus: clínica, diagnóstico y tratamiento. Revisión. *Reumatol Clin*. 2017 Nov;13(6):344–8.
 37. García Tello A; Villegas Martínez A; González Fernández A F. Manifestaciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico. *AnalesdeMedicinaInterna*. 2002 Oct;19(10).
 38. Danny A. Mammo, Aleksandra Rachitskaya. Systemic Lupus Erythematosus. In: ElsevierBV. 2024. p. 355–61.
 39. Hoi A, Igel T, Mok CC, Arnaud L. Systemic lupus erythematosus. *The Lancet*. 2024 May;403(10441):2326–38.
 40. Siegel CH, Sammaritano LR. Systemic Lupus Erythematosus. *JAMA*. 2024 May 7;331(17):1480.
 41. Lam NC V, Brown JA, Sharma R. Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2023 Apr;107(4):383–95.

42. Del Río Zanatta H, Zambrano Zambrano A, Belmont Nava P, Lizbeth Puntos Guízar C, Martínez Salazar J. Comprehensive Evaluation of Neuropsychiatric and Mucocutaneous Manifestations in the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus: A Complete Clinical Approach to a Case. *Cureus*. 2023 Oct 20.
43. Mosca M, Bruce IN, Andersen J, Ugarte-Gil MF, Arnaud L. Challenges and opportunities in access to care for systemic lupus erythematosus patients across Europe and worldwide. *Rheumatology*. 2024 Jul 1;63(7):1772–8.
44. Athanassiou P, Athanassiou L. Current Treatment Approach, Emerging Therapies and New Horizons in Systemic Lupus Erythematosus. *Life*. 2023 Jul 1;13(7):1496.
45. Morand EF, Fernandez-Ruiz R, Blazer A, Niewold TB. Advances in the management of systemic lupus erythematosus. *BMJ*. 2023 Oct 26; e073980.
46. Ramakrishnan RK, Kashour T, Hamid Q, Halwani R, Tleyjeh IM. Unraveling the Mystery Surrounding Post-Acute Sequelae of COVID-19. *Front Immunol*. 2021 Jun 30;12.
47. Garg M, Maralakunte M, Garg S, Dhooria S, Sehgal I, Bhalla AS, et al. The Conundrum of ‘Long-COVID-19’: A Narrative Review. *Int J Gen Med*. 2021 Jun; Volume 14:2491–506.
48. Nittas V, Gao M, West EA, Ballouz T, Menges D, Wulf Hanson S, et al. Long COVID Through a Public Health Lens: An Umbrella Review. *Public Health Rev*. 2022 Mar 15;43.
49. Maciel-Fiuza MF, Muller GC, Campos DMS, do Socorro Silva Costa P, Peruzzo J, Bonamigo RR, et al. Role of gut microbiota in infectious and inflammatory diseases. *Front Microbiol*. 2023 Mar 27;14.
50. Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, dos Santos Freitas A, et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2021 Apr 18;13(4):700.
51. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis*. 2021 Oct 3;53(10):737–54.
52. Chiappetta S, Sharma AM, Bottino V, Stier C. COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. *Int J Obes*. 2020 Aug 14;44(8):1790–2.
53. Ora J, Calzetta L, Frugoni C, Puxeddu E, Rogliani P. Expert guidance on the management and challenges of long-COVID syndrome: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother*. 2023 Feb 11;24(3):315–30.
54. Chandan JS, Brown KR, Simms-Williams N, Bashir NZ, Camaradou J, Heining D, et al. Non-Pharmacological Therapies for Post-Viral Syndromes, Including Long

- COVID: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Feb 16;20(4):3477.
55. Chee YJ, Fan BE, Young BE, Dalan R, Lye DC. Clinical trials on the pharmacological treatment of long COVID: A systematic review. *J Med Virol*. 2023 Jan 18;95(1).
 56. Garus-Pakowska A. Metabolic Diseases: A Challenge for Public Health in the 21st Century. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Sep 20;20(18):6789.
 57. Zakir F, Mohapatra S, Farooq U, Mirza MohdA, Iqbal Z. Introduction to metabolic disorders. In: *Drug Delivery Systems for Metabolic Disorders*. Elsevier; 2022. p. 1–20.
 58. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Feb 25;7.
 59. Pellegrinelli V, Carobbio S, Vidal-Puig A. Adipose tissue plasticity: how fat depots respond differently to pathophysiological cues. *Diabetologia*. 2016 Jun 4;59(6):1075–88.
 60. Rodríguez A, Ezquerro S, Méndez-Giménez L, Becerril S, Frühbeck G. Revisiting the adipocyte: a model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2015 Oct 15;309(8):E691–714.
 61. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Nov 11;13(11):633–43.
 62. Santamarina AB, Calder PC, Estadella D, Pisani LP. Anthocyanins ameliorate obesity-associated meta-inflammation: Preclinical and clinical evidence. *Nutrition Research*. 2023 Jun; 114:50–70.
 63. Kawai T, Autieri M V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2021 Mar 1;320(3):C375–91.
 64. León-Pedroza JI, González-Tapia LA, del Olmo-Gil E, Castellanos-Rodríguez D, Escobedo G, González-Chávez A. Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica. *Cir Cir*. 2015 Nov;83(6):543–51.
 65. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 May 25;143(21).
 66. Nuttall FQ. Body Mass Index. *Nutr Today*. 2015 May;50(3):117–28.
 67. World Health Organization. WHO European Regional Obesity Report. 2022 May;

68. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jun 15;3(1):17034.
69. Ping Z, Pei X, Xia P, Chen Y, Guo R, Hu C, et al. Anthropometric indices as surrogates for estimating abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue: A meta-analysis with 16,129 participants. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Sep; 143:310–9.
70. Nimptsch K, Konigorski S, Pischon T. Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine. *Metabolism*. 2019 Mar; 92:61–70.
71. Lemos T, Gallagher D. Current body composition measurement techniques. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017 Oct;24(5):310–4.
72. Brunani A, Perna S, Soranna D, Rondanelli M, Zambon A, Bertoli S, et al. Body composition assessment using bioelectrical impedance analysis (BIA) in a wide cohort of patients affected with mild to severe obesity. *Clinical Nutrition*. 2021 Jun;40(6):3973–81.
73. Marra M, Sammarco R, De Lorenzo A, Iellamo F, Siervo M, Pietrobelli A, et al. Assessment of Body Composition in Health and Disease Using Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) and Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA): A Critical Overview. *Contrast Media Mol Imaging*. 2019 May 29; 2019:1–9.
74. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 2007 Feb;128(5):184–96.
75. Malik VS, Willet WC, Hu FB. Nearly a decade on trends, risk factors and policy implications in global obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Nov 1;16(11):615–6.
76. World Health Organization. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> . 2024. Obesity and overweight.
77. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*. 2015 Jul;33(7):673–89.
78. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jan 19;376(3):254–66.
79. Lempeis IG, Georgakopoulou VE. Physiopathological mechanisms related to inflammation in obesity and type 2 diabetes mellitus. *World J Exp Med*. 2023 Jun 20;13(3):7–16.
80. Theilade S, Christensen MB, Vilsbøll T, Knop FK. An overview of obesity mechanisms in humans: Endocrine regulation of food intake, eating behaviour and common determinants of body weight. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Feb 23;23(S1):17–35.

81. Garcia-Perez I, Posma JM, Chambers ES, Mathers JC, Draper J, Beckmann M, et al. Dietary metabotype modelling predicts individual responses to dietary interventions. *Nat Food*. 2020 Jun 17;1(6):355–64.
82. Leitner DR, Frühbeck G, Yumuk V, Schindler K, Micic D, Woodward E, et al. Obesity and Type 2 Diabetes: Two Diseases with a Need for Combined Treatment Strategies - EASO Can Lead the Way. *Obes Facts*. 2017;10(5):483–92.
83. Dhama K, Latheef SK, Dadar M, Samad HA, Munjal A, Khandia R, et al. Biomarkers in Stress Related Diseases/Disorders: Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Values. *Front Mol Biosci*. 2019 Oct 18;6.
84. Martins-de-Souza D. Biomarkers for Psychiatric Disorders: Where Are We Standing? *Dis Markers*. 2013; 35:1–2.
85. Aleksandrova K, Mozaffarian D, Pischon T. Addressing the Perfect Storm: Biomarkers in Obesity and Pathophysiology of Cardiometabolic Risk. *Clin Chem*. 2018 Jan 1;64(1):142–53.
86. Aleksandrova K, Egea Rodrigues C, Floegel A, Ahrens W. Omics Biomarkers in Obesity: Novel Etiological Insights and Targets for Precision Prevention. *Curr Obes Rep*. 2020 Sep 27;9(3):219–30.
87. Picó C, Serra F, Rodríguez AM, Keijer J, Palou A. Biomarkers of Nutrition and Health: New Tools for New Approaches. *Nutrients*. 2019 May 16;11(5):1092.
88. Rogers K, Southworth J, Hum RM, Ho P, Zhao SS. POS1366 prevalence of metabolic syndrome in inflammatory arthritis. In: *Scientific Abstracts*. BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism; 2024. p. 597–597.
89. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018 Feb 26;20(2):12.
90. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017 Aug 22;11(8):215–25.
91. Hemalatha Rajkumar PB. The Impact of Obesity on Immune Response to Infection and Vaccine: An Insight into Plausible Mechanisms. *Endocrinology & Metabolic Syndrome*. 2013;02(02).
92. Kanneganti TD, Dixit VD. Immunological complications of obesity. *Nat Immunol*. 2012 Aug 19;13(8):707–12.
93. Apaza CJ, Cerezo JF, García-Tejedor A, Giménez-Bastida JA, Laparra-Llopis JM. Revisiting the Immunometabolic Basis for the Metabolic Syndrome from an Immunonutritional View. *Biomedicines*. 2024 Aug 12;12(8):1825.
94. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640–5.

95. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018 Feb 26;20(2):12.
96. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The Metabolic Syndrome. *Endocr Rev.* 2008 Dec 1;29(7):777–822.
97. Reka S M, Vijayanchali SS. Prevalence of Metabolic Syndrome in India. *International Journal of Innovative Science and Research Technology (IJISRT).* 2024 Jun 28;1046–56.
98. Tran TN, Tran HD, Tran QN. The prevalence of metabolic syndrome among Vietnamese adults. *Vietnam Journal of Diabetes and Endocrinology.* 2024 Jun 10;(64):5–13.
99. Tian Z, Schmidt-ott K, Melk A, Schmidt B. High prevalence of the cardiovascular-kidney-metabolic syndrome. *J Hypertens.* 2024 May;42(Suppl 1):e160.
100. Aliiev R B. Epidemiology of Metabolic Syndrome and Concepts of Mechanisms of its Development. <https://typeset.io/journals/ukrainskij-zurnal-medicini-biologii-ta-sportu-15yvduzt>. 2022 Nov 21;7(5):8–14.
101. Lemos G de O, Torrinhas RS, Waitzberg DL. Nutrients, Physical Activity, and Mitochondrial Dysfunction in the Setting of Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2023 Feb 28;15(5):1217.
102. Hoyas I, Leon-Sanz M. Nutritional Challenges in Metabolic Syndrome. *J Clin Med.* 2019 Aug 24;8(9):1301.
103. Javor E, Šarčević D, Rešić A. Metabolic Syndrome and Pharmacological Interventions in Clinical Development. *Diabetology.* 2024 Jul 23;5(3):300–20.
104. Kao TW, Huang CC. Recent Progress in Metabolic Syndrome Research and Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 25;22(13):6862.
105. Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med.* 2016 Dec 20;8(1):42.
106. Lam TM, Vaartjes I, Grobbee DE, Karssenbergh D, Lakerveld J. Associations between the built environment and obesity: an umbrella review. *Int J Health Geogr.* 2021 Feb 1;20(1):7.
107. Khanna D, Khanna S, Khanna P, Kahar P, Patel BM. Obesity: a chronic low-grade inflammation and its markers. *Cureus.* 2022 Feb 28.
108. Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, Inflammation, and Disease Susceptibility. *Cell.* 2015 Feb;160(5):816–27.
109. Zhang X, Quinet R, Davis W, Keshavamurthy C, Zakem J, Ahrens S, et al. AB1127 Impact of overweight and obesity on clinical and immunological features in systemic

- lupus erythematosus. In: Scientific Abstracts. BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism; 2024. p. 1895.2-1896.
110. Ali R, Al-Sudani H, Tskhakaia I, Lau A, Rodriguez F, Abdollahi S, et al. POS1110 Rising trend of obesity prevalence in patients admitted for SLE flare-ups: a five-year analysis using the NIS database. In: Scientific Abstracts. BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism; 2024. p. 959–60.
 111. Abdel-Moniem OMA, Hassouna SS. The unweighed factor during assessment of systemic lupus erythematosus arthritis. *Egypt J Intern Med.* 2024 Mar 13;36(1):31.
 112. Gomez A, Parodis I, Sjöwall C. Obesity and tobacco smoking are independently associated with poor patient-reported outcomes in SLE: a cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2024 Mar 7;44(5):851–61.
 113. Vimercati L, De Maria L, Quarato M, Caputi A, Gesualdo L, Migliore G, et al. Association between Long COVID and Overweight/Obesity. *J Clin Med.* 2021 Sep 14;10(18):4143.
 114. Hulme KD, Noye EC, Short KR, Labzin LI. Dysregulated Inflammation During Obesity: Driving Disease Severity in Influenza Virus and SARS-CoV-2 Infections. *Front Immunol.* 2021 Oct 28;12.
 115. Artemniak-Wojtowicz D, Kucharska A, Pyrżak B. Obesity and chronic inflammation crosslinking. *Central European Journal of Immunology.* 2020;45(4):461–8.
 116. Dichi I, Simão ANC. Metabolic syndrome: new targets for an old problem. *Expert Opin Ther Targets.* 2012 Feb 7;16(2):147–50.
 117. Sengupta S, Avtanski D. Obesity and Inflammation. In 2023. p. 15–53.
 118. Bakinowska E, Krompiewski M, Boboryko D, Kiełbowski K, Pawlik A. The Role of Inflammatory Mediators in the Pathogenesis of Obesity. *Nutrients.* 2024 Aug 23;16(17):2822.
 119. Savulescu-Fiedler I, Mihalcea R, Dragosloveanu S, Scheau C, Baz RO, Caruntu A, et al. The Interplay between Obesity and Inflammation. *Life.* 2024 Jul 8;14(7):856.
 120. Chatterjee P, Dey R, Kumari S, Mukherjee S, Chowdhury SR, Adhikary K. A narrative overview on crucial role of gut microbes in chronic infectious and inflammatory diseases. In: *Futuristic Trends in Medical Sciences Volume 3 Book 18.* Iterative International Publisher, Selfypage Developers Pvt Ltd; 2024. p. 86–110.
 121. Lourdes Chero-Sandoval, Amanda Cuevas-Sierra, Nathalia C. Oliveira Melo, Andrea Higuera-Gómez, Daniel de Luis, J. Alfredo Martínez. Microbiota fecal como marcador de la ingesta de alimentos. *AnalesdeMicrobiotaProbióticosyPrebióticos.* 2023;4(1):155–8.
 122. Moore RE, Townsend SD. Temporal development of the infant gut microbiome. *Open Biol.* 2019 Sep 11;9(9):190128.

123. Jovel J, Patterson J, Wang W, Hotte N, O'Keefe S, Mitchel T, et al. Characterization of the Gut Microbiome Using 16S or Shotgun Metagenomics. *Front Microbiol.* 2016 Apr 20;7.
124. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Aug 2;102(31):11070–5.
125. Plaza-Díaz J, Solís-Urra P, Rodríguez-Rodríguez F, Olivares-Arancibia J, Navarro-Oliveros M, Abadía-Molina F, et al. The Gut Barrier, Intestinal Microbiota, and Liver Disease: Molecular Mechanisms and Strategies to Manage. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 7;21(21).
126. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 2019 Jan 10;7(1):14.
127. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Pessoa S, Navarrete P, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients.* 2020 May 19;12(5):1474.
128. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011 May 12;473(7346):174–80.
129. Cheng M, Ning K. Stereotypes About Enterotype: The Old and New Ideas. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2019 Feb 1;17(1):4–12.
130. Coker MO, Laue HE, Hoen AG, Hilliard M, Dade E, Li Z, et al. Infant Feeding Alters the Longitudinal Impact of Birth Mode on the Development of the Gut Microbiota in the First Year of Life. *Front Microbiol.* 2021 Apr 7;12.
131. Dogra SK, Doré J, Damak S. Gut Microbiota Resilience: Definition, Link to Health and Strategies for Intervention. *Front Microbiol.* 2020 Sep 15;11.
132. Hasan N, Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ.* 2019;7: e7502.
133. Melo NC de O, Cuevas-Sierra A, Fernández-Cruz E, de la O V, Martínez JA. Fecal Microbiota Composition as a Metagenomic Biomarker of Dietary Intake. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 3;24(5):4918.
134. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal.* 2017 Jun 1;474(11):1823–36.
135. Yadav M, Verma MK, Chauhan NS. A review of metabolic potential of human gut microbiome in human nutrition. *Arch Microbiol.* 2018 Mar 29;200(2):203–17.
136. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2019 Feb 13;76(3):473–93.

137. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The Role of Short-Chain Fatty Acids in Health and Disease. In 2014. p. 91–119.
138. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020 Dec 2;113(12):2019–40.
139. Li R, Meng X, Chen B, Zhao L, Zhang X. Gut Microbiota in Lupus: a Butterfly Effect? *Curr Rheumatol Rep*. 2021 Apr 16;23(4):27.
140. Van den Munckhof ICL, Kurilshikov A, Ter Horst R, Riksen NP, Joosten LAB, Zhernakova A, et al. Role of gut microbiota in chronic low-grade inflammation as potential driver for atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review of human studies. *Obesity Reviews*. 2018 Dec 24;19(12):1719–34.
141. Olvera-Rosales LB, Cruz-Guerrero AE, Ramírez-Moreno E, Quintero-Lira A, Contreras-López E, Jaimez-Ordaz J, et al. Impact of the Gut Microbiota Balance on the Health–Disease Relationship: The Importance of Consuming Probiotics and Prebiotics. *Foods*. 2021 Jun 2;10(6):1261.
142. Schwartz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in Lean and Overweight Healthy Subjects. *Obesity*. 2010 Jan 31;18(1):190–5.
143. Sampson TR, Mazmanian SK. Control of Brain Development, Function, and Behavior by the Microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015 May;17(5):565–76.
144. Durry FD, Nazarudin M, Narolita E, Laksono RD, Supriati HS. Exploring the Role of Gut Microbiome in Chronic Inflammatory Diseases: A Comparative Study. *Global International Journal of Innovative Research*. 2024 Jun 23;2(5):1037–45.
145. Cristofori F, Dargenio VN, Dargenio C, Miniello VL, Barone M, Francavilla R. Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Probiotics in Gut Inflammation: A Door to the Body. *Front Immunol*. 2021 Feb 26;12.
146. Wu WJH, Zegarra-Ruiz DF, Diehl GE. Intestinal Microbes in Autoimmune and Inflammatory Disease. *Front Immunol*. 2020 Dec 23;11.
147. Maciel-Fiuza MF, Muller GC, Campos DMS, do Socorro Silva Costa P, Peruzzo J, Bonamigo RR, et al. Role of gut microbiota in infectious and inflammatory diseases. *Front Microbiol*. 2023 Mar 27;14.
148. Tizard IR. The microbiota–immune system relationship. In: *Comparative Mammalian Immunology*. Elsevier; 2023. p. 53–68.
149. Arias-de la Rosa I, Ruiz-Ponce M, Cuesta-López L, Pérez-Sánchez C, Leiva-Cepas F, Gahete M, et al. Clinical features and immune mechanisms directly linked to the altered liver function in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Intern Med*. 2023 Dec; 118:49–58.

150. Parker BJ, Wearsch PA, Veloo ACM, Rodriguez-Palacios A. The Genus *Alistipes*: Gut Bacteria With Emerging Implications to Inflammation, Cancer, and Mental Health. *Front Immunol.* 2020 Jun 9;11.
151. Effendi RMRA, Anshory M, Kalim H, Dwiyana RF, Suwarsa O, Pardo LM, et al. *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* in Immune-Related Diseases. *Microorganisms.* 2022 Nov 30;10(12):2382.
152. Hornef MW, Pabst O. Real friends: *Faecalibacterium prausnitzii* supports mucosal immune homeostasis. *Gut.* 2016 Mar;65(3):365–7.
153. Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol.* 2020 Mar;72(3):558–77.
154. Zhang L, Qing P, Yang H, Wu Y, Liu Y, Luo Y. Gut Microbiome and Metabolites in Systemic Lupus Erythematosus: Link, Mechanisms and Intervention. *Front Immunol.* 2021 Jul 15;12.
155. Loris R Lopetuso; Valentina Petito; Franco Scaldaferri; Antonio Gasbarrini, Petito V, Scaldaferri F, Gasbarrini A. Gut Microbiota Modulation and Mucosal Immunity: Focus on Rifaximin. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry.* 2015 Nov 26;16(3):179–85.
156. Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Oct 19;17(20):7618.
157. Osamu Kanauchi, Akira Andoh, Keiichi Mitsuyama. Effects of the Modulation of Microbiota on the Gastrointestinal Immune System and Bowel Function. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2013 Sep;61(42).
158. Shen S, Wong CH. Bugging inflammation: role of the gut microbiota. *Clin Transl Immunology.* 2016 Apr 15;5(4).
159. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Apr 23;7(1):135.
160. Bixio R, Bertelle D, Bertoldo E, Morciano A, Rossini M. The potential pathogenic role of gut microbiota in rheumatic diseases: a human-centred narrative review. *Intern Emerg Med.* 2023 Dec 23.
161. Tan J, Taitz J, Nanan R, Grau G, Macia L. Dysbiotic Gut Microbiota-Derived Metabolites and Their Role in Non-Communicable Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023 Oct 17;24(20):15256.
162. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med.* 2019 Dec 5;25(12):1822–32.

163. Guo M, Lu M, Chen K, Xu R, Xia Y, Liu X, et al. *Akkermansia muciniphila* and *Lactobacillus plantarum* ameliorate systemic lupus erythematosus by possibly regulating immune response and remodeling gut microbiota. *mSphere*. 2023 Aug 24;8(4).
164. Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez JA. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Adv Nutr*. 2019 Jan 1;10(suppl_1): S17–30.
165. Ramos-Lopez O, Martinez-Urbistondo D, Vargas-Nuñez JA, Martinez JA. The Role of Nutrition on Meta-inflammation: Insights and Potential Targets in Communicable and Chronic Disease Management. *Curr Obes Rep*. 2022 Oct 18;11(4):305–35.
166. Christ A, Lauterbach M, Latz E. Western Diet and the immune system: An inflammatory connection. *Immunity*. 2019 Nov 19;51(5):794–811.
167. Maleki SJ, Crespo JF, Cabanillas B. Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food Chem [Internet]*. 2019 Nov 30 [cited 2023 Aug 7];299. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31288163/>
168. Álvarez-Calatayud G, Guarner F, Requena T, Marcos A. Dieta y microbiota. Impacto en la salud. *Nutr Hosp*. 2018 Sep 7;35(6).
169. Pintó X, Fanlo-Maresma M, Corbella E, Corbella X, Mitjavila MT, Moreno JJ, et al. A mediterranean diet rich in extra-virgin olive oil is associated with a reduced prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in older individuals at high cardiovascular risk. *J Nutr [Internet]*. 2019 Nov 1 [cited 2023 Aug 7];149(11):1920–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31334554/>
170. Lorente-Cebrián S, Costa AGV, Navas-Carretero S, Zabala M, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Role of omega-3 fatty acids in obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases: a review of the evidence. *J Physiol Biochem [Internet]*. 2013 Sep 1 [cited 2023 Aug 7];69(3):633–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23794360/>
171. Corella D, Ordovás JM. The role of omics in precision nutrition: strengths and weaknesses. *Nutr Hosp*. 2018 Jun 12;35(Spec No4):10–8.
172. Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, Andersen JR, Andersen MH, Beisland E, et al. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Quality of Life Research*. 2019 Oct 11;28(10):2641–50.
173. Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, Yonas W, Alwarith J, Barnard ND, et al. The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. *Front Nutr*. 2019 Apr 17;6.
174. Tang WHW, Hazen SL. The Gut Microbiome and Its Role in Cardiovascular Diseases. *Circulation*. 2017 Mar 14;135(11):1008–10.

175. Tran HQ, Bretin A, Adeshirlarijaney A, Yeoh BS, Vijay-Kumar M, Zou J, et al. “Western Diet”-Induced Adipose Inflammation Requires a Complex Gut Microbiota. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2020;9(2):313–33.
176. Cuevas-Sierra A, Milagro FI, Aranz P, Martínez JA, Riezu-Boj JI. Gut Microbiota Differences According to Ultra-Processed Food Consumption in a Spanish Population. *Nutrients*. 2021 Aug 6;13(8):2710.
177. Lu J, Wang M, Wu P, Yakushev I, Zhang H, Ziegler S, et al. Adjustment for the Age- and Gender-Related Metabolic Changes Improves the Differential Diagnosis of Parkinsonism. *Phenomics*. 2023 Feb 25;3(1):50–63.
178. Van den Akker EB, Trompet S, Barkey Wolf JJH, Beekman M, Suchiman HED, Deelen J, et al. Metabolic age based on the BBMRI-NL ¹ H-NMR metabolomics repository as biomarker of age-related disease. *Circ Genom Precis Med*. 2020 Oct;13(5):541–7.
179. Walczyk T. Anthropometric indicators of obesity. Are the new indicators a better predictor of body fat content than BMI? *Journal of Education, Health and Sport*. 2021 Aug 7;11(8):11–23.
180. Lee BJ, Yim MH. Comparison of anthropometric and body composition indices in the identification of metabolic risk factors. *Sci Rep*. 2021 May 11;11(1):9931.
181. Pawlak A, Ręka G, Olszewska A, Warchulińska J, Pieciewicz-Szczęsna H. Methods of assessing body composition and anthropometric measurements – a review of the literature. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021 Apr 8;11(4):18–27.
182. Bouchard BA, Tracy PB. *Current Opinion in Hematology*. 2001. p. 263–9 Platelets, leukocytes, and coagulation.
183. Narayanan S, Peerschke EIB. Biochemical hematology of platelets and leukocytes. In 2001. p. 235–66.
184. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *J Emerg Med*. 1991 Jan; 9:71–4.
185. José Carlos Feijóo, Martha Lucía Ramos, Daniel Rincón Vargas, Gabriela Villegas Díaz. Cambios bioquímicos en la edad adulta tardía de una población de la sierra ecuatoriana. *Revista GICOS*. 2022 Jun 1;7(3):68–79.
186. Tornel-Orsorio PL; Casa Pina T; Martínez Hernández P; Leal Hernández M; Abellán Alemán J. Evolución del perfil bioquímico como parámetro del riesgo cardiovascular poblacional en un área de salud de murcia, españa. *Asociación Lationamericana de Profesores de Medicina Familiar AC*. 2010 Jun 1;12(3):83–92.

187. Arturo Jiménez - Cruz, H Seimandi -Mora, Montserrat Bacardí -Gascón. Efecto de dietas con bajo índice glucémico en hiperlipidémicos. *Nutr Hosp.* 2003 Nov 1;18(6):331–5.
188. Hazir B, Salonia A, Giwereman A, Elenkov A. Comparison of Triglyceride–Glucose (TyG) Index and Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) Index in Prediction of Male Hypogonadism. *Andrologia.* 2024 May 25; 2024:1–7.
189. Cardona F, Rojo-Martínez G, de la Cruz Almaraz M, Soriguer F, García-Fuentes E, Tinahones FJ. El ácido úrico es un predictor de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en la población general. *Endocrinología y Nutrición.* 2009 Feb;56(2):66–70.
190. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985 Jul;28(7):412–9.
191. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The Product of Fasting Glucose and Triglycerides As Surrogate for Identifying Insulin Resistance in Apparently Healthy Subjects. *Metab Syndr Relat Disord.* 2008 Dec;6(4):299–304.
192. Forkasiewicz A, Dorociak M, Stach K, Szelachowski P, Tabola R, Augoff K. The usefulness of lactate dehydrogenase measurements in current oncological practice. *Cell Mol Biol Lett.* 2020 Dec 9;25(1):35.
193. Martins-de-Souza D. Biomarkers for Psychiatric Disorders: Where Are We Standing? *Dis Markers.* 2013; 35:1–2.
194. Del Giudice M, Gangestad SW. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. *Brain Behav Immun.* 2018 May; 70:61–75.
195. Taha yaseen M, Hanna D, Hadi AM. Evaluation of C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Neutrophil-Lymphocyte Ratio as Inflammatory Markers in Patients with Chronic Bronchitis Taking Oral Prednisolone in Maysan City Population. *Al Mustansiriyah Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2024 Apr 8;24(2):127–36.
196. Devang N, Sreelatha S, B. V. M. Assessment of inflammatory markers and their association with disease mortality in severe COVID-19 patients of tertiary care hospital in South India. *The Egyptian Journal of Bronchology.* 2022 Dec 4;16(1):55.
197. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. Vol. 9, *Frontiers in Immunology.* Frontiers Media S.A.; 2018.
198. Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech.* 2000 Aug 1;50(3):184–95.

199. Lamar C, G. V, Shenoy R, Mukthayakka G, T. S. Inflammatory marker profiling in COVID-19: unraveling comorbidity and gender influences. *Int J Adv Res (Indore)*. 2023 Dec 31;11(12):944–53.
200. Slaats J, ten Oever J, van de Veerdonk FL, Netea MG. IL-1 β /IL-6/CRP and IL-18/ferritin: Distinct Inflammatory Programs in Infections. *PLoS Pathog*. 2016 Dec 15;12(12): e1005973.
201. Sciacqua A, Ventura E, Tripepi G, Cassano V, D'Arrigo G, Roumeliotis S, et al. Ferritin modifies the relationship between inflammation and arterial stiffness in hypertensive patients with different glucose tolerance. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Dec 5;19(1):123.
202. Wu L, Zou S, Wang C, Tan X, Yu M. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in Chinese Han population from Chaoshan region in South China. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2019 May 27 [cited 2023 Aug 7];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31132989/>
203. Habeeb Naseem; Jyothi E; Tshanim S and Ashna Ibrahim. Dynamics of inflammatory markers, neutrophil lymphocyte ratio, platelet lymphocyte ratio in COVID-19 deaths. *Journal of Medical and Scientific Research*. 2022 Oct 3;10(4):185–90.
204. Kaneva AM, Bojko ER. Fatty liver index (FLI): more than a marker of hepatic steatosis. *J Physiol Biochem*. 2024 Feb 25;80(1):11–26.
205. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010 Jul;42(7):503–8.
206. Ebrahimi M, Seyedi SA, Nabipoorashrafi SA, Rabizadeh S, Sarzaeim M, Yadegar A, et al. Lipid accumulation product (LAP) index for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2023 Mar 15;22(1):41.
207. William Augusto Santos de Oliveira. Prevalência das alterações de marcadores de lesão hepática em pacientes de um hospital público de sergipe. 2017 Jun 1;(19).
208. Zhao Z, Zhu Y, Ni X, Lin J, Li H, Zheng L, et al. Serum GGT/ALT ratio predicts vascular invasion in HBV-related HCC. *Cancer Cell Int*. 2021 Dec 28;21(1):517.
209. Wang F, Gao S, Wu M, Zhao D, Sun H, Yav S, et al. The prognostic role of the AST/ALT ratio in hepatocellular carcinoma patients receiving thermal ablation combined with simultaneous TACE. *BMC Gastroenterol*. 2023 Mar 21;23(1):80.
210. Kaitlyn M. Rountree, Zachary Yaker, Peter P. Lopez. Partial Thromboplastin Time. *NationalLibraryofMedicine*. 2023 Aug 14.

211. Luyendyk JP, Schoenecker JG, Flick MJ. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood* [Internet]. 2019 Feb 7 [cited 2023 Aug 7];133(6):511–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30523120/>
212. Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *Am J Hematol*. 2019 Jul 19;94(7):833–9.
213. Anggraini D; Maani H; Rofinda Z D. Coagulation activity and D-dimer in sepsis patients. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 2018 Sep 30;24(2):151–4.
214. Godos J, Galvano F. Insights on Mediterranean Diet from the SUN Cohort: Cardiovascular and Cognitive Health. *Nutrients*. 2020 May 8;12(5):1332.
215. Trichopoulou A, Martínez-González MA, Tong TY, Forouhi NG, Khandelwal S, Prabhakaran D, et al. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. *BMC Med*. 2014 Dec 24;12(1):112.
216. García-Conesa MT, Philippou E, Pafilas C, Massaro M, Quarta S, Andrade V, et al. Exploring the Validity of the 14-Item Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS): A Cross-National Study in Seven European Countries around the Mediterranean Region. *Nutrients*. 2020 Sep 27;12(10):2960.
217. Bassett DR. International physical activity questionnaire:12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003 Aug;35(8):1396.
218. Ni MY, Yao XI, Cheung F, Wu JT, Schooling CM, Pang H, et al. Determinants of physical, mental and social well-being: a longitudinal environment-wide association study. *Int J Epidemiol*. 2020 Apr 1;49(2):380–9.
219. Ribot-Rodríguez R, Higuera-Gómez A, San-Cristobal R, Micó V, Martínez JA. Comparison of Seven Healthy Lifestyle Scores Cardiometabolic Health: Age, Sex, and Lifestyle Interactions in the NutrIMDEA Web-Based Study. *J Epidemiol Glob Health*. 2023 Aug 27;13(4):653–63.
220. Nasim A, Haq NU, Riaz S, Khan SI, Khuda F, Sipra MF, et al. Factors and predictors of health related quality of life of the general population of Pakistan. *Front Public Health*. 2022; 10:819088.
221. Maamar M, Artime A, Pariente E, Fierro P, Ruiz Y, Gutiérrez S, et al. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study. *Curr Med Res Opin*. 2022 Jun;38(6):901–9.
222. Nishio J, Sato H, Watanabe E, Kawazoe M, Wakiya R, Yamada S, et al. LSO-094 Analysis of microbiota in patients with systemic lupus erythematosus. In: Short Oral Presentation. *Lupus Foundation of America*; 2023. p. A93.3-A93.
223. Wei Xu, Qing Song. C-reactive Protein Re-shapes the Composition of Gut Microbiota and Causes Obesity. *AHAIASA Journals*. 2018;136.

224. Rajkumar H, Mahmood N, Kumar M, Varikuti SR, Challa HR, Myakala SP. Effect of Probiotic (VSL#3) and Omega-3 on Lipid Profile, Insulin Sensitivity, Inflammatory Markers, and Gut Colonization in Overweight Adults: A Randomized, Controlled Trial. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014:1–8.
225. Weiss TW, Arnesen H, Seljeflot I. Components of the Interleukin-6 transsignalling system are associated with the metabolic syndrome, endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Metabolism.* 2013 Jul;62(7):1008–13.
226. Jang YJ, Kim WK, Han DH, Lee K, Ko G. *Lactobacillus fermentum* species ameliorate dextran sulfate sodium-induced colitis by regulating the immune response and altering gut microbiota. *Gut Microbes.* 2019 Nov 2;10(6):696–711.
227. Liu Y, Fatheree NY, Mangalat N, Rhoads JM. *Lactobacillus reuteri* strains reduce incidence and severity of experimental necrotizing enterocolitis via modulation of TLR4 and NF- κ B signaling in the intestine. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2012 Mar 15;302(6): G608–17.
228. Zheng M, Han R, Yuan Y, Xing Y, Zhang W, Sun Z, et al. The role of Akkermansia muciniphila in inflammatory bowel disease: Current knowledge and perspectives. *Front Immunol.* 2023 Jan 6;13.
229. Round JL, Lee SM, Li J, Tran G, Jabri B, Chatila TA, et al. The Toll-Like Receptor 2 Pathway Establishes Colonization by a Commensal of the Human Microbiota. *Science (1979).* 2011 May 20;332(6032):974–7.
230. Kim H, Kim HR, Kim NR, Jeong BJ, Lee JS, Jang S, et al. Oral administration of *Lactobacillus plantarum* lysates attenuates the development of atopic dermatitis lesions in mouse models. *Journal of Microbiology.* 2015 Jan 4;53(1):47–52.
231. Saliganti V, Kapila R, Sharma R, Kapila S. Feeding probiotic *Lactobacillus rhamnosus* (MTCC 5897) fermented milk to suckling mothers alleviates ovalbumin-induced allergic sensitisation in mice offspring. *British Journal of Nutrition.* 2015 Oct 28;114(8):1168–79.
232. Nishio J, Sato H, Watanabe E, Kawazoe M, Wakiya R, Yamada S, et al. LSO-094 Analysis of microbiota in patients with systemic lupus erythematosus. In: Short Oral Presentation. Lupus Foundation of America; 2023. p. A93.3-A93.
233. Yacoub R, Jacob A, Wlaschin J, McGregor M, Quigg RJ, Alexander JJ. Lupus: The microbiome angle. *Immunobiology.* 2018 Jun;223(6–7):460–5.
234. Li Y, Wang HF, Li X, Li HX, Zhang Q, Zhou HW, et al. Disordered intestinal microbes are associated with the activity of Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Sci.* 2019 Apr 15;133(7):821–38.
235. Chuzi Mo, Jiaming BI, Siwei Li, Yunhe Lin, Peiyan Yuan, Zhongjun Liu, et al. The influence and therapeutic effect of microbiota in systemic lupus erythematosus. *Microbiol Res.* 2024 Apr; 281:127613.

236. Chen B, Jia X, Xu J, Zhao L, Ji J, Wu B, et al. An Autoimmunogenic and Proinflammatory Profile Defined by the Gut Microbiota of Patients With Untreated Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2021 Feb 29;73(2):232–43.
237. Martínez I, Lattimer JM, Hubach KL, Case JA, Yang J, Weber CG, et al. Gut microbiome composition is linked to whole grain-induced immunological improvements. *ISME J*. 2013 Feb 4;7(2):269–80.
238. Man SM, Kaakoush NO, Mitchell HM. The role of bacteria and pattern-recognition receptors in Crohn’s disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 Mar 8;8(3):152–68.
239. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FWJ, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, et al. Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *PLoS One*. 2010 Feb 5;5(2): e9085.
240. Toumi E, Goutorbe B, Plauzolles A, Bonnet M, Mezouar S, Militello M, et al. Gut microbiota in systemic lupus erythematosus patients and lupus mouse model: a cross species comparative analysis for biomarker discovery. *Front Immunol*. 2022 Aug 2;13.
241. Zhang H, Liao X, Sparks JB, Luo XM. Dynamics of Gut Microbiota in Autoimmune Lupus. *Appl Environ Microbiol*. 2014 Dec 15;80(24):7551–60.
242. Clarke G, Sandhu K V., Griffin BT, Dinan TG, Cryan JF, Hyland NP. Gut Reactions: Breaking Down Xenobiotic–Microbiome Interactions. *Pharmacol Rev*. 2019 Apr 19;71(2):198–224.
243. Feng W, Liu J, Ao H, Yue S, Peng C. Targeting gut microbiota for precision medicine: Focusing on the efficacy and toxicity of drugs. *Theranostics*. 2020;10(24):11278–301.
244. Zhou Y, Zhang J, Zhang D, Ma WL, Wang X. Linking the gut microbiota to persistent symptoms in survivors of COVID-19 after discharge. *Journal of Microbiology*. 2021 Oct 12;59(10):941–8.
245. Meneses do Rêgo AC. “The Impact of Gut Microbiota on Long COVID: Insights and Challenges.” *Biomed J Sci Tech Res*. 2024 Feb 15;55(1).
246. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota — masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013 Apr 25;11(4):227–38.
247. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009 May;9(5):313–23.
248. Hooper L V., Midtvedt T, Gordon JI. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annu Rev Nutr*. 2002 Jul;22(1):283–307.

249. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008 Oct 28;105(43):16731–6.
250. Maeda Y, Motooka D, Kawasaki T, Oki H, Noda Y, Adachi Y, et al. Longitudinal alterations of the gut mycobiota and microbiota on COVID-19 severity. *BMC Infect Dis*. 2022 Dec 24;22(1):572.
251. Chen Y, Gu S, Chen Y, Lu H, Shi D, Guo J, et al. Six-month follow-up of gut microbiota richness in patients with COVID-19. *Gut*. 2022 Jan;71(1):222–5.
252. Ailioaie LM, Ailioaie C, Litscher G. Gut Microbiota and Mitochondria: Health and Pathophysiological Aspects of Long COVID. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 6;24(24):17198.
253. Schafer K, Goldschmidt E, Oostrá D, Fish J, Russell T, Lurie F. The clinical significance of ultra-high D-dimer levels. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2022 Jan;10(1):8–13.
254. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Siasos G, Tsioufis C, et al. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. *Biomedicines*. 2021 Jul 6;9(7):781.
255. Martín R, Rios-Covian D, Huillet E, Auger S, Khazaal S, Bermúdez-Humarán LG, et al. *Faecalibacterium*: a bacterial genus with promising human health applications. *FEMS Microbiol Rev*. 2023 Jul 5;47(4).
256. Li Z, Xia Q, Feng J, Chen X, Wang Y, Ren X, et al. The causal role of gut microbiota in susceptibility of Long COVID: a Mendelian randomization study. *Front Microbiol*. 2024 May 30;15.
257. Araujo-Filho I, Meneses do Rêgo AC. The Impact of Gut Microbiota on Long COVID: Insights and Challenges. *Journal of Surgical and Clinical Research*. 2024 Jul 8;15(1):37–43.
258. Proença IM, Allegretti JR, Bernardo WM, de Moura DTH, Ponte Neto AM, Matsubayashi CO, et al. Fecal microbiota transplantation improves metabolic syndrome parameters: systematic review with meta-analysis based on randomized clinical trials. *Nutrition Research*. 2020 Nov; 83:1–14.
259. Zhang Z, Mocanu V, Cai C, Dang J, Slater L, Deehan EC, et al. Impact of Fecal Microbiota Transplantation on Obesity and Metabolic Syndrome—A Systematic Review. *Nutrients*. 2019 Sep 25;11(10):2291.
260. Shapiro H, Suez J, Elinav E. Personalized microbiome-based approaches to metabolic syndrome management and prevention. *J Diabetes*. 2017 Mar 2;9(3):226–36.

261. Jardon KM, Canfora EE, Goossens GH, Blaak EE. Dietary macronutrients and the gut microbiome: a precision nutrition approach to improve cardiometabolic health. *Gut*. 2022 Jun;71(6):1214–26.
262. Cuevas-Sierra A, Milagro FI, Guruceaga E, Cuervo M, Goni L, García-Granero M, et al. A weight-loss model based on baseline microbiota and genetic scores for selection of dietary treatments in overweight and obese population. *Clinical Nutrition*. 2022 Aug;41(8):1712–23.
263. Aranaz P, Ramos-Lopez O, Cuevas-Sierra A, Martinez JA, Milagro FI, Riezu-Boj JI. A predictive regression model of the obesity-related inflammatory status based on gut microbiota composition. *Int J Obes*. 2021 Oct 15;45(10):2261–8.
264. Singhal S, Rani V. Therapeutic Effects of Gut Microbiota on Metabolic Syndrome: A Patent Review. *Recent Advances in Food, Nutrition & Agriculture*. 2022 Apr;13(1):17–26.
265. Proença IM, Allegretti JR, Bernardo WM, de Moura DTH, Ponte Neto AM, Matsubayashi CO, et al. Fecal microbiota transplantation improves metabolic syndrome parameters: systematic review with meta-analysis based on randomized clinical trials. *Nutrition Research*. 2020 Nov; 83:1–14.
266. Zhang Z, Mocanu V, Cai C, Dang J, Slater L, Deehan EC, et al. Impact of Fecal Microbiota Transplantation on Obesity and Metabolic Syndrome—A Systematic Review. *Nutrients*. 2019 Sep 25;11(10):2291.
267. Wei F, Xu H, Yan C, Rong C, Liu B, Zhou H. Changes of intestinal flora in patients with systemic lupus erythematosus in northeast China. *PLoS One*. 2019 Mar 14;14(3): e0213063.
268. He Z, Shao T, Li H, Xie Z, Wen C. Alterations of the gut microbiome in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Gut Pathog*. 2016 Dec 8;8(1):64.
269. Van der Meulen TA, Harmsen HJM, Vila AV, Kurilshikov A, Liefers SC, Zhernakova A, et al. Shared gut, but distinct oral microbiota composition in primary Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2019 Feb; 97:77–87.
270. Gu S, Chen Y, Wu Z, Chen Y, Gao H, Lv L, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Dec 17;71(10):2669–78.
271. Yeoh YK, Zuo T, Lui GCY, Zhang F, Liu Q, Li AY, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021 Apr;70(4):698–706.
272. Crovesy L, Ostrowski M, Ferreira DMTP, Rosado EL, Soares-Mota M. Effect of *Lactobacillus* on body weight and body fat in overweight subjects: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *Int J Obes*. 2017 Nov 10;41(11):1607–14.

273. Waldram A, Holmes E, Wang Y, Rantalainen M, Wilson ID, Tuohy KM, et al. Top-Down Systems Biology Modeling of Host Metabotype–Microbiome Associations in Obese Rodents. *J Proteome Res.* 2009 May 1;8(5):2361–75.
274. Morris G, Berk M, Carvalho A, Caso J, Sanz Y, Maes M. The Role of Microbiota and Intestinal Permeability in the Pathophysiology of Autoimmune and Neuroimmune Processes with an Emphasis on Inflammatory Bowel Disease Type 1 Diabetes and Chronic Fatigue Syndrome. *Curr Pharm Des.* 2016 Dec 14;22(40):6058–75.
275. Harris K, Kassis A, Major G, Chou CJ. Is the Gut Microbiota a New Factor Contributing to Obesity and Its Metabolic Disorders? *J Obes.* 2012; 2012:1–14.
276. Cheng Z, Zhang L, Yang L, Chu H. The critical role of gut microbiota in obesity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Oct 20;13.
277. Gong J, Shen Y, Zhang H, Cao M, Guo M, He J, et al. Gut Microbiota Characteristics of People with Obesity by Meta-Analysis of Existing Datasets. *Nutrients.* 2022 Jul 21;14(14):2993.
278. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, Cominelli F, Donath MY, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. A guiding map for inflammation. *Nat Immunol.* 2017 Aug 1;18(8):826–31.
279. Aleksandrova K, Egea Rodrigues C, Floegel A, Ahrens W. Omics Biomarkers in Obesity: Novel Etiological Insights and Targets for Precision Prevention. *Curr Obes Rep.* 2020 Sep;9(3):219–30.
280. Shapiro H, Suez J, Elinav E. Personalized microbiome-based approaches to metabolic syndrome management and prevention. *J Diabetes.* 2017 Mar 2;9(3):226–36.
281. Jardon KM, Canfora EE, Goossens GH, Blaak EE. Dietary macronutrients and the gut microbiome: a precision nutrition approach to improve cardiometabolic health. *Gut.* 2022 Jun;71(6):1214–26.
282. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology.* 2019 Sep 6;71(9):1400–12.
283. NIHR (National Institute for Health Research). London: National Institute for Health Research. 2021. Living with COVID-19.
284. Pintos-Pascual I, Moreno-Torres V, Ibáñez-Estélez F, Corrales-Rodríguez P, Treviño A, Corpas M, et al. Is SARS-CoV-2 the only cause of long-COVID? *AIDS Rev.* 2022 Dec 29;24(4).
285. World Health Organization. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. [Fecha de acceso: 11, marzo, 2024]. 2024. Obesity and overweight.

286. Monteiro R, Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators Inflamm*. 2010; 2010:1–10.
287. Moreno-Torres V, Castejón R, Martínez-Urbistondo M, Gutiérrez-Rojas Á, Vázquez-Comendador J, Tutor P, et al. Serum cytokines to predict systemic lupus erythematosus clinical and serological activity. *Clin Transl Sci*. 2022 Jul 4;15(7):1676–86.
288. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288–91.
289. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 May 12;40(5):809–13.
290. Martínez Urbistondo M, Mora Vargas A, Expósito Palomo E, Aparicio de Miguel M, Castejón Díaz R, Daimiel L, et al. Evolution of patients infected with SARS-CoV-2 according to previous metabolic status. *Nutr Hosp*. 2021 Oct 13;38(5):1068–74.
291. Chero-Sandoval L, Martínez-Urbistondo M, Cuevas-Sierra A, Higuera-Gómez A, Martín-Domenech E, Castejón R, et al. Comparison of Metabolic Syndrome, Autoimmune and Viral Distinctive Inflammatory Related Conditions as Affected by Body Mass Index. *J Clin Med*. 2024 Oct 22;13(21).
292. World Health Organization (WHO). World Health Organization (WHO). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. 2017. Fact sheet: obesity and overweight.
293. Martinez-Urbistondo M, Mora-Vargas A, Expósito-Palomo E, Castejón R, Citores MJ, Rosado S, et al. Inflammatory-related clinical and metabolic outcomes in COVID-19 patients. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2020 [cited 2023 Aug 7];2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33273888/>
294. Bukowiecka-Matusiak M, Burzynska-Pedziwiatr I, Wozniak LA. Age- and obesity-related metabolic changes and their impact on the incidence of digestion, metabolism, and immune health. In: *Nutrition and Functional Foods in Boosting Digestion, Metabolism and Immune Health*. Elsevier; 2022. p. 55–75.
295. Jia L, Zhang W, Jia R, Zhang H, Chen X. Construction formula of biological age using the principal component analysis. *Biomed Res Int*. 2016; 2016:1–8.
296. Sarwer DB, Moore RH, Diewald LK, Chittams J, Berkowitz RI, Vetter M, et al. The impact of a primary care-based weight loss intervention on the quality of life. *Int J Obes*. 2013 Aug 6;37(S1): S25–30.
297. Kolotkin RL, Andersen JR. A systematic review of reviews: exploring the relationship between obesity, weight loss and health-related quality of life. *Clin Obes*. 2017 Oct;7(5):273–89.

298. Goswami RP, Chatterjee R, Ghosh P, Sircar G, Ghosh A. Quality of life among female patients with systemic lupus erythematosus in remission. *Rheumatol Int.* 2019 Aug 1;39(8):1351–8.
299. Magoč T, Salzberg SL. FLASH: fast length adjustment of short reads to improve genome assemblies. *Bioinformatics.* 2011 Nov 1;27(21):2957–63.
300. Bokulich NA, Subramanian S, Faith JJ, Gevers D, Gordon JI, Knight R, et al. Quality-filtering vastly improves diversity estimates from Illumina amplicon sequencing. *Nat Methods.* 2013 Jan 1;10(1):57–9.
301. Frank DN, Robertson CE, Hamm CM, Kpadeh Z, Zhang T, Chen H, et al. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Jan;17(1):179–84.
302. Bolyen E, Rideout JR, Dillon MR, Bokulich NA, Abnet CC, Al-Ghalith GA, et al. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. *Nat Biotechnol.* 2019 Aug 24;37(8):852–7.
303. Konopiński MK. Shannon diversity index: a call to replace the original Shannon's formula with unbiased estimator in the population genetics studies. *PeerJ.* 2020 Jun 29;8: e9391.
304. Dhariwal A, Chong J, Habib S, King IL, Agellon LB, Xia J. MicrobiomeAnalyst: a web-based tool for comprehensive statistical, visual and meta-analysis of microbiome data. *Nucleic Acids Res.* 2017 Jul 3;45(W1): W180–8.
305. Zhao X, Lynch JG, Chen Q. Reconsidering Baron and Kenny: Myths and Truths about Mediation Analysis. *Journal of Consumer Research.* 2010 Aug;37(2):197–206.
306. Gloor GB, Macklaim JM, Pawlowsky-Glahn V, Egozcue JJ. Microbiome Datasets Are Compositional: And This Is Not Optional. *Front Microbiol.* 2017 Nov 15;8.
307. Palarea-Albaladejo J, Martín-Fernández JA. zCompositions — R package for multivariate imputation of left-censored data under a compositional approach. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems.* 2015 Apr; 143:85–96.
308. Kamen DL, Zollars E. Clinical Aspects of Systemic Lupus Erythematosus. In: *Outcome Measures and Metrics in Systemic Lupus Erythematosus.* Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 29–50.

RENDIMIENTO CIENTÍFICO

COMUNICACIONES EN CONGRESOS

- **INTERNACIONALES**

- **Título:** Gut microbiota participates in autoimmune and metabolic inflammation: Liver interplay
 - ✓ **Autores:** José Alfredo Martínez Hernández^{1,5}, Raquel Castejon², Lourdes Chero-Sandoval³, Amanda Cuevas-Sierra³, Daniel de Luis^{4,6}, Andrea Higuera-Gómez³, María Martínez-Urbistondo²
 - ✓ **Filiación:**¹IMDEA-Food Institute (Madrid Institute for Advances Studies), Campus of International Excellence (CEI).²Hospital Universitario Puerta de Hierro, Spain.³IMDEA, Spain.⁴San Carlos Clinical Hospital and Instituto de Investigación Sanitaria del hospital clínico San Carlos (IdISSC), Endocrinology and Nutrition Department; Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM).⁵Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Spain.⁶Complutense University of Madrid, Spain, Department of Medicine II, Spain
 - ✓ **Revista:** A journal of the American Society for Nutrition
 - ✓ **Fecha:** julio 2024
 - ✓ **Tipo:** Abstract volume 8, supplement 2/
<https://doi.org/10.1016/j.cdnut.2024.103419>

- **Título:** Comparison of metabolic age and health related quality of life (HRQoL) in three different pro-inflammatory conditions depending on weight
 - ✓ **Autores:** Amanda Cuevas-Sierra¹ Andrea Higuera-Gómez¹ Lourdes Chero-Sandoval^{1,2} María Martínez-Urbistondo³, Victor de la O¹, Raquel Castejón³ and J. Alfredo Martínez^{1,2,4}
 - ✓ **Filiación:**¹Precision Nutrition and Cardiometabolic Health, IMDEA-Food Institute (Madrid Institute for Advanced Studies), Campus of International Excellence (CEI) UAM+CSIC, 28049 Madrid, Spain. ²Department of Endocrinology and N40
 - ✓ **nutrition of the University Clinical Hospital, University of Valladolid, 47003 Valladolid, Spain. ³Internal Medicine and Infections Service, Hospital Puerta De Hierro, 28222 Madrid, Spain. ⁴CIBERObn Physiopathology of Obesity and Nutrition, Institute of Health Carlos III (ISCIII), 28029 Madrid, Spain**
 - ✓ **Revista:** 14th European Nutrition Conference FENS 2023, Belgrado, Serbia.
Fecha: diciembre de 2023
 - ✓ **Presentación:** Abstract/ doi.org/10.3390/proceedings2023091102

- **Título:** Microbiota fecal como marcador de la ingesta de alimentos
 - ✓ **Lugar:** Unidad Curricular de Seminarios de Nutrición y Metabolismo de la Maestría de Nutrición Humana y Metabolismo (5ta edición) de la Universidad NOVA de Lisboa
 - ✓ **Tipo:** Seminario
 - ✓ **Fecha:** noviembre 2023

- **Título:** Gut microbiota participates in autoimmune and metabolic inflammation: Liver interplay
 - ✓ **Autores:** José Alfredo Martínez Hernández^{1,5}, Raquel Castejon², Lourdes Chero-Sandoval³, Amanda Cuevas-Sierra³, Daniel de Luis^{4,6}, Andrea Higuera-Gómez³, María Martínez-Urbistondo²
 - ✓ **Lugar:** American Society of Nutrition.
 - ✓ **Tipo:** Póster científico
 - ✓ **Fecha:** junio 2023

- NACIONALES

- **Título:** Role of weight status on health markers on populations with inflammatory related manifestations.
 - ✓ **Autores:** Andrea Higuera-Gómez¹, Lourdes Mariell Chero-Sandoval^{1,2}, María Martínez-Urbistondo³, Víctor de la O¹, Raquel Castejón³, Amanda Cuevas-Sierra¹, J Alfredo Martínez^{1,2,4}
 - ✓ **Filiación:** ¹Precision Nutrition and Cardiometabolic Health, IMDEA-Food Institute (Madrid Institute for Advanced Studies), Campus of International Excellence (CEI) UAM+CSIC, Madrid, Spain. ²Department of Endocrinology and Nutrition of the University Clinical Hospital, University of Valladolid, Valladolid, Spain. ³Internal Medicine and Infections Service, Hospital Puerta De Hierro, Madrid, Spain. ⁴CIBERObn Physiopathology of Obesity and Nutrition, Institute of Health Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain.
 - ✓ **Lugar:** IMDEA Alimentación
 - ✓ **Tipo:** Póster científico
 - ✓ **Fecha:** junio 2023

- **Título:** La microbiota como biomarcador de ingesta: un nuevo uso en la evaluación dietética.
 - ✓ **Autores:** Nathalia C. Oliveira Melo¹, Lourdes Chero-Sandoval^{2,3}, Amanda Cuevas-Sierra², Daniel de Luis³, J. Alfredo Martínez^{2,4}
 - ✓ **Filiación:** ¹UFPE-BR. ²Precision Nutrition and Cardiometabolic Health, IMDEA-Food Institute (Madrid Institute for Advanced Studies), Campus of International Excellence (CEI) UAM+CSIC, Madrid, Spain. ³Departamento de Endocrinología y Nutrición del Hospital clínico Universitario, Universidad de Valladolid, Valladolid, España. ^{4,5}Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España
 - ✓ **Lugar:** XIV Workshop de la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos
 - ✓ **Tipo:** Póster científico
 - ✓ **Fecha:** 8, 9 y 10 de marzo de 2023

PUBLICACIONES REALIZADAS

- **Título:** Mediterranean diet and olive oil redox interactions on lactate dehydrogenase as determined by gut *Oscillibacter* in chronically infected patients
 - ✓ **Autores:** Amanda Cuevas-Sierra ^{1*}, Víctor de la O ^{1, 2}, Andrea Higuera-Gómez ¹, Lourdes Chero-Sandoval ^{1,3}, Begoña de Cuevillas ¹, María Martínez-Urbistondo ⁴, Víctor Moreno-Torres ^{2,4}, Ilduara Pintos-Pascual ⁴, Raquel Castejón ^{4*} and J. Alfredo Martínez ^{1,5,6}.
 - ✓ **Filiación:** ¹Precision Nutrition and Cardiometabolic Health, IMDEA-Food Institute (Madrid Institute for Advanced Studies), Campus of International Excellence (CEI) UAM+CSIC, Madrid/28049, Spain.²Faculty of Health Sciences, International University of La Rioja (UNIR), 26006 Logroño, Spain. ³Department of Endocrinology and Nutrition of the University Clinical Hospital, University of Valladolid, Valladolid/47002, Spain.⁴Internal Medicine Service of Puerta de Hierro Majadahonda University Hospital. Madrid/2822.Spain.⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.⁶Centro de Medicina y Endocrinología, Universidad de Valladolid, Valladolid, Spain.
 - ✓ **Revista:** Antioxidants
 - ✓ **Fecha:** noviembre 2024
 - ✓ **Presentación:** Artículo original/ [10.3390/antiox13111358](https://doi.org/10.3390/antiox13111358).

- **Título:** Fat content influences the role of *Bifidobacterium* genus in lupus patients concerning fibrinogen levels.
 - ✓ **Autores:** Lourdes Chero-Sandoval ^{1,2}, Andrea Higuera-Gómez ¹, Amanda Cuevas-Sierra* ¹, Begoña de Cuevillas^{1,2}, Raquel Castejón⁵, María Martínez-Urbistondo⁵, Susana Mellor- Pita⁵, Víctor Moreno Torres⁵; Daniel de Luis ³y J. Alfredo Martínez ^{1,3,4}
 - ✓ **Filiación:** ¹ Precision Nutrition and Cardiometabolic Health, IMDEA-Food Institute (Madrid Institute for Advanced Studies), Campus of International Excellence (CEI) UAM+CSIC, Madrid, Spain ² Department of Endocrinology and Nutrition, University Clinical Hospital, University of Valladolid, Valladolid, Spain³ Centre of Endocrinology and Nutrition, University of Valladolid, Valladolid, Spain⁴ CIBERObn Physiopathology of Obesity and Nutrition, Institute of Health Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain⁵ Internal Medicine Service, Puerta de Hierro Majadahonda University Hospital, Madrid, Spain
 - ✓ **Revista:** Frontiers in microbiology
 - ✓ **Fecha:** noviembre 2024
 - ✓ **Presentación:** Artículo original/ [10.3389/fmicb.2024.1471177](https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1471177).

- **Título:** Comparison of metabolic syndrome, autoinmunes and viral distinctive inflammatory related conditions as affected by body weight mass index
 - ✓ **Autores:** Lourdes Chero-Sandoval^{1,2}, María Martínez-Urbistondo³, Amanda Cuevas-Sierra¹, Andrea Higuera-Gómez¹, Eva Martin-Domenech¹, Raquel

Castejón³, Susana Mellor- Pita³, Víctor Moreno Torres³, Omar Ramos-Lopez⁴, Daniel de Luis², Juan A Vargas³, J. Alfredo Martínez¹

- ✓ **Filiación:** ¹Precision Nutrition and Cardiometabolic Health, IMDEA-Food Institute (Madrid Institute for Advanced Studies), Campus of International Excellence (CEI) UAM+CSIC, Madrid, Spain. ² Department of Endocrinology and Nutrition of the University Clinical Hospital, University of Valladolid, Valladolid, Spain. ³Internal Medicine Service of the Puerta de Hierro Majadahonda University Hospital. Madrid, Spain.⁴Medicine and Psychology School, Autonomous University of Baja California, Tijuana, Mexico.
- ✓ **Revista:** Journal of Clinical Medicine
- ✓ **Fecha:** 22 de octubre 2024
- ✓ **Presentación:** Artículo original / [10.3390/jcm13216298](https://doi.org/10.3390/jcm13216298).

- **Título:** Comparative assessment of phenotypic markers in patients with chronic inflammation: differences on *Bifidobacterium* concerning liver status

- ✓ **Autores:** Lourdes Chero-Sandoval,^{1,2} Andrea Higuera-Gómez,¹ María Martínez-Urbistondo,³ Raquel Castejón,³ Víctor Moreno-Torres,^{3,5} Daniel de Luis,^{2,4} Amanda Cuevas-Sierra,¹ J. Alfredo Martínez,^{1,4,6}
- ✓ **Filiación:** ¹ Precision Nutrition and Cardiometabolic Health, IMDEA-Food Institute (Madrid Institute for Advanced Studies), Campus of International Excellence (CEI) UAM+CSIC, Madrid, Spain ² Department of Endocrinology and Nutrition, University Clinical Hospital, University of Valladolid, Valladolid, Spain ³ Internal Medicine Service, Puerta de Hierro Majadahonda University Hospital, Madrid, Spain ⁴ Centre of Endocrinology and Nutrition, University of Valladolid, Valladolid, Spain ⁵ Health Sciences School and Medical Centre, International University of the Rioja (UNIR), Madrid, Spain ⁶ CIBERObn Physiopathology of Obesity and Nutrition, Institute of Health Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain
- ✓ **Revista:** European Journal of Clinical Investigation
- ✓ **Fecha:** octubre 2024
- ✓ **Presentación:** Artículo original/ [10.1111/eci.14339](https://doi.org/10.1111/eci.14339).

- **Título:** Factorial involvement of intestinal *Alistipes* spp. abundance and adiposity in relation to inflammatory markers: differences between lupus and obesity patients

- ✓ **Autores:** Lourdes Chero-Sandoval^{1,2}, Andrea Higuera-Gómez¹, Daniel de Luis^{2,4}, Raquel Castejón³, María Martínez-Urbistondo³, Susana Mellor- Pita³, Víctor Moreno Torres³; Amanda Cuevas-Sierra¹ y J. Alfredo Martínez^{1,4,5}
- ✓ **Filiación:** ¹Precision Nutrition and Cardiometabolic Health, IMDEA-Food Institute (Madrid Institute for Advanced Studies), Campus of International Excellence (CEI) UAM+CSIC, Madrid, Spain. ²Department of Endocrinology and Nutrition, University Clinical Hospital, University of Valladolid, Valladolid, Spain ³Internal Medicine Service, Puerta de Hierro Majadahonda University Hospital, Madrid, Spain ⁴Centre of Endocrinology and Nutrition, University of Valladolid, Valladolid, Spain ⁵CIBERObn

Physiopathology of Obesity and Nutrition, Institute of Health Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain

- ✓ **Revista:** Helyon
 - ✓ **Fecha:** octubre 2024
 - ✓ **Presentación:** Under review/ Artículo original
- **Título:** A modulatory role of gut *Faecalibacterium* on insulin resistance and coagulation in post-viral long haulers patients depending on body weight.
 - ✓ **Autores:** Amanda Cuevas-Sierra^{1*}, Lourdes Chero-Sandoval^{1,2}, Andrea Higuera-Gómez¹, J. Antonio Vargas³, María Martínez-Urbistondo³, Raquel Castejón³, J. Alfredo Martínez^{1, 4,5}
 - ✓ **Filiación:** ¹Precision Nutrition and Cardiometabolic Health, IMDEA-Food Institute (Madrid Institute for Advanced Studies), Campus of International Excellence (CEI) UAM+CSIC, Madrid/28049, Spain. ²Department of Endocrinology and Nutrition of the University Clinical Hospital, University of Valladolid, Valladolid/47002, Spain ³Internal Medicine Service of Puerta de Hierro Majadahonda University Hospital. Madrid/2822.Spain. ⁴Centro de Medicina y Endocrinología, Universidad de Valladolid, Valladolid, Spain. ⁵ Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain
 - ✓ **Revista:** iScience
 - ✓ **Fecha:** agosto 2024
 - ✓ **Presentación:** volumen 27, número 8. [10.1016/j.isci.2024.110450](https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.110450).
 - **Título:** Microbiota intestinal en pacientes con obesidad: relación con la nutrición y la inflamación
 - ✓ **Autores:** Lourdes Chero-Sandoval^{1,2}, Amanda Cuevas-Sierra¹, Daniel de Luis² y J. Alfredo Martínez¹
 - ✓ **Filiación:** ¹Precision Nutrition and Cardiometabolic Health, IMDEA-Food Institute (Madrid Institute for Advanced Studies), Campus of International Excellence (CEI) UAM + CSIC, Madrid, España. ² Department of Endocrinology and Nutrition of the University Clinical Hospital, University of Valladolid, Valladolid, España
 - ✓ **Revista:** Nutrición Clínica en Medicina
 - ✓ **Fecha:** mayo 2024
 - ✓ **Presentación:** 2024; XVIII (1):1-23. [10.7400/NCM.2024.18.1.5129](https://doi.org/10.7400/NCM.2024.18.1.5129).
 - **Título:** Microbiota fecal como marcador de la ingesta de alimentos
 - ✓ **Autores:** Lourdes Chero-Sandoval^{1,4}, Amanda Cuevas-Sierra¹, Nathalia C. Oliveira Melo², Andrea Higuera-Gómez¹, Daniel de Luis^{3,4}, J. Alfredo Martínez^{1,4,5}
 - ✓ **Filiación:** ¹Departamento de Nutrición de Precisión y Salud Cardiometabólica. IMDEA Alimentación Madrid. ²Departamento de postgrado en Nutrición, Universidad Federal de Pernambuco, Ciudad Universitaria, Brasil. ³Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición

Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España.⁴Departamento de Endocrinología y Nutrición del Hospital clínico Universitario, Universidad de Valladolid, Valladolid, España. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

- ✓ **Revista:** Anales de Microbiota, Probióticos y Prebióticos
- ✓ **Fecha:** marzo 2023
- ✓ **Presentación:** Vol. 4. N.º 1.2023. 155-158/Artículo científico

DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

- **Título:** XV European Researchers` Night
 - ✓ **Lugar:** IMDEA Alimentación
 - ✓ **Tipo:** Seminario sobre Twister Alimenticio
 - ✓ **Fecha:** septiembre 2024

- **Título:** Feria ‘Madrid por la Ciencia y la Innovación’
 - ✓ **Lugar:** IFEMA, Madrid
 - ✓ **Tipo:** Charlas sobre alimentación saludable
 - ✓ **Fecha:** marzo 2024

- **Título:** VIII Congreso Nacional y V Internacional Red Vive 2023
 - ✓ **Lugar:** Red Vive, Lima, Perú
 - ✓ **Tipo:** Ponencia
 - ✓ **Fecha:** noviembre 2023

- **Título:** Sábados científicos RED INTERQUORUM
 - ✓ **Lugar:** Red Interquorum, Lima, Perú
 - ✓ **Tipo:** Ponencia
 - ✓ **Fecha:** noviembre 2023

- **Título:** Body weight status differently influence metabolic/health markers in 3 distinctive proinflammatory diseases
 - ✓ **Autores:** Lourdes Chero-Sandoval^{1,2}, Andrea Higuera-Gómez¹, Amanda Cuevas-Sierra¹, Raquel Castejón³, Juan A Vargas³, J. Alfredo Martínez^{1,4}
 - ✓ **Filiación:** ¹Precision Nutrition and Cardiometabolic Health, IMDEA-Food Institute (Madrid Institute for Advanced Studies), Campus of International Excellence (CEI) UAM+CSIC, Madrid, Spain. ²Department of Endocrinology and Nutrition of the University Clinical Hospital, University of Valladolid, Valladolid, Spain. ³Internal Medicine and Infections Service, Hospital Puerta De Hierro, Madrid, Spain. ⁴CIBERObn Physiopathology of Obesity and Nutrition, Institute of Health Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain.
 - ✓ **Revista:** Sociedad Española de Nutrición
 - ✓ **Fecha:** octubre 2023

- ✓ **Proyecto:** Metacategorización personalizada de procesos inflamatorios asociados a síndrome metabólico, enfermedades autoinmunes y virales para medicina de precisión. METAINFLAMACION -CM Y2020/BIO6600.
- **Título:** ¿Seguimos una dieta saludable? Las bacterias intestinales nos delatan
 - ✓ **Autores:** Lourdes Chero-Sandoval^{1,2}, J. Alfredo Martínez ^{1,3}, Amanda Cuevas-Sierra¹, Daniel de Luis^{4,5}
 - ✓ **Filiación:** ¹Precision Nutrition and Cardiometabolic Health, IMDEA-Food Institute (Madrid Institute for Advanced Studies), Campus of International Excellence (CEI) UAM+CSIC, Madrid, Spain. ²Department of Endocrinology and Nutrition of the University Clinical Hospital, University of Valladolid, Valladolid, Spain. ³CIBERObn Physiopathology of Obesity and Nutrition, Institute of Health Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain. ⁴Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España. ⁵Departamento de Endocrinología y Nutrición del Hospital clínico Universitario, Universidad de Valladolid, Valladolid, España
 - ✓ **Revista:** The Conversation, España.
 - ✓ **Fecha:** octubre 2023
 - ✓ **Presentación:** Artículo de divulgación científica- 3 páginas. <https://theconversation.com/seguimos-una-dieta-saludable-las-bacterias-intestinales-nos-delatan-213277>
- **Título:** Fecal microbiota composition influences insulin regulation and coagulation in coronavirus long-hauler patients depending on body composition
 - ✓ **Autores:** Amanda Cuevas-Sierra¹, Lourdes Chero-Sandoval^{1,2}, Andrea Higuera- Gómez¹, Begoña de Cuevillas¹, Raquel Castejón³, María Martínez-Urbistondo³, Susana Pillor-Pita³, Juan A Vargas³, J. Alfredo Martínez ^{1,4,5}
 - ✓ **Filiación:** ¹Precision Nutrition and Cardiometabolic Health, IMDEA-Food Institute (Madrid Institute for Advanced Studies), Campus of International Excellence (CEI) UAM+CSIC, Madrid, Spain. ²Department of Endocrinology and Nutrition of the University Clinical Hospital, University of Valladolid, Valladolid, Spain. ³CIBERObn Physiopathology of Obesity and Nutrition, Institute of Health Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain. ⁴Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España. ⁵Departamento de Endocrinología y Nutrición del Hospital clínico Universitario, Universidad de Valladolid, Valladolid, España
 - ✓ **Revista:** SEÑ- Sociedad Española de Nutrición
 - ✓ **Fecha:** octubre 2023
 - ✓ **Presentación:** Abstract
- **Título:** XIV European Researchers`Night
 - ✓ **Lugar:** IMDEA Alimentación
 - ✓ **Tipo:** Ponencia sobre los Marcadores y Nutrición de Precisión
 - ✓ **Fecha:** septiembre 2023

- **Título:** Evaluation of food consumption, dietary intake, and pattern adherence via metagenomic tools.
 - ✓ **Autores:** Nathalia Caroline de Oliveira Melo¹, Andrea Higuera-Gómez¹, Lourdes Chero-Sandoval^{1,2}, Amanda Cuevas-Sierra¹
 - ✓ **Filiación:** ¹Precision Nutrition and Cardiometabolic Health, IMDEA-Food Institute (Madrid Institute for Advanced Studies), Campus of International Excellence (CEI) UAM+CSIC, Madrid, Spain. ²Department of Endocrinology and Nutrition of the University Clinical Hospital, University of Valladolid, Valladolid, Spain.
 - ✓ **Revista:** Boletín informativo de la Sociedad Española de Nutrición
 - ✓ **Fecha:** mayo 2023
 - ✓ **Presentación:** N.º 131 / Artículo de divulgación científica

CURSOS REALIZADOS

- **Título:** Deep Learning en Biosistemas
 - ✓ **Lugar:** Universidad de Valladolid
 - ✓ **Tipo:** Curso del Programa de Doctorado en Ciencia e Ingeniería Agroalimentaria y de Biosistemas
 - ✓ **Fecha:** 21 al 26 de noviembre de 2024
- **Título:** I Congreso Nacional Red NAMUD Nutrición Aplicada a la Mujer Deportista
 - ✓ **Lugar:** Universidad de Valladolid- Facultad de Medicina
 - ✓ **Tipo:** Curso del Extensión Universitaria organizado por la GIR Neurobiología.
 - ✓ **Fecha:** 21 y 22 de noviembre de 2024
- **Título:** 10th IMFAHE International Conference-Innovation Camp
 - ✓ **Lugar:** IMFAHE FOUNDATION, Boston, Massachusetts
 - ✓ **Tipo:** Conferencia Internacional
 - ✓ **Fecha:** 27 de mayo de 2024
- **Título:** Recursos de información para doctorandos. Primera edición
 - ✓ **Lugar:** Escuela de Doctorado UVA
 - ✓ **Tipo:** Actividad formativa con 40.0 horas de duración.
 - ✓ **Fecha:** 27 de mayo de 2024
- **Título:** Nutrición de precisión y nutriómicas
 - ✓ **Lugar:** Universidad del País Vasco
 - ✓ **Tipo:** Curso con una duración de 10 horas
 - ✓ **Fecha:** febrero 2024

- **Título:** Cómo escribir Abstracts y artículos científicos en inglés (programas de doctorado de las áreas de Artes y Humanidades y Ciencias Sociales)
 - ✓ **Lugar:** Escuela de Doctorado UVA
 - ✓ **Tipo:** Actividad formativa con 16.0 horas de duración.
 - ✓ **Fecha:** febrero 2024
- **Título:** VII Curso avanzado sobre obesidad y síndrome metabólico
 - ✓ **Lugar:** Real Academia de Farmacia
 - ✓ **Tipo:** Curso con una duración de 30 horas
 - ✓ **Fecha:** octubre-noviembre 2023
- **Título:** La microbiota en la Medicina Actual
 - ✓ **Lugar:** Universidad Autónoma de Madrid
 - ✓ **Tipo:** Actividad formativa con 15.0 horas de duración.
 - ✓ **Fecha:** mayo 2023
- **Título:** Seguridad e higiene en los laboratorios y prevención de riesgos laborales
 - ✓ **Lugar:** Instituto IMDEA Alimentación
 - ✓ **Tipo:** Curso con 3.0 horas lectivas.
 - ✓ **Fecha:** abril 2023
- **Título:** Bioestadística aplicada a las Ciencias Biomédicas (I): Conceptos básicos de Bioestadística Descriptiva e Inferencial
 - ✓ **Lugar:** Instituto IMDEA Alimentación
 - ✓ **Tipo:** Seminario
 - ✓ **Fecha:** abril 2023
- **Título:** Bioestadística Aplicada a las Ciencias Biomédicas (II): Contraste de hipótesis
 - ✓ **Lugar:** Instituto IMDEA Alimentación
 - ✓ **Tipo:** Curso con 3.0 horas lectivas.
 - ✓ **Fecha:** abril 2023
- **Título:** La Microbiota en la Medicina Actual. De las evidencias científicas a la práctica clínica
 - ✓ **Lugar:** Universidad Autónoma de Madrid
 - ✓ **Tipo:** Curso con 25 horas equivalente a 1ECTS
 - ✓ **Fecha:** abril 2023

- **Título:** Seminario online sobre las algas en la alimentación humana: compuestos con actividad biológica, técnicas de extracción y valor nutricional ante una crisis climática y alimentaria
 - ✓ **Lugar:** BEA y la Sociedad de Promoción Económica de Gran Canaria (SPEGC)
 - ✓ **Tipo:** Curso con 3.0 horas lectivas.
 - ✓ **Fecha:** abril 2023
- **Título:** Promega Maxwell® RSC 48 Training
 - ✓ **Lugar:** Instituto IMDEA Alimentación
 - ✓ **Tipo:** Curso con 3.0 horas lectivas.
 - ✓ **Fecha:** abril 2023
- **Título:** Cómo mejorar la redacción de textos académicos: recursos en internet y cuestiones avanzadas de puntuación Primera edición [TRANSVERSAL]
 - ✓ **Lugar:** Escuela de doctorado UVA
 - ✓ **Tipo:** Curso con 30.0 horas lectivas.
 - ✓ **Fecha:** febrero 2023
- **Título:** Iniciación a la escritura y publicación de artículos científicos (Ciencias Sociales y Jurídicas). [TRANSVERSAL]
 - ✓ **Lugar:** Escuela de doctorado UVA
 - ✓ **Tipo:** Curso con 3.0 horas lectivas.
 - ✓ **Fecha:** enero 2023
- **Título:** Pon en valor tu investigación en Ciencias Experimentales. Primera edición
 - ✓ **Lugar:** Escuela de doctorado UVA
 - ✓ **Tipo:** Curso con 6.0 horas lectivas.
 - ✓ **Fecha:** noviembre 2022
- **Título:** Ética y buenas prácticas en la investigación
 - ✓ **Lugar:** Escuela de doctorado UVA
 - ✓ **Tipo:** Curso con 4.0 horas lectivas.
 - ✓ **Fecha:** noviembre 2022

ANEXO I

Otros artículos y colaboraciones científicas

Microbiota fecal como marcador de la ingesta de alimentos

Lourdes Chero-Sandoval^{1,4}, Amanda Cuevas-Sierra¹, Nathalia C. Oliveira Melo², Andrea Higuera-Gómez¹, Daniel de Luis^{3,4}, J. Alfredo Martínez^{1,4,5}

¹Departamento de Nutrición de Precisión y Salud Cardiometabólica. IMDEA Alimentación Madrid. ²Departamento de postgrado en Nutrición, Universidad Federal de Pernambuco, Ciudad Universitaria, Brasil. ³Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España. ⁴Departamento de Endocrinología y Nutrición del Hospital clínico Universitario, Universidad de Valladolid, Valladolid, España. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Resumen:

La microbiota intestinal es el conjunto de microorganismos que colonizan el tracto gastrointestinal y que mantienen una relación mutualista con el huésped, participando ambos en el mantenimiento de la homeostasis. La microbiota intestinal se ha asociado con enfermedades crónicas no transmisibles y con el consumo de alimentos. Cada vez hay más evidencia que respalda que los cambios producidos en la microbiota intestinal se asocian con la aparición de diversas enfermedades, mostrando un patrón de microbiota característico según la patología. Los cambios en la microbiota pueden deberse, entre otros motivos, a la dieta, que ejerce una influencia directa sobre la composición, abundancia y diversidad. Así, la dieta ejerce una influencia directa en la microbiota, por lo que ofrece la posibilidad de utilizarse como biomarcador de consumo, ingesta de nutrientes y adherencia a patrones dietéticos, ya que el microbioma está modulado por la composición de la alimentación consumida. Así, la dieta ejerce una influencia directa sobre la composición, abundancia y diversidad de la microbiota fecal. El objetivo de esta revisión es discutir el uso potencial de los microorganismos intestinales como nuevos biomarcadores de la ingesta de alimentos y examinar su posible valor en la evaluación de intervenciones dietéticas. En ese sentido, la

necesidad de más estudios que evidencien y confirmen el uso de la microbiota intestinal como biomarcador de consumo de alimentos y nutrientes está justificada.

Anales de Microbiota, Probióticos y Prebióticos.

2023;4(1):155-158

Mesa Redonda: Sociedad Española de Nutrición (SEÑ)

XIV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Mediterranean Diet and Olive Oil Redox Interactions on Lactate Dehydrogenase Mediated by Gut *Oscillibacter* in Patients with Long-COVID-19 Syndrome

Amanda Cuevas-Sierra^{1,2} *, Victor de la O^{1,2}, Andrea Higuera-Gómez¹, Lourdes Chero-Sandoval^{1,3}, Begoña de Cuevillas¹, María Martínez-Urbistondo⁴, Victor Moreno-Torres^{2,4}, Ilduara Pintos-Pascual⁴, Raquel Castejón⁴, * and J. Alfredo Martínez^{1,5,6}.

¹Precision Nutrition and Cardiometabolic Health, IMDEA-Food Institute (Madrid Institute for Advanced Studies), Campus of International Excellence (CEI) UAM+CSIC, 28049 Madrid, Spain. ²Faculty of Health Sciences, International University of La Rioja (UNIR), 26006 Logroño, Spain. ³Department of Endocrinology and Nutrition, University Clinical Hospital, University of Valladolid, 47002 Valladolid, Spain. ⁴Internal Medicine Service, Puerta de Hierro Majadahonda University Hospital, 28222 Madrid, Spain. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain. ⁶Centro de Medicina y Endocrinología, Universidad de Valladolid, 47005 Valladolid, Spain.

Resumen:

Chronic viral inflammation is associated with oxidative stress and changes in gut microbiota. The Mediterranean diet (MD), with recognized anti-inflammatory and antioxidant properties, modulates gut microorganisms, specifically on the interaction between extra virgin olive oil, a key component of the MD with well-documented antioxidant effects. This study investigated the influence of adherence to MD and antioxidant-rich foods (extra virgin olive oil) on biochemical, inflammatory, and microbiota profiles in patients with chronic inflammation defined as a prolonged inflammatory response due to immune dysregulation following the acute phase of the viral infection. Participants were classified into low (n = 54) and high (n = 134) MD adherence groups (cut-off of 7 points based on previous studies utilizing the same threshold in the assessment of MD adherence). Gut microbiota was sequenced using the 16S technique, and the adherence to MD was assessed using a validated questionnaire for a Spanish population. High adherence to the MD was linked to significant improvements in inflammatory and oxidative stress markers, including reductions in LDL-cholesterol, glucose, and lactate dehydrogenase (LDH) levels, an indicative of redox balance, as well as a significant higher consumption of antioxidant foods. Moreover, gut microbiota analysis revealed distinct compositional shifts and a lower abundance of the *Oscillibacter* genus in the high adherence group. Notably, a significant interaction was

observed between MD adherence and extra virgin olive oil consumption, with *Oscillibacter* abundance influencing LDH levels, suggesting that the MD antioxidant properties may modulate inflammation through gut microbiota-mediated mechanisms. These findings provide new evidence that adherence to the Mediterranean diet can reduce inflammatory markers in patients with long-COVID-19, a population that has not been extensively studied, while also highlighting the potential role of the bacterial genus *Oscillibacter* in modulating this effect.

doi.org/10.3390/antiox13111358

Factorial involvement of intestinal *Alistipes* spp. abundance and adiposity in relation to inflammatory markers: differences between lupus and obesity patients

Lourdes Chero-Sandoval^{1,2}, Andrea Higuera-Gómez¹, Daniel de Luis^{2,4}, Raquel Castejón³, María Martínez-Urbistondo³, Susana Mellor-Pita³, Víctor Moreno Torres³; Amanda Cuevas-Sierra¹ y J. Alfredo Martínez^{1,4,5}

¹Precision Nutrition and Cardiometabolic Health, IMDEA-Food Institute (Madrid Institute for Advanced Studies), Campus of International Excellence (CEI) UAM+CSIC, Madrid, Spain. ²Department of Endocrinology and Nutrition, University Clinical Hospital, University of Valladolid, Valladolid, Spain. ³Internal Medicine Service, Puerta de Hierro Majadahonda University Hospital, Madrid, Spain. ⁴Centre of Endocrinology and Nutrition, University of Valladolid, Valladolid, Spain. ⁵CIBERObn Physiopathology of Obesity and Nutrition, Institute of Health Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain.

Resumen:

Several investigations have documented relationships between body mass index (BMI) and gut microbiota composition in the context of inflammation. However, the precise interaction between BMI and gut microbiota influencing inflammatory markers is still unclear, presenting a challenge for personalized interventions. This study aimed to analyze anthropometric, biochemical and inflammatory variables of participants with systemic lupus erythematosus (SLE) compared to those with low-grade metabolic inflammation (MI), as well as to elucidate the impact of gut microbiota composition in relation to adiposity, as assessed by BMI, on inflammatory markers within the METAINFLAMATION cohort. A total of 127 adults diagnosed with both diseases, categorized according to the WHO definition of obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) and phenotypically analyzed by 16S sequencing of fecal samples. The results showed that patients with low-grade MI had higher anthropometric values, glycosylated hemoglobin and triglyceride levels. On the other hand, patients with SLE and high BMI showed higher levels of insulin, C-reactive protein (CRP) and fibrinogen. Although no significant differences in alpha and beta diversity of the microbiota were observed between the two clinical groups, certain taxa, such as *Alistipes*, varied significantly between them. CRP levels are influenced by BMI and *Alistipes shahii* abundance, especially in lupus individuals with higher BMI. In addition, elevated IL-6 concentrations are significantly associated with more elevated CRP levels in SLE individuals

with higher adiposity. These findings suggest the need for personalized therapeutic approaches based on body composition and inflammatory markers in obesity and lupus patients, gut microbiota consideration will improve clinical management and outcomes.

Heliyon,2024

Under review

Factor de impacto (2023): 3.4

Ciencias multidisciplinares 28/134 (Q1)

ANEXO II

Documentos asociados al Proyecto METAINFLAMACIÓN-CM

Consentimiento informado para los pacientes del estudio METAINFLAMACIÓN-CM Y2020/BIO-6600

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE

Metacategorización personalizada de procesos inflamatorios asociados a síndrome metabólico, enfermedades autoinmunes y virales para medicina de precisión (METAINFLAMACIÓN-CM Y2020/BIO-6600)

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

- Comprendo que mi participación es voluntaria.

- Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1° Cuando quiera

2° Sin tener que dar explicaciones.

3° Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Autorizo voluntariamente para que, una vez finalizada la investigación, mi muestra codificada (y datos asociados) pase a formar parte de la colección registrada en el ISCIII a cargo del investigador del proyecto, para utilizarla en futuras investigaciones relacionadas con enfermedades autoinmunes, COVID-19 o con el síndrome metabólico.

SI • NO •

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Cuestionario general

Enlace al cuestionario realizado en la visita 1 del estudio donde se recogen todos los ítems del estudio METAINFLAMACIÓN.

<https://drive.google.com/file/d/1r6HzoGELcuSx-81CY7Fw3zrEfUF0GvIG/view?usp=sharing>

Tablas de las variables

A continuación, en la Tabla 1, se presentan las unidades de medida y los valores de referencia establecidos por la OMS para las principales variables antropométricas. Estos parámetros son esenciales para evaluar el estado nutricional y el crecimiento en diferentes poblaciones.

Tabla 5. Unidades de medida y valores de referencia para las variables antropométricas, según la OMS.

Variables	Unidad de medida	Valores de referencia	
		Hombres	Mujeres
Edad	años	-	-
Sexo	NA	-	-
Índice de Masa corporal	kg/m ²	18,5 – 24,9	18,5 – 24,9
Masa musculoesquelética	Kg	-	-
Grasa corporal	%	81 – 159	15,1 – 20,9
Índice grasa visceral	NA	1 - 9	1 - 9
Edad metabólica	años	-	-
Tasa metabólica basal	Kcal	-	-
Masa ósea	Kg		
Agua corporal	%	50 - 60	50 - 60
Perímetro de cintura	cm	<102	<88
Perímetro de cadera	cm	-	-
Presión arterial sistólica	mmHg	<120	<120
Presión arterial diastólica	mmHg	<80	<80
Frecuencia cardíaca en reposo	Lat/min	60 - 100	60 - 100

En la Tabla 6 se detallan las unidades de medida y los valores de referencia para las principales variables bioquímicas, proporcionados por el laboratorio del Hospital Universitario Puerta de Hierro.

Tabla 6. Unidades de medida y valores de referencia para las variables bioquímicas.

Variables	Unidad de medida	Valores de referencia
Glucosa	mg/dl	60,0 - 100,0
Hemoglobina glicada	%	4,5 - 6,4
Úrico	mg/dL	2,5 - 6,0
Creatinina	mg/dL	0,5 - 0,9
NTProBNP	pg/ml	37,0 - 125,0
Insulina	ÂµUI/ml	0,0 - 29,1
Urea	mg/dl	21,0 - 50,0
Leucocitos	X10E3/microL	4,0 - 11,5
Neutrófilos	X10E3/microL	1,5 - 7,5
Linfocitos	X10E3/microL	1,2 - 4,0
Monocitos	X10E3/microL	0,2 - 1,0
Plaquetas	X10E3/microL	150,0 - 400,0
Hemoglobina	g/dL	12,0 - 16,0
Hematocrito	%	37,0 - 47,0
Colesterol_total	mg/dl	150,0 - 200,0
LDL	mg/dl	70,0 - 160,0
HDL	mg/dl	50,0 - 90,0
Triglicéridos	mg/dl	30,0 - 200,0
LDH	U/L	120,0 - 246,0
PCR	mg/L	0,1 - 10,0
IL6	mg/L	0,0 - 4,4
VSG	mm	0,0 - 17,0
Fibrinógeno	mg/dl	200,0 - 400,0
Albúmina	g/dL	3,5 - 5,0
GOT /AST	U/L	6,0 - 40,0
GPT /ALT	U/L	6,0 - 40,0
GGT	U/L	6,0 - 36,0
FA	U/L	46,0 - 116,0
Bilirrubina	mg/dl	0,3 - 1,1
TTPA	seg	23,0 - 36,0
Vitamina D	nmoles/L	37,0 - 160,0
B12	pg/mL	187,0 - 883,0
Fólico	ng/mL	3,1 - 20,5

Abreviaturas: FA, Fosfatasa alcalina; GGTP, Gamma-glutamil transferasa; GOT, Transaminasa glutámico-oxalacética; GPT, Transaminasa glutamicopirúvica; HDL, Lipoproteína de alta densidad; IL-6, Interleucina-6; LDH, Lactato deshidrogenasa; LDL, Lipoproteína de baja densidad; NTProBNP, Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral; PCR, Proteína C reactiva; TTPA, Tiempo de tromboplastina parcial activada; VSG, Velocidad de sedimentación.

Cuestionario de salud SF-12

Instrucciones:

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre la salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer actividades habituales.

Por favor, conteste cada pregunta marcando una casilla. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor, conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, usted diría que su salud es:
 - Excelente
 - Muy buena
 - Buena
 - Regular
 - Mala
2. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?
 - Sí, me limita mucho
 - Sí, me limita un poco
 - No, no me limita nada
3. Su salud actual, ¿le limita para subir varios pisos por la escalera?
 - Sí, me limita mucho
 - Sí, me limita un poco
 - No, no me limita nada
4. Durante las últimas 4 semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?
 - Sí
 - No
5. Durante las últimas 4 semanas, ¿tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?
 - Sí
 - No
6. Durante las últimas 4 semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (¿cómo estas triste, deprimido o nervioso)?
 - Sí
 - No
7. Durante las últimas 4 semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, a causa de algún problema emocional (¿cómo estar triste, deprimido, o nervioso)?
 - Sí
 - No

8. Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?
- Nada
 - Un poco
 - Regular
 - Bastante
 - Mucho
9. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?
- Siempre
 - Casi siempre
 - Algunas veces
 - Muchas veces
 - Sólo alguna vez
 - Nunca
10. Durante las últimas 4 semanas, ¿Cuánto tiempo tuvo mucha energía?
- Siempre
 - Casi siempre
 - Algunas veces
 - Muchas veces
 - Sólo alguna vez
 - Nunca
11. Durante las últimas 4 semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?
- Siempre
 - Casi siempre
 - Algunas veces
 - Muchas veces
 - Sólo alguna vez
 - Nunca
12. Durante las últimas 4 semanas, ¿con que frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?
- Siempre
 - Casi siempre
 - Algunas veces
 - Muchas veces
 - Sólo alguna vez
 - Nunca

Informe general

“Metacategorización personalizada de procesos inflamatorios asociados a síndrome metabólico, enfermedades autoinmunes y virales para medicina de precisión”

DATOS PACIENTE

Nombre: L.CH. S
NHC: 000000
Sexo: Femenino
Edad: 68 años

El equipo de investigación del instituto IMDEA Alimentación y el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda del proyecto METAINFLAMACIÓN-CM Y2020/BIO-6600 agradecen su participación y contribución como voluntario a este estudio.

DATOS ANTROPOMÉTRICOS

	INICIO	FINAL	Su perfil
Peso (kg)	92,1	91,8	Elevado para su talla
Índice de Masa Corporal (Kg/m ²)	34,7	34,5	Obesidad tipo I
Edad Metabólica (años metabólicos)	84	83	Elevada
Masa grasa (%)	45,6	46,2	Muy alto
Perímetro abdominal (cm)	126	116	Riesgo elevado
Presión arterial sistólica (mmHg)	140	133	Adecuada
Presión arterial diastólica (mmHg)	73	73	Adecuada

VALORES DE REFERENCIA

IMC (Kg/m ²)	
Peso insuficiente	<18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25-26,9
Sobrepeso grado II	27-29,9
Obesidad de tipo I	30-34,9
Obesidad de tipo II	35-39,9

PERÍMETRO DE CINTURA (cm)	
Riesgo medio	Mujer >82cm
	Hombre > 95cm
Riesgo elevado	Mujer >90cm
	Hombre >102cm

Valores Recomendados de Tensión Arterial según la edad

Edad	PA Sistólica (mmHg)	PA Diastólica (mmHg)
<40 Años	<130	<85
>40 Años	<140	<90

Interpretación resultados del porcentaje de masa grasa

	EDAD	BAJO	NORMAL	ALTO	MUY ALTO
Hombre	<40 años	<8,0%	8,0-19,9%	20,0-24,9%	≥25,0%
	>40 años	<12,0%	12,0-23,9%	24,0-28,9%	≥29,0%
Mujer	<40 años	<21,0%	21,0-32,9%	33,0-38,9%	≥39,0%
	>40 años	<23,0%	23,0-33,9%	34,0-39,9%	≥40,0%

* Los valores de referencia de las tablas de IMC, perímetro de cintura y tensión arterial han sido definidos por la OMS.

VALORES BIOQUÍMICOS

	VALORES REFERENCIA	INICIO	FINAL
GLUCOSA (mg/dl)	60-100	95	95
INSULINA (U/L)	0-29,1	9,41	17,09
COLESTEROL (mg/dl)	150-200	188	224
COLESTEROL-HDL (mmol/L)	50-90	48	56
COLESTEROL-LDL (mmol/dl)	70-160	115	141
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	30-200	125	134
ÁCIDO ÚRICO (mg/dl)	2,5-6	5,7	4,8
AST (U/L)	6-40	16	18
ALT (U/L)	6-40	17	15

INTERPRETACIÓN

La **glucosa** en el torrente sanguíneo se encuentra normalmente entre 60 y 100 mg/dl, cuyos niveles elevados se relacionan con diabetes.

La **insulina**, regula los niveles de glucosa en sangre. La hiperinsulinemia puede indicar desarrollo de resistencia a esta hormona.

La cantidad de **colesterol total** en sangre normalmente oscila entre 150 y 200 mg/dl, por lo que se debe limitar el consumo de alimentos ricos en colesterol y buscar reducir la ingesta de grasa saturada.

El **colesterol HDL** (colesterol bueno) retira el colesterol del torrente sanguíneo, para ser metabolizado en el hígado, cuyo valor recomendado normalmente oscila entre 50 y 90 mmol/L.

Niveles altos de **colesterol LDL** (colesterol malo) pueden causar formación de placa y obstrucción de las arterias. El valor óptimo se sitúa por debajo de los 160 mg/dl. Un valor superior aumenta la posibilidad de parecer enfermedades cardíacas, especialmente si presentan otros factores de riesgo.

Niveles altos de **triglicéridos** se asocian a riesgos de enfermedades cardiovasculares. Los TG en sangre se deben mantener normalmente por debajo de los 200 mg/dl y ser dependientes de la dieta.

Niveles elevados de **ácido úrico** pueden indicar acumulación en las articulaciones y la formación de cálculos renales, con un intervalo recomendado de 2,5-6 mg/dl. También es un marcador de inflamación.

Las transaminasas **AST** (Aspartato aminotransferasa) y **ALT** (Alanina aminotransferasa) son enzimas cuyos niveles elevados podrían significar que hay daño hepático. Los valores normales están entre 6-40U/L.

VALORES INFLAMACIÓN

	VALORES REFERENCIA	INICIO	FINAL
PCR (mg/L)	0.1-10	<1,0	0,9
IL6 (pg/mL)	0-4.4	<2,7	4,6
LDH (U/L)	105-360	165	194
Plaquetas (10 ³ /microL)	150-400	287	311
Velocidad sedimentación (mm)	0-17	5	8
Dímero D (ng/ml)	0-500	529	737

La **proteína C reactiva (PCR)** se produce en el hígado. La elevación de sus niveles supone inflamación aguda.

La **interleucina-6 (IL-6)** estimula la producción de anticuerpos y causa fiebre al afectar las áreas del cerebro que controlan la temperatura. Niveles elevados indican inflamación.

La enzima **lactato deshidrogenasa (LDH)** acelera ciertas reacciones químicas en el cuerpo, cuyos niveles aumentan cuando una lesión o enfermedad daña los tejidos en los que se encuentra. Tiene un papel importante en la respiración celular e inflamación.

Las **plaquetas** se encargan de la coagulación sanguínea, estimulan la cicatrización y frenan el sangrado. Un recuento bajo puede dificultar la coagulación.

La **velocidad de sedimentación** es una medida indirecta del grado de inflamación y salud en general. Al haber inflamación, la concentración elevada de ciertas proteínas hará que los glóbulos rojos sedimenten de forma más rápida.

El **dímero D** es un fragmento de proteína resultante de la degradación de un coágulo de sangre relacionado con la inflamación y la fibrina.

CUESTIONARIOS DE ESTILO DE VIDA

	INICIO	FINAL
Calidad de vida física (0-100)	34	26
Calidad de vida mental (0-100)	47	46
Fatiga (0-52)	21	25
Actividad Física	Moderada	Moderada
Adherencia dieta mediterránea (0-14)	11	10

Actividad Física
La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda un mínimo de 150 minutos a la semana de actividad aeróbica de intensidad moderada, 75 minutos a la semana de actividad física vigorosa o una combinación equivalente de actividades físicas moderadas y vigorosas. Mantener unos buenos hábitos de actividad física está asociado a una menor incidencia de enfermedades cardiovasculares, metabólicas y de algunos tipos de cáncer. Además, influye en el mantenimiento de un peso adecuado.

Escala de Fatiga	
Puntuación	Nivel de fatiga
0-10	Muy elevado
11-20	Elevado
21-32	Moderado
32-44	Bajo
>44	Sin fatiga aparente

Interpretación de adherencia dieta mediterránea
PUNTUACIÓN TOTAL: ≤ 6 baja adherencia 7-8 media adherencia ≥ 9 alta adherencia

MICROBIOTA

MICROBIOTA FECAL	HALLAZGOS/INTERPRETACIÓN
Diversidad de Bacterias	Valores dentro de la normalidad
Nº Total de Microorganismos	Valores dentro de la normalidad
Inmunomoduladora: <i>Escherichia-Shigella, Streptococcus, Pseudomonas, Enterococcus</i>	Valores de perfil habitual
Protectora: <i>Bacteroides, Bifidobacterium, Lactobacillus</i>	Valores de perfil habitual
Muconutritiva: <i>Prevotella, Roseburia, Ruminococcus, Butyrivibrio, Butyricimonas</i>	Valores de perfil habitual



Diversidad de bacterias: Descripción cualitativa de las especies de colonias bacterianas.



Nº Total microorganismos: Es importante valorar el nº total de colonias bacterianas ya que relativiza o magnifica los valores de cada uno de los grupos bacterianos cuantificados en el test.



Microbiota Inmunomoduladora: Realiza una señalización y entrenamiento continuo del sistema inmune, normalizando su respuesta de tolerancia inmune y modulando la inflamación.



Microbiota Protectora: Estabiliza el medio intestinal y protege frente al crecimiento y colonización de microorganismos patógenos.



Microbiota Muconutritiva: Mantiene el trofismo de la capa de mucus que tapiza el epitelio intestinal. El mucus, además de lubricar y favorecer el tránsito intestinal, protege la mucosa y alberga gran parte de la microbiota.

OBSERVACIONES

Fdo. Andrea Higuera Gómez

Dietista-Nutricionista del estudio de investigación METAINFLAMACIÓN-CM.

ANEXO III

Criterios de clasificación para el LES

Los criterios de clasificación para el LES han evolucionado con el tiempo para mejorar la precisión en el diagnóstico de esta compleja enfermedad autoinmune. Los criterios ACR 1997 representaron un estándar inicial basado en manifestaciones clínicas y serológicas. Posteriormente, los criterios SLICC 2012 ampliaron el enfoque, incluyendo una visión más integral de las características clínicas e inmunológicas. Más recientemente, los criterios EULAR/ACR 2019 combinaron la experiencia europea y americana, introduciendo un modelo ponderado que mejora la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del LES (308).

Tabla 6. Criterios de clasificación ACR 1997 para el lupus eritematoso sistémico

1. Erupción malar
2. Erupción discoide
3. Fotosensibilidad: erupción cutánea provocada por la luz solar
4. Úlceras orales
5. Artritis
6. Serositis- pleurítica o pericarditis
7. Trastorno renal
8. Trastorno neurológico
9. Trastorno hematológico-leucocitosis
10. Trastorno inmunológico
11. Anticuerpos antinucleares (ANA) positivos

Al menos 4 de estos 11 criterios son necesarios para la clasificación como lupus definitivo. Adaptado a partir de Kamen and Zollars (308).

Tabla 7. Criterios de clasificación SLICC 2012 para el lupus eritematoso sistémico

Criterios Clínicos
1. Lupus cutáneo agudo
2. Lupus cutáneo crónico
3. Úlceras orales: paladar
4. Alopecia no cicatricial (adelgazamiento difuso o fragilidad capilar con cabellos rotos visibles)
5. Sinovitis que afecta a dos o más articulaciones, caracterizada por hinchazón o derrame en dos o más articulaciones y 30 minutos o más de rigidez matutina
6. Sinovitis que afecta a dos o más articulaciones. Serositis
7. Renal
8. Neurológica
9. Anemia hemolítica
10. Leucopenia ($<4000/\text{mm}^3$ al menos una vez)
11. Trombocitopenia ($<100,000/\text{mm}^3$ al menos una vez)
Criterios inmunológicos

1. ANA por encima del rango de referencia del laboratorio
2. Anti-dsDNA por encima del rango de referencia del laboratorio
3. Anti-Sm
4. Anticuerpo antifosfolípido: cualquiera de los siguientes
5. Complemento bajo
6. Prueba de Coombs directa en ausencia de anemia hemolítica

La clasificación para el LES requiere (1) al menos 4 de estos 17 criterios, incluyendo al menos 1 criterio clínico y 1 criterio inmunológico, o (2) nefritis lúpica como único criterio clínico en presencia de ANA o anticuerpos anti-dsDNA (308).

Tabla 8. Criterios de clasificación EULAR/ACR 2019 para el lupus eritematoso sistémico

Criterio de entrada	
Anticuerpos antinucleares (ANA) a un título de $\geq 1:80$ en células Hep-2 o en una prueba positiva equivalente (alguna vez)	
Si están ausentes, no clasificar como LES	
Si están presentes, aplicar criterios aditivos	
Criterios aditivos	
No contar un criterio si hay una explicación más probable que el LES	
La ocurrencia de un criterio en al menos una ocasión es suficiente	
La clasificación del LES requiere de al menos un criterio clínico y ≥ 10 puntos	
No es necesario que los criterios ocurran simultáneamente	
Dentro de cada dominio, sólo el criterio de mayor ponderación cuenta para la puntuación total ^b .	
Dominios y criterios clínicos	Peso
<i>Constitucional</i>	
Fiebre	2
<i>Hematológico</i>	
Leucopenia	3
Trombocitopenia	4
Hemólisis autoinmune	4
<i>Neuropsiquiátrico</i>	
Delirio	2
Psicosis	3
Convulsiones	5
<i>Mucocutáneas</i>	
Alopecia no cicatricial	2
Úlceras orales	2
Lupus cutáneo subagudo o discoide	4
Lupus cutáneo agudo	6
<i>Seroso</i>	
Derrame pleural o pericárdico	5
Pericarditis aguda	6
<i>Musculoesquelético</i>	
Afectación articular	6
<i>Renal</i>	

Proteinuria >0,5g/24h	4
Biopsia renal nefritis lúpica de clase II o V	8
Biopsia renal nefritis lúpica de clase III o IV	10
Dominios y criterios inmunológicos	Peso
<i>Anticuerpos antifosfolípidos</i>	
Anticuerpos anticardiolipina	
Anticuerpos anti-β2GP1	
Anticoagulante lúpico 2	2
<i>Proteínas del complemento</i>	
C3 bajo o C4 bajo	3
C3 bajo y C4 bajo	4
Anticuerpos específicos de LES	
Anticuerpo anti-dsDNA ^a	
Anticuerpo anti-Smith	6

Clasificar como lupus eritematoso sistémico con una puntuación de 10 o más si se cumple el criterio de entrada Nota: ^a En un ensayo con una especificidad $\geq 90\%$ frente a los controles pertinentes de la enfermedad. ^b No se contabilizarán los elementos de criterios adicionales dentro del mismo dominio (308).