



Potencial del eje microbiota-intestino-cerebro en el desarrollo de trastornos neuropsiquiátricos

Trabajo Fin de Grado de Enfermería

Curso 2021/2022

Autora: Gemma Lago Ramón

Tutora: Mónica Antelo Martelo

Santiago de Compostela, junio de 2022



FACULTAD DE ENFERMERÍA

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
Grado de Enfermería.

El proyecto de Fin de grado titulado: "Potencial del eje microbiota-intestino-cerebro en le desarrollo de trastornos neuropsiquiátricos", fue realizado por e/lla abajo firmante.

Santiago de Compostela, 3 de junio de 2022

E/lla alumno/a,

Fdo.: Gemma Lago Ramón

VºBº

E/lla tutor/a

Fdo.: Mónica Antelo Martelo

ÍNDICE

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	7
JUSTIFICACIÓN	8
OBJETIVOS	9
MÉTODOS	10
Error! Marcador no definido.	9
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN	14
Vías en el eje intestino-microbiota-cerebro.....	14
Trastornos psiquiátricos y neurológicos asociados a una disbiosis intestinal.....	18
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFÍA	24

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Microbioma: Genoma colectivo del conjunto de microorganismos que colonizan un nicho ecológico; incluye el hábitat, los microorganismos y las condiciones ambientales.

Microbiota: Conjunto de diferentes microorganismos (mayoritariamente bacterias, aunque también hongos, arqueas, virus y parásitos) que reside en un determinado hábitat.

Disbiosis: Desequilibrio en la composición bacteriana de un nicho ecológico en comparación con el patrón considerado normal. Pueden ser alteraciones cuantitativas y/o cualitativas.

Probiótico: Microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud.

Prebiótico: Compuestos derivados de bacterias que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud.

Psicobiótico: Probióticos o prebióticos que influyen directamente en los microbios intestinales e impactan en el estado de salud mental.

α -sinucleína: Proteína neuronal expresada con abundancia en el cerebro. Principal componente de los cuerpos de Lewy e involucrada en la liberación de neurotransmisores.

Libre de gérmenes, animal: Individuo destinado a experimentación que se hace nacer por cesárea y se mantiene en condiciones estériles (jaula, aire, alimentos, agua, etc.) con el fin de que carezca de microbiota. Animal axénico, GF.

Epigenética: Estudio de los cambios en los genes que son hereditarios, que no se pueden atribuir a alteraciones de la secuencia de ADN pero pueden afectar a la actividad genética.

Trasplante de microbiota fecal: Introducción de una solución de materia fecal debidamente procesada procedente de un donante sano en el tracto gastrointestinal de otro individuo con el fin de manipular las características de la microbiota del receptor.

Mutualista: Tipo de relación entre especies, en la cual los dos individuos involucrados obtienen un beneficio mutuo.

GALEGO

Título: Potencial do eixo microbiota-intestino-cerebro no desenvolvemento de trastornos neuropsiquiátricos.

Resumo:

Introdución: A microbiota intestinal é o conxunto dos microorganismos -incluíndo bacterias, arqueas, eucariotas e virus- que reside no intestino. Un desequilibrio na súa composición pode ter repercusións nun gran abanico de órganos, entre eles o cerebro, mediante o eixo microbiota-intestino-cerebro.

Obxectivos: Correlacionar a presenza ou ausencia de disbiosis co desenvolvemento de certas enfermidades mentais ou neurolóxicas, determinar cales son as vías de comunicación existentes entre intestino e cerebro e examinar a influencia do consumo de probióticos sobre a microbiota intestinal.

Métodos: Levouse a cabo unha busca bibliográfica en Pubmed a partir dos seguintes termos: *gut-microbiota-brain axis, dysbiosis, gut microbiota, microbiome, serotonin, mental health, neurological disorders*. O cribado de artigos realizouse tendo en conta os seguintes criterios de inclusión: A. traballos científicos en formato artigo B. publicados cunha antigüidade máxima de 10 anos C. en idioma inglés ou castelán D. sen conflitos de intereses E. de libre acceso.

Resultados: A partir da procura realizada seleccionáronse un total de 30 artigos. Analizáronse os traballos atendendo aos datos que tivesen relación cos obxectivos do traballo.

Conclusión: A microbiota intestinal é capaz de modular a actividade cerebral, así pois, unha microbiota aberrante está fortemente correlacionada con algúns trastornos neuropsiquiátricos como a depresión, o autismo, a enfermidade de Alzheimer ou a enfermidade de Parkinson, chegando incluso a desempeñar un papel causal. Polo tanto, é probable que as intervencións que tratan a microbiota intestinal mediante probióticos melloren o trastorno subxacente.

Entre as vías involucradas neste vínculo destacan o sistema nervioso (con particular relevancia do nervio vago), o sistema endocrino, o sistema inmunolóxico e a produción bacteriana de metabolitos (neurotransmisores, hormonas ou acedos grasos de cadea curta).

Palabras clave: disbiose; microbiota intestinal; eixo intestino-cerebro; saúde mental; microbioma; enfermidades neurolóxicas; enfermidades psiquiátricas; psicobióticos; probióticos.

ESPAÑOL

Título: Potencial del eje microbiota-intestino-cerebro en el desarrollo de trastornos neuropsiquiátricos.

Resumo:

Introducción: La microbiota intestinal es el conjunto de microorganismos -incluyendo bacterias, arqueas, eucariotas y virus- que reside en el intestino. Un desequilibrio en su composición puede tener repercusiones en un gran abanico de órganos, entre ellos el cerebro, mediante el eje microbiota-intestino-cerebro.

Objetivos: Correlacionar la presencia o ausencia de disbiosis con el desarrollo de ciertas enfermedades mentales o neurológicas, esclarecer cuáles son las vías de comunicación existentes entre intestino y cerebro y examinar la influencia del consumo de probióticos sobre la microbiota intestinal.

Métodos: Se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en Pubmed a partir de los siguientes términos: *gut-microbiota-brain axis, dysbiosis, gut microbiota, microbiome, serotonin, mental health, neurological disorder*. La selección de artículos se realizó teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión: A. trabajos científicos en formato artículo B. publicados con una antigüedad máxima de 10 años C. en idioma inglés o castellano D. sin conflictos de intereses E. de libre acceso.

Resultados: A partir de la búsqueda realizada se seleccionaron un total de 30 artículos. Se analizaron los trabajos subrayando los datos que tuvieran relación con los objetivos del trabajo.

Conclusión: La microbiota intestinal es capaz de modular la actividad cerebral, y, asimismo, una microbiota aberrante está fuertemente correlacionada con algunos trastornos neuropsiquiátricos como la depresión, el autismo, la enfermedad de Alzheimer o Parkinson e incluso llegando a desempeñar un factor causal. Por lo tanto, es probable que las intervenciones que tratan la microbiota intestinal mediante probióticos mejoren el trastorno subyacente.

Entre las vías involucradas en este vínculo destacan el sistema nervioso (con particular relevancia del nervio vago), el sistema endocrino, el sistema inmunológico y la producción bacteriana de metabolitos (neurotransmisores, hormonas y ácidos grasos de cadena corta).

Palabras clave: Disbiosis; microbiota intestinal; eje intestino-cerebro; salud mental; microbioma; enfermedades neurológicas; enfermedades psiquiátricas; psicobióticos; probióticos.

INGLÉS

Título: Potential contribution of the brain-gut-microbiota axis in the development of neurological and psychiatric disorders.

Resumo:

Introduction: The gut microbiota is the set of microorganisms -including bacteria, archaea, eukaryotes and viruses- that reside in the gut. A dysregulation of normal microbiota can have repercussions on several organs, including the brain, through the microbiota-gut-brain axis.

Objectives: To correlate the presence or absence of dysbiosis with the development of some mental or neurological illnesses, to elucidate the communication pathways between the gut and the brain and to examine the influence of probiotic consumption on the intestinal microbiota.

Methodology: A bibliographical search has been carried out in Pubmed using the following terms: gut-microbiota-brain axis, serotonin, mental health, neurological disorder, dysbiosis, gut microbiota, microbiome. The selection of articles was done according to the following inclusion criteria: scientific works in article format, articles published with a maximum age of 10 years, in English or Spanish, articles without conflicts of interest and articles freely accessible.

Results: A total of 30 articles were selected. The articles were analyzed emphasizing the data that were related to the purposes of the review.

Conclusion: The gut microbiota is capable of modulating brain activity, in fact, an aberrant microbiota is strongly correlated with some neuropsychiatric disorders such as depression, Alzheimer's disease, Parkinson's disease or autism, even playing a causal role. Therefore, interventions that treat the gut microbiota using probiotic formulations are likely to improve the underlying condition. This communication is mediated by the nervous system (particularly by stimulating the vagus nerve), through the production of metabolites like neurotransmitters, hormones and short-chain fatty acids and through interactions with the immune and endocrine system.

Palabras clave: Dysbiosis; gut microbiota; gut-brain axis; mental health; microbiome; neuropsychiatric affections; psychobiotics; probiotics.

INTRODUCCIÓN

En el organismo humano conviven multitud de seres microscópicos, de hecho, se estima que la densidad de células bacterianas en el tracto gastrointestinal sea de más de 100 billones; así, representa uno de los hábitats microbianos más densamente poblados de la tierra.^{1, 2}

Además, el intestino es considerado nuestro “segundo cerebro”, debido a que posee su propio sistema nervioso, conocido como sistema nervioso entérico, formado por una extensa red neuronal desde el esófago hasta el ano y acogiendo en su interior a alrededor de 100 millones de neuronas convirtiéndose así en el mayor conjunto de neuronas fuera del cerebro.³

La certeza de que existe cierta interacción entre el aparato digestivo y la función cerebral no es reciente; en el siglo V a. C, Hipócrates, el “padre de la medicina”, enunciaba que “todas las enfermedades comienzan en el intestino”. Otro ejemplo de ello son los experimentos de Ivan Pavlov, en el siglo XIX. En ellos, Pavlov demostró la existencia de la comunicación desde el cerebro al intestino durante el desarrollo de reflejos condicionados, en los que un estímulo percibido por el cerebro de un perro generaba actividad en el sistema digestivo (el sonido de una campana se asociaba al alimento y, con el tiempo, tras la repetición del estímulo, al escuchar la campana se producía salivación). Hoy sabemos que el papel de la microbiota intestinal es fundamental para la salud integral del ser humano, y, si bien contamos con diferentes comunidades microbianas en nuestro cuerpo, como la de la piel, el aparato respiratorio o la vagina, el lugar donde más rica es la diversidad es en el tracto gastrointestinal, principalmente en el colon.⁴

Gracias a los avances en las tecnologías genómicas ha sido posible desentrañar alrededor del 75% de la composición bacteriana de la microbiota intestinal saludable adulta, que está compuesta predominantemente por los filos Firmicutes y Bacteroidetes.⁵ La característica principal que determina un estado saludable de la microbiota intestinal es la diversidad, y, por el contrario, una baja diversidad microbiana se correlaciona con peor estado de salud. De acuerdo con esto, teniendo en cuenta que la comunidad microbiana intestinal tiene un alto nivel de complejidad, se puede afirmar que cada ser humano alberga un microbioma intestinal único, comparable a la huella dactilar.¹

La relación que mantenemos con dicha microbiota es habitualmente mutualista, ya que nos proporciona una serie de ventajas como el desarrollo del sistema inmunitario, protección ante la invasión de microorganismos potencialmente patógenos, la colaboración en la digestión, o el suministro de vitaminas y otros nutrientes esenciales.⁵

La comunidad bacteriana del intestino se ve modificada principalmente por la dieta, pero existen otros factores que también influyen en su desarrollo y por lo tanto es importante señalar, como son la higiene bucal, el tabaco, el sueño, el embarazo, el tipo de parto (vía vaginal o cesárea), las infecciones y su correspondiente consumo de antibióticos (con particular impacto durante la infancia), el estrés, la localización geográfica, o la edad del individuo.^{4, 6, 7} De la misma manera, las patologías relacionadas con la disbiosis afectarían primeramente al ámbito intestinal, como es el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal, las enfermedades hepáticas, las neoplasias gastrointestinales, la obesidad, la enfermedad celíaca o las enfermedades alérgicas; sin embargo, la disbiosis también podría contribuir a patologías de tipo extraintestinal, como por ejemplo la artritis reumatoide, la enfermedad tiroidea o incluso los trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo dentro de esta categoría a la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP), la esquizofrenia, el trastorno de bipolaridad, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica y, más recientemente, la enfermedad de Huntington.¹

JUSTIFICACIÓN

El interés por el microbioma humano y su relación con la salud ha aumentado notablemente en los últimos años, principalmente porque dicha relación ha supuesto una revolucionaria respuesta a algunas preguntas sin respuesta referidas al padecimiento de determinadas enfermedades.

El tema escogido para la realización de este trabajo podría considerarse de gran relevancia dentro de varios campos de la salud, como la psicología, la enfermería o la nutrición. Además, destaca por su potencial utilidad en la fase de prevención, aunque también podría tener lugar en el tratamiento. En la actualidad, las enfermedades mentales y neurológicas se encuentran presentes en nuestro entorno con una alta tasa de morbilidad y mortalidad, un alto gasto sanitario y una gran repercusión a nivel social. Según un estudio publicado en 2020 por Montiel et al., se estima que tanto en España como en el resto de Europa más del 25% de la población sufrirá algún problema de salud mental a lo largo de su vida. Además, Galicia se sitúa como la segunda comunidad autónoma con mayor frecuencia de diagnósticos psiquiátricos, con una frecuencia del 21,9%, únicamente superada por Asturias con un 25,9% y estando la media española en 15,4%.⁸

De forma que en los últimos años aumentó considerablemente la apreciación sobre cuán importante es la salud mental para el correcto desarrollo global del individuo y la necesidad de destinar más recursos a su investigación, así como a la salud neurológica, las cuales siguen generando muchas incógnitas respecto a su origen.

En consecuencia, la posible modulación sobre la microbiota intestinal ha despertado el interés de la comunidad científica, especialmente mediante la administración de probióticos. Aunque el estudio de la eficacia del tratamiento con probióticos, así como de otras terapias alternativas, está en proceso actualmente, ya existen evidencias que muestran cierto efecto beneficioso.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Correlacionar la presencia/ausencia de disbiosis intestinal con el desarrollo de ciertas patologías mentales o neurológicas.

Objetivos secundarios:

- Esclarecer cuáles son los nexos que unen a la comunidad microbiana intestinal con la patología en el ámbito cerebral.
- Evaluar la eficacia del consumo de probióticos sobre la modulación de la microbiota intestinal.
- Examinar qué beneficios y perjuicios reporta el microbioma a nuestro organismo.
- Revisar los últimos avances disponibles en relación con el microbioma intestinal.

MÉTODOS

Estrategia de búsqueda: para la realización de la presente revisión bibliográfica se realizó una búsqueda sistemática en el motor de búsqueda PubMed de artículos de investigación originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Para ello, se utilizaron los siguientes descriptores: *gut microbiota*, *mental health*, *neurological disorder*, *gut-microbiota-brain axis*, *serotonin* y *dysbiosis* acompañados de los operadores booleanos “AND” y “OR”. También se revisaron diversas referencias bibliográficas de los artículos obtenidos para encontrar literatura adicional. La búsqueda de información se ejecutó entre los meses de diciembre del 2021 y mayo del 2022.

Criterios de inclusión:

- Se incluyeron aquellos artículos publicados en idioma en inglés o español, independientemente de su país de publicación.
- Se incluyeron aquellos artículos que describiesen la relación entre la microbiota intestinal y las funciones cerebrales.
- Se incluyeron aquellos artículos con estudios realizados tanto en roedores como en humanos.
- Se incluyeron aquellos artículos publicados en los últimos 10 años.

Criterios de exclusión:

- Se excluyeron aquellos artículos con una antigüedad superior a 10 años.
- Se excluyeron aquellos artículos cuyo acceso al texto completo fuese de pago.
- Se excluyeron aquellos artículos con conflictos de intereses que pudieran afectar a la veracidad del artículo.
- Se excluyeron aquellos artículos publicados en un idioma distinto al español o al inglés.

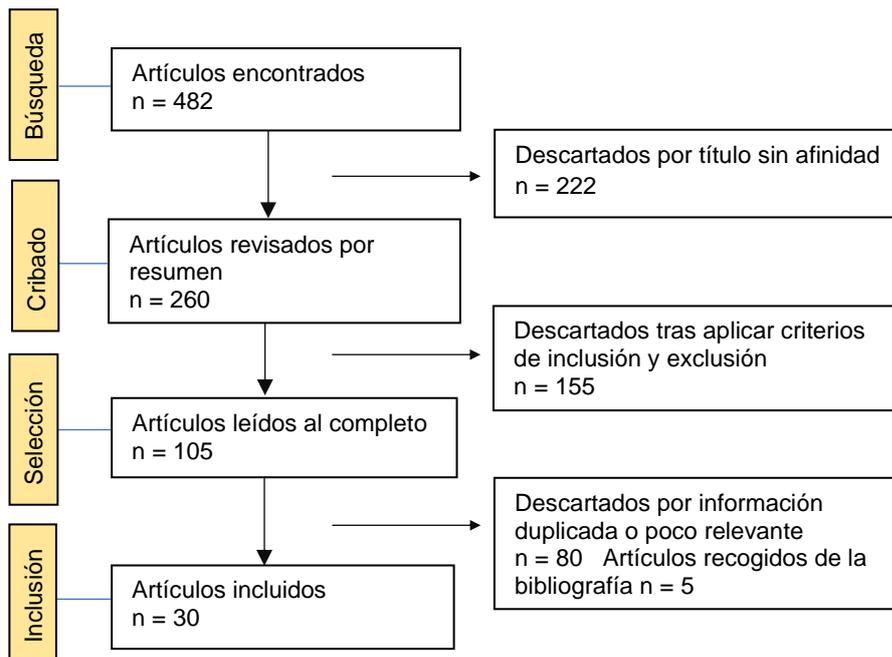


Gráfico 1. Diagrama de flujo de la obtención de artículos.

RESULTADOS

Autores y año	Título	Resultados
Kaelberer et al. (2020) ⁹	Células de neurópodos: la biología emergente de la transducción sensorial intestino-cerebro	Algunas células enteroendocrinas, las llamadas células neurópodos, están implicadas de manera crucial en la transducción de señales sensoriales dado que establecen sinapsis a través de neurotransmisiones rápidas con las neuronas del cerebro, con participación del nervio vago.
Banerjee et al. (2021) ¹⁰	Desentrañar el potencial de la microbiota intestinal para mantener la salud cerebral y su perspectiva actual hacia el desarrollo de neuroterapéuticos	La administración de <i>L. Rhamnosus</i> a roedores reduce la corticosterona y el comportamiento relacionado con la ansiedad y la depresión. Sin embargo, dichos efectos no se encuentran en sujetos vagotomizados. Las personas sometidas a una vagotomía troncal completa muestran un riesgo significativamente menor de algunos trastornos neurológicos como el Parkinson.
Liu et al. (2022) ¹¹	El microbioma intestinal: implicaciones para la neurogénesis y las enfermedades neurológicas	La colonización de microbiota normal en roedores GF después de la lactancia no restaura los déficits establecidos en relación con la neurogénesis. Sin embargo, en la etapa previa al destete sí se pueden revertir dichas alteraciones. La administración de ácidos grasos de cadena corta, producto de fermentación de la microbiota, normaliza las funciones de la microglía en ratones GF.
Cenit et al. (2017) ¹²	Influencia de la microbiota intestinal en los trastornos neuropsiquiátricos	<p>La capacidad de actuación de los neurotransmisores producidos por la microbiota intestinal no está probada dado que, aunque puedan acceder al torrente sanguíneo, no se puede confirmar que puedan cruzar la barrera hematoencefálica y alcanzar receptores relevantes. Además, las vidas medias de la mayoría de los neurotransmisores son cortas.</p> <p>Los metabolitos producidos por la microbiota a partir de la fermentación de la fibra reducen la inflamación a través de modificaciones epigenéticas.</p> <p>Existe una mayor abundancia en los géneros <i>Eggerthella</i>, <i>Holdemania</i>, <i>Gelria</i>, <i>Turicibacter</i>, <i>Paraprevotella</i> y <i>Anaerofilm</i>, y reducciones en <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i>, así como en <i>Prevotella</i> y <i>Dialister</i> en individuos con depresión. Existe una correlación negativa entre <i>Faecalibacterium spp.</i> y la gravedad de los síntomas depresivos. Se identifica un agotamiento de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en la depresión mayor.</p> <p>La administración de un cóctel probiótico con cepas de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> y <i>Lactobacillus helveticus</i> mejora el comportamiento depresivo y normaliza los niveles de corticosterona. Con las cepas de <i>Bifidobacterium longum</i> y <i>Bifidobacterium breve</i> se obtiene un efecto similar sobre la depresión.</p> <p>Al transferir microbiota de pacientes con depresión mayor a animales GF, aparecen comportamientos depresivos en los sujetos receptores.</p>

Waclawiková et al. (2018) ¹³	Papel de la microbiota y metabolitos del triptófano en el efecto remoto de la inflamación intestinal cerebral y la depresión	El indol y sus derivados son producidos exclusivamente por el metabolismo bacteriano intestinal del triptófano. El exceso de esta sustancia se asocia positivamente con el desarrollo de ansiedad y trastornos del ánimo.
Skonieczna-Żydecka et al. (2018) ²	Microbioma: el eslabón perdido en el eje intestino-cerebro: enfoque en su papel en la salud mental y gastrointestinal.	Tanto el estrés agudo como el crónico, mediante la activación del HPA, en particular la hormona liberadora de corticotropina (CRH), interfieren con la integridad de la barrera intestinal y la composición de la microbiota intestinal. El grosor de la vaina de mielina, la longitud de las dendritas y la densidad de las espinas dendríticas están modulados en parte por la microbiota intestinal.
Mitrea et al. (2022) ⁷	El desequilibrio intestinal desequilibra el cerebro: una revisión de la asociación de la microbiota intestinal con los trastornos neurológicos y psiquiátricos.	En animales GF, la colonización microbiana del intestino induce a la normalización de la respuesta HPA. Se identifica una reducción del eje HPA en ratones que fueron suplementados con una formulación probiótica compuesta por <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 y <i>Bifidobacterium longum</i> R0175. Los pacientes con trastorno depresivo mayor presentan una proporción excesiva de Bacteroidales y una cantidad restringida de Lachnospiraceae. Múltiples medicamentos antidepresivos tienen efectos antimicrobianos en cepas representativas de la microbiota intestinal humana, especialmente en <i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Bifidobacterium animalis</i> y <i>Bacteroides fragilis</i> ; al mismo tiempo, algunos antimicrobianos tienen efectos neuroprotectores y antidepresivos. Los niños afectados por autismo presentan una concentración reducida en las comunidades de <i>Akkermansia</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> y <i>Parabacteroides</i> , y una mayor concentración en <i>Faecalibacterium</i> . La disminución en plasma de los niveles de triptófano y el aumento en la excreción urinaria se asocia con una alta tasa de desarrollo de TEA. Sujetos con Alzheimer presentan una disminución de <i>Firmicutes</i> y <i>Bifidobacterium</i> y un aumento de <i>Bacteroides</i> en la microbiota.
Wu et al. (2021) ¹⁴	La microbiota regula el comportamiento social a través de las neuronas de respuesta al estrés en el cerebro.	Una especie bacteriana, <i>Enterococcus faecalis</i> , promueve la actividad social y reduce los niveles de corticosterona en ratones después de la exposición a estrés social.
Sun et al. (2020) ¹⁶	Gut hormones in microbiota-gut-brain cross-talk.	El tratamiento para el trastorno mayor depresivo con antidepresivos como la fluoxetina mejora la microbiota de los pacientes. Este fármaco inhibe la recaptación de 5-HT y promueve la neurotransmisión serotoninérgica.
Kelly et al. (2016) ¹⁵	Brain-gut-microbiota axis: challenges for translation in psychiatry.	En el año 2000, tras un brote accidental de <i>Escherichia coli</i> O157:H7 en Canadá, la población afectada presentó síntomas depresivos. Otro brote en 2011 de <i>E. coli</i> O104 productora de la toxina Shiga en Alemania se identificó como agente causal de síntomas de depresión y ansiedad después de la infección.

<p>Suganya et al. (2020) ¹⁷</p>	<p>Eje intestino-cerebro: papel de la microbiota intestinal en los trastornos neurológicos y cómo los probióticos/prebióticos modulan beneficiosamente las vías microbianas e inmunitarias para mejorar las funciones cerebrales.</p>	<p>En sujetos con depresión se observa un aumento en el nivel de Bacteroidetes y Proteobacteria, una disminución en el nivel de Firmicutes, y un agotamiento de <i>Dialister</i> y <i>Coproccoccus spp.</i> La microbiota intestinal es capaz de sintetizar dopamina en personas depresivas.</p> <p>En caso de trastorno depresivo mayor existe una mayor abundancia de nueve géneros (<i>Anaerostipes</i>, <i>Blautia</i>, <i>Clostridium</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Lachnospiraceae incertae sedis</i>, <i>Parabacteroides</i>, <i>Parasutterella</i>, <i>Phascolarcobacterium</i> y <i>Streptococcus</i>) y niveles más bajos de seis géneros (<i>Bifidobacterium</i>, <i>Dialister</i>, <i>Escherichia/Shigella</i>, <i>Faecalibacterium</i> y <i>Ruminococcus</i>).</p> <p>Los niños con TEA presentan una disminución en la abundancia de <i>Acidaminococcaceae</i>, <i>Lachnoclostridium</i>, <i>Flavonifractor</i> y <i>Lachnospiraceae</i>, y una mayor abundancia de <i>Lactobacillaceae</i>, <i>Bifidobacteraceae</i> y <i>Veillonellaceae</i>, mientras que los niños sanos portan una mayor proporción de <i>Prevotellaceae</i>.</p> <p>En niños con TEA se observa un nivel más alto de <i>Clostridium</i>, de <i>Bacteroidetes</i> (productor de ácidos grasos de cadena corta) un nivel más bajo de <i>Bifidobacterium</i> antiinflamatorio y se reduce tanto la diversidad microbiana intestinal general como la abundancia relativa de <i>Prevotella copri</i>, <i>F. prausnitzii</i> y <i>H. parainfluenza</i>. La composición de ácidos grasos de cadena cort se altera en sujetos con TEA, con una disminución en el nivel de ácido acético fecal y butirato, y un aumento en el nivel de ácido valérico.</p> <p>La microbiota intestinal propia de sujetos con TEA aumenta la producción de serotonina intestinal y reduce la serotonina cerebral.</p> <p>El consumo del antibiótico vancomicina mejora la gravedad de los casos de TEA.</p> <p>Niños diagnosticados con TEA muestran mejoría en cuanto a las conductas sociales, ansiedad y comunicación tras ser administrados con <i>Lactobacillus plantarum</i>, y, tras recibir tratamiento con la cepa probiótica de <i>L. acidophilus</i>, mejoran notablemente su capacidad de concentración.</p> <p>Se hallan niveles inferiores de <i>Prevotellaceae</i> (en un 80 %) y niveles superiores de <i>Enterobacteriaceae</i> en pacientes con EP. Dichas alteraciones se asocian a un desequilibrio postural e inestabilidad de la marcha.</p> <p>Los ratones GF que reciben microbiota de pacientes con EP muestran un aumento en el nivel de α-sinucleína, mientras que el trasplante de microbiota fecal procedente de sujetos sanos protege a los ratones con EP.</p> <p>Los probióticos <i>L. salivarius</i> y <i>L. acidophilus</i> disminuyen significativamente los niveles de citocinas proinflamatorias y aumentan las citocinas antiinflamatorias en pacientes con EP y controles sanos.</p> <p>La administración de rifampicina, rapamicina y minociclina reduce el nivel de Aβ, las citoquinas inflamatorias y la acción microglial en ratones con EA.</p> <p>La administración de probióticos (<i>L. acidophilus</i>, <i>B. bifidum</i> y <i>B. longum</i>) y selenio mejora las funciones cognitivas y algunos parámetros metabólicos en pacientes con EA.</p>
--	---	---

Mörkl et al. (2020) ¹⁸	Probiotics and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Focus on Psychiatry.	<p>En los estudios de Akkaseh, Kazemi y Chahwan et al. se administra durante 8 semanas la misma combinación de probióticos: <i>Lactobacillus</i> junto a <i>Bifidobacterium</i>, a pacientes con trastorno depresivo mayor.</p> <p>En el estudio de Akkaseh et al. el grupo de intervención activa muestra una mejoría significativa en comparación con el grupo placebo. En el estudio de Kazemi et al., el grupo suplementado con probióticos muestra una mejora notable de los síntomas en comparación con el grupo de placebo y con el grupo suplementado con prebióticos. Sin embargo, en el estudio de Chahwan no se encuentra un efecto significativo sobre los síntomas depresivos.</p> <p>En un estudio con distinto diseño, Pinto et al., suministra durante 6 semanas una única cepa bacteriana (<i>Bifidobacterium longum</i>) y encuentra una reducción significativa de las puntuaciones de depresión en comparación con pacientes que recibieron placebo. Sin embargo, las conductas de depresión volvían a aumentar pasadas unas semanas de la intervención.</p>
Sarkar et al. (2020) ¹⁹	El papel del microbioma en la neurobiología del comportamiento social.	<p>Pacientes con TEA presentan un aumento de <i>Bacteroides</i>, <i>Clostridium</i>, <i>Desulfovibrio</i>, <i>Lactobacillus</i> y <i>Proteobacter</i> y una disminución de <i>Bifidobacterium</i>, <i>Blautia</i>, <i>Dialister</i>, <i>Prevotella</i>, <i>Veillonella</i> y <i>Turicibacter</i>.</p> <p>Los ratones más resistentes al estrés social también presentan una mayor prevalencia de <i>Bifidobacterium</i>.</p> <p>La evitación social es mayor en ratones con niveles más bajos de bacterias Firmicutes Gram-positivas (<i>Oscillospira</i> spp. y <i>Turicibacter</i> spp.) y niveles más altos de Bacteroidetes Gram-negativos (<i>Flavobacterium</i> spp., <i>Parapedobacter</i> spp. y <i>Porphyromonas</i> spp).</p>
Ojeda et al. (2021) ²⁰	Gut Microbiota interaction with the central nervous system throughout life.	<p>Un modelo de ratón con EP que recibe FMT de ratones sanos muestra una función motora mejorada, un aumento de los neurotransmisores estriatales y una neuroinflamación reducida.</p> <p>Una simulación de ayuno puede disminuir la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra y atenúa el deterioro motor.</p>
Ma et al. (2019) ²¹	Impacto de la microbiota en el sistema nervioso central y enfermedades neurológicas: el eje intestino-cerebro.	<p>Los ratones con una microbiota de complejidad reducida muestran defectos en la microglía que puede revertirse mediante la reintroducción de microbiota viva y compleja o suplementación con ácidos grasos de cadena corta.</p> <p>Se observan elevaciones muy marcadas en <i>Verrucomicrobia</i> y <i>Proteobacteria</i>, así como reducciones significativas de <i>Ruminococcus</i> y <i>Butyricoccus</i> en ratones con EA.</p>
Zhu et al. (2020) ²⁰	El progreso de la investigación del microbioma intestinal relacionado con los trastornos cerebrales.	<p>Un ensayo realizado en pacientes con EA muestra que tras la administración de <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i> spp, las puntuaciones del mini-examen del estado mental (MMSE) mejoran significativamente.</p>

DISCUSIÓN

Vías en el eje intestino-microbiota-cerebro

El eje microbiota-intestino-cerebro (EIC) consiste en un complejo sistema de comunicación bidireccional entre el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central (SNC). A través de este eje, el cerebro controla funciones del tracto digestivo tales como la modulación de la motilidad, el tránsito, la secreción o la permeabilidad intestinal; y, a su vez, el tracto gastrointestinal emplea este eje para enviar mensajes al SNC que influyen en la función cerebral, el estado de ánimo y el comportamiento.³ Este sistema de biofeedback se sirve de un conjunto de diferentes vías de señalización interconectadas, que involucran a conexiones neurológicas, a señales endocrinas y a factores inmunológicos. A continuación, se describen las principales vías que integran el EIC y cómo afectan a las funciones de sus componentes:

Regulación del sistema nervioso

El décimo par craneal, también conocido como nervio vago, está involucrado de manera crucial en esta comunicación: las fibras sensoriales del nervio vago transfieren información sobre el estado de los órganos internos (corazón, pulmón, páncreas, estómago, hígado e intestinos) al cerebro y viceversa, del cerebro a los órganos.⁷ Los cambios en la actividad de las neuronas entéricas percibidos por el nervio vago son esenciales para mediar el estado emocional, la respuesta inmune, la digestión, la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria.⁷ Respecto a esta relación, investigadores han demostrado recientemente la implicación de las células neurópoda, que están implicadas de manera crucial en la transducción de señales sensoriales a través de neurotransmisiones rápidas desde el medio intestinal hasta las neuronas del cerebro, con participación del nervio vago.⁹

Los estudios realizados han demostrado que la microbiota intestinal tiene el potencial de regular las funciones del nervio vago, por ejemplo, mediante los experimentos donde los efectos psicoactivos de los tratamientos administrados a ratones estaban presentes en aquellos que no se habían sometido a vagotomía, pero ausentes en los sujetos vagotomizados. También disponemos de estudios en humanos, con resultados similares, en relación con enfermedades neurodegenerativas.¹⁰

Asimismo, se ha evidenciado que, durante su mecanismo funcional, el nervio vago establece conexiones con el sistema inmunológico y con el sistema endocrino; por ejemplo, este nervio participa en la activación y regulación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que precede a la liberación de cortisol (mediador inmunosupresor) y coordina la adaptación al estrés del organismo, afectando a un gran abanico de órganos.⁷ Sin embargo, queda por determinar si

el nervio vago se activa por interacción física con bacterias o mediante componentes microbianos solubles.²⁴

Además, algunos investigadores han revelado que la microbiota intestinal modula la mielinización^{10, 12} y afecta al desarrollo y a la función de regiones del cerebro como la amígdala, el hipocampo y la corteza prefrontal, las cuales contribuyen a la cognición social y al comportamiento social.¹⁷

El nacimiento de nuevas neuronas en el hipocampo, proceso conocido como neurogénesis, desempeña un papel importante en la modulación del aprendizaje y la memoria, así como en la mediación de las respuestas al estrés. En un estudio reciente, se determinó que una dieta hipercalórica aceleraba el declive de la neurogénesis, mientras que la restricción calórica y la actividad física provocaban el efecto contrario; los autores indicaron que estos efectos podrían estar mediados por la microbiota intestinal.¹¹

Regulación del sistema endocrino

Está ampliamente documentada la capacidad de ciertas bacterias del ámbito intestinal para producir neurohormonas que están implicadas en múltiples funciones cognitivas y conductuales, así como relacionadas con el estado de ánimo en forma de neurotransmisores o precursores de neurotransmisores.²⁵ Sin embargo, algunos autores dudan respecto a si son capaces de provocar una respuesta en el huésped.¹

Bacteria de la microbiota intestinal	Metabolitos	Efectos sobre la función del SNC
<i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i>	Ácido Gamma-aminobutírico (GABA)	Neurotransmisor inhibitor predominante. Regular el estado de ánimo. Con funciones conductuales y cognitivas.
<i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Candida</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Escherichia</i>	Serotonina	Regular las emociones aumentando los niveles de triptófano en el plasma.
<i>Bacillus</i>	Dopamina	Regular la motivación, las funciones motoras, las actividades mentales y funciones cognitivas como el aprendizaje y la memoria.
<i>Lactobacillus</i>	Acetilcolina	Modular la capacidad cognitiva, la memoria, la vida social, la capacidad de autocuidado y la personalidad emocional.

Las bacteroidetes produce acetato y propionato a pH bajo; Los firmicutes producen butirato a pH alto	Ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato, butirato).	Disminuir la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, promover la síntesis y secreción de neurotransmisores y hormonas y reducir la inflamación.
<i>Lactococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i>	Histamina	Regular el sueño y la cognición
<i>Ruminococcus gnavus</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Bacteroides</i>	Indol y derivados	Disminuir la síntesis de citoquinas proinflamatorias y aumenta la síntesis de citoquinas antiinflamatorias. Posible relación con el comportamiento ansioso.
<i>Scherichi</i> , <i>Bacillus</i> y <i>Saccharomyces</i> .	Norepinefrina	Aumentar las propiedades de virulencia de varios patógenos entéricos, así como microbios no patógenos. Podrían influir en la expresión de genes bacterianos o en la señalización entre bacterias.

Tabla 1. Especies comunes de la microbiota intestinal y efectos de sus metabolitos en el SNC. Fuente: Elaboración propia.

Otra propiedad atribuida a la microbiota es la modulación del sistema serotoninérgico; la serotonina (5-HT) es una molécula que cumple un papel destacado en la regulación del estado de ánimo, siendo los inhibidores de la recaptación de serotonina los fármacos más utilizados en el tratamiento de enfermedades como la depresión o la ansiedad crónica.¹³ Su producción se realiza en un 90% en el intestino y se ve regulada por la microbiota dado que ésta actúa sobre los niveles de su transportador y precursores, como el triptófano. El triptófano es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) para llegar al SNC y por lo tanto tener efecto en la salud cerebral. Además, también se puede metabolizar en melatonina, quinurenina, triptamina e indol (asociado positivamente con el desarrollo de trastornos del ánimo), aunque la mayor parte se convierte en quinurenina, especialmente en condiciones inflamatorias. La quinurenina también atraviesa la BHE y tiene un impacto negativo al inducir neuroinflamación y neurodegeneración.⁶

De acuerdo con esto, los desequilibrios en la microbiota pueden generar una desviación de mayor cantidad de triptófano hacia la vía de la quinurenina, reduciendo la disponibilidad de triptófano y provocando consecuentemente una disminución de los niveles de serotonina.²⁶

Además, como se mencionaba anteriormente, se ha podido demostrar que la microbiota intestinal es esencial para la liberación adecuada de hormonas del estrés, la cual se produce principalmente por la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA). Una demostración de ello la muestra un estudio en el cual una especie bacteriana específica podía restringir la activación del eje HPA, y, consecuentemente, lograba afectar a los comportamientos sociales.¹⁴ Asimismo, mediante otro estudio, se pudo apreciar cómo la restauración de un

ecosistema intestinal aberrante podría revertir la respuesta anormal al estrés.⁷ De forma bidireccional, también es primordial el correcto funcionamiento del HPA para unas condiciones adecuadas en el medio intestinal: numerosos estudios realizados en animales y humanos han demostrado que el estrés interfiere con la integridad de la barrera intestinal y perjudica a la composición de la microbiota.²

Regulación del sistema inmunitario

La concentración más densa de células inmunitarias (como células B, células T, macrófagos y células dendríticas) se encuentra en el intestino; no es de extrañar, por lo tanto, que la microbiota intestinal participe en la activación del sistema inmunitario tanto adaptativo como innato.¹¹

Los metabolitos producidos por la microbiota intestinal también modulan la microglía mediante su activación, maduración y diferenciación,^{3, 4, 10} así como los astrocitos, involucrados en funciones como modulación del desarrollo neural, neurotransmisión o la activación inmunitaria del SNC.^{4, 25} Dichos metabolitos también tienen capacidad para modificar la morfología de las neuronas.²

Las interacciones inmunitarias microbiota-huésped en el intestino conducen a la liberación de mediadores proinflamatorios como son las citocinas, quimiocinas o anticuerpos implicados en la regulación de la inmunidad cerebral e incluso en la autoinmunidad.^{11, 25} La desregulación de la inmunidad de la mucosa intestinal contribuye a la inflamación sistémica. Asimismo, la microbiota puede favorecer la producción de citoquinas no inflamatorias.³ Otro hallazgo interesante fue la detección de niveles aumentados de citocinas proinflamatorias en casos de depresión. Una posible explicación a esto podría ser la capacidad de dichas sustancias para fugarse del intestino en caso de que éste tenga la función barrera deteriorada por una acción bacteriana (característica propia del intestino permeable), seguidamente llegar al SNC y causar neuroinflamación. Dicha neuroinflamación afectaría en alto grado al funcionamiento del cerebro, teniendo especial repercusión en el metabolismo de la serotonina, lo que contribuiría finalmente a los síntomas de depresión.²⁶ Sin embargo, la condición de intestino permeable no es aceptada por algunos autores.²⁸

Además, algunos investigadores han propuesto que la microbiota intestinal pueda estar involucrada en la aparición y en el desarrollo de trastornos neuropsiquiátricos a través de modificaciones epigenéticas, que son altamente dinámicas y reversibles. Es un hallazgo intrigante que insinúa que en un futuro podría ser posible que mediante la modulación de la

microbiota se pudiera modular el epigenoma y consecuentemente prevenir o tratar las enfermedades mentales o degenerativas.^{12, 28}

Trastornos psiquiátricos y neurológicos asociados a una disbiosis intestinal

Los pacientes con trastornos psiquiátricos y/o neurológicos suelen presentar comorbilidades gastrointestinales significativas, y varios estudios recientes apuntan a un papel importante de la microbiota intestinal no sólo en la fisiopatología de los síntomas gastrointestinales, sino también en la aparición y progresión del trastorno primario.³

Depresión

Los trastornos del espectro depresivo tienen una alta prevalencia entre la población y están asociados con una mayor tasa de suicidio, además de ser considerados como un factor de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad cardíaca.¹⁵

Algunos estudios recientes empiezan a perfilar la asociación entre la disbiosis intestinal y el desarrollo de depresión o el trastorno depresivo mayor. Resumidamente, existen tres tipos diferentes de estudios que sugieren causalidad entre estas dos condiciones:

- a. Los trasplantes microbianos fecales de sujetos con trastorno depresivo mayor a roedores GF inducen comportamientos depresivos en los modelos animales.^{6, 12}
- b. La administración de probióticos puede ser eficaz en la reducción de conductas depresivas. Por ejemplo, en humanos, mediante un cóctel probiótico que comprende cepas de *Lactobacillus helveticus* y *Bifidobacterium longum*.¹²
- c. La incidencia de brotes de subtipos de *E. coli* en Canadá y Alemania (año 2000 y 2011 respectivamente) produjo síntomas relacionados con la depresión y la ansiedad en la población afectada.³

Además, cabe señalar que múltiples medicamentos antidepresivos tienen efectos antimicrobianos en cepas representativas de la microbiota intestinal humana y, al mismo tiempo, algunos antimicrobianos tienen efectos neuroprotectores y antidepresivos. Así, el microbioma del huésped podría servir de base para el desarrollo de nuevos fármacos antidepresivos.

También se ha documentado que diferentes dietas tienen efectos positivos o negativos sobre la depresión. Por ejemplo, una dieta occidental parece estar asociada con un mayor riesgo de depresión, mientras que la dieta mediterránea (con particular interés en el consumo de ácidos grasos) parece reducir las probabilidades de padecer depresión.¹²

En los últimos años ha crecido el número de estudios que muestran cómo pacientes con depresión o con trastorno depresivo mayor tienen una composición de la microbiota intestinal alterada en comparación con los controles sanos, aunque existe una gran disparidad en los resultados en cuanto al tipo de alteración característica, de manera que no se ha encontrado una firma específica de disbiosis. Esto pone de manifiesto que, para la correcta prescripción de probióticos, se debería valorar previamente las características de la disbiosis específica del paciente, y concretar cuáles son las especies bacterianas alteradas (por falta o exceso), ya que existen múltiples tipos de disbiosis pese a estar bajo el mismo diagnóstico.^{12, 17, 7}

En la revisión realizada por Mörkl et al. en 2020 se examinan diversos estudios que han tratado los efectos de los probióticos sobre la depresión. Tienen particular importancia cuatro ensayos clínicos controlados aleatorios realizados en humanos y que usaron el BDI (Inventario de depresión de Beck) para evaluar la gravedad de la depresión.¹⁸ En tres de ellos se administró la misma combinación de probióticos. El tercer estudio, realizado por Chahwan et al., no mostró resultados significativos, mientras que los dos primeros sí pudieron comprobar una reducción sustancial de la gravedad de la depresión. Por otro lado, en un estudio de Pinto-Sánchez et al., tras la administración de una única cepa bacteriana, se pudieron observar resultados consistentes que evidenciaban una mejora de los síntomas característicos de la depresión; sin embargo, las conductas de depresión reaparecían pasadas unas semanas de la intervención.¹⁸ A raíz de esto, una cuestión no resuelta es si la colonización intestinal mediante probióticos es una intervención sostenida en el tiempo o meramente un estado transitorio.

Autismo

El trastorno del espectro autista (TEA) define un grupo de trastornos del neurodesarrollo caracterizados por interacciones sociales deterioradas y patrones de comportamiento repetitivos y restrictivos. En este grupo se incluyen cinco tipos: autismo, síndrome de Rett, síndrome de Asperger, trastorno desintegrado infantil o síndrome de Heller y trastorno generalizado del desarrollo no especificado. Siendo el primero el trastorno más estudiado. Numerosos estudios han intentado establecer diferencias entre niños autistas y neurotípicos según la composición del microbioma. No obstante, la puesta en común de los resultados del conjunto de estudios presenta disparidad y discrepancia en la identificación de marcadores, por lo que no está claro cómo las poblaciones bacterianas específicas pueden contribuir a la fisiopatología del autismo. Por ejemplo, se ha encontrado que la proporción de los filos Firmicutes y Bacteroidetes en niños autistas en comparación con los no autistas es elevada, reducida o sin cambios en diferentes estudios.¹⁹ Con todo, se puede destacar, por un lado, el aumento característico de la especie

Clostridium, la cual, tras disminuir su abundancia mediante terapia antibiótica, se produjo una mejora de los síntomas característicos del TEA.¹⁷

Además, la patogenia del TEA está relacionada con una alteración en el metabolismo del triptófano (concretamente con el indol y serotonina) que, como se comentaba anteriormente, está regulado en parte por la microbiota intestinal.⁷

Por otro lado, se encontró que ciertos géneros bacterianos previamente asociados con el autismo también están significativamente relacionados con las diferencias individuales en la sociabilidad en adultos neurotípicos, y en la misma dirección que se encuentra en individuos autistas. Si bien estos datos son meramente correlacionales, al menos sugieren la posibilidad de que ciertas especies bacterianas puedan promover la resistencia psicológica contra el estrés social, manifestando un posible efecto protector, así como la posible contribución de la microbiota intestinal a la variación en el comportamiento social de la población general y en el autismo.¹⁹

Los estudios realizados en humanos respaldan los efectos profilácticos de los probióticos en términos de desarrollo neurológico y su impacto crucial en los primeros años de vida. En un estudio realizado con niños diagnosticados con TEA como participantes, se administraron probióticos constituidos por una única cepa bacterianas y se pudo apreciar una mejora del comportamiento y del grado de ansiedad.¹⁷ En otro estudio de cohortes que también incluyó a niños diagnosticados con TEA y que recibieron tratamiento con una cepa probiótica distinta, se observó que su capacidad de concentración mejoraba notablemente.¹⁷

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo que representa un problema de salud creciente en los ancianos y se espera una tasa de incidencia del doble entre 2005 y 2030.⁷ Se caracteriza por alteraciones motoras y no motoras; en el aspecto motor, la lentitud de movimientos, la rigidez y el temblor en reposo son los síntomas más destacados. En el lado no motor, destacan las alteraciones cognitivas, la depresión, la desviación del estado de ánimo, las alteraciones sensoriales, las alteraciones del sueño y las disfunciones autónomas.¹⁷

En cuanto a la fisiopatología, resalta la pérdida de neuronas dopaminérgicas, (lo que lleva a la consecuente falta de dopamina) acompañada de la acumulación de α -sinucleína en el intestino, desde donde se propaga al cerebro a través del nervio vago.⁷ Este depósito anormal de α -

sinucleína da lugar a la creación de cuerpos de Lewy, los cuales ocasionan la muerte de las células neuronales y, por lo tanto, conducen a la neurodegeneración.^{17, 10}

Los estudios de investigación han inferido que los primeros signos de la EP aparecen en forma de alteraciones de la función intestinal, principalmente el estreñimiento,¹² y suelen aparecer varios años antes de la aparición de los signos del aparato locomotor, así como un aumento de la permeabilidad intestinal en las primeras etapas de la EP. También se ha probado que las personas que padecen enfermedades microbianas en el medio intestinal, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis y la enfermedad de Crohn, han mostrado una mayor prevalencia de EP con el paso de los años.¹⁰ El mecanismo detrás de este hallazgo podría explicarse mediante el potencial de las alteraciones gastrointestinales de provocar una mayor permeabilidad intestinal, la cual induciría a la inflamación y el estrés oxidativo en el SNE, lo que da como resultado una α -sinucleinopatía.¹⁷ Así pues, se puede inferir que los síntomas gastrointestinales tempranos pueden ser prodrómicos, lo que convierte a la microbiota intestinal en una fuente prometedora de información para el diagnóstico y prevención.¹⁷

Por otro lado, tras el análisis de la microbiota se pudieron apreciar ciertas diferencias características en la comunidad microbiana del intestino de los sujetos con EP respecto a la de los sujetos sanos, lo que sugiere la intervención de la microbiota intestinal en el fenotipo de la enfermedad en humanos.^{17, 12}

En la actualidad, la evidencia indica que la administración de probióticos mejora las alteraciones del comportamiento y protege las neuronas dopaminérgicas en ratones con enfermedad de Parkinson.¹⁷ Otros métodos que han logrado una mejoría en la fisiopatología de esta enfermedad mediante la modulación de la microbiota intestinal en roedores sería la práctica del ayuno o el trasplante de microbiota fecal desde sujetos sanos a sujetos con EP. Estos hallazgos sugieren que la microbiota intestinal contribuye al comportamiento y a la patología de la EP en ratones.²⁰

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa y representa la forma más común de demencia en los ancianos. Los pacientes con EA muestran disfunciones graves del SNC en problemas de aprendizaje, memoria y comportamiento. Esta enfermedad se caracteriza por un depósito elevado extracelular del péptido amiloide- β ($A\beta$) junto con una acumulación intracelular de la proteína tau. Además, también juegan un papel relevante las LPS (bacterias que expresan lipopolisacáridos) y otros subproductos microbianos que, tras unirse a la microglía, provocarían la liberación de mediadores proinflamatorios para eliminar dichas moléculas, ya que

son altamente perjudiciales para la función homeostática de las neuronas en el SNC, lo cual, consecuentemente, desencadenaría un proceso de neuroinflamación. Así, como se mencionaba anteriormente, la microbiota intestinal en condiciones homeostáticas parece ser un requisito para el correcto funcionamiento de la microglía,^{21, 4} incluso se dispone de estudios que evidencian que tratando la microbiota intestinal pueden corregirse defectos en la microglía.²¹

Por otro lado, los biomarcadores de la EA (tau fosforilada y A β) se asocian con una molécula metabólica propia de la microbiota (N-óxido de trimetilamina) que ha sido detectada en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con EA, lo cual indicaría la participación de la microbiota intestinal en la patogenia de la EA.²¹

Algunos estudios revelan que tratamientos basados en antibioterapia reducen varios mecanismos implicados en la patogenia del EA.^{4, 17} De manera similar, también se pudo comprobar cómo pacientes con enfermedad de Alzheimer sometidos a un tratamiento basado en probióticos presentaban una mejora cognitiva. Sin embargo, en otro estudio con administración de probióticos en sujetos sanos no se produjeron cambios significativos en el rendimiento cognitivo.²⁷ Otro ensayo de tratamiento con probióticos, realizado en pacientes con EA, permite apreciar una mejoría significativa de determinadas funciones cerebrales tras la administración de las especies *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.²² Sin embargo, la revista en la cual se publicó dicho estudio, "Fronteras" recientemente inició una investigación por parte del comité de ética para comprobar la validez de los datos de los participantes en este estudio.³⁰

Además, se ha intentado determinar qué especies específicas de la microbiota intestinal activan las vías de señalización de A β y contribuyen a la patogénesis de la EA, pero es difícil llegar a una conclusión debido a la disparidad de resultados.^{21, 7}

A medida que se evalúe el papel de más especies bacterianas, las intervenciones nutricionales o el consumo de probióticos o antibióticos pueden convertirse en nuevas estrategias terapéuticas para frenar la progresión de la EA.

CONCLUSIONES

- La orquestación de la comunicación microbiota-intestino-cerebro es un proceso multifactorial y bidireccional. Los mecanismos moleculares inducidos por el microbioma intestinal y que operan en la protección o inducción de la aparición y desarrollo de enfermedades neuropsiquiátricas todavía no se han determinado, aunque sí se han identificado diferentes vías claves para el vínculo, principalmente vías neurales, metabólicas e inmunitarias, y cumpliendo un papel fundamental el nervio vago y el sistema serotoninérgico.
- La literatura bibliográfica expone una fuerte correlación entre la disbiosis intestinal y el desarrollo de determinadas patologías psiquiátricas y neurológicas, destacando la depresión, el autismo, la enfermedad de Alzheimer o el Parkinson. De hecho, en algunos casos se sugiere que la enfermedad sea inducida por un estado alterado de la microbiota intestinal, lo que representaría una relación secuencial de causalidad y consecuencia.
- A pesar de que la evidencia en animales es muy prometedora respecto a un nuevo enfoque en estas enfermedades, la evidencia actual en humanos es todavía limitada, y dado que la composición de la microbiota animal es irremediamente diferente a la humana, se requieren más estudios en humanos para confirmar si los resultados son extrapolables.
- El conocimiento actual nos permite apuntar al microbioma como una vía para nuevas terapias en enfermedades psiquiátricas y neurológicas ya sea como dianas terapéuticas o como potenciales nuevos medicamentos en forma de probióticos. Si bien este nuevo enfoque terapéutico parece prometedor, para ponerlo en práctica ambas intervenciones deberán estar dirigidas de forma personalizada al paciente, teniendo en cuenta su salud holística y no únicamente un diagnóstico en concreto. Por esto, la investigación sobre el microbioma representa un gran avance en el futuro de la medicina personalizada.
- Se abre un nuevo campo de investigación con base en la modulación de la microbiota intestinal para conseguir modular el epigenoma. Destaca el interés por caracterizar los trastornos en términos de firmas bacterianas consistentes.
- En general, existe una gran brecha en la investigación que debe llenarse en los próximos años, pero los datos disponibles apuntan a que la información en este campo resulta muy prometedora para mejorar el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gubert C, Kong G, Renoir T, Hannan AJ. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2020 [Consultado 16 Mayo 2022]; 134(104621):104621. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104621>
2. Skonieczna-Żydecka K, Marlicz W, Misera A, Koulaouzidis A, Łoniewski I. Microbiome-the missing link in the gut-brain axis: Focus on its role in gastrointestinal and mental health. *J Clin Med* [Internet]. 2018 [Consultado 21 Mayo 2022]; 7(12):521. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm7120521>
3. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The brain-gut-microbiome axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 [Consultado 16 Mayo 2022]; 6(2):133–48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.003>
4. Liu S, Gao J, Zhu M, Liu K, Zhang H-L. Gut Microbiota and dysbiosis in Alzheimer's disease: Implications for pathogenesis and treatment. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2020 [Consultado 16 Mayo 2022]; 57(12):5026–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-020-02073-3>
5. Oriach CS, Robertson RC, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Food for thought: The role of nutrition in the microbiota-gut-brain axis. *Clin Nutr Exp* [Internet]. 2016 [Consultado 16 Mayo 2022]; 6:25–38. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S235293931600004X>
6. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-gut-brain axis: From motility to mood. *Gastroenterology* [Internet]. 2021 [Consultado 16 Mayo 2022]; 160(5):1486–501. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.066>
7. Mitrea L, Nemeş S-A, Szabo K, Teleky B-E, Vodnar D-C. Guts imbalance imbalances the brain: A review of gut Microbiota association with neurological and psychiatric disorders. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2022 [Consultado 1 Jun 2022]; 9:813204. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.813204>
8. Henares Montiel J, Ruiz-Pérez I, Sordo L. Salud mental en España y diferencias por sexo y por comunidades autónomas. *Gac Sanit* [Internet]. 2020 [Consultado 16 Mayo 2022]; 34(2):114–9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021391111930086X>

9. Kaelberer MM, Rupprecht LE, Liu WW, Weng P, Bohórquez DV. Neuropod cells: The emerging biology of gut-brain sensory transduction. *Annu Rev Neurosci* [Internet]. 2020 [Consultado 16 Mayo 2022]; 43(1):337–53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32101483/>
10. Banerjee A, Pradhan LK, Sahoo PK, Jena KK, Chauhan NR, Chauhan S, et al. Unravelling the potential of gut microbiota in sustaining brain health and their current prospective towards development of neurotherapeutics. *Arch Microbiol* [Internet]. 2021 [Consultado 19 Mayo 2022]; 203(6):2895–910. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00203-021-02276-9>
11. Liu C, Yang S-Y, Wang L, Zhou F. The gut microbiome: implications for neurogenesis and neurological diseases. *Neural Regen Res* [Internet]. 2022 [Consultado 3 Junio 2022]; 17(1):53–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/1673-5374.315227>
12. Cenit MC, Sanz Y, Codoñer-Franch P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 [Consultado 21 Mayo 2022]; 23(30):5486. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i30.5486>
13. Waclawiková B, El Aidy S. Role of Microbiota and tryptophan metabolites in the remote effect of intestinal inflammation on brain and depression. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2018 [Consultado 16 Mayo 2022]; 11(3):63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ph11030063>
14. Wu W-L, Adame MD, Liou C-W, Barlow JT, Lai T-T, Sharon G, et al. Microbiota regulate social behaviour via stress response neurons in the brain. *Nature* [Internet]. 2021 [Consultado 21 Mayo 2022]; 595(7867):409–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03669-y>
15. Kelly JR, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbiota axis: challenges for translation in psychiatry. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2016 [Consultado 16 Mayo 2022]; 26(5):366–72. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S104727971630062X>
16. Sun L-J, Li J-N, Nie Y-Z. Gut hormones in microbiota-gut-brain cross-talk. *Chin Med J* [Internet]. 2020 [Consultado 21 Mayo 2022]; 133(7):826–33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32132364/>

17. Suganya K, Koo B-S. Gut-brain axis: Role of gut Microbiota on neurological disorders and how probiotics/prebiotics beneficially modulate microbial and immune pathways to improve brain functions. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [Consultado 22 Mayo 2022]; 21(20). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21207551>
18. Mörkl S, Butler MI, Holl A, Cryan JF, Dinan TG. Probiotics and the Microbiota-gut-brain axis: Focus on psychiatry. *Curr Nutr Rep* [Internet]. 2020 [Consultado 2 Mayo 2022]; 9(3):171–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s13668-020-00313-5>
19. Sarkar A, Harty S, Johnson KV-A, Moeller AH, Carmody RN, Lehto SM, et al. The role of the microbiome in the neurobiology of social behaviour. *Biol Rev Camb Philos Soc* [Internet]. 2020 [Consultado 2 Mayo 2022]; 95(5):1131–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/brv.12603>
20. Ojeda J, Ávila A, Vidal PM. Gut Microbiota interaction with the central nervous system throughout life. *J Clin Med* [Internet]. 2021 [Consultado 22 Mayo 2022]; 10(6):1299. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10061299>
21. Ma Q, Xing C, Long W, Wang HY, Liu Q, Wang R-F. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2019 [Consultado 16 Mayo 2022]; 16(1):53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-019-1434-3>
22. Zhu S, Jiang Y, Xu K, Cui M, Ye W, Zhao G, et al. The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2020 [Consultado 21 Mayo 2022]; 17(1):25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-020-1705-z>
23. Wen C, Wei S, Zong X, Wang Y, Jin M. Microbiota-gut-brain axis and nutritional strategy under heat stress. *Anim Nutr* [Internet]. 2021 [Consultado 2 Mayo 2022]; 7(4):1329–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aninu.2021.09.008>
24. Browning KN, Verheijden S, Boeckxstaens GE. The vagus nerve in appetite regulation, mood, and intestinal inflammation. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 [Consultado 7 Mayo 2022]; 152(4):730–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.046>
25. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci* [Internet]. 2017 [Consultado 25 Marzo 2022]; 20(2):145–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nn.4476>

26. Chahwan B, Kwan S, Isik A, van Hemert S, Burke C, Roberts L. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. *J Affect Disord* [Internet]. 2019 [Consultado 21 Mayo 2022]; 253:317–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.097>
27. Mou Y, Du Y, Zhou L, Yue J, Hu X, Liu Y, et al. Gut Microbiota interact with the brain through systemic chronic inflammation: Implications on neuroinflammation, neurodegeneration, and aging. *Front Immunol* [Internet]. 2022 [Consultado 3 Junio 2022]; 13:796288. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.796288>
28. Miro-Blanch J, Yanes O. Epigenetic regulation at the interplay between gut Microbiota and host metabolism. *Front Genet* [Internet]. 2019 [Consultado 16 Mayo 2022]; 10:638. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2019.00638>
29. Gómez Eguílaz M, Ramón Trapero JL, Pérez Martínez L, Blanco JR. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Rev Neurol* [Internet]. 2019 [Consultado 16 Mayo 2022]; 68(03):111. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.33588/rn.6803.2018223>
30. Frontiers Editorial Office. Expression of concern: Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind and controlled trial. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2020 [Consultado 19 Mayo 2022]; 12:602204. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2020.602204>