

# DOCUMENTO DE CONSENSO

## sobre la MICROBIOTA y el uso de PROBIÓTICOS/PREBIÓTICOS en patologías neurológicas y psiquiátricas



### COORDINADORES

Mónica De la Fuente del Rey (SEMiPyP)

Ana González-Pinto (SEPB)

Francisco Carlos Pérez Miralles (SEN)

*Patrocinado por:*



# DOCUMENTO DE CONSENSO

## sobre la MICROBIOTA y el uso de PROBIÓTICOS/PREBIÓTICOS en patologías neurológicas y psiquiátricas



COORDINADORES

Mónica De la Fuente del Rey (SEMiPyP)

Ana González-Pinto (SEPB)

Francisco Carlos Pérez Miralles (SEN)





Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, [www.cedro.org](http://www.cedro.org)) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2021 Neuraxpharm

Diseño y maquetación: Ergon  
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid).  
Berruguete 50. 08035 Barcelona.

ISBN: 978-84-17844-98-1

## S U M A R I O

---

## COORDINADORES

### MÓNICA DE LA FUENTE DEL REY

*Catedrática de Fisiología. Universidad Complutense de Madrid.  
Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre de Madrid*

### ANA GONZÁLEZ-PINTO ARRILLAGA

*Profesora Titular de Psiquiatría y Jefe de Servicio Hospital Universitario de Alava,  
Bioaraba. Vicedecana de la Unidad Docente. CIBERSAM.*

### FRANCISCO CARLOS PÉREZ MIRALLES

*Neurólogo. Profesor Asociado Asistencial - Universitat de València.  
Unidad de Neuroinmunología - CSUR. Servicio de Neurología  
Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia*

## AUTORES

### LUIS FERNANDO AGÜERA ORTIZ

*Servicio de Psiquiatría.  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.*

### CARMEN ALCALÁ VICENTE

*Unidad de Neuroinmunología.  
Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.*

### DIANA ALEGRE GONZÁLEZ

*Hospital San Pedro, Logroño (La Rioja).*

### GUILLERMO ÁLVAREZ CALATAYUD

*Servicio de Pediatría.  
Hospital Gregorio Marañón. Madrid.*

### SILVIA ARBOLEYA MONTES

*Departamento de Microbiología y Bioquímica de  
productos Lácteos, Villaviciosa (Asturias).  
Instituto de Productos Lácteos de Asturias-  
Consejo Superior Investigaciones Científicas  
(IPLA-CSIC).*

### GARA ARTEAGA HENRÍQUEZ

*Servicio de Psiquiatría.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.  
CIBERSAM*

### VICENT BALANZÁ-MARTÍNEZ

*Unitat Docent de Psiquiatría. Departament  
de Medicina, Universitat de València.  
Centro de Investigación Biomédica en Red  
de Salud Mental (CIBERSAM).*

### ALFONSO CLEMENTE GIMENO

*Departamento de Fisiología y Bioquímica  
de la Nutrición Animal, Estación Experimental  
del Zaidín (CSIC). Granada.*

### MARÍA CARMEN COLLADO AMORES

*Departamento Biotecnología, Grupo de  
Bacterias Lácticas y Probióticos,  
Paterna (Valencia).  
Instituto de Agroquímica y Tecnología de los  
Alimentos-Consejo Superior Investigaciones  
Científicas (IATA-CSIC).*

### MÓNICA DE LA FUENTE DEL REY

*Departamento de Genética, Fisiología y  
Microbiología. Universidad Complutense de Madrid.*

### DAVID GARCÍA LÓPEZ

*Servicio de Neurología.  
Hospital Clínico Universitario. Valencia*

### **SARA GIL-PEROTÍN**

Unidad de Neuroinmunología.  
Hospital La Fe de Valencia

### **LUISA FERNANDA GOEZ SUDUPE**

Servicio de Psiquiatría.  
Hospital General Mateu Orfila, Mahón  
(Islas Baleares).

### **MARÍA GÓMEZ EGUÍLAZ**

Servicio de Neurología.  
Hospital San Pedro. Logroño (La Rioja)

### **SILVIA GÓMEZ SENENT**

Servicio de Aparato Digestivo.  
Hospital La Paz. Madrid.

### **ANA GONZÁLEZ-PINTO ARRILLAGA**

Servicio Hospital Universitario de Alava,  
Bioaraba.

### **FRANCISCO GUARNER AGUILAR**

Vall d'Hebron Institut de Recerca.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

### **MIGUEL GUEIMONDE FERNÁNDEZ**

Departamento de Microbiología y Bioquímica  
de productos Lácteos, Villaviciosa (Asturias).  
Instituto de Productos Lácteos de Asturias-  
Consejo Superior Investigaciones Científicas  
(IPLA-CSIC).

### **JOSÉ MIGUEL LÁINEZ ANDRÉS**

Servicio de Neurología.  
Hospital Clínico Universitario. Valencia.

### **ROSAURA LEIS TRABAZO**

Servicio de Pediatría.  
Hospital Clínico Universitario de Santiago de  
Compostela.

### **ABELARDO MARGOLLES BARROS**

Instituto de productos Lácteos de Asturias  
(IPLA-CSIC). Instituto de Investigación Sanitaria  
del Principado de Asturias.

### **MANUEL MARTÍN CARRASCO**

Vicepresidente de la Sociedad Española  
de Psiquiatría. Clínica Psiquiátrica Padre Menni.  
Pamplona.

### **JOSÉ MANUEL MARTÍN VILLA**

Departamento de Inmunología, Oftalmología y  
ORL. Facultad de Medicina.  
Universidad Complutense de Madrid.

### **JOSÉ ANTONIO MONGE ARGILÉS**

Servicio de Neurología.  
Hospital General Universitario de Alicante.

### **CARMEN MORENO RUIZ**

Servicio de Psiquiatría del Niño y del  
Adolescente, Instituto de Psiquiatría y Salud  
Mental. Hospital General Universitario Gregorio  
Marañón. Madrid.

### **MARÍA JOSÉ PENZOL ALONSO**

Servicio de Psiquiatría del Niño y del  
Adolescente, Instituto de Psiquiatría y Salud  
Mental. Hospital General Universitario Gregorio  
Marañón. Madrid.

### **FRANCISCO CARLOS PÉREZ MIRALLES**

Unidad de Neuroinmunología - CSUR. Servicio de  
Neurología. Hospital Universitari i Politècnic La  
Fe. Valencia.

### **JOSEP ANTONI RAMOS-QUIROGA**

Servicio de Psiquiatría.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.  
CIBERSAM. Universitat Autònoma de Barcelona.

### **TERESA REQUENA ROLANÍA**

Departamento de Biotecnología y Microbiología  
de Alimentos, Instituto de Investigación en  
Ciencias de la Alimentación (CSIC). Madrid

### **VANESA RICHARTE FERNÁNDEZ**

Servicio de Psiquiatría.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.  
CIBERSAM. Universitat Autònoma de Barcelona.

### **CARLOS RIBERA**

Departamento de Salud Mental,  
Hospital Universitario La Ribera. Alzira  
(Valencia).

### **JUAN M. RODRÍGUEZ GÓMEZ**

Departamento de Nutrición y Ciencia de los  
Alimentos. Universidad Complutense de  
Madrid.

## **JUAN EVARISTO SUÁREZ FERNÁNDEZ**

*Área de Microbiología. Facultad de Medicina.  
Universidad de Oviedo.*

## **FRANCISCO JULIÁN VILLAVERDE**

*Servicio de Neurología.  
Hospital San Pedro, Logroño (La Rioja).*

## **JUAN FRANCISCO VÁZQUEZ COSTA**

*Unidad de Enfermedades Neuromusculares  
y el Grupo de Investigación en Enfermedades  
Neuromusculares, Hospital Universitari i  
Politécnic La Fe e Instituto de Investigación  
Sanitaria La Fe (IIS La Fe), Valencia.*



# PRÓLOGO



El conocimiento sobre las comunidades microbianas que conviven en simbiosis o apoyo mutuo con el ser humano ha tenido, hasta ahora, muy poco impacto en la medicina y solamente hemos prestado atención a los microorganismos que causan enfermedades, mientras que todos los demás cohabitantes del cuerpo humano se quedaron colectivamente en un limbo donde han permanecido ignorados ante la preocupación por los microbios que podían ser perjudiciales. Esto ha cambiado radicalmente en los últimos años con la caracterización del microbioma humano, secuela científica de la publicación de los primeros borradores del genoma humano los días 15 y 16 de febrero de 2001 en las prestigiosas revistas *Nature* y *Science* y que supuso un hito en la historia de la biomedicina.

La microbiota es esencial para los seres vivos y la relación que mantenemos con ella es habitualmente mutualista, ya que sus microorganismos nos proporcionan una serie de ventajas que van desde la protección frente a la invasión por agentes patógenos y el desarrollo del sistema inmunitario, a la colaboración en la digestión de componentes de la dieta, la provisión de vitaminas y otros nutrientes esenciales o el desarrollo neurológico en las primeras etapas de la vida. Cada individuo posee una comunidad microbiana peculiar que depende de su genotipo y de la exposición temprana a los microorga-

nismos de su entorno. Un inadecuado desarrollo de nuestra microbiota intestinal durante los primeros meses de vida por el aumento del número de cesáreas, el abandono prematuro de la lactancia materna o, ya en la edad adulta, por el abuso de antibióticos, una dieta inadecuada o el proceso del envejecimiento, nos puede llevar a un estado de disbiosis con una alteración de la microbiota tanto cualitativa (predominio de especies distintas a las habituales) como cuantitativa (menor concentración de bacterias beneficiosas).

La consecuencia será la disminución de sus efectos saludables y la aparición de enfermedades de todo tipo: digestivas, ginecológicas, alérgicas, dermatológicas, metabólicas, etc. De hecho, se han descrito más de un centenar de patologías que podrían estar relacionadas con la disbiosis. En los últimos años, se han relacionado muchas enfermedades neurológicas y del campo de la salud mental con una alteración del eje microbiota-intestino-cerebro, comunicación bidireccional, en el que la microbiota intestinal se va a comunicar con los sistemas homeostáticos (el nervioso, el endocrino y el inmunitario) en el intestino y, desde esa localización, a través de diferentes vías, con el cerebro, influyendo en su funcionamiento. Por lo tanto, además de ayudar a mantener las funciones cerebrales, la microbiota intestinal también podría influir en el desarrollo de trastornos neurológicos y



psiquiátricos, incluyendo patologías relacionadas con el estrés, como la ansiedad y la depresión, o trastornos del comportamiento, como el autismo.

Esta alteración de la microbiota se puede modular con la dieta y el empleo de probióticos y prebióticos. En 2013, Timothy G. Dinan, profesor de Psiquiatría y director del Departamento de Psiquiatría del University College en Cork (Irlanda), en una publicación conjunta con sus colegas Catherine Stanton y John F. Cryan, lanzaron un nuevo concepto: “los psicobióticos”, que eran definidos como aquellos microorganismos vivos que producían un beneficio en la salud de pacientes con trastornos neuropsiquiátricos, es decir, una clase de probióticos capaces de producir y liberar sustancias neuroactivas (GABA, serotonina) que actúan a través del eje microbiota-intestino-cerebro. En un principio, y en base a datos preclínicos, su utilización podría estar indicada en pacientes con patología neurológica (cefaleas, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, etc.) o en los trastornos del comportamiento (ansiedad, depresión, autismo, TDAH, enfermedad de Alzheimer, etc.). El grado de evidencia científica de su empleo en muchas de estas patologías todavía es muy limitado, siendo la mayoría de los estudios experimentales en modelos animales, aunque, por la tipología de los pacientes, se han creado muchas expectativas.

Con la finalidad de poder encontrar algunas respuestas a muchas patologías neuropsiquiátricas de difícil manejo, y con el objetivo de mejorar la calidad de vida de estos pacientes y, siempre, bajo el mayor rigor científico, tres sociedades científicas: la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMiPyP), la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (SEPB) y la Sociedad Española de Neurología (SEN), han realizado conjuntamente este Documento de Consenso con la esperanza de que el “mutualismo” entre científicos y clínicos genere más investigaciones relevantes en este campo. Esto permitirá aportar los conocimientos necesarios para nuevas aplicaciones en el tratamiento y prevención de estas enfermedades, reflejo de que estamos ante una de las revoluciones científicas más importantes de la medicina del presente y del futuro.

### **Guillermo Álvarez Calatayud**

*Presidente de la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMiPyP)*

### **Ana González-Pinto**

*Ex-Presidenta de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (SEPB)*

### **José Miguel Láinez Andrés**

*Presidente de la Sociedad Española de Neurología (SEN)*



## SUMARIO

### **La microbiota autóctona: composición, distribución y funciones . . . . 1**

*Juan Evaristo Suárez Fernández, Abelardo Margolles Barros*

### **Colonización y desarrollo de nuestra microbiota intestinal. Factores que la afectan. Cambios con la edad y estilo de vida . . . . 13**

*Rosaura Leis Trabazo, María Carmen Collado Amores, Miguel Gueimonde Fernández*

### **Disbiosis y patologías asociadas . . . . . 34**

*Francisco Guarner Aguilar, Silvia Gómez Senent, Guillermo Álvarez Calatayud*

### **Conceptos y características generales de probióticos, prebióticos y otros bióticos . . . . . 46**

*Juan M. Rodríguez Gómez, Alfonso Clemente Gimeno, Teresa Requena Rolanía*

### **Psiconeuroinmunoendocrinología y eje microbiota- intestino-cerebro . . . . . 61**

*Mónica De la Fuente del Rey, José Manuel Martín Villa*

### **Cambios a lo largo de la vida en el eje microbiota-intestino-cerebro. Factores que inciden en el eje microbiota-intestino-cerebro. Repercusión en el comportamiento, salud mental y enfermedades mentales . . . . . 76**

*Silvia Arboleña Montes*

### **Enfermedades cerebrovasculares y epilepsia. . . . . 92**

*María Gómez Eguílaz, Francisco Julián Villaverde, Diana Alegre González*

### **Cefaleas y dolor crónico . . . . . 111**

*David García López, José Miguel Láinez Andrés*

### **Microbiota intestinal: relación con la enfermedad de alzheimer y la enfermedad de parkinson . . . . . 126**

*José Antonio Monge Argilés*

### **Esclerosis múltiple y enfermedades autoinmunes del sistema nervioso central. Lesión medular y otros trastornos . . . . . 137**

*Carmen Alcalá Vicente, Sara Gil-Perotín*

|                                                                                                   |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Papel de la microbiota en las enfermedades neuromusculares:<br/>el ejemplo de la ELA .....</b> | <b>156</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|

*Juan Francisco Vázquez Costa*

|                                                              |            |
|--------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Consenso microbiota eje intestino-cerebro en TEA.....</b> | <b>168</b> |
|--------------------------------------------------------------|------------|

*Carmen Moreno Ruiz, María José Penzol Alonso*

|                                                                                       |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>La microbiota y los probióticos en los trastornos<br/>psiquiátricos: TDAH.....</b> | <b>185</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------|

*Vanessa Richarte Fernández, Gara Arteaga Henríquez, Josep Antoni Ramos-Quiroga*

|                                                                                           |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>La microbiota y los probióticos en los trastornos bipolares y<br/>psicóticos .....</b> | <b>193</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------|

*Vicent Balanzá-Martínez, Carlos Ribera*

|                                                 |            |
|-------------------------------------------------|------------|
| <b>Probióticos en ansiedad y depresión.....</b> | <b>209</b> |
|-------------------------------------------------|------------|

*Luis Fernando Agüera Ortiz, Luisa Fernanda Goez Sudupe*

|                                                                                     |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Trastorno de estrés postraumático y otros trastornos<br/>psiquiátricos .....</b> | <b>225</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|

*Manuel Martín Carrasco*

|                                                                                                                                               |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Documento de consenso sobre la microbiota y el uso<br/>de probióticos/prebióticos en patologías neurológicas<br/>y psiquiátricas .....</b> | <b>237</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|



# LA MICROBIOTA AUTÓCTONA: COMPOSICIÓN, DISTRIBUCIÓN Y FUNCIONES

Juan Evaristo Suárez Fernández, Abelardo Margolles Barros

## MICROBIOTA AUTÓCTONA

Denominamos microbiota autóctona al conjunto de comunidades de microorganismos que colonizan establemente la superficie epidérmica y los conductos y cavidades corporales que se comunican con el exterior<sup>(1-3)</sup>. En la figura 1 se presenta un esquema de los territorios que poseen una microbiota característica, junto con la densidad microbiana en cada uno de ellos. Resulta evidente que existe una gran variabilidad, desde cavidades en que hay un predominio absoluto de uno o unos pocos géneros bacterianos, como la vagina, a otros en que hay una gran diversidad, como el intestino grueso, en el que encontramos representantes de todos los grandes grupos biológicos (al menos de cinco filos bacterianos, junto a arqueas, hongos, protozoos e incluso gusanos). La abundancia también varía mucho: hay localizaciones muy inhóspitas, como el estómago, en el que la colonización es muy escasa, mientras que otras, como el colon, albergan cantidades de microorganismos que igualan el número de células de nuestro propio organismo.

Nuestra relación con la microbiota es habitualmente mutualista, ya que los microorganismos encuentran ambientes a

los que están bien adaptados y, a la vez, nos proporcionan una serie de ventajas que van desde la protección frente a la invasión por patógenos a la colaboración en la digestión de componentes de la dieta. Ahora bien, si concurren circunstancias especiales que permitan la colonización del medio interno, como traumatismos, disfunciones de la respuesta inmunitaria y ciertas enfermedades de base graves, los microorganismos de la microbiota pueden actuar como patógenos oportunistas y dar lugar a infecciones endógenas.

El estudio de las interacciones que se establecen entre la microbiota y los individuos colonizados por ella ha permitido enunciar tres corolarios:

- Existe una fuerte tendencia al mantenimiento de la microbiota presente en cada hábitat dentro de una misma persona. Incluso si se altera por motivos externos, hay tendencia a la recuperación de una microbiota semejante, tras el cese de la causa de la modificación. A este proceso se le denomina homeostasis y es una consecuencia del equilibrio que se establece entre todos los componentes de la comunidad microbiana, derivado del hecho de que las actividades de

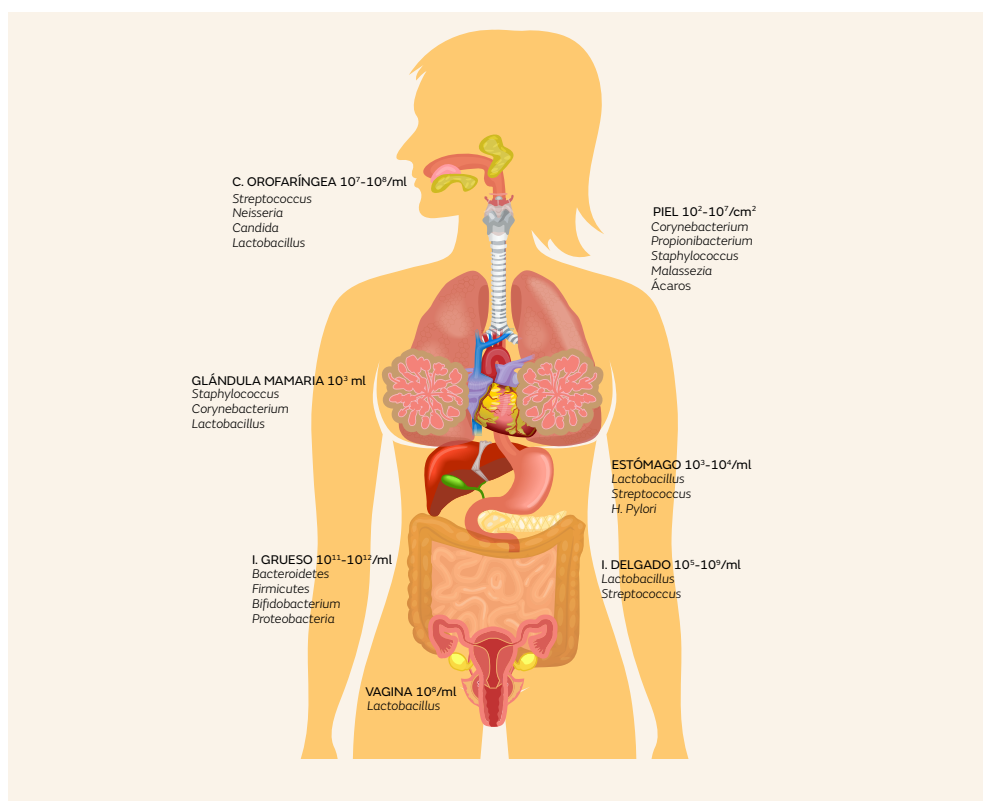


FIGURA 1. Esquema de los territorios colonizados por la microbiota autóctona, con indicación de los microorganismos más abundantes y la densidad total en cada localización.

cada miembro de la misma tienden a influir en el comportamiento de todos los demás.

- Existe menor variabilidad entre las microbiotas que colonizan un determinado biotopo de personas diferentes que entre las residentes en distintas localizaciones del mismo individuo.
- Las funciones de la microbiota permanecen más o menos constantes en cada una de sus localizaciones en el organismo. Existe asimismo una redundancia funcional de los diversos miembros de la microbiota es decir, si

un componente de la misma es eliminado, otros llevarán a cabo los procesos que aquel realizaba.

## LA MICROBIOTA POR TERRITORIOS

La microbiota se localiza exclusivamente sobre la piel y las mucosas que tapizan las cavidades que se comunican con el exterior, estando vedada su presencia en el medio interno, donde la presencia de microorganismos despierta,

invariablemente, una respuesta inmunitaria destinada a eliminarlos<sup>(1-3)</sup>. Esta afirmación, que se consideraba un axioma hasta el año 2014, fue puesta en entredicho tras aparecer algunos artículos que describían “microbiotas” asociadas a la placenta, las membranas fetales y el líquido amniótico<sup>(4)</sup>. Inmediatamente después aparecieron comunicaciones sobre microbiota pulmonar e incluso a nivel del encéfalo, que alcanzaron una gran difusión. Con gran probabilidad, las localizaciones de microbiotas en el medio interno son artefactuales, como lo indica el hecho de que no existe constancia entre los microorganismos que detecta cada laboratorio, como debería ocurrir si existiera una microbiota característica y que los detectados son en general escasos, muy comunes en el ambiente externo o asociados frecuentemente a patología, como *Pseudomonas aeruginosa* o *Escherichia coli*, respectivamente. No se entiende porqué estas bacterias no deberían multiplicarse en el medio interno ni porqué el sistema inmunitario debería establecer una respuesta tolerogénica frente a ellas. Por último, si la colonización fetal fuera cierta, sería imposible obtener animales libres de gérmenes tras practicar la cesárea a sus madres y mantenerlos en un ambiente estéril<sup>(5,6)</sup>.

## La microbiota de la piel

La piel está, en general, seca, es ácida, sufre abrasiones continuas y los nutrientes son escasos, todo lo cual limita mucho los microorganismos que pueden establecerse sobre ella. Estas condiciones tan inhóspitas se atenúan en las glándulas

sudoríparas y sebáceas y en los folículos pilosos, en los que hay más humedad y nutrientes, y, por tanto, una mayor colonización<sup>(7)</sup>.

Las bacterias constituyen alrededor del 95% de la microbiota de la piel, predominando las pertenecientes a los filos Actinobacteria (60% del total) y Firmicutes (25%) (estos dos grupos de bacterias Gram positivas representan líneas evolutivas independientes y se diferencian, primeramente, por el porcentaje G + C de sus genomas, superior al 50% en el primer caso e inferior a esta cifra en el segundo). Las actinobacterias están representadas por corinebacterias y propionibacterias, mientras que *Staphylococcus epidermidis* sería el representante casi exclusivo de las Firmicutes. También aparecen hongos, principalmente del género *Malassezia* (que, como veremos, son beneficiosos, pero cuya proliferación excesiva es el origen de la caspa y de la tiña denominada pitiriasis versicolor) y ácaros (arácnidos microscópicos) que viven en los folículos pilosos (Tabla I).

En las zonas más secas de la piel, como los antebrazos o la parte anterior de las piernas hay pocos microorganismos ( $10-10^3$  células/cm<sup>2</sup>), lo que sugiere contaminación continuada más que residencia estable. Los pliegues (ingles, axilas, espacios interdigitales, etc.) son las zonas más húmedas de la piel y en ellos predominan las corinebacterias y los estafilococos, cuya actividad metabólica es responsable del olor característico de dichos pliegues. Podría considerarse que *S. epidermidis* no es, en realidad, un organismo mutualista debido a la frecuencia con la que provoca infección

TABLA I. Diversidad taxonómica de los microorganismos que conforman la microbiota autóctona

| DOMINIO   | REINO    | FILO                  | CLASE                 | EJEMPLO                                                                                                                                                  |
|-----------|----------|-----------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Archaea   | Archaea  | A.II. Euryarcheota    | Methanobacteria       | Metanógenos intestinales                                                                                                                                 |
| Bacteria  | Bacteria | B.XII. Proteobacteria | Gammaproteobacteria   | <i>Escherichia</i> (intestino grueso)                                                                                                                    |
|           |          |                       | Epsilonproteobacteria | <i>Helicobacter</i> (estómago)                                                                                                                           |
|           |          | B.XIII. Firmicutes    | Clostridia            | <i>Lachnospira</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i> (intestino grueso)                                                                       |
|           |          |                       | Bacilli               | <i>Lactobacillus</i> (vagina, intestino delgado), <i>Staphylococcus</i> (piel), <i>Streptococcus</i> (boca)                                              |
|           |          | B.XIV. Actinobacteria | Actinobacteria        | <i>Bifidobacterium</i> (intestino grueso), <i>Propionibacterium</i> (piel, intestino grueso), <i>Corynebacterium</i> (piel), <i>Gardnerella</i> (vagina) |
|           |          | B. XX. Bacteroidetes  | Bacteroidetes         | <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> (intestino grueso)                                                                                                |
| Eukaryota | Protista | Protozoa              | Rhizopoda             | Amebas comensales (boca, intestino)                                                                                                                      |
|           |          |                       | Mastigophora          | <i>Giardia</i> (duodeno)                                                                                                                                 |
|           | Fungi    | Ascomycota            | Saccharomycetes       | <i>Candida</i> (vagina, boca, intestino grueso)                                                                                                          |
|           |          | Basidiomycota         | Exobasidiomycetes     | <i>Malassezia</i> (piel)                                                                                                                                 |
|           | Animalia | Arthropoda            | Arachnida             | <i>Demodex</i> (ácaros de la piel)                                                                                                                       |
|           |          |                       |                       |                                                                                                                                                          |

oportunista en enfermos quebrantados; sin embargo, sabemos que cuando se produce una herida, su contacto con las células del sistema inmunitario activa la cascada de cicatrización. En las regiones sebáceas (el cuero cabelludo, detrás de las orejas, la cara, la espalda,

etc.) predominan las propionibacterias y *Malassezia*, que degradan los lípidos presentes en el “sebum” y liberan ácidos grasos, contribuyendo decisivamente al pH ácido de la piel y a su protección frente al establecimiento de organismos patógenos. En las zonas húmedas y sebáceas

la concentración puede exceder los  $10^7$  microorganismos/cm<sup>2</sup>.

## Aparato digestivo

Presenta multitud de conductos y cavidades, en cada uno de los cuales encontramos una microbiota característica (Figura 1):

**Orofaringe.** En ella aparecen diversas bacterias, amebas (como *Entamoeba gingivalis*) y hongos, principalmente del género *Candida*<sup>(8)</sup>. Entre las bacterias predominan las de los géneros *Streptococcus*, *Actinomyces* y *Lactobacillus*, dentro de las Gram positivas, y *Neisseria* y *Haemophilus* como principales Gram negativas. Una buena parte de estas bacterias son anaerobias y producen ácidos a partir del metabolismo de los azúcares. Estos generan inflamación y caries, por lo que su papel mutualista está en entredicho. Sin embargo, este efecto parece ser, al menos en parte, una consecuencia de nuestra dieta, muy rica en mono y disacáridos. De hecho, muchos de estos microorganismos generan aminas por descarboxilación de los aminoácidos, que neutralizan parte de la acidez.

**Esófago.** No existe colonización permanente; el esófago es un conducto por el que la comida se abre paso a su través y arrastra a los posibles microorganismos que pudieran intentar establecerse en él.

**Estómago.** Fundamentalmente encontramos lactobacilos y estreptococos. La acidez estomacal es una barrera casi infranqueable para los microorganismos que ingerimos con la comida y la bebida, protegiendo así al intestino frente a las infecciones. La concentración de bacterias

es muy baja ( $10^2$ - $10^3$ /ml de exudado) por lo que no se sabe si ejercen algún efecto significativo. Por otra parte, aproximadamente el 40% de la población alberga *Helicobacter pylori*, que se asocia a la producción de gastritis, úlceras pépticas e incluso algunos tipos de cáncer gástrico. Sin embargo, no se aconseja su eliminación en ausencia de síntomas, porque parece proteger frente a la aparición de tumores de cardias y esófago.

**Intestino delgado.** En duodeno aumenta la proporción de estreptococos pero la microbiota sigue siendo escasa ( $10^4$ - $10^5$ ) porque el quimo que pasa del estómago es muy ácido, la bilis es tóxica para muchos microorganismos y el fluido pancreático contiene una serie de enzimas que podrían, literalmente, digerir a los que se establecieran allí. En yeyuno se va incrementando la concentración bacteriana ( $10^5$ - $10^7$ /ml de exudado) y siguen predominando los lactobacilos y estreptococos. En íleon la concentración y diversidad de los microorganismos residentes aumenta rápidamente y va reflejando paulatinamente la que tendremos en el colon.

**Intestino grueso.** La densidad y diversidad microbianas son enormes; ha desaparecido prácticamente la acidez, los componentes tóxicos de la bilis se han reabsorbido gracias a la circulación enterohepática y, sobre todo, se remansa el contenido intestinal, lo que favorece la acumulación de microorganismos<sup>(9)</sup>. La microbiota está dominada por bacterias, pero también hay arqueas (responsables de la generación de metano), levaduras del género *Candida* y diversos protozoos (principalmente rizópodos y coccidios)

(Tabla I). Dentro de los filos bacterianos que habitan en el intestino grueso, los más abundantes son los Firmicutes (principalmente del orden Clostridiales como *Faecalibacterium prausnitzii*) y los Bacteroidetes (además del género homónimo, abunda *Prevotella*), que constituyen aproximadamente el 40% del total en cada caso, seguidos por las Actinobacterias (representadas por *Bifidobacterium spp*), que estarían alrededor del 10%, las Proteobacterias (principalmente enterobacterias) y las verrucomicrobia (*Akkermansia muciniphila*) con concentraciones inferiores al 3% en cada caso.

## Microbiota del aparato genitourinario

Las diferencias anatómicas y fisiológicas del aparato urogenital de hombres y mujeres, obliga a que los tratemos por separado.

**Hombre.** La microbiota es escasa (menos de  $10^3$ /ml) debido a que la orina lava la uretra periódicamente y a que el orificio de salida está muy separado del ano, que es la principal fuente de contaminación del aparato excretor<sup>(10)</sup>. Por eso las infecciones urinarias son infrecuentes en los hombres, salvo que haya circunstancias predisponentes como el uso de pañales. Los organismos encontrados más frecuentemente son corinebacterias y estafilococos que, como vimos, son típicos de la piel, por lo que se considera que esta es la fuente de dicha microbiota.

**Mujer.** La colonización microbiana de uretra y vagina es semejante en términos cualitativos y está dominada por unas pocas especies de *Lactobacillus*, lo

que indica que existe una contaminación constante de ambos conductos a través de la piel del perineo. En la uretra la densidad microbiana es habitualmente menor de  $10^5$  bacterias/ml debido al ya mencionado efecto de barrido de la orina<sup>(10)</sup>, mientras que en vagina alcanza los  $10^8$  microorganismos/ml<sup>(11)</sup>. Los lactobacilos generan ácido láctico en su metabolismo de los azúcares, que hace que el pH vaginal esté entre 4 y 4,5, descendiendo hasta 3 durante el embarazo. Esta acidez resulta ser inhibitoria para el desarrollo de otros microorganismos, especialmente los procedentes del tracto entérico, que con frecuencia invaden la cavidad debido a la proximidad entre los orificios anal y vaginal. Por eso, las alteraciones de la microbiota vaginal, que habitualmente se acompañan de una elevación del pH de su exudado, facilitan el acceso de la microbiota intestinal a la uretra y promueven el incremento de la infección urinaria. La corta longitud de la uretra facilita también la llegada de microorganismos indeseables a la vejiga y la producción de cistitis y, a partir de ahí, pielonefritis e infección sistémica.

## Glándula mamaria

No presenta una microbiota peculiar hasta que se induce la lactación<sup>(12)</sup>. En ese momento, la humedad y la presencia de nutrientes fomenta la contaminación de los conductos galactóforos por microorganismos de la piel como *Staphylococcus* y *Corynebacterium* (responsables de la mayoría de las mastitis) y también de bacterias intestinales (principalmente de los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacte-*



rium y *Enterococcus*). El acceso de estos microorganismos puede ser por contaminación desde el exterior, pero también a través de la vía enteromamaria, por la que determinados grupos de células dendríticas captan microorganismos en el tracto entérico y los transportan asociados a su superficie hasta la mama. En cualquier caso, la concentración bacteriana de la leche de una mujer sana es muy baja ( $10^3$  células/ml), pero se postula que podría constituir una fuente significativa para la colonización temprana del intestino del lactante.

## FUNCIONES BENEFICIOSAS DE LA MICROBIOTA AUTÓCTONA

Existen dos grandes tipos de funciones que se benefician de la actividad de los organismos de la microbiota: el metabolismo y la protección frente a las infecciones. Dentro del primer grupo, coadyuvan con el anabolismo mediante el suministro de nutrientes esenciales y con el catabolismo, haciendo digeribles componentes de la dieta que, en principio, no lo son. La protección frente a las infecciones se articula en torno al antagonismo microbiano, por el que dificultan o impiden el asentamiento de los patógenos y también promueven la diferenciación del sistema inmunitario.

Todos estos efectos son bien conocidos y ocurren sobre todo en las regiones colonizadas o en su ámbito inmediato. Además, hay otros que serían consecuencia de la absorción de metabolitos con actividad biológica y que tienen influencia sobre las

funciones de diversos sistemas orgánicos, incluyendo el sistema nervioso, el circulatorio, etc., y los implicados en el metabolismo. De estas interacciones conocemos más bien poco y mucho menos de los microorganismos que producen los mediadores y las circunstancias en que lo hacen.

### Suministro de nutrientes esenciales

Denominamos así a intermediarios del metabolismo que han de ser suministrados en la dieta. Los principales son las vitaminas, nueve de los 20 aminoácidos que forman las proteínas y los ácidos grasos linoleico y  $\alpha$ -linolénico. Todos ellos son producidos por microorganismos indígenas y liberados, por ejemplo, tras su lisis, por lo que pueden ser absorbidos y se reducen las cantidades que se han de ingerir. Un ejemplo dramático de este efecto lo tenemos con la vitamina K, cuyos requerimientos satisfacen completamente la microbiota digestiva y la enfermedad hemorrágica del recién nacido. Como en estos niños aún no se ha establecido la microbiota, se les administra una inyección de la vitamina en las horas siguientes al alumbramiento para evitar los problemas de coagulación que acompañan a su déficit.

### Aprovechamiento de nutrientes no digeribles

Nuestra dieta incluye múltiples glúcidos complejos de origen vegetal como la celulosa y las pectinas, que llegan al intestino grueso casi intactos. Allí, la microbiota los degrada, generando  $H_2$ ,  $CO_2$

y ácidos grasos de cadena corta (acético, propiónico y butírico principalmente)<sup>(13)</sup>. Estos incrementan la presión osmótica luminal, induciendo la secreción de agua y, junto a los gases generados, aumentan el volumen de las heces, todo lo cual estimula el peristaltismo intestinal. El ácido butírico es utilizado por los enterocitos como fuente de carbono y energía, mientras que los otros van al hígado y entran en las rutas del metabolismo de azúcares y lípidos. Una prueba muy gráfica del beneficio derivado de esta función es que los animales de laboratorio libres de gérmenes (nacidos por cesárea y mantenidos en un ambiente estéril) necesitan ingerir un 30% más de pienso que los controles con una microbiota normal, para alcanzar un tamaño y peso semejante al de estos. Por último, los ácidos orgánicos neutralizan los grupos amonio generados por desaminación de los aminoácidos y otros nutrientes, de manera que previenen la excesiva alcalinización de la sangre; esa es la razón por la que se les administraba lactulosa a los enfermos proclives a desarrollar encefalopatía hepática.

### Antagonismo microbiano

La microbiota impide la colonización de las mucosas por organismos indeseables mediante tres mecanismos principales: la interferencia con la colonización, la producción de compuestos antimicrobianos y la coagregación con los patógenos.

**Interferencia con la colonización.** La microbiota que encontramos en cada localización del organismo está perfectamente adaptada a las condiciones

ambientales de la misma, aprovecha óptimamente los nutrientes disponibles y ha desarrollado adhesinas en su superficie que se unen, con gran afinidad, al glucocáliz que recubre las mucosas. Como consecuencia, forma biopelículas que impiden el establecimiento de los patógenos, que se verán así arrastrados por los fluidos que discurren por dichas cavidades. Por ello, la colonización por microorganismos alóctonos requiere, habitualmente, la alteración previa de la microbiota autóctona (por ejemplo, tras un tratamiento con antibióticos por vía oral) o de una invasión extraordinariamente numerosa (caso del cólera o de las toxiinfecciones por *Salmonella enteritidis*).

**Producción de compuestos antimicrobianos.** Una parte importante de los organismos de la microbiota son anaerobios y producen ácidos orgánicos como productos finales de su metabolismo energético<sup>(11)</sup>. Ya vimos que esto se traduce en una disminución del pH de las secreciones que, en el caso de la vagina, resulta ser crucial para su protección frente a la invasión por organismos indeseables. Buena parte de los lactobacilos que colonizan habitualmente la vagina producen, además, agua oxigenada, que coadyuva eficazmente al papel antagonista del ácido láctico. Por último, muchas bacterias producen bacteriocinas, cuya función es eliminar a organismos que compiten por el mismo hábitat. Las generadas por Gram negativas son proteínas de tamaño considerable que atacan a bacterias relacionadas con la productora e inhiben diversos procesos metabólicos, incluyendo la síntesis de ácidos nucleicos y la función ribosomal. Las bacteriocinas producidas por Gram

positivas suelen ser péptidos anfipáticos catiónicos, similares a las defensinas que forman parte del arsenal de nuestra inmunidad innata. Todas ellas son atraídas por la carga negativa de los fosfolípidos de las membranas y forman poros en las mismas que, al eliminar la diferencia de potencial que existe a ambos lados de las mismas, resultan ser bactericidas. En general, su rango de bacterias susceptibles es amplio, aunque limitado a otras Gram positivas, porque el lipopolisacárido actúa como una barrera que protege a las Gram negativas de su acción. Por último, algunas bacterias de la microbiota generan antibióticos; es el caso de *Lactobacillus reuteri* que sintetiza reuterina, un derivado del glicerol que presenta un amplio espectro de actividad, ya que inhibe el desarrollo de otras bacterias, pero también el de algunas levaduras y protozoos.

### Coagregación con los patógenos.

Algunos miembros de la microbiota se adhieren a los organismos extraños e impiden su unión a la mucosa; al mismo tiempo, la vecindad de ambos aumenta la efectividad de los compuestos antimicrobianos que pudiera producir el mutualista. De este modo, se potencia la efectividad de los demás mecanismos relacionados con el antagonismo microbiano que se acaban de describir.

### Diferenciación del sistema inmunitario

Los recién nacidos ya presentan todos los elementos celulares y tisulares que median la respuesta inmunitaria en las mucosas, pero en un estado poco diferenciado<sup>(14)</sup>. La microbiota actúa como

desencadenante de la maduración paulatina del sistema inmune, un proceso que comprende, al menos, los dos primeros años de vida. La microbiota aumenta la proporción de células caliciformes, secretoras del moco que recubre la mucosa, perfecciona las uniones estrechas entre los enterocitos y favorece criptas más profundas, y cuyo fondo se diferencian las células de Paneth productoras de defensinas y catelicidinas, por citar algunos aspectos relacionados con la inmunidad innata. La microbiota también promueve la maduración de los órganos linfoides secundarios, incluyendo las placas de Peyer y los nódulos linfáticos mesentéricos, esenciales para la respuesta adaptativa y con ellos, la diferenciación de las células asesinas naturales (NK) y los linfocitos B y T, así como, en este último caso, de los LT efectores y los reguladores, cuya correlación armónica es esencial para una respuesta inmunitaria adecuada. Por todo ello se postula que el aumento de la incidencia de alergias y de enfermedades autoinmunes en los humanos, que se observa desde mediados del siglo pasado, sería una consecuencia de la alteración de nuestra microbiota de ocupación (disbiosis) provocada por una menor exposición a microorganismos clave (consecuencia de una higiene excesiva) y el uso de antimicrobianos de amplio espectro para el tratamiento de las infecciones, especialmente durante la edad pediátrica.

### Producción de mediadores de la respuesta orgánica

La microbiota colónica es abundante y compleja, y el contenido intestinal se

remansa en este intestino grueso. Todo ello hace que se acumulen intermediarios metabólicos de todo tipo, muchos de los cuales pueden ser absorbidos a través de la mucosa y, algunos, ejercer una función moduladora o de interferencia con procesos sistémicos. Entre ellos podríamos contar el “eje microbiota-encéfalo” (que postula la existencia de interacciones mutuas entre la microbiota residente y las funciones neurales), la modulación de la producción de metabolitos que influyen en el llamado síndrome metabólico y el índice de masa corporal, y la inflamación derivada de procesos autoinmunes<sup>(15,16)</sup>. Estas premisas derivan del hecho comprobado de que las personas que sufren determinadas enfermedades presentan una microbiota diferente de la que posee la población sana; sería el caso de los pacientes que padecen enfermedad de Parkinson, depresión o procesos dentro del espectro autista; de los diabéticos de tipo 2 o los obesos, y de los que padecen colitis pseudomembranosa o enfermedad de Crohn. En apoyo de esta influencia tenemos que la microbiota colónica posee el acervo génico necesario para sintetizar múltiples mediadores implicados en el funcionamiento de diversos sistemas biológicos; entre ellos, el ácido 3-4-dihidroxifenilacético, el ácido gamma-amino-butírico o la serotonina, que actúan como neurotransmisores. Igualmente, los ácidos grasos de cadena corta, el lipopolisacárido y productos derivados del metabolismo de fosfolípidos o del triptófano, como el óxido de trimetilamina y el ácido indolacético, inducen cambios en el metabolismo de lípidos y carbohidratos que pueden influenciar (en uno u otro sentido) la dislipemia y la resistencia a la insulina típicas del síndro-

me metabólico. Estos compuestos, y otros relacionados, pueden también inducir o reprimir inflamación persistente mediante la regulación de la síntesis de, por ejemplo, interleucinas proinflamatorias.

Ahora bien, una cosa es saber que en el microbioma intestinal están presentes genes pertenecientes a rutas que dan lugar a metabolitos con actividad biológica y otra adscribir dichas funciones a microorganismos determinados, conocer las condiciones ambientales que promueven la expresión de dichos genes y poder promover la colonización por una microbiota con capacidades específicas, todo lo cual es, por el momento, ciencia ficción. Nuestro conocimiento es en realidad tan precario, que no podemos realmente asociar consistentemente comunidades microbianas concretas a cuadros clínicos determinados y ni siquiera excluir que la microbiota que relacionamos con patologías concretas sea la consecuencia, más que la causa, del cuadro que observamos.

## PERJUICIOS ACHACABLES A LA MICROBIOTA DE OCUPACIÓN

Son fundamentalmente dos: las infecciones endógenas y la generación de sustancias tóxicas que pueden inducir la aparición de cáncer.

### Infecciones endógenas

Se denominan así a las causadas por microorganismos de la microbiota residente, debido a que no vienen precedi-

das de una invasión, cercana en el tiempo, desde el exterior. Podemos distinguir dos tipos: las que ocurren en el lugar de colonización y las que son consecuencia de penetración al medio interno. Las primeras serían consecuencia de la proliferación excesiva de algún componente minoritario debido a circunstancias que comprometen la supremacía de los organismos dominantes, lo que lleva aparejado la pérdida del control que ejercen sobre el desarrollo de aquellos. Sería el caso de la colitis pseudomembranosa causada por *Clostridioides difficile* tras un tratamiento antibiótico, o el de la vaginosis por *Gardnerella vaginalis* y otras bacterias del aparato genital femenino, que pueden aparecer tras la regla debido al pH ligeramente alcalino de la sangre menstrual, que es inhibitorio para los lactobacilos vaginales<sup>(17)</sup>.

La invasión del medio interno suele derivarse de la disminución de la capacidad de respuesta inmune provocada por diabetes, enfermedades de base graves, tratamiento con radiaciones, hormonas esteroideas o medicamentos inmunosupresores para evitar el rechazo de trasplantes, etc., acompañadas habitualmente de la rotura de las mucosas debidas a un traumatismo, cirugía u otras causas. La invasión subsiguiente puede ser muy grave debido a la abundancia y diversidad de los organismos que se trasvasan, lo que unido a la debilidad del sistema inmunitario de estos pacientes, dificulta el tratamiento. Ejemplos comunes de este tipo de infecciones serían las peritonitis polimicrobianas con origen en el colon, las bacteriemias posteriores a las extracciones dentales, las neumonías

por aspiración de la microbiota traqueal y las endocarditis por lactobacilos, que se asocian muchas veces a la administración de preparaciones probióticas y que deberían de estar totalmente vedadas en pacientes críticos.

### Generación de sustancias carcinogénicas

Las dietas ricas en proteínas y lípidos tienden a aumentar la incidencia de los cánceres gastrointestinales, mientras que las ricas en polisacáridos tienen un efecto opuesto<sup>(18)</sup>. Las proteínas y lípidos son digeridos y asimilados eficazmente en el intestino delgado pero, si la dieta es muy rica en grasas y proteínas, es posible que parte de dichos principios inmediatos lleguen al colon y sean procesados allí, con consecuencias indeseables. Por ejemplo, la presencia de proteínas induce la síntesis de una metaloproteasa por parte de *Bacteroides fragilis*, que posee efecto tóxico y causa diarrea inflamatoria. Dicha toxina tiene receptores en las células epiteliales y ataca a la E-cadherina (una proteína que media la adherencia entre los enterocitos en un proceso dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$ , de ahí su nombre) lo que provoca el aumento de la permeabilidad tisular y, como consecuencia, induce una respuesta inflamatoria muy intensa. La consiguiente generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno puede provocar la aparición de mutaciones, algunas de las cuales podría producir transformación oncogénica. Igualmente, las dietas ricas en grasa promueven una secreción abundante de ácidos biliares, que no son reabsorbidos totalmente en

el proceso de circulación enterohepática y pueden llegar entonces al colon. Allí, la microbiota residente transforma el ácido cólico en desoxicólico, que puede atacar a la mucosa e inducir inflamación, cuyo potencial carcinogénico acabamos de indicar. Por el contrario, las dietas ricas en polisacáridos favorecen la expresión de las rutas metabólicas que los degradan y cuyos productos finales son los ácidos orgánicos de cadena corta, cuyo efecto saludable ha sido descrito anteriormente en este capítulo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Martín C, Escobedo S, Martín R, Suárez JE. 2016. En: Calatayud AG, Marcos A, Margolles A (eds). Microbiota autóctona: funciones. Microbioma humano. pp.: 25-34. Ergon. Madrid.
- Alvarez-Calatayud & Suarez 2018. El microbioma humano. Colección National Geographic. RBA Editores.
- <https://www.elprobiotico.com/>
- Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014; 6:237ra65.
- Salter SJ, Cox MJ, Turek EM, Calus ST, Cookson WO, Moffatt MF, Turner P, Parkhill J, Loman NJ, Walker AW. Reagent and laboratory contamination can critically impact sequence-based microbiome analyses. *BMC Biol*. 2014; 12:87.
- Leiby JS, McCormick K, Sherrill-Mix S, Clarke EL, Kessler LR, Taylor LJ, Hofstaedter CE, Roche AM, Mattei LM, Bittinger K, Elovitz MA, Leite R, Parry S, Bushman FD. Lack of detection of a human placenta microbiome in samples from preterm and term deliveries. *Microbiome*. 2018; 6:196.
- Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018; 16:143-155.
- Kilian M. The oral microbiome - friend or foe? *Eur J Oral Sci*. 2018; 126 Suppl 1:5-12.
- Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat. Rev. Microbiol*. 2013; 11: 227-238.
- Neugent ML, Hulyalkar NV, Nguyen VH, Zimmermann PE, De Nisco NJ. Advances in Understanding the Human Urinary Microbiome and Its Potential Role in Urinary Tract Infection. *mBio*. 2020; 11:e00218-20.
- Martín R, Escobedo S, Martín C, Suárez JE. 2016. La vagina y su microbiota. Probióticos, probióticos y salud: Evidencia científica. A. Calatayud G, Marcos A, Margolles A (Eds.). pp.: 25-34. Ergon. Madrid.
- Rodríguez JM. The origin of human milk bacteria: is there a bacterial entero-mammary pathway during late pregnancy and lactation? *Adv Nutr*. 2014; 5:779-84.
- Koropatkin NM, Cameron EA, Martens EC. How glycan metabolism shapes the human gut microbiota. *Nat Rev Microbiol*. 2012; 10:323-335.
- Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature*. 2012;489(7415):231-241. doi:10.1038/nature11551.
- Radisavljevic N, Cirstea M, Brett Finlay B. Bottoms up: the role of gut microbiota in brain health [published online ahead of print, 2018 Dec 16]. *Environ Microbiol*. 2018; 10.1111/1462-2920.14506.
- Moszak M, Szulińska M, Bogdański P. You Are What You Eat-The Relationship between Diet, Microbiota, and Metabolic Disorders-A Review. *Nutrients*. 2020; 12:1096.
- Srinivasan S, Liu C, Mitchell CM, Fiedler TL, Thomas KK, Agnew KJ, Marrazzo JM, Fredricks DN. Temporal variability of human vaginal bacteria and relationship with bacterial vaginosis. *PLoS One*. 2010; 5: e10197.
- Nistal E, Fernández-Fernández N, Vivas S, Olcoz JL. Factors determining colorectal cancer: the role of the intestinal microbiota. *Front Oncol*. 2015; 5:220.

# COLONIZACIÓN Y DESARROLLO DE NUESTRA MICROBIOTA INTESTINAL. FACTORES QUE LA AFECTAN. CAMBIOS CON LA EDAD Y ESTILO DE VIDA

Rosaura Leis Trabazo, María Carmen Collado Amores, Miguel Gueimonde Fernández

## MICROBIOTA Y SU RELEVANCIA PARA LA SALUD HUMANA

En los últimos años, hemos asistido a un incremento de la evidencia de la asociación entre la diversidad de la microbiota y la salud humana, lo que lleva a un aumento del interés de conocer el establecimiento y los factores condicionantes de esta desde los primeros años hasta la tercera edad. La microbiota intestinal se considera un órgano metabólico que regula distintos procesos intestinales y ajenos al aparato digestivo que repercuten directamente sobre la salud del individuo<sup>(1)</sup>. Debido a su localización colindante con la mucosa, las bacterias del tracto gastrointestinal mantienen una interacción constante con el tejido linfático asociado a mucosas, de gran importancia en el sistema inmune. Esta relación simbiótica explica el importante papel que juega la microbiota en la capacidad inmunológica del individuo, influyendo y modulando el comportamiento de las células de la inmunidad innata y adquirida<sup>(2)</sup>.

La alteración del equilibrio de la microbiota, disbiosis, supone la pérdida del número de bacterias simbiotes y el

sobrecrecimiento de microorganismos patógenos que pueden asociarse al desarrollo de patologías infecciosas, metabólicas o del neurodesarrollo<sup>(3)</sup>. Las evidencias científicas nos advierten de que las primeras etapas de la vida constituyen una ventana de oportunidad para establecer cimientos sólidos sobre los que desarrollar un óptimo estado de salud<sup>(4)</sup>. En este sentido, los acontecimientos en los primeros años podrían dejar una huella permanente para el resto de la vida. Por tanto, el proceso de colonización microbiana del ser humano va a jugar un papel trascendental en el desarrollo de su sistema inmunológico; y precisamente por eso, los primeros meses de vida se presentan como una “oportunidad de intervención en el entrenamiento inmunológico”<sup>(4)</sup>.

## ¿EXISTE EXPOSICIÓN BACTERIANA IN UTERO?

Hasta las últimas décadas, existía el convencimiento de que el feto se desarrollaba en un ambiente estéril, considerándose el parto como el primer momen-



to de contacto con los microorganismos. Sin embargo, diversos estudios han mostrado la presencia de ADN bacteriano en placenta<sup>(5,6)</sup> y líquido amniótico<sup>(7,8)</sup>, así como en muestras de meconio y en sangre de cordón umbilical.

Se han sugerido las posibles vías o rutas: 1) brechas en la mucosa intestinal y oral que permiten la transferencia de algunas bacterias a la circulación<sup>(9,10)</sup>, y 2) microorganismos que ascienden desde la vagina hasta la cavidad uterina<sup>(5,11)</sup>. Sin embargo, las descripciones de un verdadero microbioma placentario, por Aagaard et al. han sido cuestionadas recientemente<sup>(12)</sup>. Varios consorcios se dedican actualmente a esfuerzos a gran escala para determinar si existe un microbioma placentario y, de ser así, establecer su papel biológico.

## PROCESO DE COLONIZACIÓN INTESTINAL: DESDE EL NACIMIENTO AL PRIMER AÑO DE VIDA

En el momento del nacimiento, el intestino humano se coloniza rápidamente por una gran variedad de microbios procedentes de la microbiota materna y de la microbiota ambiental. Este inóculo inicial está determinado por la influencia de diferentes factores como: la edad gestacional, el tipo de parto (parto vaginal versus cesarea), dieta infantil (leche materna, alimentación mixta y/o fórmula infantil), tratamiento con antibióticos, condiciones higiénicas del ambiente, presencia de hermanos y/o animales de compañía, entorno en el que viven (rural o urbano), etc.<sup>(13-15)</sup>.

Los primeros colonizadores, bacterias anaerobias facultativas, crean un nuevo entorno que promueve la colonización de anaerobios estrictos como *Bacteroides*, *Clostridium* y *Bifidobacterium spp*<sup>(16)</sup>. La microbiota intestinal neonatal se caracteriza por una baja diversidad bacteriana y un dominio de bacterias pertenecientes a los filos Proteobacteria y Actinobacteria, y esa microbiota va desarrollándose en cantidad y diversidad a lo largo del primer año con la aparición y el dominio de Firmicutes y Bacteroidetes<sup>(17)</sup>. Al final del primer año de vida, los neonatos poseen un perfil microbiano individualmente distinto, que converge hacia la microbiota característica de un adulto sobre los 2-5 años de edad<sup>(18,19)</sup>.

Por lo tanto, los primeros años de vida representan el período más crítico para las intervenciones dirigidas a la modulación de la microbiota con consecuencias en el sistema inmune, metabolismo y funcionamiento general del organismo, que se reflejarán en el crecimiento y el desarrollo infantil. Es por ello que alteraciones en el proceso de colonización intestinal podrían afectar profundamente la salud y el desarrollo del huésped. Diversos estudios asocian alteraciones en la microbiota con enfermedades intestinales como cólico del lactante, enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea, síndrome del intestino irritable, enterocolitis necrotizante, enfermedad de Crohn o sepsis tardía<sup>(20)</sup>. Además, disbiosis en edades tempranas se han asociado a un aumento del riesgo de enfermedades como infecciones víricas<sup>(21)</sup>, diabetes<sup>(22)</sup>, obesidad<sup>(4)</sup>, trastornos del espectro autista<sup>(23)</sup>, asma o alergias<sup>(24)</sup>.



## Factores que afectan al proceso de colonización de la microbiota intestinal

El desarrollo de la microbiota intestinal se ve afectado por diferentes factores, como el tipo de parto, la edad gestacional (prematuridad), exposición a antibióticos, alimentación, etc. A continuación, se describen los efectos de los principales factores perinatales y postnatales:

### Tipo de parto

El parto es uno de los momentos más determinantes ya que tiene una repercusión directa sobre la diversidad bacteriana, que ocupará los diferentes nichos de residencia en el organismo<sup>(25-27)</sup>. El parto natural vaginal implica el contacto directo con la microbiota vaginal e intestinal materna<sup>(13,27,28)</sup>, y los neonatos son colonizados preferentemente por *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Escherichia/Shigella*, y *Bifidobacterium*<sup>(29)</sup>.

El parto por cesárea ha supuesto un indiscutible método para salvar vidas. De todas formas, en las últimas décadas, existe un incremento no siempre justificable de este, acercándose en algunos países al 50% de los nacimientos<sup>(25)</sup>. Quizá por esto ha surgido un notable interés acerca de las consecuencias que implica en la salud de los recién nacidos. El parto por cesárea supone la interrupción de la transferencia microbiana, la ausencia de contacto con la microbiota vaginal conlleva a la proliferación de bacterias procedentes del entorno nosocomial y de la piel de la madre<sup>(27)</sup>, lo que va a suponer que las especies dominantes difieran de las de los niños nacidos por parto natural. Los neonatos nacidos

por cesárea son colonizados por bacterias de los géneros *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Veillonella* y *Propionibacterium*<sup>(26,29,30)</sup>, presentado una colonización tardía por *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Bacteroides*<sup>(31)</sup>.

En la búsqueda de alternativas que puedan paliar la disbiosis en niños nacidos por cesárea, una estrategia cuyos beneficios se evalúan, pero sin evidencia suficiente hasta la fecha, es la “siembra vaginal”, que consiste en la inoculación de bacterias procedentes de la vagina materna una vez realizada la cesárea<sup>(32)</sup>. Además, se debe tener presente el posible riesgo de transmisión de ciertos agentes patógenos que conviven en la vagina materna que pueden poner en riesgo la salud del niño<sup>(25)</sup>.

### Prematuridad

La disbiosis vaginal con bajos niveles de *Lactobacillus* spp. es un factor de riesgo de sufrir un parto prematuro<sup>(33,34)</sup>. Esta prematuridad tiene consecuencias directas sobre el estado de la microbiota en el neonato. Los medios de colonización bacteriana naturales se ven interrumpidos por el frecuente uso de antibióticos, parto por cesárea o la imposibilidad de alimentación con leche materna en estos niños<sup>(33)</sup>. Distintas investigaciones encontraron diferencias entre la microbiota de neonatos nacidos a término y prematuros<sup>(35)</sup>. En los segundos, se han apreciado desequilibrios bacterianos caracterizados por una reducida diversidad, por la dominancia de bacterias de las familias *Enterobacteriaceae* y *Enterococcaceae*<sup>(33,36,37)</sup> y por un aumento del número de bac-

terias patógenas como *Klebsiella pneumoniae* y *Clostridium difficile*<sup>(38)</sup>. Todo ello, en perjuicio de los niveles de Bifidobacterium, Bacteroides y Atopobium<sup>(33,36,37)</sup>.

Una de las enfermedades más asociadas a la disbiosis de la prematuridad es la enterocolitis necrotizante, afectando aproximadamente al 13% de los prematuros<sup>(39)</sup>. Su patogénesis todavía es desconocida, aunque existen evidencias de que la inadecuada colonización bacteriana y la inflamación son factores que ejercen un papel importante en su desarrollo<sup>(35)</sup>. De hecho, se observan datos que muestran la existencia de diferencias entre el microbioma intestinal de sujetos que la padecen y sujetos sanos. En este sentido, los niños con enterocolitis necrotizante reflejan altos niveles de proteobacterias<sup>(33)</sup>, especialmente de gammaproteobacterias como *Cronobacter sakazakii*, *Klebsiella* sp., y *Escherichia coli*<sup>(35,40)</sup>.

### Exposición a antibióticos

Las infecciones bacterianas protagonizan uno de los problemas de salud más comunes en pacientes de atención primaria. Frente a ellas, los antibióticos ocupan un lugar privilegiado como solución efectiva, convirtiéndose en uno de los medicamentos más prescritos en niños. Por ejemplo, en EE.UU. han llegado a alcanzar el 25% de las prescripciones de los médicos y en Europa, aproximadamente el 10% de los niños recibe un tratamiento antibiótico a lo largo del año<sup>(41-43)</sup>. De todos modos, y a pesar de sus indiscutibles beneficios, no están exentos de efectos secundarios. Uno de ellos es la disminución de la diversidad y

equilibrio de la microbiota intestinal. Se ha demostrado, que la administración de antibióticos está directamente relacionada con procesos de disbiosis en niños y adultos<sup>(4,14,22,43-45)</sup>. La administración de antibióticos afecta seriamente al equilibrio de la microbiota, especialmente en los primeros 36 meses<sup>(4)</sup>.

Así mismo, se debe tener en cuenta que no todos los antibióticos tienen la misma repercusión sobre la microbiota. Existen estudios que han sugerido que el tipo de antibiótico y la duración del tratamiento provocan variaciones en los efectos adversos<sup>(43,45)</sup>. Por ejemplo, el estudio de Candon et al.<sup>(22)</sup> realizado en ratones durante 40 semanas, observó cómo el tratamiento con vancomicina elevó los niveles de *Escherichia*, *Lactobacillus* y *Sutturella*, mientras que hizo descender los niveles de las bacterias pertenecientes a las familias de *Provotellaceae* y *Rikenellaceae*. Este mismo estudio aportó que el consumo de un espectro de antibióticos formado por estreptomicina, colistina y ampicilina redujo de manera significativa la cantidad de *Bacteroidales*, *Escheria* y *Lactobacillus*. En una muestra de 142 niños se observó que la administración de macrólidos afectaba negativamente al número de *Actinobacterias* en beneficio de la cantidad de *Bacteroidetes* y *Proteobacterias*<sup>(46)</sup>. Incluso, parece que el consumo de antibióticos en la madre durante el período perinatal se relaciona con una colonización de la descendencia caracterizada por un mayor número de *Enterococcus* y *Clostridium*, y un menor número de *Bacteroides* y *Parabacteroides*.

Es necesario resaltar los efectos secundarios que provoca el uso de an-

tibióticos especialmente en población de riesgo, como pueden ser los niños prematuros, los nacidos por cesárea o los alimentados con fórmula, cuyo desarrollo del microbioma intestinal ya ha sido interrumpido o alterado<sup>(25,43)</sup>. Concretamente, los niños pretérmino suelen recibir tratamientos con antibióticos con el objetivo de evitar posibles infecciones, lo cual evita la colonización de bacterias beneficiosas<sup>(43)</sup>. Además, se debe tener en cuenta que el factor ambiental que rodea a los niños en las Unidades de Cuidados Intensivos juega un papel importante en este proceso. En algunos casos, las bacterias no solo están asociadas a infecciones, sino que además son resistentes a los antibióticos, lo cual puede implicar la ineficacia de algunas terapias<sup>(47)</sup>.

### Lactancia materna

La lactancia materna favorece el correcto desarrollo de la microbiota intestinal y previene múltiples enfermedades<sup>(3,4)</sup>. Se han descrito más de 700 tipos de bacterias diferentes en leche materna (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterobacterias*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Lactococcus* y *Lactobacillus*) que se encargan de colonizar el intestino, llegando a suponer el 30% de la microbiota de los lactantes<sup>(3)</sup>. Estos agentes probióticos juegan un papel directo sobre la salud, evitando el crecimiento y proliferación de patógenos<sup>(4)</sup> e interviniendo en la regulación de procesos inmunológicos, metabólicos y del neurodesarrollo. En este sentido, el aporte de *Bifidobacterias* y *Lactobacillus* favorece la síntesis de IgA, activación de células T reguladoras y procesos de antiinflamación,

condicionando una protección natural ausente en leches artificiales<sup>(48)</sup>. Otro factor que hace de la leche materna el alimento ideal para los recién nacidos es su riqueza en oligosacáridos, prebióticos fundamentales para el mantenimiento de las bacterias, colaborando de manera determinante en el crecimiento y expansión del material genético que compone la microbiota<sup>(49)</sup>. En este sentido, existen evidencias de que los lactantes alimentados con leche materna desarrollan su microbiota más uniforme y estable<sup>(50)</sup>, presentando una mejor tolerancia intestinal y respuesta inmune más efectiva.

En contraposición, los niños alimentados con fórmulas, tienden a presentar un perfil de microbiota intestinal diferente, que refleja un aumento del riesgo de alteración de la mucosa que puede derivar en inflamación y en un peor desarrollo del sistema inmune<sup>(51)</sup>. Distintos estudios han sugerido que el consumo exclusivo de leche materna puede predecir diferencias en la composición taxonómica del microbioma intestinal<sup>(52-54)</sup>. Ho et al.<sup>(53)</sup>, recientemente, realizaron un metaanálisis en el que compararon los perfiles microbianos de lactantes alimentados exclusivamente con lactancia materna y no. Sus resultados obtuvieron diferencias significativas entre los dos grupos en distintos niveles taxonómicos. La población bacteriana de los segundos presentó un mayor número de *Bacteroidetes* y *Firmicutes*. A nivel de orden, se observaron mayores niveles de *Bacteroidales* y *Clostridiales*, mientras que en el rango de familia se reflejó un mayor dominio de *Bacteroidaceae* y *Veillonellaceae*. Y por último, en lo que respecta al género, se observaron incrementos en las

poblaciones de *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Veillonella* y *Megasphaera*.

La prevención de enfermedades en el niño puede tener efectos directos sobre la salud del adulto, siendo varias las investigaciones que han señalado un efecto protector del consumo de leche materna<sup>(3,55,56)</sup>. Debemos destacar también que hay estudios que asocian la lactancia materna y la disminución del riesgo de obesidad, un importante problema de salud pública actualmente, a pesar de que todavía existe controversia<sup>(4)</sup>. En este sentido, se ha observado en animales la asociación entre el consumo de leche de fórmula y una mayor proliferación de *Blautia*, bacteria que aumenta la absorción de calorías<sup>(52)</sup>. En esta línea, un reciente estudio realizado por Smith-Brown et al.<sup>(57)</sup> aportó datos de la asociación del consumo de leche materna y el descenso de grasa corporal en niños de 6 a 24 meses.

### Introducción a la alimentación complementaria

Las recomendaciones nutricionales actuales sugieren que la introducción a la alimentación complementaria debe realizarse a partir de los 6 meses (4-6 meses) de edad<sup>(58,59)</sup>. En este sentido, varios estudios defienden que la dieta se presenta como uno de los factores que influyen en la proliferación de las bacterias comensales, cuyos cambios son acompañados de modificaciones en la composición de la microbiota intestinal, fundamentalmente tras la introducción de alimentos sólidos<sup>(50,60)</sup>. En una reciente investigación<sup>(61)</sup>, se observa un aumento en el número de cambios en la microbio-

ta intestinal a partir de los 9 meses de edad. Se entiende que la introducción a la alimentación complementaria puede convertirse en una gran oportunidad para conducir al niño hacia un buen desarrollo de la microbiota<sup>(4)</sup>. En esta etapa, la leche materna continúa siendo el principal alimento, pero precisa ser complementada para cubrir las necesidades nutricionales del lactante<sup>(4)</sup>. La lactancia materna más allá de los 9 meses se ha asociado a un aumento del número de *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. y *Bifidobacterium longum*<sup>(61)</sup>.

El destete aumenta la diversidad estructural y funcional de la microbiota intestinal infantil hacia una microbiota de tipo adulto<sup>(62)</sup>. La microbiota infantil en esta etapa está dominada por especies capaces de degradar glicanos, mucina y carbohidratos complejos, y producir ácidos grasos de cadena corta (SCFA). Por ejemplo, la microbiota intestinal durante el destete se asocia con una mayor abundancia de *Bacteroides* spp. y miembros de los grupos de *Clostridium* IV y XIV<sup>(63)</sup>. Además, la introducción de alimentos sólidos se asoció con una mayor prevalencia de bacterias productoras de butirato como el grupo *Blautia coccooides* y el género *Atopobium*. Sin embargo, otros estudios muestran un aumento en *B. longum subsp. longum* después de la introducción de alimentos sólidos<sup>(64)</sup>. Algunos estudios previos sugieren que la alimentación complementaria tiene un impacto más profundo en la microbiota intestinal infantil de aquellos niños no alimentados con leche materna<sup>(65)</sup>. La inclusión de alimentos sólidos en lactantes se asocia con aumentos en *Eggerthella*,

*Blautia*, *Neisseria*, *Peptostreptococcaceae* y *Bacteroidetes*, así como con una mayor abundancia relativa de *Lactobacillus* y *Ruminococcaceae*<sup>(66)</sup>.

## MICROBIOTA DURANTE LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

Entre los tres y cinco años de edad, la microbiota intestinal infantil alcanza una composición estable en microbiota que se asemeja a la microbiota de un adulto, dominada por tres filos bacterianos: Firmicutes (*Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae*), *Bacteroidetes* (*Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae* y *Rikenellaceae*) y *Actinobacteria* (*Bifidobacteriaceae* y *Coriobacteriaceae*). Por ejemplo, se ha demostrado que la microbiota intestinal sufre tres fases distintas de progresión de la microbiota: una fase de desarrollo (meses 3-14) caracterizada por cambios en la diversidad alfa y en los grupos bacterianos más abundantes; una fase de transición (meses 15-30) en la que aumenta la abundancia de *Bacteroides* y *Proteobacterias*, y una fase estable (meses 31-46) en la que la flora y la diversidad alfa permanecen sin cambios<sup>(18)</sup>. En esta fase, una mayor ingesta de proteínas de origen animal y polisacáridos vegetales supondrá un descenso de *Bifidobacterium* y un aumento de *Bacteroidetes* y *Firmicutes*<sup>(67)</sup>.

Sin embargo, estudios recientes también sugieren que el desarrollo de la microbiota adulta puede llevar un período de tiempo más largo de los 2-5 años de vida, sugiriéndose tres etapas: composición microbiana de los niños de preescolar (3 a 6

años), primaria (6 a 12 años) y adolescencia (12 a 18 años)<sup>(68)</sup>. Sin embargo, la información sobre la evolución de las comunidades microbianas durante la infancia y la adolescencia es muy limitada. Por ejemplo, *Actinobacterias*, *Bacilli* y miembros del *Clostridium cluster IV* (*Ruminococcaceae*) y *Bacteroidetes* son más prevalentes en niños (1-4 años) que en adultos<sup>(69)</sup>. Otro estudio muestra una mayor abundancia de bacterias del género *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* y algunos miembros de la familia *Lachnospiraceae* en la microbiota intestinal de niños entre 7-12 años, mientras que especies del género *Bacteroides*, *B. vulgatus* y *B. xylanisolvens* son más abundantes en adultos<sup>(70)</sup>. Como reflejo de los cambios en la microbiota, también se han detectado diferencias significativas entre niños y adultos con respecto a los genes involucrados en la síntesis de vitaminas (B9 y B12), la degradación de aminoácidos, la fosforilación oxidativa y los factores que desencadenan la inflamación de la mucosa<sup>(70)</sup>.

De todos modos, la composición y diversidad bacteriana va a depender de los hábitos nutricionales que se mantengan desde la infancia y durante toda la etapa adulta. Este hecho está bien documentado en diversos estudios que analizaron la variabilidad en la composición de la microbiota en distintas poblaciones en función de sus hábitos dietéticos<sup>(71)</sup>. Así es que dietas de sociedades industrializadas que se caracterizan por una elevada ingesta de proteína y grasa animal, suponen un protagonismo de *Bacteroidetes*, mientras, el consumo de fibra, fruta y verduras, tiende a aumentar los niveles de especies fermentativas como *Prevotella*<sup>(67)</sup>. Las

consecuencias de la dieta en nuestra microbiota se han relacionado especialmente con el aumento de enfermedades no transmisibles o degenerativas del adulto (obesidad, diabetes, alergia, etc.)<sup>(4,72)</sup>. Sin embargo, son necesarios más estudios que soporten evidencia y que asocien el consumo de un determinado grupo de alimentos y patrón alimentario con el desarrollo de estas enfermedades.

## MICROBIOTA DURANTE LA EDAD ADULTA

Durante la etapa adulta, la microbiota es estable aunque nuestra alimentación va a condicionar su composición y diversidad. Cada ser humano presenta una huella bacteriana única que se ha desarrollado desde la infancia y adolescencia, y se ha adaptado a las condiciones fisiológicas, metabólicas e inmunológicas del huésped.

Diversos estudios muestran cómo variaciones en la localización geográfica, origen étnico o el estilo de vida modulan la microbiota en individuos sanos<sup>(73-75)</sup>. En general, la microbiota intestinal de las poblaciones de cazadores-recolectores está compuesta por bacterias de los géneros *Prevotella*, miembros del filo Proteobacteria, seguidos de *Spirochaetes*, *Clostridiales*, *Ruminobacter*, etc., mientras que las de las comunidades urbanas están enriquecidas en *Bacteroides*, *Bifidobacterium* y algunos miembros del filo Firmicutes. Todos estos estudios también indican una pérdida en la diversidad y riqueza de bacterias en las sociedades modernas, en comparación con las poblaciones rurales, incluyendo

comunidades indígenas en el Amazonas.

La dieta se considera uno de los principales moduladores de la composición de la microbiota intestinal. Una dieta rica y equilibrada es esencial para promover la diversidad microbiana y el adecuado funcionamiento de la microbiota intestinal. Sin embargo, nuestra sociedad está expuesta a un “estilo de vida occidental”, que se caracteriza por una ingesta excesiva de alimentos ricos en grasas, colesterol, proteínas animales, azúcares, sal y una amplia gama de alimentos procesados, además de la falta de ejercicio, que favorecen un estado inflamatorio que conlleva a un mayor riesgo de desarrollo de varios trastornos, como obesidad, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares y cáncer colorrectal<sup>(76)</sup>.

Es conocido el papel beneficioso de la dieta mediterránea sobre la microbiota y en la salud humana<sup>(77)</sup>. Diversos estudios muestran un aumento de las bacterias beneficiosas que favorecen la biosíntesis de nutrientes esenciales y promueven la producción de SCFA<sup>(78)</sup>. Alta adherencia a la dieta mediterránea se asoció a menor nivel de *Escherichia coli* y mayor presencia de bifidobacteria y mayor acetato<sup>(79)</sup>. Otros estudios han mostrado que los géneros *Butyricimonas*, *Desulfovibrio* y *Oscillospira* se asocian a individuos adultos con normopeso (IMC < 25) y el género *Catenibacterium*, con una mayor adherencia a la dieta mediterránea<sup>(80)</sup>. También, a mayor consumo de nutrientes vegetales, como proteínas vegetales y polisacáridos, aumentan los niveles de bifidobacterias y los de SCFA. El consumo de fibra también representa uno de los componentes más relevantes para la modulación de la

microbiota, diversos estudios muestran que el consumo elevado de fibra aumenta los niveles de bacterias beneficiosas y favorece la producción de SCFA<sup>(81)</sup>. El consumo de café también modula la microbiota observándose un mayor nivel de *Bacteroides-Prevotella-Porphyromonas* en los grandes consumidores de café<sup>(82)</sup>.

Por supuesto, no debemos olvidar que existen otra serie de factores en la edad adulta que pueden modificar la microbiota intestinal, como el uso de antibióticos y otros medicamentos<sup>(83)</sup>, así como los problemas metabólicos (obesidad, diabetes, síndrome de hígado graso, etc.)<sup>(84)</sup>.

## MICROBIOTA DURANTE LA GESTACIÓN

La gestación y la lactancia son estados fisiológicos en los que se producen importantes cambios fisiológicos y metabólicos que suponen un gran desgaste físico para la mujer, y que pueden incluso influir de forma definitiva en su salud. En el período previo y por supuesto a lo largo de todo el embarazo es necesario mantener una dieta sana, equilibrada y variada, que garantice un suministro regular y suficiente de nutrientes al feto. Recientes estudios han mostrado que en paralelo a los cambios fisiológicos, inmunológicos y metabólicos que ocurren durante la gestación, se producen cambios en la composición y diversidad microbiana materna<sup>(85,86)</sup>. En este contexto, se han observado cambios en la microbiota intestinal durante el embarazo hacia un aumento en los filos Proteobacteria y Actinobacteria<sup>(85)</sup>. De hecho, la progesterona, que es

la hormona gestacional primaria, afecta la microbiota intestinal materna y favorece el crecimiento de diversas especies de *Bifidobacterium*<sup>(87)</sup>. La ganancia de peso materna durante la gestación también se asocia a alteraciones específicas en la microbiota intestinal materna e infantil<sup>(83)</sup>. Las mujeres embarazadas obesas y con sobrepeso albergaban *Bifidobacterium* spp. y *Bacteroides* spp. leves, así como un aumento en los niveles de *Staphylococcus* y miembros de la familia *Enterobacteriaceae* (principalmente *Escherichia coli*), en comparación con los observados en mujeres de peso normal<sup>(88,89)</sup>. Estos cambios en la microbiota intestinal materna se han asociado también a alteraciones en parámetros bioquímicos como, por ejemplo, los niveles de ácido fólico, ferritina, transferrina y colesterol en plasma, y tienen especial relevancia durante el embarazo en el mantenimiento del estado de salud maternoinfantil. Además de lo expuesto, los cambios en la microbiota materna se han relacionado con resultados adversos en embarazo que afectan la adaptación fisiológica materna, la estructura y la función placentarias, y también el entorno fetal intrauterino<sup>(90)</sup>. El embarazo también afecta a otros nichos del huésped, incluido el microbioma oral y vaginal<sup>(91,92)</sup>. La presencia de *Lactobacillus iners* en la microbiota vaginal se ha asociado con un mayor riesgo de parto prematuro<sup>(93,94)</sup>.

La microbiota materna, como ya se ha comentado, es una de las principales fuentes de bacterias para el recién nacido durante las primeras semanas de vida, y forma el inóculo inicial para el desarrollo de la microbiota intestinal neonatal con efectos en la salud infantil y la del futuro



adulto<sup>(90,95,96)</sup>. Por todo ello, es necesario explorar y estudiar el impacto de la disbiosis en la microbiota materna, a nivel oral, vaginal e intestinal, en la transmisión vertical de bacterias y sus posibles consecuencias sobre la salud infantil.

## MICROBIOTA DURANTE EL ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento se ha definido como “la regresión de la función fisiológica que acompaña al avance de la edad”<sup>(97)</sup>. Este proceso se ha relacionado con cambios, entre otros, en la nutrición<sup>(98)</sup>, la fisiología del sistema digestivo<sup>(99)</sup> y en el sistema inmunológico<sup>(100)</sup>. En las personas de edad avanzada la microbiota comienza a experimentar modificaciones, convirtiéndose en una etapa de la vida en la que la microbiota vuelve a ser inestable y muy susceptible a los factores ambientales, como ocurría durante el inicio de la vida. La microbiota intestinal de los ancianos se caracteriza por una diversidad bacteriana reducida. Mientras que durante la vida adulta la microbiota intestinal del individuo permanece bastante estable, en ausencia de agresiones externas, comienza ahora a sufrir cambios asociados al envejecimiento y a las modificaciones inmunológicas y fisiológicas en general que sufre el individuo<sup>(101)</sup>. Numerosos estudios han evidenciado alteraciones en la composición de la microbiota intestinal en personas de edad avanzada de diversas localizaciones geográficas y orígenes. Lamentablemente nuestra comprensión sobre los cambios que ocurren a lo largo del envejecimiento aún es limitada.

## Cambios en la microbiota intestinal asociados al envejecimiento

En primer lugar hay que señalar que no disponemos de una definición del perfil de microbiota intestinal característico de la vejez, esto es debido a la alta variabilidad interindividual, las diferencias en la dieta y el estilo de vida en general, y a las propias limitaciones de la definición del término “anciano”. Disponemos, además, de un número limitado de estudios describiendo la composición de la microbiota de las personas mayores, estando estos circunscritos a determinadas áreas geográficas, lo que restringe nuestra capacidad para establecer relaciones de causa y efecto.

Como se indicaba anteriormente, son diversos los estudios que han observado alteraciones en la composición de la microbiota intestinal de personas de la tercera edad, si bien los resultados obtenidos no siempre han resultado congruentes. La evidencia disponible, sin embargo, sí permite identificar algunos aspectos comunes en las poblaciones estudiadas. En general, la microbiota intestinal de los ancianos se caracteriza por una diversidad bacteriana reducida. Además, algunas tendencias aparecen repetidamente pese al uso de metodologías diferentes en los distintos estudios, como puede ser el caso de la disminución de los niveles de bifidobacterias<sup>(102-104)</sup>. También se ha observado de modo consistente reducciones en el grupo de *Clostridium* XIVa<sup>(19,97,105-112)</sup>. Por el contrario para otros grupos microbianos, como *Bacteroides-Prevotella*, si bien algunos estudios han reportado una reducción<sup>(107)</sup>, otros no han obser-



vado este efecto<sup>(19,108,113-115)</sup>. De modo similar, la evidencia respecto a los lactobacilos tampoco resulta clara, mientras que algunos autores observaron niveles reducidos en personas de edad avanzada<sup>(97,107,116)</sup>, otros estudios han señalado incrementos<sup>(111,115)</sup>. También se ha observado que los niveles de otros importantes microorganismos intestinales como *Faecalibacterium prausnitzii* parecen estar disminuidos en sujetos de edad avanzada, mientras que otros microorganismos, como *Akkermansia muciniphila*, se ven aumentados<sup>(101,103,110,111,117)</sup>.

Cabe señalar que aún no está claro si la variabilidad de resultados obtenidos en los distintos estudios para algunos grupos microbianos analizados está relacionada con diferencias entre las poblaciones estudiadas, es decir, inclusión de ancianos de edades muy diferentes o de países distintos, o puede ser consecuencia de las diferencias metodológicas utilizadas en los estudios. No obstante, en general y a modo de resumen, podemos decir que se ha descrito una disminución de microorganismos considerados beneficiosos y un aumento de bacterias anaerobias facultativas como las enterobacterias, y de algunos patógenos oportunistas como *Clostridioides difficile*, que también aparecen con mayor frecuencia en la vejez<sup>(118-120)</sup>.

Como cabría esperar, estos cambios en la microbiota intestinal también se manifiestan en forma de cambios en los niveles de ácidos grasos de cadena corta, compuestos que ejercen un importante papel en la interacción entre la microbiota y el hospedador, y resultan de gran relevancia para la salud<sup>(121)</sup>. Estos

compuestos son los principales productos metabólicos de los microorganismos intestinales y sus niveles se ven reducidos en ancianos<sup>(111,118)</sup>. Lógicamente es importante considerar que, además de los cambios en la microbiota, las personas de edad avanzada también presentan un estado proinflamatorio<sup>(111,122)</sup> que se ha denominado *inflammaging*.

Una pregunta que se plantea ante los resultados obtenidos, y que no ha sido aun totalmente resuelta, es si el envejecimiento se ve acelerado por la reducción de unos grupos microbianos (por ejemplo, *Clostridium* XIVa, *Bacteroides*, *F. prausnitzii* o las bifidobacterias) y el incremento de otros, como *Akkermansia*, o si por el contrario algunos de esos cambios favorecen el envejecimiento saludable, permitiendo que el individuo viva durante más años y que, por lo tanto, alcance la vejez. Ante la falta de estudios longitudinales monitorizando la microbiota de una cohorte de individuos durante los años de transición de la vida adulta a la senectud, algunos estudios transversales, comparando personas de edad muy avanzada, por ejemplo centenarios, con ancianos más jóvenes, han permitido atender parcialmente a esta pregunta. De hecho, ambos fenómenos parecen coexistir; mientras que la reducción de algunos microorganismos como *F. prausnitzii* parece que resulta desfavorable en términos de mantenimiento de una función inmunológica adecuada, favoreciendo el desarrollo de la “inmunosenescencia”, niveles elevados de otros microorganismos como *A. muciniphila* parecen estar asociados a una mayor longevidad. Así, por ejemplo, al comparar ancianos de edad elevada con otros algo

más jóvenes se ha observado que los primeros muestran una alta diversidad y se han observado cambios específicos con disminuciones en ciertos miembros de las familias Ruminococcaceae, Lachnospiraceae y Bacteroidaceae. Esto sugiere que en personas de longevidad extrema, la diversidad microbiana aumenta, comparado con ancianos más jóvenes, y se observa una mayor prevalencia de grupos bacterianos asociados a la salud<sup>(109)</sup>. De hecho, un estudio reciente llevado a cabo en un modelo animal de progeria<sup>(123)</sup> ha demostrado que la administración de *A. muciniphila* a los animales prolonga la vida en dicho modelo, lo que sugiere un papel protector de niveles elevados de este microorganismo. En conjunto estas observaciones indican que las alteraciones en la microbiota de sujetos de muy avanzada edad es diferente de la de los ancianos más jóvenes<sup>(109,110,115,124)</sup>, señalando la presencia en estos individuos de un perfil de microbiota específico que podría resultar protector retrasando las alteraciones fisiológicas relacionadas con la edad<sup>(125)</sup>. No obstante y sin prejuicio de lo anteriormente expuesto, es importante tener en cuenta que tanto el retraso en la aparición de estos problemas como el diferente patrón de la microbiota intestinal están, muy probablemente, influenciados por la dieta y hábitos de estas personas tan longevas<sup>(126)</sup>. Lamentablemente, en ausencia de los estudios longitudinales no es posible determinar si estas características de personas extremadamente longevas ya estaban presentes en los mismos individuos a una edad más joven o si están asociados con su estilo de vida anterior<sup>(109)</sup>.

Por otra parte, se hace necesario señalar que no todos los cambios observados en la microbiota de personas de edad avanzada tienen porque estar vinculados a efectos perjudiciales o un mayor riesgo de enfermedad. De hecho, la microbiota intestinal constituye un ecosistema con amplia redundancia funcional, por lo que algunos cambios concretos podrían no tener repercusión funcional al asumir esas funciones otros de los microorganismos presentes en el ecosistema. Sin embargo, sí que la disminución en la diversidad microbiana, el cambio en las especies dominantes y la reducción de los niveles de, por ejemplo, los microorganismos productores de butirato, o el incremento del número de microorganismos potencialmente patógenos, se consideran cambios indeseables<sup>(101)</sup>. A este respecto, la pérdida de la microbiota normal, considerada como el grupo de microorganismos compartidos por los individuos de un grupo social dado, se ha correlacionado con una disminución en la diversidad microbiana y con una mayor fragilidad de las personas de edad avanzada<sup>(127,128)</sup>.

### Cambios en la microbiota intestinal de personas de edad avanzada asociados a otros factores

Además de los cambios en la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal asociados al propio proceso de envejecimiento, con un aumento del estrés oxidativo y la inflamación de la mucosa<sup>(129)</sup>, otros factores como infecciones, tratamientos farmacológicos, cambios en la dieta y / o institucionalización, pueden

introducir nuevas y profundas alteraciones de la microbiota intestinal<sup>(130,131)</sup>.

### Infecciones del tracto gastrointestinal

Como ya se ha indicado, las alteraciones en la composición de la microbiota asociadas al envejecimiento incrementan el riesgo de desarrollar enfermedades como las infecciones. De entre los agentes patógenos, *C. difficile* es el más frecuente en infecciones bacterianas asociadas con el envejecimiento<sup>(132)</sup>, seguido de *Helicobacter pylori* y, en menor proporción *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella oxytoca* y enterobacterias<sup>(132,134)</sup>.

La infección por *C. difficile* constituye un ejemplo paradigmático del papel de la microbiota en la reducción del riesgo de sufrir infecciones, pues suele venir precedida por un tratamiento antibiótico que altera la microbiota intestinal normal del individuo posibilitando la proliferación del patógeno<sup>(135,136)</sup>. La diarrea asociada a este microorganismo es la mayor complicación nosocomial en ancianos hospitalizados<sup>(137)</sup>. Su tratamiento estándar consiste en el uso de dos antibióticos (metronidazol y vancomicina)<sup>(138)</sup>; sin embargo, se da un alto porcentaje de recidivas.

### Tratamientos farmacológicos

El aumento del riesgo de sufrir distintas enfermedades y trastornos hace que los tratamientos farmacológicos, con frecuencia crónicos, sean comunes en personas de edad avanzada. Si bien nuestro conocimiento en este sentido es limitado sí se sabe que algunas drogas frecuentemente utilizadas afectan a la

composición de la microbiota intestinal. Así por ejemplo antidiabéticos como la metformina afectan a la microbiota, disminuyendo la diversidad e incrementando los niveles de algunos microorganismos como *A. muciniphila*, *Bacteroides* o algunos grupos de clostridios. De modo similar, otros fármacos como los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa (acarbose, voglibosa, etc.) o los agonistas del receptor GLP1 (p. ej., liraglutida) también parecen afectar a la microbiota intestinal<sup>(139)</sup>.

Entre los fármacos más utilizados se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos, que también han demostrado alterar la composición de la microbiota intestinal<sup>(140)</sup>. De hecho, recientemente se ha puesto de manifiesto que el uso de estos fármacos podría exacerbar la severidad de la colitis inducida por *C. difficile*<sup>(141)</sup>. De modo similar Zhang et al.<sup>(142)</sup> observaron modificaciones en la microbiota tras el tratamiento con antidepressivos (duloxetina) en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y depresión. Estudios realizados en modelos animales han demostrado que también los anticoagulantes orales pueden alterar la microbiota intestinal<sup>(143)</sup>.

El estudio más amplio realizado sobre este tema ha sido publicado recientemente y ha señalado que un gran número de los fármacos utilizados frecuentemente (19 de los 41 estudiados), incluyendo antibióticos, laxantes, inhibidores de la bomba de protones, etc., alteran la microbiota intestinal<sup>(83)</sup>. Esto pone de manifiesto nuestro desconocimiento sobre las interacciones microbiota-fármaco y señala un área de trabajo para los próximos años.

## Cambios en la dieta

Como ya se ha comentado anteriormente, la dieta es uno de los factores que tienen un mayor impacto sobre la composición de la microbiota intestinal y, en este sentido, las personas de edad avanzada no son una excepción. Sí es importante señalar, no obstante, que el perfil dietético y nutricional de esta población es claramente diferente del de adultos jóvenes<sup>(110,111)</sup>. Algunos estudios indican que entre el 2% y el 16% de las personas mayores institucionalizadas presentan ingestas inadecuadas de proteínas y calorías<sup>(144)</sup>, y son frecuentes las bajas ingestas de algunas vitaminas y minerales<sup>(111)</sup>, lo que sin duda puede tener consecuencias sobre la microbiota. Además, las interacciones entre los nutrientes, la microbiota y la salud se ven afectadas por la edad. Así por ejemplo, el consumo elevado de ácidos grasos monoinsaturados se ha correlacionado con mayores niveles séricos de citocinas proinflamatorias, mientras que el de ácidos grasos poliinsaturados mostró una correlación negativa con las mismas, en individuos de edad avanzada, mientras que dichas asociaciones no se observaron en personas de mediana edad<sup>(145)</sup>. Algunos estudios han puesto de manifiesto la asociación entre un mayor consumo de fibra y mayor producción de ácidos grasos de cadena corta, y en particular entre la fibra insoluble y los niveles de ácido butírico en ancianos<sup>(81)</sup>, sugiriendo aspectos clave a considerar en la dieta de los ancianos para la promoción de una microbiota adecuada que favorezca el estado de salud.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista de Gastroenterología de México*. 2013;78(4):240-248.
2. Rodríguez JM. Probióticos: del laboratorio al consumidor. *Nutr Hosp*. 2015;31(1):33-47.
3. Leis R, Valladares-Rodríguez S, Pérez-Ferreirós A, López-Rubio A, Picáns R. Funciones de las bacterias de la leche humana. 2020;1:5.
4. Moreno Villares JM. Los primeros 1000 días: una oportunidad para reducir la carga de las enfermedades no transmisibles. *Nutr Hosp*. 2019;36(1):218-232.
5. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;6(237):237ra65-237ra65.
6. Pelzer E, Gomez-Arango LF, Barrett HL, Nitert MD. Review: Maternal health and the placental microbiome. *Placenta*. 2017;54:30-37.
7. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*. 2016;6:23129.
8. DiGiulio DB, Romero R, Amogan HP, et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PloS one*. 2008;3(8).
9. Perez PF, Doré J, Leclerc M, et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics*. 2007;119(3):e724-e732.
10. Netting MJ, Middleton PF, Makrides M. Does maternal diet during pregnancy and lactation affect outcomes in offspring? A systematic review of food-based approaches. *Nutrition*. 2014;30(11-12):1225-1241.
11. Romero R, Miranda J, Chaemsaitong P, et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2015;28(12):1394-1409.
12. Hornef M, Penders J. Does a prenatal bacterial microbiota exist? *Mucosal Immunol*. 2017;10(3):598-601.
13. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization

- pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC gastroenterology*. 2016;16(1):86.
14. Jia J, Xun P, Wang X, et al. Impact of Postnatal Antibiotics and Parenteral Nutrition on the Gut Microbiota in Preterm Infants During Early Life. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. Published online 2019.
  15. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26050. doi:10.3402/mehd.v26.26050
  16. Milani C, Duranti S, Bottacini F, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017;81(4).
  17. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108 Suppl 1:4578–4585.
  18. Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature*. 2018;562(7728):583–588.
  19. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108.
  20. Calatayud GÁ, Azpiroz F. Empleo de probióticos y prebióticos en atención primaria. *Nutr Hosp*. 2015;31(1):59–63.
  21. Semic-Jusufagic A, Belgrave D, Pickles A, et al. Assessing the association of early life antibiotic prescription with asthma exacerbations, impaired antiviral immunity, and genetic variants in 17q21: a population-based birth cohort study. *The lancet Respiratory medicine*. 2014;2(8):621–630.
  22. Candon S, Perez-Arroyo A, Marquet C, et al. Antibiotics in early life alter the gut microbiome and increase disease incidence in a spontaneous mouse model of autoimmune insulin-dependent diabetes. *PloS one*. 2015;10(5).
  23. Hamad AF, Alessi-Severini S, Mahmud SM, Brownell M, Kuo IF. Prenatal antibiotics exposure and the risk of autism spectrum disorders: A population-based cohort study. *PLoS ONE*. 2019;14(8):e0221921. doi:10.1371/journal.pone.0221921
  24. Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: findings in a cohort of 1,401 US children. *Am J Epidemiol*. 2011;173(3):310–318.
  25. Francavilla R, Cristofori F, Tripaldi ME, Indrio F. Intervention for Dysbiosis in Children Born by C-Section. *Ann Nutr Metab*. 2018;73(3):33–39.
  26. Salas Garcia MC, Yee AL, Gilbert JA, Dsouza M. Dysbiosis in Children Born by Caesarean Section. *Ann Nutr Metab*. 2018;73(3):24–32.
  27. Kumbhare SV, Patangia DV, Patil RH, Shouche YS, Patil NP. Factors influencing the gut microbiome in children: from infancy to childhood. *J Biosci*. 2019;44(2):49.
  28. Montoya-Williams D, Lemas DJ, Spiryda L, Patel K, Neu J, Carson TL. The neonatal microbiome and its partial role in mediating the association between birth by cesarean section and adverse pediatric outcomes. *Neonatology*. 2018;114(2):103–111.
  29. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med*. 2016;22(3):250.
  30. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell host & microbe*. 2015;17(5):690–703.
  31. Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J Nutr*. 2008;138(9):1796S–1800S.
  32. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(2):238–250.
  33. Baldassarre ME, Di Mauro A, Capozza M, et al. Dysbiosis and Prematurity: Is There a Role for Probiotics? *Nutrients*. 2019;11(6):1273. doi:10.3390/nu11061273
  34. Vinturache AE, Gyamfi-Bannerman C, Hwang J, Mysorekar IU, Jacobsson B. Maternal microbiome – A pathway to preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):94–99.

35. Baranowski JR, Claud EC. Necrotizing Enterocolitis and the Preterm Infant Microbiome. In: Guandalini S, Indrio F, eds. *Probiotics and Child Gastrointestinal Health*. Vol 1125. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer International Publishing; 2019:25–36.
36. Wandro S, Osborne S, Enriquez C, Bixby C, Arrieta A, Whiteson K. The microbiome and metabolome of preterm infant stool are personalized and not driven by health outcomes, including necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis. *Msphere*. 2018;3(3).
37. Arboleya S, Binetti A, Salazar N, et al. Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. *FEMS Microbiol Ecol*. 2012;79(3):763–772.
38. Chong CYL, Bloomfield FH, O'Sullivan JM. Factors affecting gastrointestinal microbiome development in neonates. *Nutrients*. 2018;10(3):274.
39. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012. *JAMA*. 2015;314(10):1039–1051.
40. Coggins SA, Wynn JL, Weitkamp J-H. Infectious causes of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):133–154.
41. Sturkenboom MC, Verhamme KM, Nicolosi A, et al. Drug use in children: cohort study in three European countries. *BMJ* 2008;337:a2245.
42. Chai G, Governale L, McMahon AW, Trinidad JP, Staffa J, Murphy D. Trends of outpatient prescription drug utilization in US children, 2002–2010. *Pediatrics*. 2012;130(1):23–31.
43. Neuman H, Forsythe P, Uzan A, Avni O, Koren O. Antibiotics in early life: dysbiosis and the damage done. *FEMS Microbiol Rev*. 42(4):489–499.
44. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):553–564.
45. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med*. 2016;22(7):713–722.
46. Korpela K, Salonen A, Virta LJ, et al. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nat Commun*. 2016;7:10410.
47. Zou Z-H, Liu D, Li H-D, et al. Prenatal and postnatal antibiotic exposure influences the gut microbiota of preterm infants in neonatal intensive care units. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2018;17(1):9.
48. Walker WA. The importance of appropriate initial bacterial colonization of the intestine in newborn, child, and adult health. *Ped Res*. 2017;82(3):387–395.
49. Martínez-Costa C, Collado MC, Sánchez-Luna M, et al. Oligosacáridos de la leche materna: evidencia de su funcionalidad en lactantes. *Acta Pediátrica Española*. 2019;77(5/6):119–128.
50. Thompson AL, Monteagudo-Mera A, Cadenas MB, Lampl ML, Azcarate-Peril MA. Milk- and solid-feeding practices and daycare attendance are associated with differences in bacterial diversity, predominant communities, and metabolic and immune function of the infant gut microbiome. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015;5.
51. Borewicz K, Gu F, Saccenti E, et al. The association between breastmilk oligosaccharides and faecal microbiota in healthy breastfed infants at two, six, and twelve weeks of age. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–12.
52. Rendina DN, Lubach GR, Phillips GJ, Lyte M, Coe CL. Maternal and breast milk influences on the infant gut microbiome, enteric health and growth outcomes of Rhesus Monkeys. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(3):363–369.
53. Ho NT, Li F, Lee-Sarwar KA, et al. Meta-analysis of effects of exclusive breastfeeding on infant gut microbiota across populations. *Nat Commun*. 2018;9(1):4169.
54. Molina JV, Valverde-Fuentes J. La disbiosis microbiana como origen precoz del asma. *Revista de asma*. 2019;3(2).
55. Kleist SA, Knoop KA. Understanding the Elements of Maternal Protection from Systemic Bacterial Infections during Early Life. *Nutrients*. 2020;12(4):1045.
56. Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, et al. *Inmunología Clínica: Principios Y Práctica*. Elsevier; 2019.
57. Smith-Brown P, Morrison M, Krause L, Davies PS. Microbiota and Body Composition During the Period of Complementary Feeding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(6):726–732.
58. Pearce J, Taylor MA, Langley-Evans SC. Timing of the introduction of complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(10):1295–1306.



59. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):119–132.
60. Videhult FK, West CE. Nutrition, gut microbiota and child health outcomes: Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. Published online February 2016:1.
61. Bergstrom A, Skov TH, Bahl MI, et al. Establishment of Intestinal Microbiota during Early Life: a Longitudinal, Explorative Study of a Large Cohort of Danish Infants. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80(9):2889–2900.
62. Laursen MF, Bahl MI, Michaelsen KF, Licht TR. First Foods and Gut Microbes. *Front Microbiol.* 2017;8:356.
63. Fallani M, Amarri S, Uusijarvi A, et al. Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres. *Microbiology (Reading, Engl).* 2011;157(Pt 5):1385–1392.
64. Martin R, Makino H, Cetinyurek Yavuz A, et al. Early-Life Events, Including Mode of Delivery and Type of Feeding, Siblings and Gender, Shape the Developing Gut Microbiota. *PLoS ONE.* 2016;11(6):e0158498.
65. Davis EC, Wang M, Donovan SM. The role of early life nutrition in the establishment of gastrointestinal microbial composition and function. *Gut Microbes.* 2017;8(2):143–171.
66. Thompson AL, Monteagudo-Mera A, Cadenas MB, Lampl ML, Azcarate-Peril MA. Milk- and solid-feeding practices and daycare attendance are associated with differences in bacterial diversity, predominant communities, and metabolic and immune function of the infant gut microbiome. *Front Cell Infect Microbiol.* 2015;5:3.
67. Álvarez-Calatayud G, Guarner F, Requena T, Marcos A. Dieta y microbiota. Impacto en la salud. *Nutr Hosp.* 2018;35(6).
68. Derrien M, Alvarez A-S, de Vos WM. The Gut Microbiota in the First Decade of Life. *Trends Microbiol.* 2019;27(12):997–1010.
69. Ringel-Kulka T, Cheng J, Ringel Y, et al. Intestinal microbiota in healthy U.S. young children and adults--a high throughput microarray analysis. *PLoS ONE.* 2013;8(5):e64315.
70. Hollister EB, Riehle K, Luna RA, et al. Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome. *Microbiome.* 2015;3:36.
71. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2010;107(33):14691–14696.
72. Dam SA, Mostert JC, Szopinska-Tokov JW, Bloemendaal M, Amato M, Arias-Vasquez A. The Role of the Gut-Brain Axis in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Gastroenterology Clinics.* 2019;48(3):407–431.
73. Gupta VK, Paul S, Dutta C. Geography, Ethnicity or Subsistence-Specific Variations in Human Microbiome Composition and Diversity. *Front Microbiol.* 2017;8:1162.
74. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486(7402):222–227.
75. Clemente JC, Pehrsson EC, Blaser MJ, et al. The microbiome of uncontacted Amerindians. *Sci Adv.* 2015;1(3).
76. Sata Y, Marques FZ, Kaye DM. The Emerging Role of Gut Dysbiosis in Cardio-metabolic Risk Factors for Heart Failure. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(5):38.
77. Jin Q, Black A, Kales SN, Vatter M, Ruiz-Canela M, Sotos-Prieto M. Metabolomics and Microbiomes as Potential Tools to Evaluate the Effects of the Mediterranean Diet. *Nutrients.* 2019;11(1).
78. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut.* 2016;65(11):1812–1821.
79. Mitsou EK, Kakali A, Antonopoulou S, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the gut microbiota pattern and gastrointestinal characteristics in an adult population. *Br J Nutr.* 2017;117(12):1645–1655.
80. Garcia-Mantrana I, Selma-Royo M, Alcantara C, Collado MC. Shifts on Gut Microbiota Associated to Mediterranean Diet Adherence and Specific Dietary Intakes on General Adult Population. *Front Microbiol.* 2018;9:890.
81. Cuervo A, Salazar N, Ruas-Madiedo P, Gueimonde M, González S. Fiber from a regular diet is directly associated with fecal short-chain fa-

- atty acid concentrations in the elderly. *Nutr Res.* 2013;33(10):811-816.
82. González S, Salazar N, Ruiz-Saavedra S, Gómez-Martín M, de Los Reyes-Gavilán CG, Gueimonde M. Long-Term Coffee Consumption is Associated with Fecal Microbial Composition in Humans. *Nutrients.* 2020;12(5).
  83. Vich Vila A, Collij V, Sanna S, et al. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nat Commun.* 2020;11(1):362.
  84. Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(5):279-297. d
  85. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, et al. Host Remodeling of the Gut Microbiome and Metabolic Changes during Pregnancy. *Cell.* 2012;150(3):470-480.
  86. Fuhler GM. The immune system and microbiome in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2020;44-45:101671. 1
  87. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Ziv O, et al. Progesterone Increases Bifidobacterium Relative Abundance during Late Pregnancy. *Cell Reports.* 2019;27(3):730-736.e3. doi:10.1016/j.celrep.2019.03.075
  88. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *The American journal of clinical nutrition.* 2008;88(4):894-899.
  89. Santacruz A, Collado MC, García-Valdés L, et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *British Journal of Nutrition.* 2010;104(1):83-92.
  90. Gohir W, Ratcliffe EM, Sloboda DM. Of the bugs that shape us: Maternal obesity, the gut microbiome, and long-term disease risk. *Pediatric Research.* 2015;77:196-204. doi:10.1038/pr.2014.169
  91. Adriaens LM, Alessandri R, Spörri S, Lang NP, Persson GR. Does Pregnancy Have an Impact on the Subgingival Microbiota? *Journal of Periodontology.* 2009;80(1):72-81. doi:10.1902/jop.2009.080012
  92. Borgo PV, Rodrigues VAA, Feitosa ACR, et al. Association between periodontal condition and subgingival microbiota in women during pregnancy: a longitudinal study. *Journal of Applied Oral Science.* 2014;22(6):528-533. doi:10.1590/1678-775720140164
  93. Petrova MI, Reid G, Vaneechoutte M, Lebeer S. *Lactobacillus iners*: Friend or Foe? *Trends in Microbiology.* 2017;25(3):182-191. doi:10.1016/j.tim.2016.11.007
  94. Kindinger LM, Bennett PR, Lee YS, et al. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. *Microbiome.* 2017;5(1). doi:10.1186/s40168-016-0223-9
  95. Ferretti P, Pasolli E, Tett A, et al. Mother-to-Infant Microbial Transmission from Different Body Sites Shapes the Developing Infant Gut Microbiome. *Cell Host and Microbe.* 2018;24(1):133-145.e5. doi:10.1016/j.chom.2018.06.005
  96. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host & Microbe.* 2015;17(5):690-703. doi:10.1016/j.chom.2015.04.004
  97. Biagi E, Nylund L, Candela M, et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS ONE.* 2010;5(5):e10667. doi:10.1371/journal.pone.0010667
  98. Amarya S, Singh K, Sabharwal M. Changes during aging and their association with malnutrition. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics.* 2015;6(3):78-84. doi:10.1016/j.jcgg.2015.05.003
  99. Grassi M, Petraccia L, Mennuni G, et al. Changes, functional disorders, and diseases in the gastrointestinal tract of elderly. *Nutr Hosp.* 2011;26(4):659-668. doi:10.1590/S0212-16112011000400001
  100. Ibrahim F, Ruvio S, Granlund L, Salminen S, Viitanen M, Ouwehand AC. Probiotics and immunosenescence: cheese as a carrier. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010;59(1):53-59. doi:10.1111/j.1574-695X.2010.00658.x
  101. Salazar N, Valdés-Varela L, González S, Gueimonde M, de Los Reyes-Gavilán CG. Nutrition and the gut microbiome in the elderly. *Gut Microbes.* 2017;8(2):82-97. doi:10.1080/19490976.2016.1256525



102. Gavini F, Cayuela C, Antoine J-M, et al. Differences in the Distribution of Bifidobacterial and Enterobacterial Species in Human Faecal Microflora of Three Different (Children, Adults, Elderly) Age Groups. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2001;13(1):40-45. doi:10.1080/089106001750071690
103. Hopkins MJ, Sharp R, Macfarlane GT. Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles. *Gut*. 2001;48(2):198-205. doi:10.1136/gut.48.2.198
104. Biagi E, Candela M, Fairweather-Tait S, Franceschi C, Brigidi P. Aging of the human metaorganism: the microbial counterpart. *Age (Dordr)*. 2012;34(1):247-267. doi:10.1007/s11357-011-9217-5
105. Hayashi H, Sakamoto M, Kitahara M, Benno Y. Molecular analysis of fecal microbiota in elderly individuals using 16S rDNA library and T-RFLP. *Microbiol Immunol*. 2003;47(8):557-570. doi:10.1111/j.1348-0421.2003.tb03418.x
106. Bartosch S, Fite A, Macfarlane GT, McMurdo MET. Characterization of bacterial communities in feces from healthy elderly volunteers and hospitalized elderly patients by using real-time PCR and effects of antibiotic treatment on the fecal microbiota. *Appl Environ Microbiol*. 2004;70(6):3575-3581. doi:10.1128/AEM.70.6.3575-3581.2004
107. Woodmansey EJ, McMurdo MET, Macfarlane GT, Macfarlane S. Comparison of compositions and metabolic activities of fecal microbiotas in young adults and in antibiotic-treated and non-antibiotic-treated elderly subjects. *Appl Environ Microbiol*. 2004;70(10):6113-6122. doi:10.1128/AEM.70.10.6113-6122.2004
108. Mäkituokko H, Tiihonen K, Tynkkynen S, Paulin L, Rautonen N. The effect of age and non-steroidal anti-inflammatory drugs on human intestinal microbiota composition. *Br J Nutr*. 2010;103(2):227-234. doi:10.1017/S0007114509991553
109. Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, et al. Gut Microbiota and Extreme Longevity. *Current Biology*. 2016;26(11):1480-1485. doi:10.1016/j.cub.2016.04.016
110. Salazar N, Arboleya S, Fernández-Navarro T, de Los Reyes-Gavilán CG, Gonzalez S, Gueimonde M. Age-Associated Changes in Gut Microbiota and Dietary Components Related with the Immune System in Adulthood and Old Age: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2019;11(8). doi:10.3390/nu11081765
111. Salazar N, López P, Valdés L, et al. Microbial targets for the development of functional foods accordingly with nutritional and immune parameters altered in the elderly. *J Am Coll Nutr*. 2013;32(6):399-406. doi:10.1080/07315724.2013.827047
112. Tiihonen K, Ouwehand AC, Rautonen N. Human intestinal microbiota and healthy ageing. *Ageing Res Rev*. 2010;9(2):107-116. doi:10.1016/j.arr.2009.10.004
113. Mueller S, Saunier K, Hanisch C, et al. Differences in Fecal Microbiota in Different European Study Populations in Relation to Age, Gender, and Country : a Cross-Sectional Study. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72(2):1027-1033. doi:10.1128/AEM.72.2.1027
114. Zwieler J, Liszt K, Handschur M, Lassl C, Lapin A, Haslberger AG. Combined PCR-DGGE fingerprinting and quantitative-PCR indicates shifts in fecal population sizes and diversity of Bacteroides, bifidobacteria and Clostridium cluster IV in institutionalized elderly. *Exp Gerontol*. 2009;44(6-7):440-446. doi:10.1016/j.exger.2009.04.002
115. Odamaki T, Kato K, Sugahara H, et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol*. 2016;16:90. doi:10.1186/s12866-016-0708-5
116. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(Supplement\_1):4586-4591. doi:10.1073/pnas.100097107
117. Gueimonde M, Ouwehand A, Pitkälä K, Strandberg T, Finne-Soveri H, Salminen S. Fecal Bifidobacterium Levels in Elderly Nursing Home Patients. *Bioscience and Microflora*. 2010;29(2):111-113. doi:10.12938/bifidus.29.111
118. Toole PWO, Claesson MJ. Gut microbiota : Changes throughout the lifespan from infancy to elderly. *International Dairy Journal*. 2010;20(4):281-291. doi:10.1016/j.idairyj.2009.11.010

119. Kumar M, Babaei P, Ji B, Nielsen J. Human gut microbiota and healthy aging : Recent developments and future prospective. 2016;4:3-16. doi:10.3233/NHA-150002
120. Salazar N, Valdés-Varela L, González S, Gueimonde M, de Los Reyes-Gavilán CG. Nutrition and the gut microbiome in the elderly. Gut microbes. 2017;8(2):82-97. doi:10.1080/19490976.2016.1256525
121. Ríos-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M, de Los Reyes-Gavilán CG, Salazar N. Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. Front Microbiol. 2016;7:185. doi:10.3389/fmicb.2016.00185
122. Candore G, Caruso C, Jirillo E, Magrone T, Vasto S. Low grade inflammation as a common pathogenetic denominator in age-related diseases: novel drug targets for anti-ageing strategies and successful ageing achievement. Curr Pharm Des. 2010;16(6):584-596. doi:10.2174/138161210790883868
123. Bárcena C, Valdés-Mas R, Mayoral P, et al. Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice. Nat Med. 2019;25(8):1234-1242. doi:10.1038/s41591-019-0504-5
124. Kong F, Hua Y, Zeng B, Ning R, Li Y, Zhao J. Gut microbiota signatures of longevity. Curr Biol. 2016;26(18):R832-R833. doi:10.1016/j.cub.2016.08.015
125. Santoro A, Ostan R, Candela M, et al. Gut microbiota changes in the extreme decades of human life: a focus on centenarians. Cell Mol Life Sci. 2018;75(1):129-148. doi:10.1007/s00018-017-2674-y
126. Franceschi C, Ostan R, Santoro A. Nutrition and Inflammation: Are Centenarians Similar to Individuals on Calorie-Restricted Diets? Annu Rev Nutr. 2018;38:329-356. doi:10.1146/annurev-nutr-082117-051637
127. Jackson MA, Jackson M, Jeffery IB, et al. Signatures of early frailty in the gut microbiota. Genome Med. 2016;8(1):8. doi:10.1186/s13073-016-0262-7
128. Jeffery IB, Lynch DB, O'Toole PW. Composition and temporal stability of the gut microbiota in older persons. ISME J. 2016;10(1):170-182. doi:10.1038/ismej.2015.88
129. Soenen S, Rayner C, Jones K, Horowitz M. The ageing gastrointestinal tract. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. 2016;19(1):12-18. doi:10.1097/MCO.0000000000000238
130. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. Nature. 2012;488(7410):178-184. doi:10.1038/nature11319
131. Tarnawski AS, Ahluwalia A, Jones MK. Increased susceptibility of aging gastric mucosa to injury: the mechanisms and clinical implications. World J Gastroenterol. 2014;20(16):4467-4482. doi:10.3748/wjgv20.i16.4467
132. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. N Engl J Med. 2014;370(13):1198-1208. doi:10.1056/NEJMoa1306801
133. Kullin B, Meggersee R, D'Alton J, et al. Prevalence of gastrointestinal pathogenic bacteria in patients with diarrhoea attending Groote Schuur Hospital, Cape Town, South Africa. S Afr Med J. 2015;105(2):121-125. doi:10.7196/samj.8654
134. Luo G, Zhang Y, Guo P, Wang L, Huang Y, Li K. Global patterns and trends in stomach cancer incidence: Age, period and birth cohort analysis. Int J Cancer. 2017;141(7):1333-1344. doi:10.1002/ijc.30835
135. Willing BP, Russell SL, Finlay BB. Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism. Nat Rev Microbiol. 2011;9(4):233-243. doi:10.1038/nrmicro2536
136. Lewis BB, Buffie CG, Carter RA, et al. Loss of Microbiota-Mediated Colonization Resistance to Clostridium difficile Infection With Oral Vancomycin Compared With Metronidazole. J Infect Dis. 2015;212(10):1656-1665. doi:10.1093/infdis/jiv256
137. Biagi E, Candela M, Turroni S, Garagnani P, Franceschi C, Brigidi P. Ageing and gut microbes: perspectives for health maintenance and longevity. Pharmacol Res. 2013;69(1):11-20. doi:10.1016/j.phrs.2012.10.005
138. Shields K, Araujo-Castillo RV, Theethira TG, Alonso CD, Kelly CP. Recurrent Clostridium difficile infection: From colonization to cure. Anaerobe. 2015;34:59-73. doi:10.1016/j.anaerobe.2015.04.012
139. Salazar N. Diabetes. in press. Published online 2020.

140. Rogers M a. M, Aronoff DM. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(2):178.e1-178.e9. doi:10.1016/j.cmi.2015.10.003
141. Maseda D, Zackular JP, Trindade B, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Alter the Microbiota and Exacerbate *Clostridium difficile* Colitis while Dysregulating the Inflammatory Response. *mBio.* 2019;10(1). doi:10.1128/mBio.02282-18
142. Zhang L, Liu Y-X, Wang Z, et al. Clinical characteristic and fecal microbiota responses to probiotic or antidepressant in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome with depression comorbidity: a pilot study. *Chin Med J.* 2019;132(3):346-351. doi:10.1097/CM9.0000000000000071
143. Duan R, Chen X, Wang F, Zhang T, Ling P. Oral administration of heparin or heparosan increases the *Lactobacillus* population in gut microbiota of rats. *Carbohydr Polym.* 2013;94(1):100-105. doi:10.1016/j.carbpol.2013.01.075
144. Smeeding SJW. Nutrition, supplements, and aging. *Geriatric Nursing.* 2001;22(4):219-224. doi:10.1067/mgn.2001.117919
145. González S, López P, Margolles A, et al. Fatty acids intake and immune parameters in the elderly. *Nutr Hosp.* 2013;28(2):474-478. doi:10.3305/nh.2013.28.2.6183a

## DISBIOSIS Y PATOLOGÍAS ASOCIADAS

Francisco Guarner Aguilar, Silvia Gómez Senent, Guillermo Álvarez Calatayud

Suele decirse que en la segunda mitad del siglo XIX nació la Medicina moderna. Los científicos demostraron que determinadas bacterias y otros microorganismos son causa de enfermedad en el hombre, en los animales y en las plantas<sup>(1)</sup>. Louis Pasteur, que no era médico, dió sus primeros pasos en la teoría de los gérmenes como vectores de enfermedad estudiando por encargo del gobierno francés una plaga que diezma los gusanos de seda. Descubrió que un hongo era el transmisor. La tarea investigadora de Louis Pasteur, Robert Koch y Joseph Lister, entre otros, puso en evidencia que muchas de las enfermedades de carácter transmisible, las enfermedades infecciosas, tenían un vector microbiano específico que explicaba su difusión. La aceptación global de la teoría de los gérmenes es el gran hito que cambia el curso de la historia de la Medicina, Cirugía, Farmacia y Salud Pública, que dirigen su rumbo hacia el desarrollo de métodos eficaces para identificar patógenos, combatir su proliferación y evitar su difusión, básicamente mediante saneamiento del hábitat, desarrollo de vacunas y empleo de medicamentos antibióticos.

No cabe duda de que el uso de antibióticos ha tenido un impacto extraordi-

nario y sin precedentes en la Salud Pública. Los antibióticos y las vacunas han contribuido a aumentar la esperanza de vida más que cualquier otra innovación médica (Fig. 1). Actualmente la mortalidad infantil está por debajo del 5% y la esperanza de vida por encima de los 70 años en casi todo el planeta, con excepciones limitadas a pocos países de África y del Sudeste Asiático. Muchos son los factores que pueden haber influido en estos cambios, pero cabe destacar que a finales del siglo XIX las infecciones solían ser la causa del 30% de las muertes en los países más adelantados de Europa y América del Norte<sup>(1)</sup>, mientras que en la actualidad a nivel mundial solo un 14% de las muertes se deben a infecciones<sup>(2)</sup>. En cambio, las enfermedades crónicas no transmisibles son ahora causa del 73% de las muertes en el mundo<sup>(2)</sup>.

### VULNERABILIDAD EN LA SOCIEDAD INDUSTRIALIZADA

En la última década han surgido dos importantes motivos de preocupación. En primer lugar, los tratamientos de un número creciente de infecciones son menos efectivos debido a un incremento des-

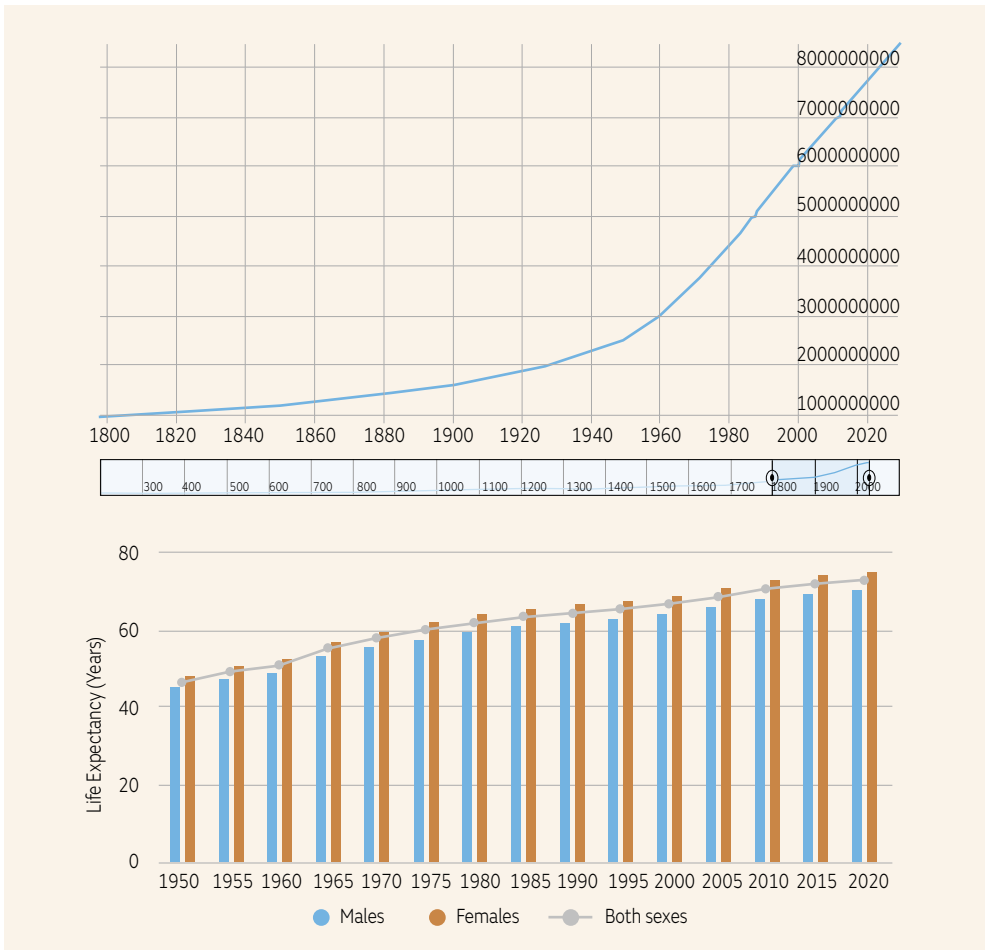


FIGURA 1. Incremento de la población mundial desde finales del siglo XIX (A) y de la esperanza de vida en todo el mundo desde la introducción de los antibióticos (B). Gráficos publicados en <https://www.worldometers.info/world-population/>

medido e incontrolable de resistencia a los antibióticos que utilizamos. No hay nuevos antimicrobianos en el mercado desde hace décadas. La resistencia a los antibióticos supone en la actualidad una seria amenaza a la salud humana, y su vínculo con el consumo excesivo de antibióticos está bien documentado<sup>(3)</sup>. En segundo lugar, los antibióticos destinados a eliminar bacterias patógenas

han tenido consecuencias imprevistas para el ecosistema microbiano humano con cambios que pueden ser difíciles de revertir<sup>(4)</sup>. El cuerpo humano acoge un complejo conjunto de microbios conocido como microbioma o microbiota, que desempeñan importantes funciones para la salud<sup>(5)</sup>. La alteración de la microbiota ancestralmente asociada al cuerpo humano y la consiguiente pérdida de sus atributos

funcionales ha puesto de manifiesto que la colonización de las personas que viven en la sociedad industrializada es subóptima para la salud<sup>(4)</sup>.

Evidencias epidemiológicas y experimentales sugieren que los cambios en la colonización microbiana, particularmente en el intestino pero también en otras áreas del cuerpo humano, pueden ser un factor de riesgo para desarrollar enfermedades mentales, metabólicas, inmunoinflamatorias, degenerativas y cánceres, ya que se asocian a patrones alterados de colonización (Tabla I)<sup>(6-8)</sup>. La incidencia de estas enfermedades se ha disparado en los países industrializados, sin que sepamos sus causas, en paralelo con la distorsión de la colonización microbiana<sup>(4)</sup>. Los factores ambientales tienen más peso que la susceptibilidad genética en la etiopatogenia de dichas patologías, ya que, por ejemplo, en la enfermedad inflamatoria intestinal la inmensa mayoría de los portadores de polimorfismos de susceptibilidad genética no desarrollan la enfermedad<sup>(9)</sup>.

Los microorganismos que colonizan plantas y animales son parte constitutiva, funcional y no prescindible del organismo anfitrión, y no es excepción nuestro cuerpo humano. La investigación de los últimos años indica que una microbiota desequilibrada puede ser causa de enfermedad, afecta nuestro desarrollo corporal, altera la regulación de nuestro sistema inmunitario y nuestro metabolismo, e incluso influye en nuestra conducta<sup>(10)</sup>. La masa de microorganismos que ancestralmente convivían con el ser humano no solamente ha dejado de ser el problema, sino que se vislumbra que recuperar

esos patrones de colonización puede ser, al menos en parte, la solución para frenar el incremento de las enfermedades crónicas no transmisibles.

## DISBIOSIS

El término disbiosis se refiere a la pérdida o ruptura del estado de simbiosis fisiológica entre hospedador y microbiota por alteración de la estructura y funciones de las comunidades microbianas. Patologías como la diarrea asociada a *Clostridioides difficile*, las enfermedades inflamatorias intestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), algunos trastornos funcionales gastrointestinales (síndrome del intestino irritable), el cáncer colorrectal, la obesidad, la diabetes tipo 2, la esteatohepatitis no alcohólica o la enfermedad hepática crónica avanzada, se asocian a composición anormal de la microbiota intestinal<sup>(10)</sup>. Hay también evidencia de cambios en enfermedades del sistema nervioso como el Parkinson y la esclerosis múltiple<sup>(10)</sup>. La coherencia entre los distintos estudios es aún deficiente para muchos de estos ejemplos, posiblemente debido a la falta de metodología y técnicas analíticas perfectamente estandarizadas. Por otro lado, tales asociaciones no indican necesariamente causalidad de la microbiota en la patogénesis de la enfermedad, pues los cambios o alguno de ellos pueden ser su consecuencia. Se necesitan estudios de seguimiento de cohortes y, sobre todo, estudios de intervención dirigidos a restaurar la composición normal de la microbiota intestinal.

TABLA I. Disbiosis y patologías asociadas<sup>(6-8)</sup>

| MICROBIOTA GASTROINTESTINAL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Alteración de la mucosa y epitelio intestinal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades digestivas: trastornos funcionales digestivos, enfermedad inflamatoria intestinal.</li> <li>Infecciones: diarreas, infección por <i>Helicobacter pylori</i>, enterocolitis necrotizante, VIH, COVID-19.</li> <li>Estados fisiológicos: prematuridad, envejecimiento, situaciones de estrés.</li> <li>Agentes externos: antibioterapia, fármacos, tóxicos, intervenciones dietéticas, tabaco.</li> </ul> <p><b>Eje intestino-hígado</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades hepatobiliares: hígado graso no alcohólico, cirrosis, encefalopatía hepática, cirrosis biliar primaria.</li> </ul> <p><b>Sistema inmunológico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alergias: eczema, asma, rinitis, alergias alimentarias.</li> <li>Enfermedades autoinmunes: enfermedad celíaca, tiroiditis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple.</li> <li>Enfermedades oncológicas: cáncer colorrectal, carcinoma hepatocelular, de pulmón, de páncreas.</li> </ul> <p><b>Actividad metabólica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades metabólicas: obesidad, diabetes, malnutrición.</li> <li>Enfermedades cardiovasculares: arterioesclerosis, hipertensión.</li> </ul> <p><b>Eje microbiota-intestino-cerebro</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trastornos del desarrollo: autismo, TDAH.</li> <li>Enfermedades psiquiátricas: ansiedad, depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, estrés post-traumático.</li> <li>Enfermedades degenerativas: enfermedad de Alzheimer, demencias, enfermedad de Parkinson.</li> <li>Enfermedades neurológicas: enfermedad cerebrovascular, epilepsia, cefaleas, lesión medular, sistema nervioso periférico.</li> </ul> |
| MICROBIOTA VAGINAL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades vaginales: vaginosis bacteriana (<i>Gardnerella vaginalis</i>), candidiasis vulvovaginal (<i>Candida albicans</i>) y Tricomoniasis (<i>Trichomonas vaginalis</i>)</li> <li>Disbiosis en estados fisiológicos: ciclo menstrual, menopausia.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| MICROBIOTA MAMARIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Mastitis: aguda, subaguda, subclínica y granulomatosa.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| MICROBIOTA ORAL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades orales: caries dental, gingivitis, periodontitis, halitosis.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| MICROBIOTA DE LA PIEL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades de la piel: dermatitis atópica, psoriasis, acné vulgar, rosácea, úlceras.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| MICROBIOTA RESPIRATORIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades respiratorias: patologías orolaringeas y otitis, asma, fibrosis quística, infección por virus respiratorio sincitial, neumonías.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| MICROBIOTA TRACTO GENITOURINARIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades urológicas: infecciones urinarias, disfunción neurogénica de la vejiga, incontinencia urinaria.</li> <li>Patología del tracto genital: infertilidad, abortos, endometriosis, prostatitis.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

En los modelos de roedores, los trasplantes de heces pueden transferir fenotipos de enfermedad, por ejemplo, obesidad, resistencia a la insulina, inflamación intestinal, ansiedad, lo que sugiere que algunos de los cambios disbióticos desempeñan cierto papel causal en los modelos. En seres humanos, la diarrea recurrente por sobrecrecimiento de *Clostridioides difficile* se trata con éxito mediante el trasplante de microbiota fecal<sup>(11)</sup>, y un ensayo controlado en pacientes con diabetes tipo-2 mostró beneficios transitorios en la homeostasis de la glucosa tras el trasplante de muestras de microbiota fecal procedentes de individuos sanos<sup>(12)</sup>. Sin embargo, los intentos de tratar o mejorar el curso clínico de la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn por trasplante fecal han sido menos exitosos. En pacientes con colitis ulcerosa activa, el porcentaje de pacientes que se benefician del trasplante es todavía bajo (alrededor del 30% en ensayos controlados), mientras que el riesgo de brote de enfermedad después de la intervención es demasiado alto (hasta un 25%)<sup>(13)</sup>. Obviamente, se necesita un conocimiento más preciso de las deficiencias críticas en la microbiota intestinal de los pacientes para adaptar la intervención a las necesidades usando consorcios microbianos bien definidos y personalizados.

## DISBIOSIS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

El equilibrio entre sistema inmunitario y microbiota se altera y claudica en las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, bien por fallo de los mecanismos inmunitarios, por cambios en la composición y estructura de la microbiota intestinal, o más probablemente por ambos factores a la vez. El resultado es una respuesta inmuno-inflamatoria inapropiada y exagerada contra elementos no patógenos de la microbiota intestinal que conduce a la destrucción y ulceración de la mucosa. Numerosos estudios han observado menor diversidad y riqueza microbiana en el microbioma intestinal de pacientes con EII en comparación con los controles sanos, y la caída en diversidad se manifiesta especialmente durante y después de los brotes de la enfermedad<sup>(14,15)</sup>, lo que sugiere la selección de especies resistentes al oxígeno durante los episodios inflamatorios.

Los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn no recuperan una microbiota intestinal completamente equilibrada durante los períodos de remisión, y los estudios han demostrado una menor estabilidad temporal en pacientes en remisión que en controles sanos<sup>(16)</sup>. Además la inestabilidad microbiana durante los períodos de remisión se ha asociado con mayor riesgo de brote inflamatorio<sup>(17)</sup>.

Los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn no recuperan una microbiota intestinal completamente equilibrada durante los períodos de remisión, y los estudios han demostrado una menor estabilidad temporal en pacientes en remisión que en controles sanos<sup>(16)</sup>. Además la inestabilidad microbiana durante los períodos de remisión se ha asociado con mayor riesgo de brote inflamatorio<sup>(17)</sup>.

## DISBIOSIS EN LOS TRASTORNOS FUNCIONALES DIGESTIVOS

El síndrome de intestino irritable (SII) es el trastorno funcional intestinal más frecuente, que se caracteriza por la pre-



sencia de dolor abdominal recurrente asociado a alteraciones del ritmo deposicional, ya sea en forma de estreñimiento o de diarrea<sup>(18)</sup>. Los pacientes con SII tienen alteraciones cuantitativas de diferentes cepas bacterianas en comparación con población sana, así como menor diversidad bacteriana<sup>(19)</sup>. Los niveles del género *Faecalibacterium*, que incluye *F. prausnitzii*, suelen estar reducidos en pacientes con SII en comparación con los controles.

En nuestra microbiota autóctona se encuentra *Methanobrevibacter smithii*, que es el principal productor de metano. El número de copias de *M. smithii* fue mayor en los pacientes con SII que en los controles, especialmente en pacientes con SII de predominio estreñimiento en comparación con los de SII de tipo diarrea, y en los pacientes que al realizar un test de lactulosa producían metano en comparación con no productores<sup>(20)</sup>. En el SII de predominio diarrea se ha descrito una disminución de *C. leptum* (capaz de transformar el ácido biliar primario en secundario), relacionado con la consistencia de las heces<sup>(21)</sup>.

La infección por *Helicobacter pylori* se ha asociado a dispepsia funcional<sup>(22)</sup>. Actualmente, se denomina dispepsia asociada a *H. pylori* a aquella que una vez erradicado el germen se consigue mejoría de los síntomas durante al menos seis meses. En sujetos con *H. pylori* se observa disminución general en la diversidad bacteriana con concentración alta de Proteobacterias, seguido por Firmicutes, Bacteroidetes y Actinobacteria con respecto a los controles no infectados.

## DISBIOSIS EN EL SÍNDROME METABÓLICO

La pérdida de riqueza en el ecosistema microbiano intestinal parece ser la característica más destacable de la disbiosis. La baja diversidad se asocia con un desequilibrio entre especies pro y antiinflamatorias, que puede condicionar inflamación intestinal y perjudicar la función de barrera de la mucosa. El recuento de genes microbianos no redundantes en muestras fecales se ha utilizado como biomarcador para determinar diversidad microbiana<sup>(23)</sup>. Este marcador es la suma de los genes distintos que se identifican en la muestra, incluyendo no solo genes bacterianos sino también de levaduras, hongos y virus. Los individuos con bajo recuento de genes microbianos se caracterizan por adiposidad central, resistencia a la insulina, resistencia a la leptina, dislipidemia y un fenotipo inflamatorio más pronunciado en comparación con individuos con alto recuento de genes. Además, los individuos obesos con bajo número de genes ganan más peso y tienen una predisposición a comorbilidades metabólicas. La baja diversidad parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico (diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensión arterial, sobrepeso y esteatosis hepática no alcohólica).

Desde un punto de vista funcional, la baja diversidad está asociada con una reducción en las bacterias productoras de butirato, un aumento del potencial de degradación del moco, y una reducción en la producción de hidrógeno y metano combinada con una mayor formación de sulfuro de hidrógeno<sup>(23)</sup>. Por tanto, la pérdida de diversidad asociada a enfermeda-

TABLA II. Características de la disbiosis intestinal humana<sup>(2,3)</sup>

- Abundancia reducida de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta, incluidos los productores de butirato como *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Lachnospiraceae*, *Eubacterium* y *Subdoligranulum*
- Mayor presencia de degradadores de moco intestinal poco habituales que desplazan a la *Akkermansia*
- Reducción de potencial genético de producción de hidrógeno y metano, y mayor potencial de generación de sulfuro de hidrógeno. El sulfuro de hidrógeno es tóxico para el epitelio
- Aumento de la abundancia de bacterias con endotoxinas (Proteobacteria) que pueden inducir inflamación
- Mayor potencial para resistir el estrés oxidativo, es decir, bacterias con capacidad de proliferar en proximidad al epitelio
- Pérdida de riqueza genética: menos de 480.000 genes microbianos no redundantes en una muestra fecal

des inflamatorias crónicas no transmisibles afecta principalmente a pérdida de abundancia de especies fermentadoras que favorecen al hospedador en el procesamiento de los alimentos vegetales no digeribles, a la vez que se incrementa la proporción de gérmenes con potencial inflamatorio (Tabla II).

## DISBIOSIS Y ANTIBIÓTICOS

Según un informe de la OMS de 2018<sup>(3)</sup>, la cantidad total de antibióticos consumida por los humanos está muy por encima de las 6500 toneladas anuales (datos de 65 países, China y EE. UU. no incluidos). Una media de 18 de cada 1000 habitantes consume diariamente una dosis definida de antibióticos, lo que significa que cada día del año se consumen 139 millones de dosis. En los países desarrollados, hasta la mitad de las recetas de antibióticos pueden considerarse inadecuadas<sup>(3)</sup>. El consumo innecesario de antibióticos acelera el desarrollo de resistencias, y las cepas multirresistentes

de *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* están aumentando<sup>(3)</sup>.

Aunque la mayoría de tratamientos con antibióticos no producen efectos secundarios inmediatos y evidentes, existe la preocupación de que alteren la composición de la microbiota intestinal y sus funciones<sup>(4)</sup>. La diarrea post-antibióticos es la complicación más común causada por antibióticos, y se presenta entre el 15 y el 25 % de los pacientes. La mayoría de los episodios de diarrea causada por antibióticos son leves y remiten espontáneamente. Sin embargo, un creciente número de casos padecen formas más severas, como la diarrea causada por *Clostridioides difficile*. La aniquilación de especies bacterianas sensibles a los antibióticos favorece la germinación de esporas de *C. difficile* en el intestino y sobrecrecimiento de formas vegetativas que producen la toxina. La presentación clínica es variable, desde diarrea benigna autolimitada o recurrente, a megacolon tóxico, colitis fulminante y muerte<sup>(24)</sup>.

Desde el nacimiento, la microbiota intestinal humana aumenta rápidamente

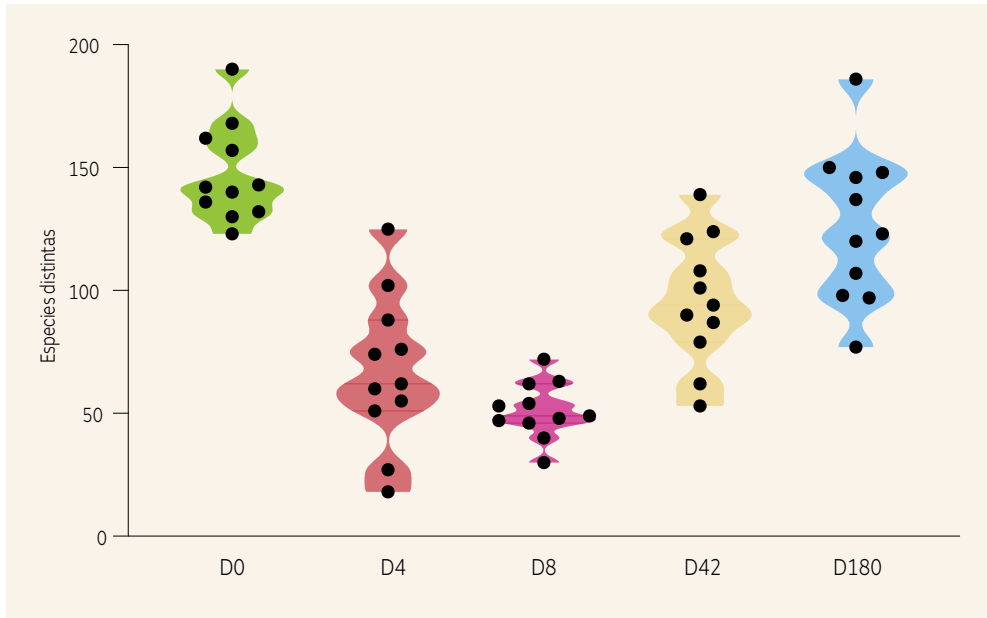


FIGURA 2. El número de especies bacterianas distintas en muestras fecales de voluntarios sanos cayó drásticamente después de 4 días de tratamiento antibiótico (D0 a D4), y la recuperación fue lenta a lo largo de un período de 180 días. Hubo grandes cambios en la abundancia de bacterias por sobrecrecimiento de oportunistas y pérdida definitiva de algunas especies fermentadoras<sup>(26)</sup>.

su diversidad durante los tres primeros años de vida antes de alcanzar el estado adulto. Posteriormente hay una comunidad estable con especies dominantes y subdominantes, pero la abundancia de las distintas bacterias puede fluctuar en respuesta a factores externos (alimentación, medicamentos, viajes, etc.). Los antibióticos provocan efectos dispares en cuanto a la abundancia relativa de las bacterias, según sean sensibles o resistentes. Durante el tratamiento con betalactámicos o quinolonas, el número de especies dominantes de la microbiota se redujo de 29 a 12 taxones, el número total de taxones observados disminuyó en un 25% y se produjo un cambio de *Faecalibacterium* a *Bacteroides* como género dominante<sup>(25)</sup>.

El uso de antibióticos indujo disminución de la diversidad microbiana (pérdida de la riqueza del ecosistema) y sobrecrecimiento de especies resistentes, que paradójicamente resultó en aumento global de carga microbiana, es decir, del número de bacterias por gramo de heces<sup>(25)</sup>.

La pérdida de diversidad durante el tratamiento antibiótico se caracteriza por sobrecrecimiento de oportunistas resistentes que suelen ser enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, etc.) y otras especies con patogenicidad potencial (*Enterococcus faecalis* y *Fusobacterium nucleatum*), mientras que desaparece o se reduce la abundancia de especies fermentadoras como las bifidobacterias y los productores de butirato (*Faecalibacterium prausnit-*

zii) (Fig. 2)<sup>(26)</sup>. Este patrón de disbiosis es similar a las alteraciones descritas en la enfermedad inflamatoria intestinal activa, aunque la disbiosis inducida por antibióticos habitualmente se resuelve pocas semanas después de la suspensión del tratamiento<sup>(26)</sup>, un fenómeno conocido como resiliencia.

La disbiosis se ha definido como una alteración de la composición y las funciones de la microbiota que perturba el ecosistema microbiano hasta el punto de superar su capacidad de resiliencia<sup>(27)</sup>. El impacto funcional de los antibióticos en los microorganismos productores de ácidos grasos de cadena corta, y de butirato en particular, puede tener consecuencias a largo plazo, ya que origina una ruptura del equilibrio simbiótico entre microbiota y anfitrión. La incapacidad de producir butirato aumenta el flujo de oxígeno hacia la mucosa y perturba el microecosistema de manera que favorece la supervivencia de bacterias resistentes al oxígeno (enterobacterias) e impide la recuperación de productoras de butirato como *Faecalibacterium*, que son anaerobias estrictas<sup>(28)</sup>. Esos cambios afectan críticamente a la capacidad de resiliencia del ecosistema y perpetúan el desequilibrio hacia la cronicidad.

El uso intensivo e inadecuado de antibióticos puede conducir no solo a infecciones resistentes a los antimicrobianos, sino también a incrementar la incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles. La perturbación del ecosistema microbiano intestinal durante las primeras etapas de la vida combinada con susceptibilidad genética parece tener un impacto duradero en el sistema inmunitario que

conduce a enfermedad o a predisposición a enfermedad en el futuro<sup>(29)</sup>. Se observó que los lactantes que reciben antibióticos antes del año de edad tienen un riesgo seis veces mayor de padecer una enfermedad inflamatoria (Crohn o colitis) que los no expuestos<sup>(30)</sup>.

## DISBIOSIS Y SALUD MENTAL

La consecuencia de la alteración de la microbiota intestinal será la disminución de sus efectos saludables y la aparición de enfermedades de todo tipo: digestivas, ginecológicas, alérgicas, dermatológicas, metabólicas, etc. De hecho, se han descrito más de un centenar de patologías que podrían estar relacionadas con la disbiosis<sup>(8)</sup>. En los últimos años, se han relacionado muchas enfermedades del campo de la Salud Mental con una alteración del eje microbiota-intestino-cerebro que será descrito con mayor detenimiento en capítulos posteriores. Este eje se basa en la comunicación neuroinmunoendocrina, la cual se establece tanto a nivel general como en cada órgano, permitiendo una adecuada homeostasis y, consecuentemente, la salud del individuo. La microbiota intestinal se va a comunicar con los sistemas homeostáticos (el nervioso, el endocrino y el inmunitario) en el intestino, y desde esa localización, a través de diferentes vías, con el cerebro, influyendo en su funcionamiento<sup>(31)</sup>.

Pero, además de ayudar a mantener las funciones cerebrales, la microbiota intestinal también puede influir en el desarrollo de trastornos psiquiátricos y neurológicos, incluyendo patologías

relacionadas con el estrés, como la ansiedad y la depresión, o trastornos del comportamiento como el autismo. Como la microbiota juega un papel importante en el neurodesarrollo cerebral en edades tempranas de la vida, la disbiosis puede contribuir a alteraciones del neurodesarrollo y a enfermedades mentales en edades posteriores<sup>(32)</sup>. Distintos factores, tan diversos como la dieta, el genotipo, el consumo de antibióticos o la ingesta de probióticos pueden cambiar la balanza entre la homeostasis/disbiosis de la microbiota intestinal y afectar a la función cerebral.

## CONSIDERACIONES FINALES

Es importante destacar que hoy en día no disponemos ni de parámetros analíticos ni de protocolos estandarizados y validados para la evaluación rutinaria de la microbiota intestinal humana en el contexto clínico. Las técnicas de secuenciación genómica han logrado avances extraordinarios en los últimos años para analizar la composición microbiana en muestras de heces y de mucosa intestinal. Sin embargo, hay gran disparidad taxonómica entre personas sanas, porque hay pocas especies comunes; la abundancia de las especies más comunes puede oscilar entre uno y diez mil de una persona a otra, e incluso dentro de una misma persona la variabilidad es tan grande que solamente un 5% de las especies están presentes en todas las muestras recogidas a lo largo de un año<sup>(33)</sup>.

No se ha podido definir una microbiota “normal” en cuanto a su composición

taxonómica, y por tanto, nos faltan biomarcadores adecuados para distinguir una microbiota intestinal saludable frente a una microbiota disbiótica en razón de su composición. Pero hay consenso en cuanto a las características más destacables de la disbiosis: baja diversidad microbiana, capacidad funcional reducida para producir ácidos grasos de cadena corta (especialmente butirato), y poca estabilidad composicional a lo largo del tiempo.

Se necesitan más estudios de investigación basados en tecnologías moleculares, metabolómicas o ambas, para identificar y validar biomarcadores de las desviaciones críticas que pueden conducir a enfermedad. Mientras tanto, el uso restringido y racional de los antibióticos es la mejor manera y la más eficaz de prevenir desequilibrios perjudiciales para el microbioma intestinal humano.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Burns H. Medical milestones. Germ theory: invisible killers revealed. *BMJ*. 2007;334(Suppl 1):s11.
2. GBD 2017 Causes of Death Collaborators C. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* (London, England). 2018;392(10159):1736-88.
3. Geneva: World Health Organization. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. [Internet]. 2018. 128 p.
4. Sonnenburg JL, Sonnenburg ED. Vulnerability of the industrialized microbiota. *Science* (80- ). 2019;366(6464):eaaw9255.
5. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch S V., Knight R. Current unders-

- tanding of the human microbiome. *Nat Med*. 2018;24(4):392-400.
6. Brüssow H. Problems with the concept of gut microbiota dysbiosis. *Microb Biotechnol*. 2020;13(2):423-34.
7. Mondot S, de Wouters T, Doré J, Lepage P. The human gut microbiome and its dysfunctions. *Dig Dis*. 2013;31(3-4):278-85.
8. Rojo D, Méndez-García C, Raczowska BA, Bargiela R, Moya A, Ferrer M, et al. Exploring the human microbiome from multiple perspectives: factors altering its composition and function. *FEMS Microbiol Rev*. 2017;41(4):453-78.
9. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, Dermot P. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of Inflammatory Bowel Disease. 2012;491(7422):119-24.
10. Gilbert JA, Quinn RA, Debelius J, Xu ZZ, Morton J, Garg N, et al. Microbiome-wide association studies link dynamic microbial consortia to disease. *Nature*. 2016;535(7610):94-103.
11. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368(5):407-15.
12. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JFWM, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143(4):913-6.e7.
13. Imdad A, Nicholson MR, Tanner-Smith EE, Zakular JP, Gomez-Duarte OG, Beaulieu DB, et al. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11:CD012774.
14. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*. 2014;15(3):382-92.
15. Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, Schirmer M, Avila-Pacheco J, Poon TW, et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature*. 2019;569(7758):655-62.
16. Martinez C, Antolin M, Santos J, Torrejon A, Casellas F, Borrueal N, et al. Unstable Composition of the Fecal Microbiota in Ulcerative Colitis During Clinical Remission. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(3):643-8.
17. Braun T, Di Segni A, Ben-Shoshan M, Neuman S, Levhar N, Bubis M, et al. Individualized Dynamics in the Gut Microbiota Precede Crohn's Disease Flares. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(7):1142-51.
18. Mearin F, Lacy B, Chang W, WD C, AJ L, Simren M, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393-407.
19. Simreñ M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BMR, Spiller RC, Vanner S, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: A Rome foundation report. *Gut*. 2013;62(1):159-76.
20. Ghoshal U, Shukla R, Srivastava D, Ghoshal UC. Irritable Bowel Syndrome, Particularly the Constipation-Predominant Form, Involves an Increase in *Methanobrevibacter smithii*, Which Is Associated with Higher Methane Production. *Gut Liver*. 2016;10(6):932-8.
21. Tojo R, Suárez A, Clemente MG, de los Reyes-Gavilán CG, Margolles A, Gueimonde M, et al. Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(41):15163-76.
22. Talley NJ, Ford AC. Functional Dyspepsia. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1853-63.
23. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541-6.
24. Britton R, Young V. Role of the intestinal microbiota in resistance to colonization by *Clostridium difficile*. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1547-53.
25. Panda S, El khader I, Casellas F, López Vivancos J, García Cors M, Santiago A, et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. Cotter PD, editor. *PLoS One*. 2014;9(4):e95476.
26. Palleja A, Mikkelsen KH, Forslund SK, Kashani A, Allin KH, Nielsen T, et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol*. 2018;3(11):1255-65.
27. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaïs CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):219-32.
28. Litvak Y, Byndloss MX, Bäumlér AJ. Colonocyte metabolism shapes the gut microbiota. *Science* (80- ). 2018;362(6418):1-15.

29. Schulfer A, Blaser MJ. Risks of Antibiotic Exposures Early in Life on the Developing Microbiome. Miller VL, editor. PLoS Pathog. 2015;11(7):e1004903.
30. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: A population-based cohort study. Pediatrics. 2012;130(4):e794-e803.
31. Cryan JF, Dinan TG. More than a gut feeling: the microbiota regulates neurodevelopment and behavior. Neuropsychopharmacology 2015; 40: 241-242.
32. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. Cell. 2013 Dec 19; 155(7):1451-1463.
33. Caporaso JG, Lauber CL, Costello EK, Berg-Lyons D, Gonzalez A, Stombaugh J, et al. Moving pictures of the human microbiome. Genome Biol. 2011;12(5):R50.

# CONCEPTOS Y CARACTERÍSTICAS GENERALES DE PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS Y OTROS BIÓTICOS

Juan M. Rodríguez Gómez, Alfonso Clemente Gimeno, Teresa Requena Rolanía

## INTRODUCCIÓN

El sufijo “-bióticos” se emplea para hacer referencia a diversas estrategias nutricionales que pueden utilizarse para dirigir la microbiota hacia un estado más favorable para la salud del huésped. El término “biótico” deriva de la palabra griega *biōtikós*, que significa “pertene-ciente a la vida”. La investigación y el desarrollo comercial de productos específicamente diseñados para modular la microbiota (probióticos o prebióticos) o que derivan de ciertos integrantes de la microbiota (paraprobióticos o postbióticos) han progresado de manera significativa en los últimos años. Este avance se ha visto respaldado por los logros científicos y clínicos que están aportando las evidencias que sustentan los beneficios para la salud de algunos de estos productos. Paralelamente, también ha aumentado su demanda por parte de los consumidores, que son cada vez más conocedores de la importancia de nuestra microbiota en la salud.

En ocasiones, se emplea el término “probióticos de nueva generación” para hacer referencia a aquellas especies (p. ej. *Faecalibacterium prausnitzii* o *Roseburia intestinalis* en el ámbito intestinal y *Nitro-*

*somonas eutropha* en el caso de la piel) que forman parte de la microbiota autóctona de un lugar determinado, donde juegan papeles relevantes para nuestra salud, pero cuyos requerimientos para su producción y/o estabilización han imposibilitado su comercialización hasta la fecha. Además, se han propuesto otros términos para agrupar aquellos probióticos que tienen efectos concretos sobre ciertos sistemas o enfermedades, como “psicobióticos”, “oncobióticos” o “ferti-bióticos”, y es muy probable que la lista crezca rápidamente.

## DEFINICIONES Y CONSENSOS DE PROBIÓTICOS

Hacia finales del siglo XX, se observó una notable progresión en la cantidad de productos que publicitaban su contenido en probióticos, incluidos alimentos, y que se comercializaban como beneficiosos para la salud. Paralelamente, era relevante el incremento de artículos científicos que documentaban los beneficios de los probióticos en la salud humana. En este contexto, la FAO y la OMS convocaron en 2001 una consulta de expertos científicos



internacionales que comenzaron a trabajar para examinar la evidencia científica sobre los aspectos funcionales y de seguridad de los probióticos en los alimentos. La consulta generó la definición de probióticos como *“microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del hospedador”*<sup>(1)</sup>. El documento también contenía una serie de recomendaciones y pautas para la evaluación sistemática de los aspectos funcionales y de seguridad de los probióticos, así como los requisitos reglamentarios necesarios para su empleo en alimentos y el etiquetado de declaraciones de propiedades saludables. Las pautas de evaluación recomendadas por el comité FAO/OMS se establecieron como un requisito previo para denominar a una cepa microbiana como “probiótico”<sup>(1)</sup>.

Dentro del contexto español, en 2009 tuvo lugar la primera reunión científica de la Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPyP; actualmente SEMiPyP al incorporar Microbiota en su nombre). En este I Workshop sobre “Probióticos y salud: evidencia científica”, se aprobó un consenso sobre la definición y las características y propiedades beneficiosas de los probióticos<sup>(2)</sup>. El contenido fue generado a partir del acuerdo alcanzado por diferentes expertos españoles científicos y clínicos especialistas en gastroenterología, pediatría, microbiología, nutrición, inmunología y ciencia de los alimentos, entre otros.

En el consenso SEMiPyP, además de apoyar la definición de probiótico propuesta en el informe conjunto FAO/OMS, se concretó que el carácter de viabilidad de la definición de probiótico se extendía

durante toda la vida útil de los productos en los que se suministraran. Además, los productos debían contener la cantidad suficiente de microorganismos necesarios para ejercer el beneficio indicado. En la producción comercial de probióticos se deben implementar estrictos sistemas de calidad para que se verifique la identidad de los probióticos y se garantice el suministro de una concentración eficaz de probióticos viables. En el consenso SEMiPyP también se excluye de la definición de probióticos a componentes o sustancias producidas por los microorganismos, aunque se haya descrito que puedan ejercer efectos biológicos saludables; estos aspectos han dado lugar a nuevos conceptos como paraprobióticos y postbióticos (Fig. 1).

En el consenso SEMiPyP se especifica, además, que el concepto probiótico debe asociarse a cepas concretas. Por tanto, cada probiótico debe identificarse por género, especie, subespecie (si corresponde) y una designación alfanumérica única. El documento, además, detalla que el beneficio demostrado para una cepa concreta no es aplicable a otra de la misma especie hasta que no se demuestre también científicamente en dicha cepa su beneficio en la salud. En este sentido, también se consensó que el beneficio demostrado para una cepa en una condición de salud concreta (p. ej., proceso diarreico) no es válido para otra indicación (p. ej., alergia). Tampoco las evidencias científicas observadas sobre un tipo de población deben extrapolarse a otra población que varíe en edad (niños y ancianos) o en estado fisiológico (p. ej., gestación y lactancia). En el consen-

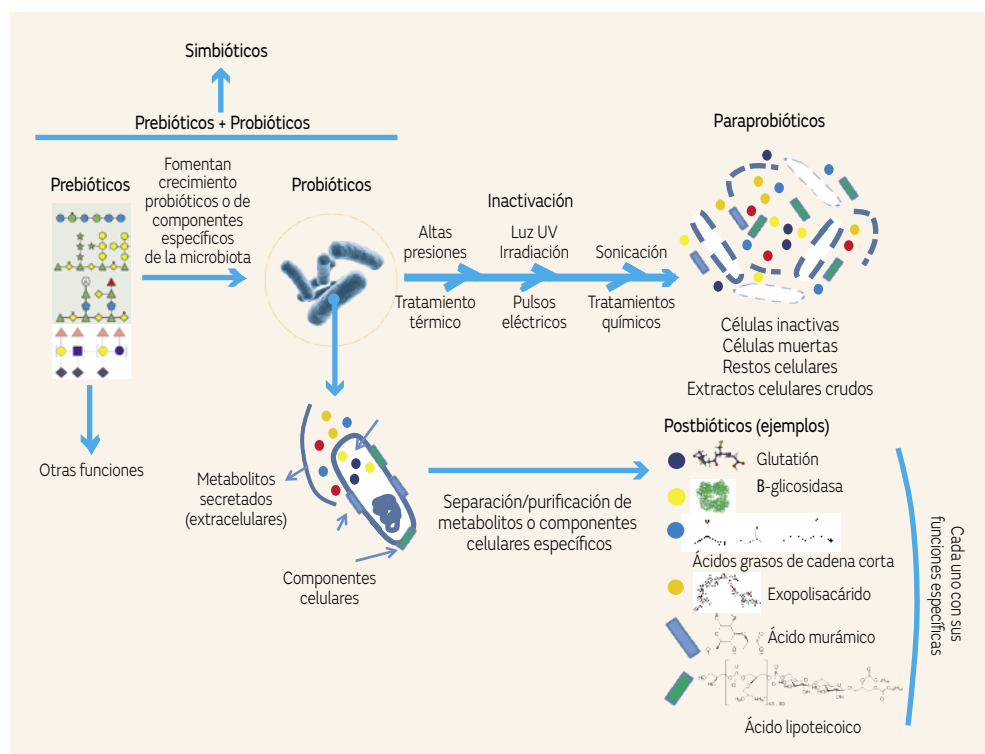


FIGURA 1. Representación esquemática de los conceptos probiótico, prebiótico, simbiótico, paraprobiótico y postbiótico.

so se respaldaba la necesidad de realizar la evaluación sistemática recomendada en los documentos FAO/OMS<sup>(1)</sup> para que cada cepa pueda adquirir la denominación de probiótico, siendo necesarios los ensayos clínicos para demostrar el beneficio en la salud humana.

La Sociedad Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP, siglas que corresponden al nombre en inglés *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics*), también ha publicado recientemente un documento de consenso sobre probióticos<sup>(3)</sup>, donde se respalda la definición de probióticos propuesta por la FAO/OMS. En esta defi-

nición se integrarían cepas microbianas que han demostrado beneficios en la salud tras la realización de estudios clínicos adecuadamente diseñados. El consenso amplía el concepto a nuevas especies y consorcios microbianos bien definidos procedentes de muestras humanas que presente evidencia suficiente de seguridad y eficacia.

En su documento de consenso, ISAPP propone establecer un “marco probiótico” donde se integren todos los sectores implicados en que el conocimiento existente sobre los probióticos se traduzca en productos que supongan un beneficio para la sociedad. En este marco se

articularían: a) los científicos al generar estudios de calidad que aporten la mayor evidencia científica sobre la eficacia del uso de probióticos; b) la industria para obtener productos de alta calidad y con alegaciones validadas y comprensibles; c) los consumidores al recibir información confiable para tomar decisiones informadas, y d) los reguladores protegiendo los derechos de los consumidores.

En el marco probiótico es necesario avanzar en el conocimiento de los mecanismos de acción de estos microorganismos para poder seleccionar las cepas más efectivas para cada condición y, de esta manera, aportar fundamentos científicos para la declaración de beneficios en la salud de un probiótico.

## SELECCIÓN Y DESARROLLO DE PROBIÓTICOS

El proceso que abarca desde la selección inicial de cepas microbianas como probióticos hasta su comercialización en productos beneficiosos para la salud debe implicar a múltiples sectores, que incluyen científicos, clínicos, tecnológicos, normativos, económicos y comunicativos. A continuación se describen brevemente las recomendaciones para la evaluación sistemática del carácter probiótico de cepas microbianas y los requerimientos necesarios para que un producto pueda denominarse probiótico<sup>(1)</sup>.

### Asignación taxonómica

La identificación de un microorganismo a nivel de especie y cepa es un requi-

sito esencial para cualquier microorganismo que se pretenda comercializar. Los microorganismos habitualmente utilizados como probióticos incluyen levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*) y bacterias de diferentes géneros (*Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Bacillus*, *Escherichia*). La asignación de un aislado a una especie determinada es importante con vistas a evaluar la seguridad en el uso de microorganismos ante la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA). La evaluación del riesgo es mucho más sencilla para aquellas especies que, sobre la base de una historia de uso seguro, gozan de presunción cualificada de seguridad (QPS, del inglés *Qualified Presumption of Safety*). La lista QPS se revisa periódicamente, incorporando nuevas unidades taxonómicas si los datos disponibles así lo avalan. En este sentido, la reciente re-clasificación de los géneros *Lactobacillus* y *Leuconostoc* en 25 géneros, incluyendo 23 de nueva creación, significará un cambio importante a corto plazo<sup>(4)</sup>. En cualquier caso, la identificación de un aislado a nivel de cepa es esencial para posibilitar su trazabilidad en pruebas de laboratorio, ensayos clínicos, y durante el proceso de producción y comercialización. La identificación a nivel de cepa también es indispensable si existen efectos beneficiosos específicamente asociados a esa cepa y no sean extrapolables a otras cepas de esa especie.

### Seguridad

La seguridad de los probióticos es, obviamente, un requisito imprescindible

para su uso<sup>(5)</sup>. Para ello, debe tenerse en cuenta, entre otros factores, el microorganismo en estudio, la forma de administración, el nivel de exposición, el estado de salud del huésped y las funciones fisiológicas que pueden desempeñar en el mismo. Los casos en los que se ha podido establecer una relación entre el consumo de un probiótico y un efecto adverso son muy escasos, y generalmente han afectado a personas con enfermedades graves subyacentes o con una barrera intestinal muy alterada. En teoría, los probióticos podrían producir cuatro tipos de efectos adversos: a) infectividad o patogenicidad; b) producción de metabolitos no deseables; c) excesiva inmunoestimulación o inmunodepresión en individuos sensibles, y d) posibilidad de transmisión de genes que confieran resistencia a antibióticos<sup>(6)</sup>. Entre ellos, la resistencia a antibióticos está cobrando importancia sanitaria debido al auge de las bacterias (multi)resistentes. En consecuencia, la posible presencia de genes transmisibles que puedan conferir resistencia a antibióticos a las bacterias de la microbiota de un hospedador (incluyendo aquellas potencialmente patógenas) es relevante en la evaluación de la seguridad de los probióticos. La determinación de resistencia a antibióticos se debe realizar de acuerdo a procedimientos aceptados internacionalmente y respetando los criterios vigentes en cada momento de EFSA. La evaluación de seguridad de un probiótico también debe tener en cuenta los excipientes empleados en la formulación de los productos finales. En este sentido, los productos probióticos deben respetar la normativa vigente relativa a

la declaración de alérgenos en el etiquetado.

## Funcionalidad

Desde el punto de vista funcional, los criterios de selección de probióticos suelen incluir una serie de prerequisites para que la cepa pueda alcanzar su lugar de acción en una concentración adecuada, incluyendo una debida protección. Además, la evaluación suele incluir el estudio de las propiedades que pudieran asociarse a un efecto beneficioso en un hospedador. Las propiedades funcionales por las que se selecciona un probiótico pueden ser diversas y complejas<sup>(7)</sup>. Idealmente, sería necesario saber la función que se desea de un probiótico y la población en la que se pretende aplicar para emplear las pruebas más adecuadas de selección.

La evaluación de la funcionalidad de los probióticos requiere la verificación de su eficacia en ensayos en humanos. El empleo de modelos animales permite determinar mecanismos de acción y marcadores biomédicos. Los ensayos clínicos en los que se determina científicamente si los probióticos ejercen un beneficio y su magnitud son, típicamente, los de fase 2 y fase 3. Los estudios de fase 2 evalúan la eficacia de un probiótico frente a un placebo, preferentemente en formato de doble ciego, y recogen los posibles efectos adversos. El resultado deseable sería una mejora biológica y estadísticamente significativa relativa al bienestar, reducción del riesgo de enfermedad, recuperación más rápida de una enfermedad, sintomatología más suave durante una enfermedad y/o au-

mento del tiempo de recurrencia. Los estudios de fase 3 evalúan la eficacia de un probiótico frente a la terapia estándar empleada para prevenir o tratar una enfermedad determinada. En general, son ensayos ciegos y aleatorizados en los que el tamaño de la muestra debe ser calculado para que tenga significancia estadística. Sería deseable la realización de más estudios de fase 2 y 3 para fomentar el uso de los probióticos en la prevención y tratamiento de enfermedades en aquellos casos en los que puedan reemplazar o complementar a los medicamentos convencionales.

## Desarrollo

La producción de una biomasa elevada de probióticos a escala industrial de manera rentable y su posterior conservación manteniendo un elevado nivel de viabilidad pueden suponer un cuello de botella en la aplicación comercial de los probióticos. Para garantizar la viabilidad de las cepas probióticas en las cantidades necesarias para ejercer el efecto beneficioso, se deben tener en cuenta todos los puntos del ciclo de producción en los que los probióticos deben mantenerse viables: fermentación, concentración, liofilizado o atomizado, empaquetado, distribución y almacenamiento<sup>(6)</sup>. Además, la viabilidad depende del formato en el que se vayan a administrar las cepas ya que, por ejemplo, la vida útil de los productos lácteos probióticos refrigerados es notablemente más corta que la de los productos liofilizados que se venden con una presentación medicamentosa. A su vez, existen diversos parámetros (oxígeno, humedad,

temperatura, etc.) y formatos (microencapsulación, recubrimientos) que juegan un papel importante en la estabilidad del producto. En general, las empresas suelen recurrir a la sobredosificación inicial del probiótico, de tal manera que se conserve la dosis eficaz al final de su vida útil.

La primera fase del desarrollo comercial de probióticos suele consistir en el depósito de la cepa en el banco de la empresa y la comprobación de su identidad, así como la evaluación de su capacidad fermentativa (producción de biomasa, limosidad, morfología, etc.) en minifermentadores que simulen las condiciones de los fermentadores de planta (temperatura, pH, agitación, etc.). La segunda fase consiste en el escalado a producciones en planta piloto para evaluar la productividad antes y después del proceso de liofilización o atomizado, y el estudio de la estabilidad a los tres meses. En general, el objetivo es que el producto sea estable (pérdida  $\leq 0,2$  log de unidades formadoras de colonias, UFC) en una mezcla de celulosa (u otro excipiente) envasada en sobres de papel de aluminio almacenados a una actividad de agua constante ( $<0,2$ ) y a una temperatura de 25 °C. En la siguiente etapa, se determina el flujo de trabajo para que el probiótico entre en fase de producción. Tras la primera producción, se define el precio sobre la base de viabilidad de probióticos en el producto (UFC/g) y se completa la validación analítica de la mezcla. El objetivo final es la liberación del producto mientras que continúan los estudios de estabilidad a largo plazo (dos años), tanto en refrigeración como a temperatura ambiente (25 °C). En general, se preten-

de que el procedimiento de producción permita disponer de un producto con una elevada concentración ( $>5 \times 10^{10}$  UFC/g) que, una vez dosificado en los envases finales, tenga una vida útil prolongada a temperatura ambiente. En los casos en los que no es posible, el producto se tiene que conservar en refrigeración hasta su venta.

En cualquier caso, resulta imprescindible la aplicación de los principios del sistema APPCC (Análisis de Peligros y Puntos de Control Críticos) y de buenas prácticas de fabricación para garantizar que los productos probióticos lleguen al consumidor con la máxima calidad posible. También es relevante asegurar que los procesos de fabricación no interfieren con la funcionalidad de los probióticos. El control de calidad debe contemplar la presencia de las cepas a la concentración adecuada, su viabilidad y estabilidad, y la posible contaminación del producto final con otros microorganismos<sup>(8)</sup>.

La determinación del precio se puede basar en los costes, en la elasticidad de la demanda, en los precios que fija la competencia para productos similares, etc. En general, los productos probióticos disponibles en farmacias y parafarmacias no están cubiertos por el sistema público de salud, por lo que suelen tener un coste final elevado. Este hecho limita el alcance al producto de usuarios potenciales, especialmente cuando se requiere un tratamiento prolongado. Además, se deberían incrementar esfuerzos para facilitar en los países en desarrollo el acceso a los probióticos de las poblaciones más necesitadas, por ejemplo, para prevenir y controlar procesos diarreicos.

## DEFINICIONES Y CONSENSOS DE PREBIÓTICOS

La disponibilidad de nutrientes ejerce un papel regulador fundamental sobre la composición y metabolismo bacteriano intestinal. En la dieta occidental, la ingesta total de carbohidratos no digeribles es de 10-20 g/día en niños con edades inferiores a 10 años y de 15-30 g/día en adolescentes y adultos<sup>(9)</sup>. Algunos de estos carbohidratos son capaces de modular la composición y las actividades metabólicas de la microbiota intestinal.

Si bien a mediados del siglo XX se reconoció la existencia de un “factor bifidus” presente en la leche materna como responsable del incremento de bifidobacterias en heces de niños, el término prebiótico aparece por primera vez publicado en un trabajo científico en 1995<sup>(10)</sup>. En este trabajo, Gibson y Roberfroid definieron a los prebióticos como “ingrediente alimentario no digerible que beneficia al hospedador mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de uno o un limitado número de bacterias en el colon, mejorando la salud del hospedador”. Los avances científicos y clínicos, asociados al desarrollo de técnicas moleculares, están evidenciando que la fermentación de prebióticos no es exclusiva de lactobacilos y bifidobacterias, extendiéndose a géneros tales como *Eubacterium* y *Roseburia*, dada su capacidad de producir cantidades elevadas de ácido butírico que podrían ejercer un efecto protector frente al desarrollo de enfermedades intestinales. Por otro lado, especies no reconocidas hasta hace poco tiempo como beneficiosas para la salud gastrointestinal, como *Akkermansia mu-*

*ciniphila* y *Faecalibacterium praustnizii*, parecen desempeñar un papel fundamental en la regulación de los procesos inflamatorios. En sucesivas definiciones del concepto prebiótico se incluye el requisito de que estos deben ser “específicos” o “selectivos” para los grupos taxonómicos bacterianos promotores de la salud o sus actividades metabólicas beneficiosas, siendo este hecho distintivo frente a otros grupos de compuestos. La fermentación de carbohidratos prebióticos es llevada a cabo por un número limitado de bacterias, pudiéndose hablar de consorcios microbianos en el caso de la fermentación de carbohidratos complejos.

En 2015, la SEMiPyP publicó un documento de consenso sobre prebióticos, basado fundamentalmente en carbohidratos no digeribles con estructuras químicas conocidas que han demostrado evidencia científica sobre su beneficio en la salud humana<sup>(11)</sup>. En este documento se hace énfasis en la noción de que los efectos saludables de los prebióticos deben demostrarse mediante estudios de evaluación clínica realizados en población humana con metodología científica adecuada y atendiendo a una concentración suficiente para obtener el beneficio esperado.

Recientemente, la ISAPP ha expandido el concepto de prebiótico a “sustrato que es selectivamente utilizado por microorganismos del hospedador y confiere un beneficio en salud”<sup>(12)</sup>, ampliándose el concepto de prebióticos a sustancias diferentes a los carbohidratos tales como los polifenoles, los ácidos grasos poliinsaturados y sus correspondientes ácidos grasos conjugados. Asimismo, se indica que la modulación de grupos microbianos puede

ocurrir en ubicaciones del cuerpo humano más allá del tracto gastrointestinal (p. ej., vagina y piel). Este consenso mantiene el requisito del carácter selectivo de estos compuestos sobre la microbiota humana y que los beneficios en salud derivados de una influencia microbiana específica se demuestren a través de estudios clínicos apropiados. El consenso de ISAPP sobre prebióticos también establece un marco necesario de interacción entre los diferentes sectores interesados, tanto los consumidores que pueden acceder al beneficio de estos compuestos desde una perspectiva de prescripción individualizada, como las autoridades reguladoras encargadas de permitir el etiquetado sobre un beneficio para la salud demostrado. En este marco prebiótico, los científicos tendrían la responsabilidad de descifrar aspectos de investigación como la estructura de los compuestos prebióticos, los biomarcadores clínicamente relevantes del efecto beneficioso o los mecanismos de acción, entre otros. Sin embargo, uno de los principales retos en la generación de conocimiento científico alrededor del concepto prebiótico es establecer la causalidad entre un cambio en la estructura o función de la microbiota y la determinación de un efecto biológico beneficioso para la salud humana.

## TIPOS Y CARACTERÍSTICAS DE COMPUESTOS PREBIÓTICOS

Los carbohidratos sobre los que se han realizado la mayoría de estudios de caracterización y aplicación como

TABLA I. Alegaciones de salud aprobadas por la EFSA sobre compuestos prebióticos

| PREBIÓTICO                                                     | ORIGEN                                                        | COMPOSICIÓN QUÍMICA                                                                                                                                                                                                  | PRINCIPALES EFECTOS EN SALUD DIGESTIVA Y MECANISMO DE ACCIÓN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inulina <sup>(26)</sup>                                        | Achicoria, cebolla, espárrago, puerro, ajo, trigo y alcachofa | Fructo-oligosacáridos con grado de polimerización $\geq 10$ . Los enlaces químicos de la fructosil-glucosa y de la fructosil-fructosa son del tipo $\beta(2\rightarrow1)$ y $\beta(1\rightarrow2)$ , respectivamente | <b>Aumento en la frecuencia de deposiciones.</b> Mecanismo de acción: la inulina puede incrementar la frecuencia de las deposiciones debido al sobrecrecimiento bacteriano a nivel colónico, aumentando la masa celular bacteriana y el volumen fecal                                                                                                                                                             |
| Lactulosa <sup>(27)</sup>                                      | Disacárido derivado de la isomerización de la lactosa         | 4-O- $\beta$ -D-galactopiranosil-D-fructosa                                                                                                                                                                          | <b>Reducción del tiempo de tránsito intestinal.</b> Mecanismo de acción: en el colon, la lactulosa se metaboliza en ácido láctico y fórmico por la acción de $\beta$ -galactosidasas de bacterias colónicas. Este proceso causa un aumento de la presión osmótica y una ligera acidificación del contenido colónico causando un aumento del contenido de agua de las heces y, como consecuencia, su ablandamiento |
| Carbohidratos resistentes al proceso digestivo <sup>(28)</sup> |                                                               |                                                                                                                                                                                                                      | <b>Disminuyen la respuesta glicémica post-pandrial comparado con mono- y disacáridos.</b> Mecanismo de acción: los carbohidratos resistentes a la digestión no son hidrolizados ni absorbidos y, como consecuencia, no contribuyen a la respuesta glicémica post-pandrial. Esta alegación se extiende a oligosacáridos y almidón resistente así como a polisacáridos no digeribles                                |

compuestos prebióticos son fundamentalmente la inulina, las oligofructosas (FOS), los galactooligosacáridos (GOS) y el disacárido lactulosa, a los que se les ha asignado la categoría de sustratos con propiedades prebióticas, avalados científicamente mediante estudios de

intervención en humanos<sup>(11)</sup>. Por otro lado, existen compuestos denominados prebióticos emergentes que están actualmente en fase de estudio entre los que se incluyen los  $\alpha$ -galactósidos, el almidón resistente, pectooligosacáridos y prebióticos no carbohidratos como los



polifenoles. Mención aparte merecen los oligosacáridos de la leche materna (HMO, por sus siglas en inglés), una mezcla de extraordinaria complejidad con más de 1000 estructuras químicas descritas que actúan más allá de meros sustratos para la microbiota intestinal e influyen en numerosas funciones beneficiosas para la salud local y sistémica del lactante<sup>(13)</sup>.

De manera resumida, podemos afirmar que los compuestos prebióticos deben: a) presentar resistencia y sobrevivir, al menos parcialmente, a las condiciones ácidas y al proceso digestivo (oral, gástrico e intestinal), escapando de la absorción intestinal; b) ser selectivamente fermentados/metabolizados por un número de especies bacterianas, vía competitiva y/o cooperativa, en el intestino grueso induciendo un efecto modulador en la microbiota intestinal, y c) deben conferir efectos beneficiosos para la salud y el bienestar, pudiendo ser de carácter local y/o sistémico.

Los beneficios en salud asociados a la ingesta de prebióticos descritos en la literatura científica son muy diversos, e incluyen: a) efectos locales tales como la modulación de la microbiota intestinal, la resistencia frente a la colonización de patógenos, mejora de la función intestinal e integridad de la mucosa intestinal, así como una mejora en la absorción mineral, y b) efectos sistémicos tales como la regulación del sistema inmune, regulación del apetito, efectos sobre el metabolismo energético y propiedades anticancerígenas. No obstante, a pesar de los numerosos estudios científicos de investigación básica y clínica sobre compuestos prebióticos, solo un número reducido de alegaciones de salud han sido aproba-

das por la EFSA e incluyen la reducción de tránsito intestinal, la disminución de índice glucémico y el incremento en el número de deposiciones fecales (Tabla I). Esto es debido fundamentalmente a una caracterización química insuficiente de los prebióticos, la ausencia de estudios de intervención en humanos, así como la falta de evidencia sobre biomarcadores que demuestren el efecto beneficioso específico del consumo de probióticos. En este sentido, la EFSA publicó en 2011 un documento-guía sobre los requerimientos científicos necesarios para aceptar alegaciones de salud sobre la función digestiva e inmune, con objeto de facilitar un adecuado diseño experimental en la evaluación de los compuestos<sup>(14)</sup>. Es importante destacar que, de acuerdo a los criterios de EFSA, los cambios/modulación de la microbiota intestinal deben ir acompañados de beneficios clínicos y/o fisiológicos.

## SIMBIÓTICOS

El término se refiere a un producto que combina al menos un probiótico y un prebiótico. Los simbióticos a menudo se definen como mezclas sinérgicas de probióticos y prebióticos que afectan beneficiosamente al huésped al mejorar la supervivencia y la colonización de microorganismos beneficiosos vivos en el huésped (Fig. 1). Desde la ISAPP se está preparando actualmente un documento de consenso sobre este término que establezca, entre otros aspectos, si la combinación que incorpore probióticos y prebióticos debe evaluarse para demostrar un beneficio en la salud del simbiótico, más

allá de los beneficios de los componentes que hayan sido demostrados por separado.

## OTROS BIÓTICOS

### Paraprobióticos y postbióticos

El concepto de probióticos indica que la viabilidad de las células microbianas representa una condición esencial para garantizar sus efectos beneficiosos. Numerosos estudios han mostrado que la viabilidad (y a una dosis determinada) resulta esencial para ciertas acciones o aplicaciones de los probióticos. Sin embargo, las células muertas (o algunos componentes de las mismas) y ciertos metabolitos microbianos también pueden ejercer efectos beneficiosos para la salud. Por lo tanto, más recientemente se han acuñado nuevos términos para referirse a esos elementos o productos microbianos que no requieren viabilidad para ejercer ciertas funciones biológicas beneficiosas (Fig. 1).

Los paraprobióticos, también conocidos como “probióticos inactivados”, “probióticos no viables” o “probióticos fantasma” se definen como células microbianas inactivas (no viables) o fracciones celulares que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio al consumidor<sup>(15)</sup>. Por lo tanto, son o proceden de microorganismos que perdieron su viabilidad tras ser sometidos a procesos que han inducido cambios estructurales y metabólicos en sus células (Fig. 1). Como se recoge en la definición, las células microbianas pueden estar intactas o lisadas, con o sin sus correspondientes extractos celulares (que son

químicamente complejos cuya composición no está definida).

Los postbióticos son factores solubles bioactivos (productos o subproductos metabólicos) secretados por microorganismos vivos o liberados después de la lisis celular, que confieren algún beneficio fisiológico al huésped<sup>(16)</sup>. Entre tales factores solubles se encuentran ácidos grasos de cadena corta, enzimas, péptidos, ácidos teicoicos, péptidos derivados del peptidoglucano, endopolisacáridos y exopolisacáridos, proteínas de la superficie celular, vitaminas y ácidos orgánicos. A diferencia de los extractos celulares que pueden acompañar a los paraprobióticos, los postbióticos deben ser productos químicamente definidos. Algunos autores han sugerido ampliar el concepto de postbióticos para incluir también a los paraprobióticos; sin embargo, parecen dos conceptos claramente diferenciados a pesar de que, en ocasiones, se han empleado términos equívocos (“metabióticos”, “biogénicos”, “metabolitos de los sobrenadantes libres de células”, “lisados celulares”, etc.) que pueden causar cierta confusión.

En este sentido, cabe destacar que, a diferencia de los probióticos y prebióticos, aún no existe consenso para la definición de paraprobióticos y postbióticos. Además, existen ciertos productos cuya clasificación puede ser difícil o ambigua. Por ejemplo, los productos probióticos contienen una mezcla de células vivas (probióticos en sentido estricto) y muertas (paraprobióticos), cuya proporción varía durante la vida útil de dichos productos dependiendo de, entre otros factores, las condiciones de almacenamiento. Por otra

parte, existen compuestos que, simultáneamente, se pueden comportar como prebióticos y postbióticos.

Este tipo de productos tiene la ventaja sobre los probióticos que eluden el desafío técnico de mantener los microorganismos viables y estables en el producto a una dosis alta desde que se producen hasta que alcanzan el lugar diana en el huésped. No obstante, se debe definir y estandarizar la composición de los paraprobióticos y los postbióticos, lo que no es un objetivo sencillo ya que existen numerosas variables a tener en cuenta<sup>(17)</sup>: a) este tipo de productos se pueden obtener a partir de una amplia gama de especies probióticas; b) se pueden obtener a través de una amplia gama de métodos; c) la composición puede verse influenciada por los métodos de obtención, procesado y conservación, y, en consecuencia, la respuesta del huésped a estos productos depende del proceso de producción y comercialización, y d) las metodologías para evaluar los efectos biológicos y clínicos pueden variar sustancialmente.

### Trasplante de microbiota y microbiotas mínimas o sintéticas

En los últimos años, el trasplante o transferencia de microbiota fecal (TMF), también conocida como “bacterioterapia fecal”, ha despertado un gran interés como método para modificar ecosistemas microbianos complejos en situaciones patológicas (Fig. 2). Consiste en administrar una suspensión de heces obtenida de una persona sana a otra persona que presenta una enfermedad caracterizada por una disbiosis intestinal con el objeti-

vo de restaurar la comunidad microbiana intestinal. Es decir, se transfiere la microbiota intestinal de una persona a otra, incluyendo no solo los microorganismos cultivables sino también los que actualmente no se pueden cultivar y que, en consecuencia, no se pueden administrar en forma de un probiótico convencional<sup>(18)</sup>.

La principal razón para la popularidad de los trasplantes fecales es la eficacia tan elevada que ha mostrado en el tratamiento de ciertas enfermedades, especialmente en la infección recurrente por *Clostridioides difficile* (nueva denominación taxonómica de *Clostridium difficile*), con tasas de curación de hasta el 94%<sup>(19)</sup>. A pesar de su popularidad, el TMF se enfrenta a problemas prácticos importantes, derivados de la extraordinaria complejidad microbiológica, inmunológica y bioquímica de las heces, cuya composición puede variar incluso dentro de una misma persona, dependiendo de numerosos factores. Por ejemplo, las heces podrían convertirse en fuente de sustancias nocivas o de microorganismos que puedan representar un problema para la salud a medio y largo plazo. Por otro lado, se trata de una muestra biológica que es imposible de estandarizar, lo que limita su aplicación a gran escala. Por lo tanto, existe la necesidad de diseñar y desarrollar nuevos procesos biotecnológicos que permitan aplicar el principio de la transferencia fecal de una forma reproducible.

En este sentido, el concepto de comunidades microbianas mínimas, específicas para un nicho concreto, puede abrir nuevas vías terapéuticas para modificar la microbiota intestinal de personas con

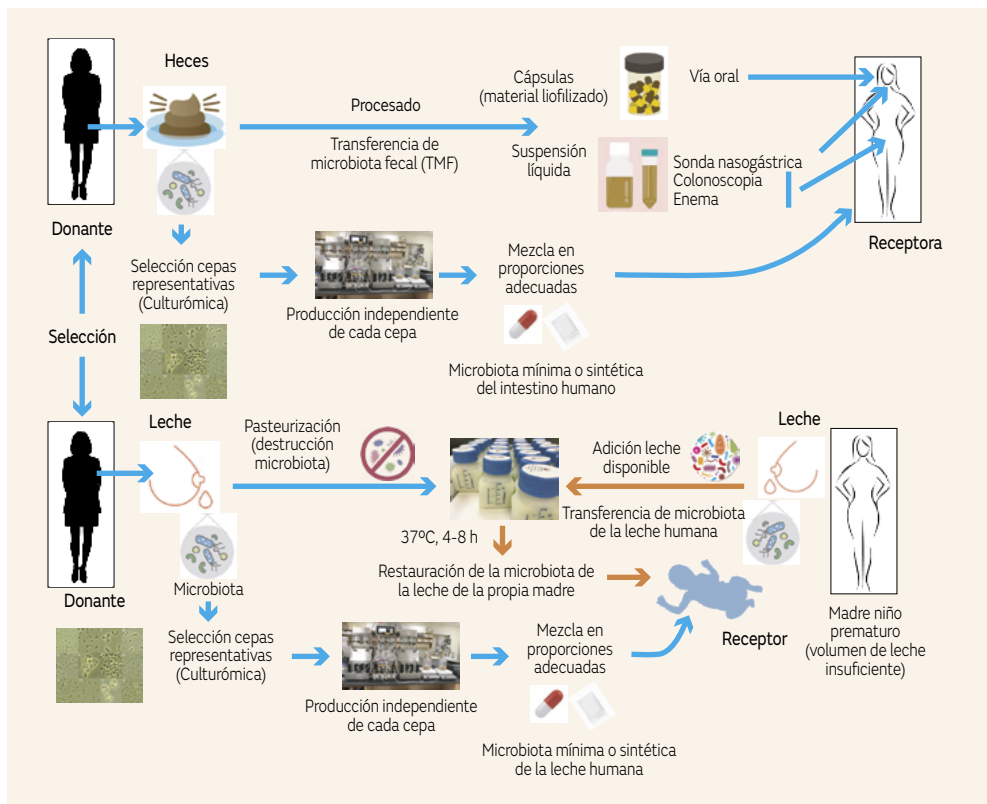


FIGURA 2. Representación esquemática del concepto de transferencia de microbiota y de creación de microbiotas mínimas o sintéticas, tomando como ejemplo la transferencia de microbiota fecal y la transferencia de microbiota de la leche humana.

diversas patologías<sup>(20)</sup>. Se ha descrito la eficacia de un sustituto de la microbiota intestinal, elaborado a partir de los cultivos puros de 33 especies bacterianas aisladas de heces de un único donante sano, para tratar casos de infección recurrente por *C. difficile* en los que la antibioterapia había fracasado<sup>(21)</sup>. Este estudio pionero demostró, por primera vez, que una microbiota mínima diseñada en el laboratorio es capaz de curar infecciones resistentes a los antibióticos. Las ventajas de las comunidades microbianas mínimas son fácilmente perceptibles ya

que permiten: a) controlar la composición de las mezclas de cepas; b) garantizar la ausencia de sustancias nocivas y patógenos, incluyendo virus, y c) fabricación a escala industrial y de forma reproducible mediante procesos biotecnológicos. De hecho, la producción aséptica de mezclas de cepas viables (liofilizadas o congeladas) en fermentadores industriales es una tecnología bien conocida que se emplea en la producción de cultivos iniciadores o probióticos.

El éxito del TMF ha motivado el estudio de otras formas de transferencia

de microbiota, incluido el trasplante de microbiota de la piel<sup>(22)</sup> y la transferencia de microbiota vaginal, tanto para la colonización inicial de bebés nacidos por cesárea<sup>(23)</sup>, como para el tratamiento de las vaginosis bacterianas refractarias al tratamiento con antibióticos<sup>(24)</sup>. También se han sugerido enfoques similares para la transferencia de la microbiota de la leche humana (Fig. 2). En ocasiones, las madres de niños prematuros no puedan producir suficiente leche para satisfacer completamente los requerimientos nutricionales de sus bebés y es necesario complementar la dieta de los niños con leche humana donada, que se pasteuriza y, en consecuencia, pierde su microbiota. Sin embargo, las pequeñas cantidades que la madre pueda producir sirven para inocular la leche pasteurizada de una donante que, tras una incubación, recupera en gran parte la microbiota que caracteriza a la leche humana<sup>(25)</sup>.

La implementación de estas comunidades microbianas sintéticas en terapias de última generación sería de gran beneficio para los pacientes y, además, permitiría avanzar en nuestra comprensión del microbioma humano. No obstante, serán necesarios muchos estudios para definir las funciones que deben desempeñar los componentes de un microbioma mínimo para la prevención o el tratamiento de las enfermedades concretas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. FAO/WHO. Joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. 2001; <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>.
2. Guarner F, Requena T, Marcos A. Consensus statements from the Workshop "Probiotics and Health: Scientific evidence". *Nutr Hosp*. 2010;25(5):700-4.
3. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-14.
4. Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, Franz C, Harris HMB, Mattarelli P, et al. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2020; doi:10.1099/ijsem.0.004107.
5. Sanders ME, Akkermans LM, Haller D, Hammerman C, Heimbach J, Hormannsperger G, et al. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut microbes*. 2010;1(3):164-85.
6. Rodríguez JM. Probiotics: from the lab to the consumer. *Nutr Hosp*. 2015;31(Suppl 1):33-47.
7. SEPYP. Probióticos, prebióticos y salud: evidencia científica. Álvarez G, Marcos A, Margolles A, editors. Madrid: Ergón; 2016.
8. Jackson SA, Schoeni JL, Vegge C, Pane M, Stahl B, Bradley M, et al. Improving end-user trust in the quality of commercial probiotic products. *Front Microbiol*. 2019;10:739.
9. EFSA. Scientific opinion on dietary reference values for carbohydrates and dietary fibre. *EFSA J*. 2010;8(3):1462.
10. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995;125(6):1401-12.
11. Corzo N, Alonso JL, Azpiroz F, Calvo MA, Cirici M, Leis R, et al. Prebiotics: concept, properties and beneficial effects. *Nutr Hosp*. 2015;31(Suppl 1):99-118.
12. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491-502.

13. Barile D, Rastall RA. Human milk and related oligosaccharides as prebiotics. *Curr Opin Biotechnol.* 2013;24(2):214-9.
14. EFSA. Guidance on the scientific requirements for health claims related to gut and immune function. *EFSA J.* 2011;9(4):1984.
15. Taverniti V, Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr.* 2011;6(3):261-74.
16. Tsilingiri K, Rescigno M. Postbiotics: what else? *Benef Microbes.* 2013;4(1):101-7.
17. de Almada CN, Almada CN, Martinez RCR, Sant'Ana AS. Paraprobiotics: Evidences on their ability to modify biological responses, inactivation methods and perspectives on their application in foods. *Trends Food Sci Technol.* 2016;58:96-114.
18. Margolles A, Sánchez B, Ruas-Madiedo P, Delgado S, Ruiz L. Fecal Microbiota Transplantation: Historical perspective and future trends. *Ann Nutr Metabol.* 2019;74(Suppl 1):64-8.
19. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013;368(5):407-15.
20. Allen-Verge E, Reid G, Viner N, Gloor GB, Hota S, Kim P, et al. A Canadian Working Group report on fecal microbial therapy: microbial ecosystems therapeutics. *Can J Gastroenterol.* 2012;26(7):457-62.
21. Petrof EO, Gloor GB, Vanner SJ, Weese SJ, Carter D, Daigneault MC, et al. Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'RePOOPulating' the gut. *Microbiome.* 2013;1(1):3.
22. Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, Moore IN, Kieh MD, Williams KW, et al. First-in-human topical microbiome transplantation with *Roeseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI Insight.* 2018;3(9):120608.
23. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nature medicine.* 2016;22(3):250-3.
24. Lev-Sagie A, Goldman-Wohl D, Cohen Y, Dori-Bachash M, Leshem A, Mor U, et al. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nat Med.* 2019;25(10):1500-4.
25. Fernández L, Ruiz L, Jara J, Orgaz B, Rodríguez JM. Strategies for the preservation, restoration and modulation of the human milk microbiota. Implications for human milk banks and neonatal intensive care units. *Front Microbiol.* 2018;9:2676.
26. EFSA. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to "native chicory inulin" and maintenance of normal defecation by increasing stool frequency pursuant to Article 13.5 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* 2015;13(1):3951.
27. EFSA. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to lactulose and decreasing potentially pathogenic gastro-intestinal microorganisms (ID 806) and reduction in intestinal transit time (ID 807) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* 2010;8(10):1806.
28. EFSA. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to non digestible carbohydrates and a reduction of post prandial glycaemic responses pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* 2014;12(1):3513.

# PSICONEUROINMUNOENDOCRINOLOGÍA Y EJE MICROBIOTA-INTESTINO-CEREBRO

Mónica De la Fuente del Rey, José Manuel Martín Villa

## ¿QUÉ ES LA PSICONEUROINMUNOENDOCRINOLOGÍA?

Si se quiere entender cómo repercute en nuestra salud el eje microbiota-intestino-cerebro hay que hacerlo comprendiendo el papel de los sistemas encargados del mantenimiento de la homeostasis, el nervioso, endocrino e inmunitario, y su estrecha comunicación, lo que constituye el campo de estudio de la Psiconeuroinmunoendocrinología, o más abreviadamente, Psiconeuroinmunología<sup>(1-3)</sup>. Desde las neurociencias y la inmunología, actualmente es plenamente aceptada la comunicación que existe entre esos complejos sistemas fisiológicos, tanto que se habla de un gran sistema neuroinmunoendocrino<sup>(1-6)</sup>. Dado que el tener un adecuado equilibrio homeostático es la base de la salud, no es extraño que podamos denominar a la psiconeuroinmunología “la ciencia de la salud”. Esta nueva disciplina, tengamos en cuenta que las primeras aportaciones científicas que iniciaron su constitución provienen realmente de los años setenta del pasado siglo<sup>(3)</sup>, no para de causar asombro con cada reciente descubrimiento<sup>(7)</sup>.

## Evidencias científicas de la comunicación entre los sistemas reguladores

Como hechos que confirman la comunicación entre los sistemas homeostáticos o reguladores, y que se han ido verificando con numerosas investigaciones, están: a) que los mediadores del sistema nervioso, los neurotransmisores (NT), ejercen efectos en las células endocrinas e inmunitarias, en las que encuentran receptores para ellos; b) que los mediadores del sistema endocrino, las hormonas (H), actúan en las células del sistema nervioso y del inmunitario, en las que hay receptores hormonales; c) que los mediadores del sistema inmunitario, fundamentalmente las denominadas citoquinas (C), actúan sobre las células del sistema nervioso y endocrino, que expresan los receptores correspondientes. En todos los casos, las células a las que llegan esos mediadores (NT, H y C) modifican su funcionalidad; y d) que los leucocitos producen NT y H y que las células nerviosas (las de glía, pero también las neuronas) pueden producir citoquinas típicas de las células inmunitarias<sup>(3,4)</sup>.

Se puede decir que el sistema inmunitario es un receptor de los estímulos

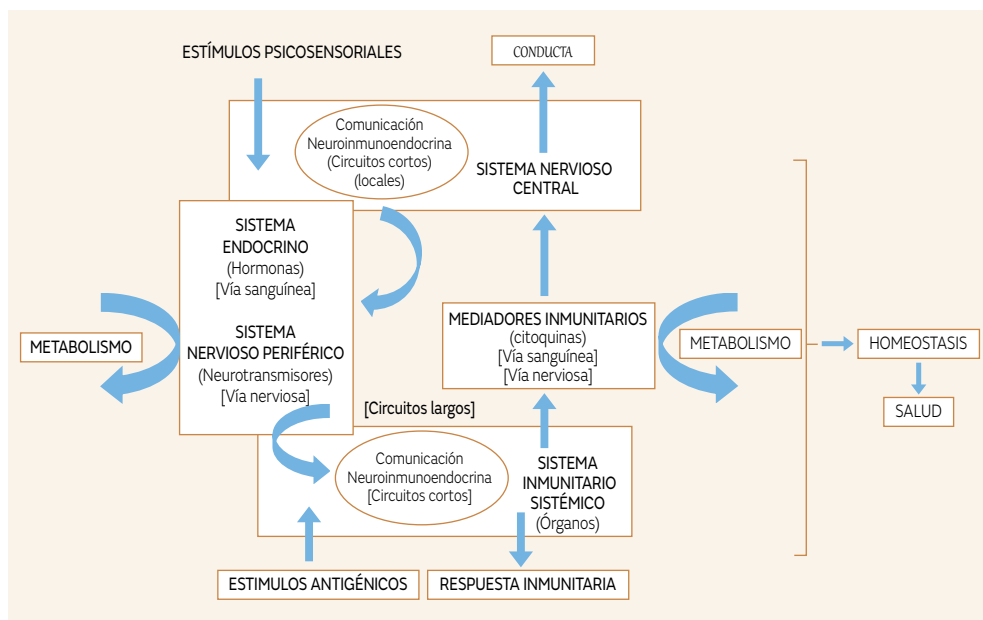


FIGURA 1. Comunicación psiconeuroinmunoendocrina. Circuitos largos y cortos, y efectos en el metabolismo.

no cognitivos que llegan a nuestro organismo (virus, bacterias, etc.) y responde frente a ellos, pero en esa respuesta genera mediadores, citoquinas, que “avisan” al sistema nervioso y endocrino de la existencia de ese estímulo que, de otro modo, les pasaría desapercibido. Por su parte, el sistema nervioso sería el receptor de estímulos cognitivos, como por ejemplo la luz, los sonidos, o una situación de estrés emocional. En este último caso respondería ante dicho estrés activando la secreción hipotalámica de la hormona liberadora de la corticotropina (CRH), la cual actuando sobre las correspondientes células de la adenohipófisis generaría la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), que al llegar a la corteza adrenal da lugar a la liberación de glucocorticoides, como el cortisol (el prin-

cipal en el ser humano). Este cortisol no solo actuaría regulando negativamente el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y preparando al organismo para responder a la situación de estrés, también llegaría a las células inmunitarias avisándolas de tal situación, que de otro modo no detectarían<sup>(8)</sup>.

Esta comunicación entre los tres sistemas se establece tanto a nivel general del organismo (mediante lo que se ha denominado circuitos largos), como a nivel local (circuitos cortos) (Fig. 1). Así, cuando se modifica nuestro sistema nervioso o endocrino, por ejemplo, por estímulos psicosensoriales, tenemos no solo los efectos típicos, más fácilmente evidentes, de cambios conductuales, también hay modificaciones a nivel del sistema inmunitario. Este sistema inmunitario res-



ponde frente a los continuos daños que sufren nuestros tejidos para repararlos, y también nos defiende de las infecciones y tumores que constantemente tenemos, generando mediadores como son los anticuerpos, y de forma importante, citoquinas. Estas últimas no solo ejercen su típica función defensiva, también llegarán y repercutirán en la funcionalidad de los sistemas nervioso y endocrino (a nivel local y general). Los efectos no terminan aquí, pues estos sistemas, en respuesta a dichas citoquinas, generan nuevos NT y H que afectarán a todo el organismo, incluyendo a la inmunidad. Se establecen así espirales de comunicación entre los sistemas homeostáticos. Como consecuencia de esa comunicación también se modificará el metabolismo general del individuo<sup>(3)</sup> (Fig. 1).

Dada la comunicación bidireccional que establecen los tres sistemas homeostáticos, cualquier incidencia que se ejerza en el sistema inmunitario repercutirá en el nervioso y endocrino, y a la inversa. Así, se explica que las alteraciones que experimenta el sistema inmunitario, por ejemplo, cuando se tiene un proceso infeccioso, lleguen a modificar la funcionalidad del sistema nervioso, pudiéndose, en determinadas situaciones, desarrollar estados depresivos o incluso psicóticos. En este contexto, se ha considerado al sistema inmunitario como un órgano sensorial, pues no solo reacciona a estímulos internos y externos, también transmite esa información mediante liberación de citoquinas que por vía nerviosa y sanguínea llegan al cerebro. En el sistema nervioso central esas señales se integran, generándose

respuestas nerviosas y neuroendocrinas reguladoras<sup>(3)</sup>. Es por ello, que hace tiempo se denominó al sistema inmunitario, por esta capacidad funcional, como “el sexto sentido”. Por otra parte, las situaciones de estrés y las emociones, puede modificar la respuesta inmunitaria. De hecho, un estrés crónico, estados de miedo, tristeza, ansiedad o depresión se acompañan de una inadecuada inmunidad, mientras que los de alegría o felicidad lo hacen con una mejor respuesta inmunitaria<sup>(2-5,9)</sup>.

### La comunicación neuroinmunoendocrina en el intestino y su repercusión a nivel general del organismo

La comunicación bidireccional neuroinmunoendocrina se establece en todos los órganos, permitiendo el control de la homeostasis en cada uno de ellos y en las interacciones entre los mismos<sup>(6)</sup>. El intestino es una localización en la que los sistemas homeostáticos, el nervioso, el endocrino y el inmunitario, así como sus interrelaciones presentan una enorme complejidad<sup>(10,11)</sup>.

El sistema nervioso intestinal es tan completo que se le ha denominado “el segundo cerebro”, presentando funciones relevantes no solo en el funcionamiento del tracto digestivo, también con capacidades de aprendizaje y memoria<sup>(12)</sup>. Tenemos un sistema nervioso intrínseco, el entérico (SNE), con sus plexos neurales y sus células de glía, y un sistema nervioso extrínseco, el sistema nervioso autónomo (SNA) constituido por el simpático y el parasimpático (nervio vago).

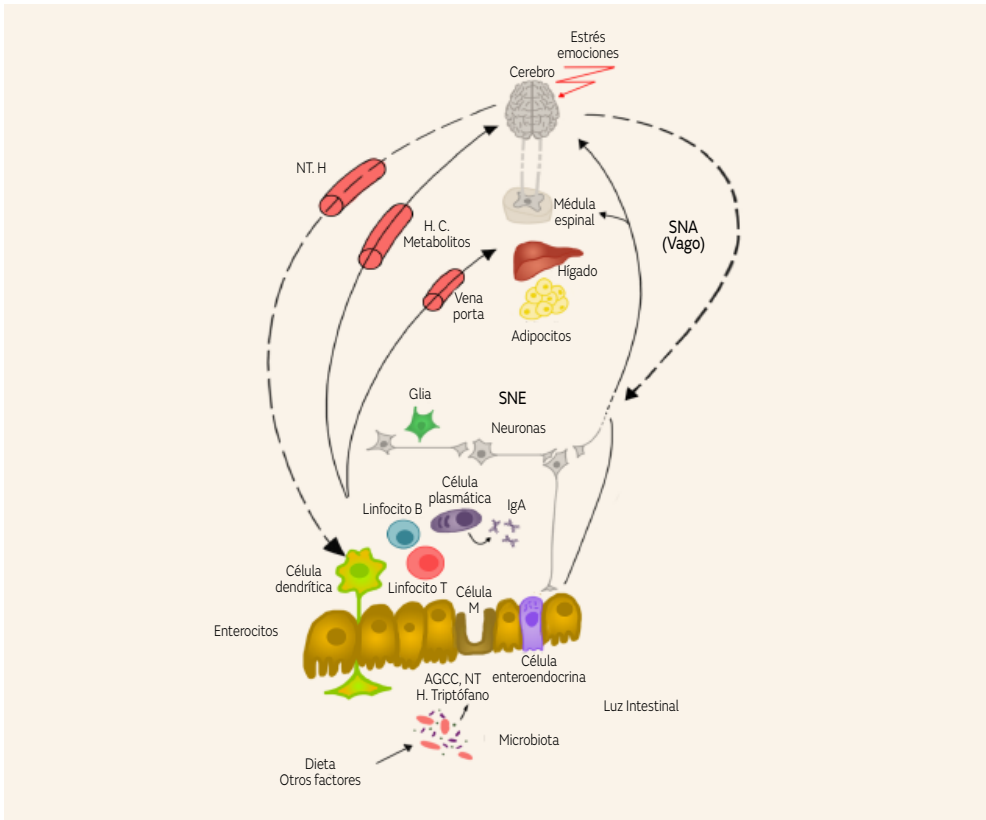


FIGURA 2. Eje microbiota-intestino-cerebro. Comunicación de mediadores del sistema nervioso (neurotransmisores [NT] del sistema nervioso entérico: [SNE] del sistema endocrino (hormonas [H]) e inmunitario (citoquinas [C]) del intestino, y de los metabolitos producidos por la microbiota (ácidos grasos de cadena corta: AGCC, NT, H, etc.), con el sistema nervioso central (SNC, cerebro y médula espinal), por vía sanguínea y nerviosa (sistema nervioso autónomo, SNA, principalmente el vago). Derivación por vena porta al hígado y otros tejidos. Comunicación del SNC con el intestino (vía sanguínea y nerviosa) (rayas discontinuas).

Gracias a ellos se pueden controlar todas las funciones intestinales, pero además lo que sucede en el intestino llega al sistema nervioso central (SNC), incidiendo así en los sentimientos, emociones, motivaciones y funciones cognitivas superiores, incluyendo la toma de decisiones intuitivas (Fig. 2).

El sistema inmunitario intestinal es la localización inmunitaria más compleja

y peculiar de todo el organismo. Anatómicamente, podemos distinguir en esta localización un tejido linfoide organizado y uno difuso. En el primero tiene lugar la fase de inducción de la respuesta inmunitaria y está formado por el GALT (*Gut Associated Lymphoid Tissue*) que, a su vez, consta de las placas de Peyer, el apéndice, las criptoplaques, los folículos linfoides aislados y los nódulos linfáticos mesenté-

TABLA I. Distribución de células implicadas en la respuesta inmunitaria en la mucosa intestinal

|                             | TIPO CELULAR                                                                                                                                                   | UBICACIÓN                                      |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Células epiteliales         | Células M, enterocitos, células de Paneth                                                                                                                      | Epitelio. Placas de Peyer                      |
| Sistema linfoide organizado | Linfocitos T, linfocitos B, linfocitos Tfh, células dendríticas, macrófagos                                                                                    | GALT ( <i>Gut Associated Lymphoid Tissue</i> ) |
| Sistema linfoide difuso     | Linfocitos T (CD4 y CD8), Th17, Treg, linfocitos B, células plasmáticas, células linfoides innatas (ILC)-1, 2 y 3, células dendríticas, macrófagos, mastocitos | Intraepiteliales, lámina propia                |

ricos. En el segundo, en el cual se realiza la fase efectora de dicha respuesta, se encuentran los linfocitos intraepiteliales y las células mononucleares de la lámina propia. Todo un conjunto de células de la inmunidad innata y adquirida van a ejercer una delicada función de defensa frente a los patógenos que llegan, así como de tolerancia para los antígenos de los alimentos y de la microbiota intestinal<sup>(13,14)</sup>.

Actualmente se considera también a la compleja barrera epitelial como parte del sistema defensivo de la mucosa intestinal. Se conocía ya la implicación de algunas células en las respuestas inmunitarias (células M, linfocitos intraepiteliales, etc.) y recientemente se ha descrito la implicación de otras: enterocitos, que producen citoquinas y son presentadoras de antígenos, y las células de Paneth, que se especializan en secretar toda una serie de péptidos de defensa (defensinas), algo en lo que también participan los enterocitos<sup>(15,16)</sup>. Un resumen de todas estas células se recoge en la Tabla I.

Los mediadores que producen todas esas células inmunitarias van a actuar a nivel intestinal, generando una adecuada

respuesta defensiva y de tolerancia en esta localización, pero también a nivel sistémico, modificando la inmunidad general. Además, en el marco de la comunicación neuroinmunológica, esos mediadores afectan a la función del sistema nervioso intestinal y pueden llegar al cerebro, utilizando la vía nerviosa y la sanguínea (Fig. 2).

El intestino también dispone de un potente sistema endocrino, con células, como las enteroendocrinas, productoras de hormonas, que van a controlar múltiples procesos digestivos. Estas hormonas, por tanto, van a actuar a nivel intestinal y también general del organismo por el que recirculan vía sanguínea<sup>(17)</sup> (Fig. 2).

Esos tres sistemas homeostáticos van a poder comunicarse, lo que hacen en localizaciones estratégicas del intestino, y así permitir la adecuada homeostasis intestinal. Además, los mediadores de esos sistemas, y los generados tras su comunicación, van a poder llegar al resto del organismo y al SNC<sup>(11)</sup>.

Todas esas comunicaciones son bidireccionales, y en este contexto también hay que tener presente que los procesos cerebrales van a repercutir en los siste-

mas homeostáticos y en la red neuroinmunoendocrina intestinal<sup>(11)</sup>. Recordemos, por ejemplo, que el nervio vago tiene aferencias que llevan información desde el intestino al cerebro y eferencias que lo hacen en el sentido contrario<sup>(18)</sup>. También señales eferentes que desde el cerebro llegan al intestino por vías adrenérgicas, y ejes neuroendocrinos, como el que constituye el hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), inciden en esas comunicaciones. Todo ello explica cómo las emociones, la inadecuada respuesta a situaciones de estrés, o numerosas alteraciones neurológicas, pueden repercutir en la función intestinal<sup>(19)</sup> (Fig. 2).

## EJE MICROBIOTA-INTESTINO-CEREBRO

En esa comunicación neuroinmunoendocrina del intestino y su proyección al SNC hay que introducir un nuevo elemento: la microbiota intestinal. Esta va a llevar a cabo un complejo diálogo con los sistemas homeostáticos de esa localización y a través de toda una serie de interconexiones multidireccionales, establecer el denominado “eje microbiota-intestino-cerebro”<sup>(20)</sup> (Fig. 2).

El eje utiliza diferentes vías, la humoral (mediante la circulación intestinal, sistémica y la barrera hematoencefálica) y la neural (fundamentalmente vía nervio vago). Así, mediante los metabolitos, pero también los neurotransmisores y hormonas que producen los microorganismos intestinales, incluso las microvesículas que generan, estos microorganismos se pueden comunicar con el SNC. En esta

comunicación tales mediadores también intervienen modulando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Además, al SNC llegan todos los mediadores que de forma directa o indirecta producen los microorganismos en las células inmunitarias, nerviosas y endocrinas del intestino, y los que resulten de la comunicación neuroinmunoendocrina de esta localización.

Dado que todas esas comunicaciones son bidireccionales, los mediadores generados en el SNC van a llegar al intestino y modificar el diálogo neuroinmunoendocrino intestinal y el de este con la microbiota, incidiendo también en la diversidad y función de esos microorganismos. Esto explica que la respuesta inadecuada a situaciones de estrés, los estados emocionales y un largo etcétera, repercutan en el estado funcional del intestino, y en toda la comunicación entre microorganismos y sistemas homeostáticos (Fig. 2).

## Diálogo de la microbiota con los sistemas homeostáticos: inmunitario, nervioso y endocrino

El conseguir un adecuado eje microbiota-intestino-cerebro va a depender del establecimiento de un apropiado diálogo de la microbiota con los sistemas homeostáticos. Este diálogo constante se moldea de forma importante en “períodos sensibles” o “ventanas críticas”, generalmente tempranos, que pueden condicionar el funcionamiento del eje a lo largo de la vida del individuo<sup>(21)</sup>. Además, vendrá siendo modificado por numerosos factores, tanto genéticos como ambientales y del estilo de vida (Fig. 3).

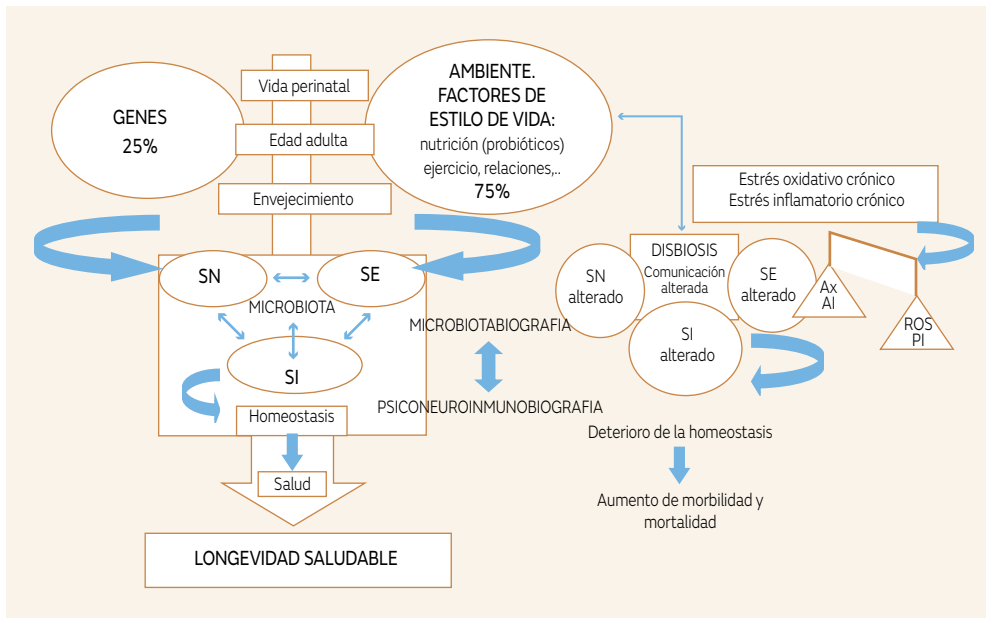


FIGURA 3. Diálogo de la microbiota y los sistemas homeostáticos. Su papel en la salud y la enfermedad. Factores que inciden (M. De la Fuente<sup>(31)</sup>).

### Interacción de la microbiota y el sistema inmunitario

El diálogo entre la microbiota intestinal y las células de la inmunidad innata y adquirida de esa mucosa es compleja, teniendo que considerar también el que se establece con la barrera epitelial y la capa de moco. Actualmente es asumido que la microbiota juega un papel trascendente en el desarrollo y capacidad funcional de la inmunidad<sup>(22-24)</sup>.

La comunicación de los microorganismos con las células inmunitarias puede ser directa (utilizando patrones moleculares asociados a microbios, *Microbe Associated Molecular Pattern*, MAMP), pero fundamentalmente es indirecta (mediante una amplia gama de compuestos generados por la microbiota como gran

variedad de metabolitos, neurotransmisores, hormonas, e incluso microvesículas)<sup>(25-27)</sup>. El reconocimiento de los MAMP, el cual suele realizarse a través de los receptores tipo toll (*Toll Like Receptors*, TLR) puede llevarse a cabo por células leucocitarias (por ejemplo, las dendríticas de la lámina propia, que a su vez activan a las células linfoides innatas [ILC], las cuales secretan citoquinas necesarias, como la IL-22), pero también por las epiteliales que expresan TLR. Estas células epiteliales, en respuesta a las señales de la microbiota no solo aumentan la integridad de sus uniones, sino que también secretan una gran variedad de péptidos antimicrobianos, citoquinas, moco, etc., muy importantes en las funciones protectoras frente a patógenos, en el fortalecimiento

de la barrera epitelial, en la secreción de moco y, en general, en la homeostasis intestinal.

También, las señales de la microbiota en las células inmunitarias promueven la diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas secretoras de IgA, y de los linfocitos T a determinadas subpoblaciones como Th17 y especialmente a los linfocitos T reguladores (Treg), dependiendo del tipo de microorganismos presentes en la microbiota<sup>(28)</sup>.

Como metabolitos relevantes de la microbiota que inciden en la función inmunitaria se pueden destacar los ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Estos, no solo mejoran la función de barrera de las células epiteliales, sino que también favorecen la diferenciación de células Th17, la inducción de linfocitos Treg y la producción de determinadas citoquinas antiinflamatorias por estas células. Finalmente, el triptófano, aminoácido esencial sintetizado por toda una serie de microorganismos intestinales, es utilizado para generar indol-3-aldehído, que permite regular las uniones estrechas de las células epiteliales, la expresión de los genes inflamatorios, la cantidad de células Th17, inducir la secreción de péptidos antimicrobianos y regular la función de células linfoides innatas tipo 3 (ILC3)<sup>(25,26)</sup>.

Por todo ello es entendible que en los animales libres de gérmenes (*germ-free*, GF), aparezcan toda una serie de alteraciones inmunitarias que implican a los linfocitos T y B, y a las células de la respuesta innata, especialmente a nivel de la mucosa intestinal, pero también reflejado en inmunidad general. Estos animales tienen, por ejemplo, menor síntesis de

inmunoglobulinas, especialmente de IgA, y de muchas subpoblaciones de linfocitos T (Th17 y en periferia de TCD4+)<sup>(15)</sup>.

Hay que tener en cuenta que en este diálogo microbiota-inmunidad, los componentes del sistema inmunitario también afectan a la composición de la microbiota. Por ejemplo, las disfunciones en la enzima AID (deaminasa inducida por activación), que juega un papel fundamental en el cambio de isotipo de las inmunoglobulinas, tiene un efecto importante en la composición de la microbiota del individuo, y su alteración supone no solo una falta de IgA y una hiperplasia de folículos aislados, sino también un sobrecrecimiento de bacterias anaerobias en el intestino proximal<sup>(29)</sup>.

Un hecho que ha generado bastante confusión es el explicar cómo el sistema inmunitario, que se dedica a reconocer lo extraño, como pueden ser los microorganismos intestinales, y eliminarlo, es capaz de respetar a los componentes de la microbiota. Ese papel de discriminar entre los constituyentes propios, lo ingerido en los alimentos, los microorganismos comensales y los patógenos, permitiendo la homeostasis intestinal y general del organismo, es un tema de gran interés actualmente. Parece ser que las células de la inmunidad innata (macrófagos y células dendríticas) inician y regulan la respuesta de tolerancia que es realizada fundamentalmente por la inmunidad adquirida, a través de los linfocitos. No obstante, es el equilibrio entre inflamación y antiinflamación que establecen las citoquinas generadas por las subpoblaciones de células T un proceso básico para dicha tolerancia, dándose por

ejemplo una relación Th17/Treg que favorece a los Treg (muy abundantes en la mucosa intestinal) productores de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10. En esta tolerancia, en el que van a participar todas las células inmunitarias, va a ser relevante el papel de los metabolitos que produce la microbiota, como sucede con los AGCC<sup>(14,25)</sup>.

La microbiota también hace que las células inmunitarias se reprogramen epigenéticamente, adquiriendo características de “memoria” que les permite una mayor respuesta de defensa frente a patógenos<sup>(30)</sup>.

Todo este aprendizaje inmunitario de tolerancia y potenciación, en el que participa de forma importante la microbiota, se lleva a cabo tempranamente en la vida, y se hace en paralelo al desarrollo ontogénico de nuestro sistema defensivo. Los productos de esa microbiota intestinal, y los resultantes del diálogo entre la misma y las células inmunitarias de esa mucosa, van a poder también modular la inmunidad general del organismo<sup>(31)</sup>.

### **Interacción de la microbiota y el sistema nervioso**

Los microorganismos intestinales, fundamentalmente a través de los productos que generan, como AGCC y toda una serie de neurotransmisores (GABA, serotonina, dopamina, norepinefrina, acetilcolina y muchos neuropéptidos), van a posibilitar el desarrollo y funcionamiento del SNE, afectando tanto a neuronas como células de glía. Todos esos mediadores microbianos, así como los producidos en la mucosa intestinal por el sistema

nervioso, por el inmunitario y por la comunicación entre ambos<sup>(32)</sup>, van a poder alcanzar el SNC tanto por vía sanguínea como a través del nervio vago<sup>(18)</sup>. De esta manera, los mediadores de la microbiota pueden alcanzar el cerebro y modificar el desarrollo y actividad de sus células, tanto de las neuronas y las gliales como de las inmunitarias que están presentes, y, consecuentemente, inciden en el funcionamiento cerebral<sup>(20,31-33)</sup>. Posiblemente una de las vías mejor estudiada de esta comunicación es la de los metabolitos de la microbiota intestinal, como los AGCC, que atraviesan la barrera hematoencefálica, además de influir en su integridad, y modifican la producción de factores por parte de las células cerebrales<sup>(34)</sup>. Por ejemplo, se ha comprobado que el butirato, al incidir en la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el hipocampo, altera la activación del mismo en respuesta a estímulos emocionales<sup>(35)</sup>.

Esta comunicación entre microbiota y cerebro es muy relevante en el período prenatal (en este caso son los productos de la microbiota materna los implicados) y postnatal temprano, momentos críticos en el desarrollo del cerebro. Así, se ha comprobado que la microbiota es fundamental para los procesos de “poda sináptica”, un proceso imprescindible en la maduración y adecuado funcionamiento cerebral<sup>(36)</sup>.

La existencia de este diálogo microbiota-intestino-cerebro puede explicar cómo la microbiota, al modificar el funcionamiento cerebral, incide en las conductas individuales, pero también en las que suponen relacionarse con otros

individuos y en la elección de la pareja. De hecho, tras modificarse la microbiota intestinal se han observado cambios conductuales, y también a la inversa, la microbiota puede ser modificada tras cambios en la conducta<sup>(37,38)</sup>.

### Interacción de la microbiota y el sistema endocrino

Los microorganismos intestinales también producen mediadores típicos del sistema endocrino, esto es, hormonas, las cuales son capaces de modificar las células de la mucosa intestinal. Estas hormonas microbianas y las generadas en las células intestinales (inmunitarias y enteroendocrinas) pueden alcanzar, por vía sanguínea, el cerebro, así como cualquier otra localización, modificando la acción de otros mediadores hormonales. Además, dada la bidireccionalidad de las conexiones, las hormonas producidas en los ejes neuroendocrinos y en las glándulas endocrinas van a poder modificar la riqueza y diversidad de la microbiota<sup>(31,39)</sup>.

### El eje microbiota-intestino-cerebro y su repercusión en el metabolismo

Ya se ha indicado que en los circuitos de comunicación neuroinmunoendocrina, todos los mediadores que se producen en una determinada localización, no solo van a poder llegar al SNC, sino también a todos los tejidos y sistemas corporales, influyendo consecuentemente en el metabolismo<sup>(3)</sup>. Así, actualmente hay evidencias científicas que apoyan la idea

de que la microbiota, a través de su conexión con los sistemas homeostáticos y su incidencia en el eje intestino-cerebro, va a poder modificar la compleja red de mediadores que se liberan y así, utilizando fundamentalmente la vía sanguínea, llegar a modificar la capacidad metabólica no solo de las células de los sistemas homeostáticos, sino también la de todas las del organismo. Se puede mencionar como ejemplo, el papel de las citoquinas liberadas por las células inmunitarias en la modificación de muchos aspectos metabólicos, como hace la IL-1 modulando la glucemia<sup>(40)</sup>. Posiblemente los más relevantes en este contexto sean los AGCC producidos por los microorganismos, los cuales de forma directa o indirecta modifican el metabolismo cerebral, hepático, pancreático y adiposo, entre otros<sup>(35)</sup>.

### El eje microbiota-intestino-cerebro en la salud y enfermedad

Dado que el eje microbiota-intestino-cerebro se enmarca claramente en la comunicación neuroinmunoendocrina, y esta es la base de la salud, parece lógico que este eje pueda condicionar el estado de salud o de enfermedad de cada individuo. Según sea apropiado o no el diálogo de la microbiota con los sistemas homeostáticos a nivel intestinal, y, consecuentemente, a nivel general del organismo y a nivel del SNC, se dispondrá de una buena salud o aparecerá el riesgo de múltiples patologías. De hecho, en los últimos años se ha comprobado cómo los cambios en la microbiota intestinal, la falta de diversidad o la presencia de disbiosis, pueden estar en la base de



cientos de enfermedades, las cuales no se circunscriben únicamente al ámbito digestivo sino que afectan a todos los órganos y sistemas<sup>(41)</sup>. Estas patologías suelen asociarse a un inadecuado funcionamiento de los sistemas homeostáticos, y la base de las mismas es la presencia de un estrés oxidativo e inflamatorio (producción de oxidantes y compuestos inflamatorios en mayor medida que antioxidantes y compuestos antiinflamatorios), que puede ser generado por la microbiota alterada. De hecho, se sabe que la microbiota puede incidir en el estado de estrés oxidativo e inflamatorio de los sistemas homeostáticos, bien directa o indirectamente. Así, ciertas moléculas microbianas, como el lipopolisacárido (LPS), pueden generar neuroinflamación y estrés oxidativo, mientras que otras, como los AGCC, especialmente el butirato, disminuyen la inflamación<sup>(42)</sup>.

En muchas de esas patologías se aprecia claramente que el sistema inmunitario está siendo el principalmente afectado. Es lo que sucede con el cáncer, las enfermedades autoinmunes, las alergias o las patologías enmarcadas en el síndrome metabólico, como la hipertensión o la obesidad, entre otras<sup>(31,43)</sup>. En otras patologías la relación más evidente de la microbiota es con el sistema nervioso. Así, en muchas enfermedades psiquiátricas como la ansiedad y la depresión, las más estudiadas en este contexto, pero también en otras enfermedades como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el autismo, e incluso en las neurodegenerativas como el parkinson o el Alzheimer, la microbiota se está considerando como factor de riesgo<sup>(31,44)</sup>.

## El eje microbiota-intestino-cerebro y el estrés fisiológico y psicológico

El estrés forma parte de nuestra vida y el organismo responde adecuadamente a las situaciones estresantes a través de los sistemas homeostáticos, lo que posibilita el mantenimiento de la salud. La inadecuada respuesta de un individuo a las situaciones de estrés con las que tiene que enfrentarse continuamente, supone un desajuste de la comunicación neuroinmunoendocrina, lo que conlleva un importante riesgo de morbilidad. Como es sabido, la respuesta a los estímulos estresantes se hace a través del eje simpático-adreno-medular (SAM) y del eje neuroendocrino hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA). En el estrés psicológico y psicosocial, se encuentra más implicado el eje HHA y la consecuente producción de glucocorticoides como el cortisol. Dado el carácter de cronicidad que tienen estos tipos de estrés, el eje HHA se encuentra desregulado, lo que supone un importante riesgo de tener enfermedades mentales. La microbiota intestinal permite una buena regulación de este eje HHA. De hecho, animales libres de gérmenes presentan una respuesta exagerada del eje a las situaciones de estrés. Además, el estrés induce alteraciones en la permeabilidad de la barrera epitelial, lo que permite la translocación de microorganismos y sus productos, especialmente de LPS. Este es reconocido por los TLR de las células inmunitarias y se desencadena una respuesta inflamatoria por parte de dichas células con una elevada producción de citoquinas proinflamatorias que afectan al intestino, al organismo en general y llegan

al SNC. También en el cerebro, las células de microglía se activan en respuesta a estos mediadores y producen una elevada cantidad de oxidantes y citoquinas proinflamatorias, lo que predispone a la neuroinflamación y todas las patologías asociadas a la misma<sup>(45)</sup>. Otro participante en las respuestas al estrés es el nervio vago, el cual, como se ha indicado, es utilizado en la comunicación entre la microbiota y el cerebro. De hecho, se ha comprobado que la información que desde la microbiota intestinal va, vía vago, al núcleo cerebral del tracto solitario, es luego proyectada a diferentes partes del cerebro, incluido el núcleo hipotalámico en el que se origina el eje HHA. Las situaciones en que se da un aumento de citoquinas inflamatorias intestinales, como sucede en las disbiosis, alteran ese nervio vago impidiendo su acción reguladora.

### Algunos hechos que explican la heterogeneidad del diálogo entre la microbiota y los sistemas homeostáticos

En la conformación, desarrollo y funcionalidad del diálogo que se establece entre la microbiota y los sistemas homeostáticos, base del eje microbiota-intestino-cerebro, van a incidir numerosos factores, desde los genéticos hasta ambientales y de estilo de vida (Fig. 3). Entre los factores más relevantes se puede citar la dieta, pero también la actividad física, las relaciones sociales y los contactos con el ambiente, los cuales serán tratados en el siguiente capítulo. Pero también hay otros muchos que intervienen en el eje microbiota-intestino cerebro, como el

hecho de que se sea macho o hembra y el momento de la vida en el que nos encontremos<sup>(46,47)</sup>.

Si los primeros momentos de nuestra existencia son cruciales para el establecimiento del apropiado diálogo entre microbiota y sistemas homeostáticos, la adolescencia no lo es menos, esculpiéndose el adecuado, o no, eje intestino-cerebro que va a caracterizar al individuo adulto<sup>(48)</sup>. En el largo período que supone el envejecimiento, que nos lleva desde la edad adulta hasta el final de la vida, la microbiota cambia<sup>(49,50)</sup> pero también lo hacen los sistemas homeostáticos, siendo su deterioro progresivo la base definitoria de lo que es el proceso de envejecimiento. En todo ese deterioro subyace el estrés oxidativo e inflamatorio que causa el envejecimiento<sup>(51)</sup>. Dada la gran heterogeneidad que caracteriza a este proceso, cada individuo envejece a una velocidad determinada, lo que constituye su edad biológica, la cual es más representativa de cómo se está haciendo ese proceso y de lo que se va a poder vivir que la edad cronológica. Es precisamente esa edad biológica la que determina el deterioro de la microbiota y de los sistemas homeostáticos con los que la misma se comunica. De hecho, los centenarios, con más años que los septuagenarios, tienen unos sistemas homeostáticos, especialmente un sistema inmunitario, más parecido a los de treinta años<sup>(51,52)</sup>, y lo mismo les sucede con su microbiota<sup>(53)</sup>.

En las alteraciones del diálogo que se establece en el eje microbiota-intestino-cerebro no es fácil determinar qué participante es el primero en ser afectado o si lo son todos al mismo tiempo.

No obstante hay datos que muestran que la microbiota intestinal puede aparecer alterada como consecuencia de la vejez, antes que lo haga el intestino. También se ha comprobado que la microbiota de un individuo viejo, pero no de un joven, puede generar una clara inflamación cuando se trasplanta a ratones libres de gérmenes<sup>(54)</sup>.

Es sabido que el adecuado funcionamiento de los sistemas homeostáticos, y por tanto el estado de salud, va a depender de los genes que tenga cada individuo, pero de manera fundamental va a ser el ambiente y el estilo de vida lo que se encuentra más implicado en ese funcionamiento<sup>(51)</sup> (Fig. 3). Por ello, la incidencia de esos factores, muy relevante en los primeros momentos de la vida, va a tener una repercusión importante en la capacidad del individuo para mantener su salud o por el contrario, presentar un alto riesgo de morbilidad en la edad adulta y en el proceso de envejecimiento.

Teniendo en cuenta que cada individuo tiene una determinada genética y también ha sido sometido a un ambiente concreto en su desarrollo y tendrá su peculiar estilo de vida, es comprensible que no existirán dos personas iguales en lo que respecta a las características de sus sistemas homeostáticos, ni en la comunicación de los mismos. Además, como ya se comenta en otros capítulos, toda una serie de factores inciden en la microbiota que tenga cada individuo y consecuentemente en el diálogo que haya establecido con los sistemas homeostáticos a lo largo de la vida. Por todo ello, podemos decir que cada individuo tiene una determinada microbiotabiografía y

su peculiar psiconeuroinmunoendocrinología (Fig. 3).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Daruna J (ed). Introduction to Psychoneuroimmunology (2nd ed). Londres. Academic Press. 2012.
2. De la Fuente M. La Psiconeuroinmunología. En: Marcos A (ed). Inmunonutrición Estilo de Vida. Madrid. Panamericana 2019.p. 47-68.
3. Besedovski HO, Del Rey A. Physiology of psychoneuroimmunology: a personal view. Brain Behav Immun. 2007;21:34-44.
4. Del Rey A, Besedovsky HO. Immune-neuro-endocrine reflexes, circuits and networks: physiologic and evolutionary implications. Front Horm Res. 2017;48:1-18.
5. De la Fuente M. Bio-psycho-social bridge: the psychoneuroimmune system in successful aging. En: Fernández-Ballesteros R., Benetos A., Robine JM (eds). Cambridge Handbook of Successful Aging. New York. Cambridge University Press. 2018. Pp: 265-80.
6. Huh JR, Veiga-Fernandes H. Neuroimmune circuits in inter-organ communication. Nat Rev Immunol. 2020;20(4):217-28.
7. Kelley KW, McCusker RH. Getting nervous about immunity. Semin Immunol. 2014;26:389-93.
8. Blalock JE. The immune system as a sensory organ. J Immunol 1984;132:1067-70.
9. Barak Y. The immune system and happiness. Autoimmun Rev 2006;5:523-7.
10. Brinkman DJ, ten Hove AS, Vervordeldonk MJ, Luyer MD, de Jonge WJ. Neuroimmune interactions in the gut and their significance for intestinal immunity. Cells 2019;8:670-94.
11. Stakenborg N, Viola MF, Boeckxstaens GE. Intestinal neuro-immune interactions: focus on macrophages, mast cells and innate lymphoid cells. Curr Opin Neurobiol. 2020;62:68-75.
12. Schemann M, Frieling T, Enck P. To learn, to remember, to forget-how smart is the gut. Acta Physiol 2020;228(1):e13296.
13. Burgueño JF, Abreu MT. Epithelial Toll-like receptors and their role in gut homeostasis

- and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(5):263-78.
14. Tordesillas L, Berin MC. Mechanisms of Oral Tolerance. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(2):107-17.
  15. Goto Y. Epithelial cells as a transmitter of signals from commensal bacteria and host immune cells. *Frontiers Immunol*. 2019;10: 2057.
  16. Lueschow SR, McElroy SJ. The Paneth Cell: The Curator and Defender of the Immature Small Intestine. *Front Immunol*. 2020;11:587.
  17. Yue B, Luo X, Yu Z, Mani S, Wang Z, Dou W. Enterocrine cells: sensing gut microbiota and regulating inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2020; 26:11-20.
  18. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Front Neurosci*. 2018; 12:49.
  19. Panduro A, Rivera-Iñiguez I, Sepulveda-Villegas M, Roman S. Gens, emotions and gut microbiota: the next frontier for the gastroenterologist. *World J Gastroenterol*. 2017; 23: 3030-42.
  20. Fung TC. The microbiota-immune axis as a central mediator of gut-brain communication. *Neurobiol Dis*. 2020; 136: 104714.
  21. Cowan CSM, Dinan TG, Cryan JF. Annual Research review: critical windows of the microbiota-gut-brain axis in neurocognitive development. *J Child Psychol Psychiatry*. 2019; 10.1111/13156.
  22. Spenser SP, Fragiadakis GK, Sonnenburg JL. Pursuing human-relevant gut microbiota-immune interactions. *Immunity*. 2019; 1:225-39.
  23. Yissachar N. Menage a trois: regulation of host immunity by enteric neuro-immune-microbiota cross talks. *Curr Opin Neurobiol*. 2019; 62: 26-33.
  24. Bain CC, Cerovic V. Interactions of the microbiota with the mucosal immune system. *Immunology*. 2020; 159:1-3.
  25. Russo E, Giudici F, Fiorindi C, Ficari F, Scaringi S, Amedei A. Immunomodulating activity and therapeutic effects of short chain fatty acids and tryptophan post-biotics in inflammatory bowel disease. *Frontiers Immunol*. 2019; 10: 2754.
  26. Wang G, Huang S, Wang Y, Cal S, Yu H, Llu H, et al. Bridging intestinal immunity and gut microbiota by metabolites. *Cell Mol Life Sci*. 2019; 76: 3917-37.
  27. Stentz R, Carvalho AL, Jones EJ, Carding SR. Fantastic voyage: the journey of intestinal microbiota-derived microvesicles through the body. *Biochem Soc Transact*. 2018; 46:1021-7.
  28. Ruff WE, Greiling TM, Krieger MA. Host-microbiota interactions in immune-mediated diseases. *Nat Rev Microbiol*. 2020;10.1038/s41579-020-0367-2.
  29. Capuco A, Urits I, Hasoon J, et al. Gut Microbiome Dysbiosis and Depression: A Comprehensive Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2020;24(7):36.
  30. Negi S, Das DK, Pahari S, Nadeem S, Agrewala JN. Potential role of gut microbiota in induction and regulation of innate immune memory. *Front Immunol*. 2019; 10:2441.
  31. De la Fuente M. Microbiota-intestino-cerebro. *Ann Microb Prob Preb*. 2020; 1 (1): 47-53.
  32. Aresti-Sanz J, El Aïdey S. Microbiota and gut neuropeptides: a dual action of antimicrobial activity and neuroimmune response. *Psychopharmacol*. 2019; 236: 1597-609.
  33. Liang S, Wu X, Jin F. Gut-brain psychology: rethinking psychology from the microbiota-gut-brain axis. *Front Integr Neurosci*. 2018; 12: 33.
  34. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 16: 461-78.
  35. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Front Endocrinol*. 2020; 11:25-39.
  36. Eltokni A, Janmaat IE, Genedi M, Haarman BCM, Sommer IEC. Dysregulation of synaptic pruning as a possible link between intestinal microbiota dysbiosis and neuropsychiatric disorders. *J Neurosci Res*. 2020; 98 (7): 1335-69.
  37. Cusotto S, Sandhu KV, Dinan TG, Cryan JF. The neuroendocrinology of the microbiota-gut-brain axis: a behavioural perspective. *Front Neuroendocrinol*. 2018; 51: 80-101.
  38. Münzer E, Montiel-Castro AJ, Langhans W, Pacheco-Lopez G. Reciprocal interactions between gut microbiota and host social behavior. *Front Integr Neurosci*. 2018; 12:21.
  39. Williams CL, García-Reyero N, Martyniuk CJ, Tubbs CW, Bisesi JH Jr. Regulation of endocrine system by the microbiome: perspectives from

- comparative animal models. *Gen Comp Endocrinol.* 2020; 292: 113437.
40. Besedovsky HO, Del Rey A. Physiologic versus diabetogenic effects of interleukin-1: A question of weight. *Curr Pharm Des.* 2014; 20 (29): 4733-40.
  41. Rojo D, Méndez-García C, Raczowska BA, Bargiela R, Moya A, Ferrer M, Barbas C. Exploring the human microbiome from multiple perspectives: factors altering its composition and function. *FEMS Microbiol Rev.* 2017; 41:453-78.
  42. Dumitrescu L, Popescu-Olaru I, Cozma L, Tulba D, Hinescu ME, Ceafalan LC, Gherghiceanu M, Popescu BO. Oxidative stress and the microbiota-gut-brain axis. *Oxid Med Cell Long.* 2018; 2018: 2406594.
  43. Altveş S, Yildiz HK, Vural HC. Interaction of the microbiota with the human body in health and diseases. *Biosci Microbiota Food Health.* 2020;39(2):23-32.
  44. Fitzgibbon G, Mills KHG. The microbiota and immune-mediated diseases: opportunities for therapeutic intervention. *Eur J Immunol.* 2020; 50 (3): 326-37.
  45. Labanski A, Langhorst J, Engler H, Elsenbruch S. Stress and the brain-gut axis in functional and chronic-inflammatory gastrointestinal diseases: a transdisciplinary challenge. *Psychoneuroendocrinology.* 2020; 111:104501.
  46. Jaggar M, Rea K, Spicak S, Dinan TG, Cryan JF. You've got male:sex and the microbiota-gut brain axis across the lifespan. *Front Neuroendocrinol.* 2019; 100815.
  47. Puertolas-Balint F, Schroeder BO. Does an apple a day also keep the microbes away? The interplay between diet, microbiota, and host defense peptides at the intestinal mucosal barrier. *Front Immunol.* 2020; 11: 1164-85.
  48. Yahfoufi N, Matar C, Ismail N. Adolescence and aging: impact of adolescence inflammatory stress and microbiota alterations on brain development, aging and neurodegeneration. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020; 75 (7): 1251-7.
  49. Bana B, Cabreiro F. The microbiome and aging. *Ann Rev Gent.* 2019; 53: 239-61.
  50. Xu C, Zhu H, Qiu P. Aging progression of human gut microbiota. *BMC Microbiol.* 2019; 19 (1): 236.
  51. De la Fuente M, Miquel J. An update of the oxidation-inflammation theory of aging: the involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging. *Curr Pharm Des.* 2009; 15:3003-26.
  52. Martinez de Toda I, Maté I, Vida C, Cruces J, De la Fuente M. Immune function parameters as markers of biological age and predictors of longevity. *Aging (Albany NY).* 2016;8(11): 3110-9.
  53. Catoi AF, Corina A, Katsiki N, Vodnar DC, Andreicut AD, Stoian AP et al. Gut microbiota and aging-A focus on centenarians. *Biochem Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020; 1866 (1): 165765.
  54. Maynard C, Weinkove D. The gut microbiota and ageing. *Subcell Biochem.* 2018; 90:351-71.

# CAMBIOS A LO LARGO DE LA VIDA EN EL EJE MICROBIOTA-INTESTINO-CEREBRO. FACTORES QUE INCIDEN EN EL EJE MICROBIOTA-INTESTINO-CEREBRO. REPERCUSIÓN EN EL COMPORTAMIENTO, SALUD MENTAL Y ENFERMEDADES MENTALES

Silvia Arboleya Montes

## CAMBIOS A LO LARGO DE LA VIDA EN EL EJE MICROBIOTA-INTESTINO-CEREBRO

Como se ha descrito en otros capítulos, el eje microbiota-intestino-cerebro es un complejo sistema interconectado bidireccionalmente, que comienza a desarrollarse desde las etapas más tempranas de la vida. La microbiota intestinal sufre un importante proceso de maduración y desarrollo a lo largo de la vida, que parece ir en paralelo con el neurodesarrollo, compartiendo similares períodos críticos de progreso y sensibles al daño. Entre ellos, cabe destacar la etapa postnatal y la adolescencia como períodos de grandes cambios en relación a la maduración de la microbiota y el cerebro, siendo el eje microbiota-intestino-cerebro un jugador clave en estas fases iniciales del neurodesarrollo. La vejez también es una fase importante en el declive de ambos. La manipulación del eje microbiota-intestino-cerebro en estas “ventanas temporales críticas” (Fig. 1) podría evitar el riesgo

de trastornos del desarrollo neurológico que pueden afectar a la salud durante toda la vida, y permitir, también, enlentecer la aparición del proceso neurodegenerativo al envejecer.

### Etapa prenatal

Cuándo comienza la colonización microbiana del intestino es un tema de debate aún en la comunidad científica. Algunos autores afirman la existencia de una colonización en útero tras la observación de una microbiota en la placenta y líquido amniótico; sin embargo, otros autores cuestionan la idea<sup>(1)</sup>. No obstante, no se debería de descartar el potencial impacto que podría tener la transferencia prenatal de incluso un pequeño número de bacterias y otros microorganismos de la madre al bebé. Los modelos animales libres de gérmenes (GF), que han sido de un valor incalculable para el estudio del eje microbiota-intestino-cerebro, han puesto de manifiesto la importancia de la microbiota materna en el correcto

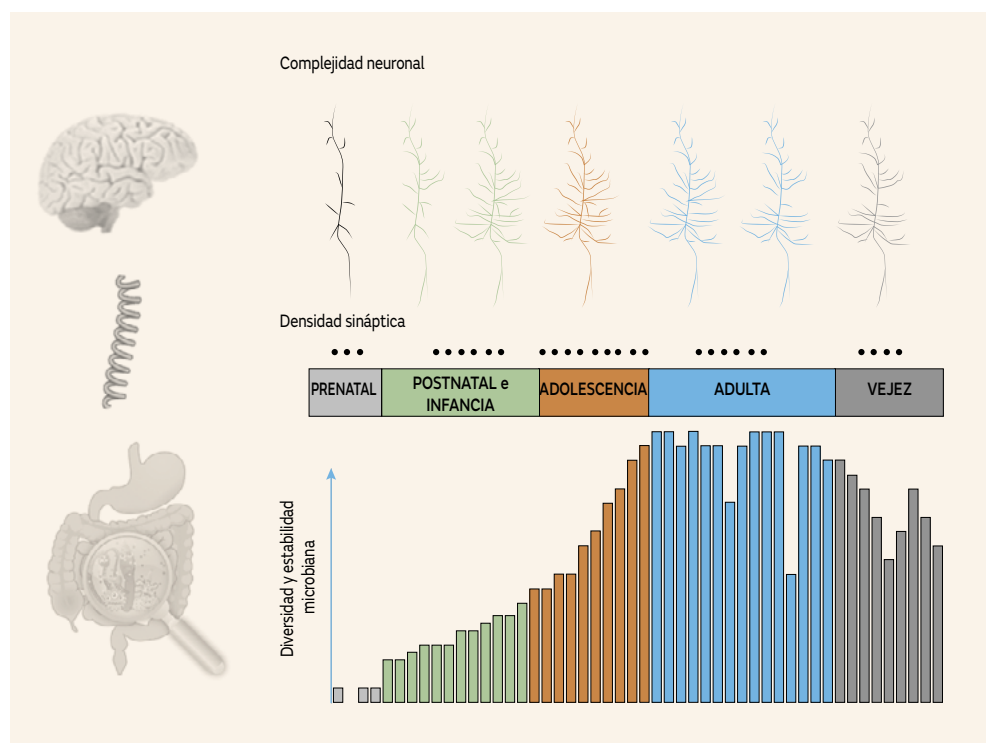


FIGURA 1. Evolución temporal del cerebro y la microbiota intestinal.

desarrollo de la barrera hematoencefálica (BHE). Descendientes de madres GF mostraron una mayor permeabilidad de la BHE en estadios embrionarios, postnatales e incluso en edad adulta, que pudo ser revertida tras la recolonización postnatal de la microbiota<sup>(2)</sup>. Esto es un claro ejemplo de la relación causal de la microbiota en el desarrollo del sistema nervioso, en este caso de la BHE, en la etapa prenatal.

En esta etapa comienza el desarrollo del sistema nervioso. Uno de los primeros acontecimientos es la formación del tubo neural. También ocurre el comienzo de la neurogénesis, la gliogénesis, el crecimiento de dendritas y axones o la

sinaptogénesis, estableciéndose en este período unas adecuadas interacciones neuronales-gliales. Este neurodesarrollo se puede ver afectado por diferentes factores internos o ambientales, como pueden ser la dieta de la madre, el estrés prenatal o las infecciones, entre otros<sup>(3)</sup>. La microbiota intestinal de la madre durante el embarazo también es otro factor importante, contribuyendo no solo al correcto desarrollo de la microbiota del recién nacido, sino también al desarrollo del cerebro. Se ha observado que la microbiota materna cambia según la fase gestacional. Por ejemplo, durante el primer trimestre, en la microbiota intestinal materna cohabitan muchas

bacterias productoras de butirato. Esta elevada disponibilidad de butirato coincide temporalmente con el período dinámico de desarrollo de la BHE, y el papel del butirato en el correcto desarrollo de la misma ha podido ser observado. En la segunda y en la tercera etapa de gestación, la microbiota intestinal materna se va modificando para cumplir con las exigencias nutricionales y metabólicas de feto, y se cree que otros metabolitos aún desconocidos participan también en el neurodesarrollo prenatal<sup>(4)</sup>.

### Etapa postnatal

Con el nacimiento se produce la mayor exposición a microorganismos del recién nacido, y su microbiota comienza a desarrollarse de una manera gradual e inestable, aumentando en número y diversidad. Esto también coincide con un período crítico para el desarrollo del cerebro y del sistema nervioso central, ya que muchos procesos del desarrollo morfológico, diferenciación celular y funcional ocurren en esta etapa postnatal, además del rápido incremento de la densidad sináptica.

Según el tipo de parto, los bebés adquieren un tipo de microbiota u otra; además, otros factores, como la edad gestacional, el tipo de alimentación, la genética, la localización geográfica, etc., pueden afectar a la correcta colonización y desarrollo de la microbiota intestinal, con implicaciones en la salud física y mental<sup>(5)</sup>. Por ejemplo, se ha demostrado que la alimentación materna exclusiva conlleva un perfil bacteriano característico y más estable con efec-

tos beneficiosos a largo plazo<sup>(6)</sup>, entre los que se encuentran mejores resultados cognitivos, mejor neurodesarrollo y menos riesgo a desarrollar trastornos por déficit de atención o autismo<sup>(7)</sup>. Los partos por cesárea comprenden aproximadamente el 30% de los nacimientos a nivel mundial y conllevan el desarrollo de una microbiota intestinal diferente a cuando el parto se produce de manera natural. Sus consecuencias pueden perdurar hasta la infancia y se relacionan con mayor riesgo de enfermedades alérgicas, obesidad o diabetes<sup>(8)</sup>. Además, un reciente metaanálisis relaciona el parto por cesárea con un mayor riesgo a desarrollar trastornos del espectro autista y trastornos por déficit de atención o hiperactividad<sup>(9)</sup>. Estudios en animales también han observado en ratones nacidos por cesárea un menor crecimiento dendrítico y una mayor muerte neuronal, respecto a los nacidos por parto natural, que se traducía en cambios en la vocalización<sup>(5)</sup>. Otros trabajos en humanos también han observado correlaciones entre la composición de la microbiota intestinal infantil y el temperamento conductual<sup>(10)</sup>, la actividad funcional o conectividad del cerebro<sup>(11)</sup> o la función cognitiva a los dos años de edad<sup>(12)</sup>.

Actualmente, la evidencia científica de la que disponemos respecto a los efectos de los cambios en la microbiota intestinal sobre el neurodesarrollo durante esta etapa temprana de la vida, son principalmente correlacionales, aunque cada vez hay más estudios y propuestas para investigar el mecanismo y la causalidad. A este respecto, ensayos clínicos preliminares con intervenciones probió-



ticas en niños en riesgo han arrojado algunos resultados positivos y esperanzadores en problemas de autismo o déficit de atención<sup>(5)</sup>. Dichas investigaciones sugieren que esta etapa perinatal comprende una ventana de oportunidad para manipular la microbiota intestinal aberrante con el objetivo de modular, de una manera positiva, tanto la fisiología como la salud mental o el rendimiento cognitivo futuro del individuo.

## Adolescencia

A pesar que los primeros trabajos sobre microbiota intestinal en la infancia apuntaban a que a los 2 o 5 años de edad se alcanzaba la madurez y la resiliencia de la adulta, los recientes y escasos estudios hechos en adolescentes han observado una microbiota todavía algo inestable que sigue en evolución gradual hasta la vida adulta<sup>(13,14)</sup>. La adolescencia es una etapa que se caracteriza por grandes cambios y retos; muchos estresores a los que se enfrenta el joven adulto, como pueden ser cambios en la dieta, cambios en los patrones de sueño, el estrés, los cambios hormonales, el ambiente menos familiar, el uso de alcohol, drogas o antibióticos son factores conocidos que afectan a la composición de la microbiota intestinal. Además, en esta etapa, el cerebro sufre un desarrollo y remodelación crucial, que incluye mielinización, poda sináptica, cambios volumétricos y cambios en conectividad funcional<sup>(5)</sup>.

Estudios en roedores han demostrado la relación del eje microbiota-intestino-cerebro en el desarrollo y función cerebral en la etapa adolescente. La

colonización de ratones GF en la adolescencia demostró una mejora en la respuesta al estrés, lo cual no fue posible si la colonización se realizaba en la edad adulta<sup>(15)</sup>. Otro estudio en el cual se administraron antibióticos en la edad adolescente, mostró no solo alteraciones en la composición de la microbiota intestinal en la edad adulta, sino también a nivel de comportamiento y de la bioquímica cerebral<sup>(16)</sup>. Estos estudios preclínicos ponen de manifiesto tanto la existencia de un posible periodo que llega a la adolescencia donde la microbiota intestinal pueda tener efectos en el eje del estrés, como que alteraciones de dicha microbiota durante la adolescencia puede tener efectos a largo plazo en la función cerebral.

Es también conocido que, durante esta etapa de desarrollo, muchos trastornos psiquiátricos o desórdenes mentales, como la esquizofrenia, la ansiedad, la depresión o las psicosis, debutan por primera vez. También en adolescentes sin enfermedad psiquiátrica son frecuentes los cambios en el comportamiento, toma de riesgos y búsqueda de nuevas sensaciones, así como la inestabilidad emocional<sup>(17)</sup>. Por todo ello y dado que los adolescentes se ven expuestos a esa amplia variedad de desafíos externos con conocidos efectos sobre la microbiota intestinal, surge la hipótesis del potencial efecto de estas bacterias intestinales en los trastornos mentales surgidos en la pubertad y la posibilidad de manipular la microbiota intestinal para la búsqueda de efectos beneficiosos en salud mental, en este período crítico para el desarrollo cerebral como es la adolescencia.

## La edad adulta y el envejecimiento

La transición de la pubertad a la edad adulta está marcada por el aumento de la diversidad, estabilidad y resiliencia de la microbiota intestinal. En la adultez, eventos como la poda sináptica o la mielinización siguen ocurriendo, y a pesar de que esta etapa no parece ser crítica o muy vulnerable en el desarrollo del cerebro, cambios puntuales en la microbiota intestinal por factores ambientales, como la dieta o los antibióticos, podrían influir en la función cerebral o el comportamiento<sup>(5)</sup>.

De manera similar a los cambios que ocurren en el eje microbiota-intestino-cerebro durante la colonización temprana, en la vejez existen alteraciones que afectan a la señalización entre la microbiota intestinal y el cerebro. Durante la senectud se producen cambios a nivel composicional en la microbiota intestinal y un declive tanto en diversidad como en estabilidad, que van acompañados por una reducción en la función cognitiva y el volumen cerebral. Además, dicha microbiota alterada parece contribuir al estado proinflamatorio de las personas de avanzada edad (*inflammaging*)<sup>(18)</sup>. Estos cambios asociados a la edad, tanto en morfología cerebral como en alteración del sistema inmune, ocurren en paralelo con un aumento del estrés oxidativo, un debilitamiento de la permeabilidad de la BHE y la acumulación de placas amiloideas en el cerebro, que conllevan una función tanto cognitiva como conductual debilitada y el desarrollo de desórdenes neuronales como el Alzheimer, o alteraciones en la memoria<sup>(3)</sup>.

Al igual que ocurre en la etapa temprana de la vida, la vejez puede ser una nueva ventana de oportunidad para

mejorar la salud mental a través de la modulación de la microbiota intestinal por diferentes estrategias nutricionales, como pueden ser la dieta, los probióticos o los prebióticos. Además, se ha observado que, durante la vejez, la microglía (las células inmunes del cerebro) sufre un desbalance que está relacionado con la neurodegeneración, y cómo tras cambios en la composición de la microbiota intestinal o de sus metabolitos se restaura su correcta función. Esto sugiere que intervenciones en el eje microbiota-intestino-cerebro, focalizándose en las células microglía podría ser también una nueva estrategia para mejorar las enfermedades neurodegenerativas<sup>(5)</sup>.

Por tanto, se ha observado cómo el desarrollo de la microbiota intestinal y el cerebro, y también su declive, parecen seguir una línea temporal paralela a lo largo de la vida. Esto convierte al eje microbiota-intestino-cerebro en una importante herramienta para la modulación de la microbiota intestinal, y poder así ser usada como una estrategia terapéutica para beneficio de la salud mental.

## FACTORES QUE INCIDEN EN EL EJE MICROBIOTA-INTestino-CEREBRO

Diferentes factores han mostrado tener un efecto tanto en la microbiota intestinal como en el cerebro, afectando al denominado eje microbiota-intestino-cerebro. Algunos de ellos, como el estrés, ya han sido explicados en el capítulo anterior, pero otros (Fig. 2) que se detallan a continuación también son de relevancia.

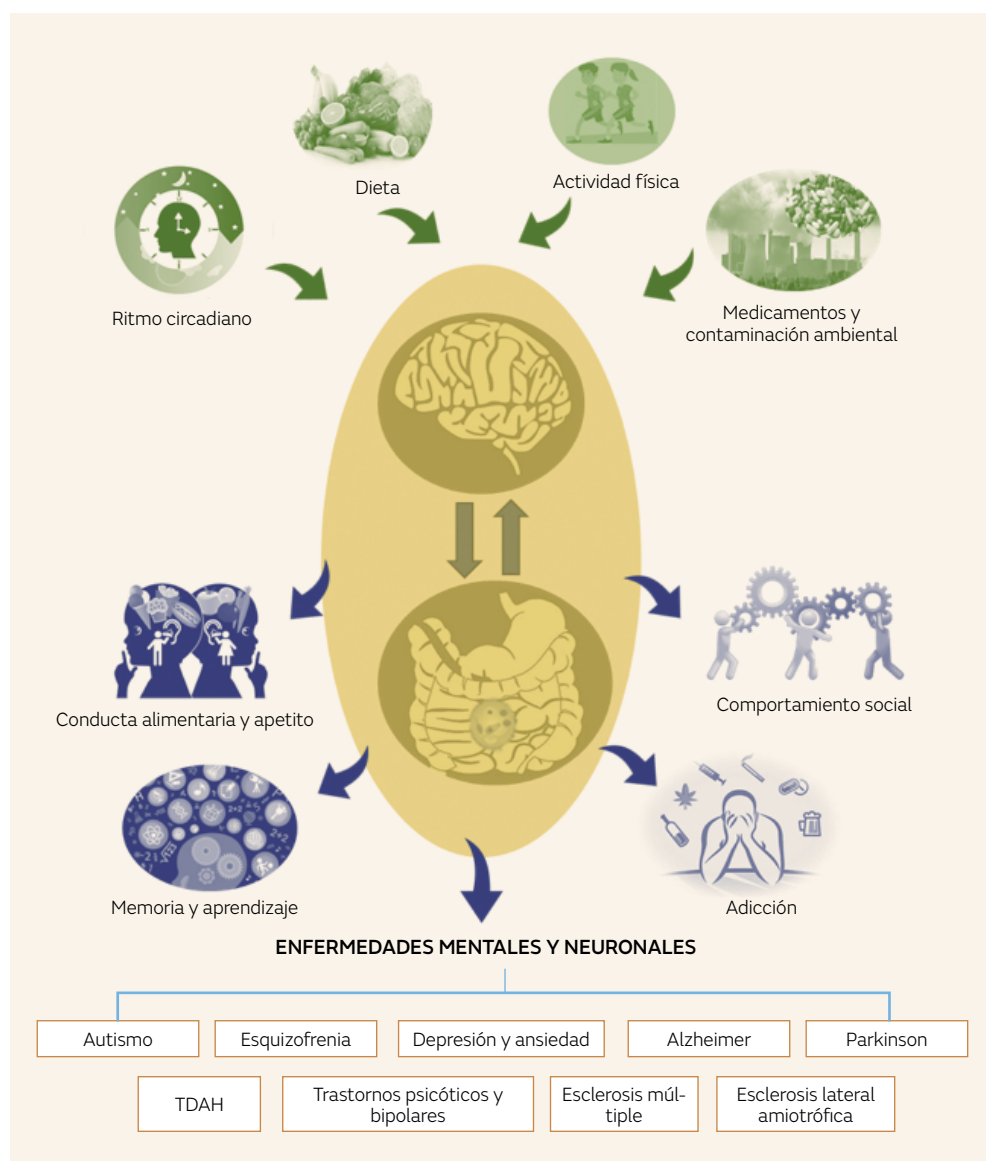


FIGURA 2. Factores que afectan al eje microbiota-intestino-cerebro. Comportamiento y enfermedades mentales y neuronales que se pueden ver afectados por cambios en dicho eje.

### Ritmo circadiano

Los ritmos circadianos son patrones cíclicos altamente conservados de aproximadamente 24 horas que regulan

muchas de las funciones del organismo, desde el tiempo de sueño-vigilia hasta los procesos metabólicos a nivel celular. Están presentes en prácticamente

todos los organismos, incluyendo humanos, bacterias o animales, y les confiere una ventaja selectiva y una adaptación a cambios predecibles en el ambiente. Esta ritmicidad diaria está dirigida por relojes circadianos endógenos. Nuestro reloj central se encuentra en el núcleo supraquiasmático hipotalámico del cerebro y está regulado principalmente por la exposición a la luz o la oscuridad; también existen relojes periféricos regulados, por ejemplo, por la dieta o el ejercicio<sup>(19)</sup>. Diferentes factores de la vida moderna, como el jet lag, el trabajo por turnos, el desfase horario de las comidas, las dietas occidentales o un sueño inadecuado pueden afectar profundamente a esta ritmicidad<sup>(5)</sup>.

Recientemente se ha observado que la microbiota intestinal puede ser afectada y puede afectar a los ritmos endógenos. Diferentes estudios han comprobado que la microbiota intestinal exhibe ritmos circadianos con oscilaciones en su abundancia relativa. En animales se ha comprobado que tanto la alimentación programada como la restricción de alimentos puede inducir cambios drásticos en la ritmicidad de la microbiota intestinal, al igual que los ciclos de luz y oscuridad. También se ha comprobado como la microbiota intestinal puede ser un factor modulador de los relojes circadianos a través de sus metabolitos, cómo los ácidos grasos de cadena corta. Por otro lado, ratones GF mostraron una interrupción sistémica de sus relojes internos<sup>(20)</sup>.

El eje microbiota-intestino-cerebro y el ritmo circadiano interactúan entre sí de una manera bidireccional y sinérgica, a través de diferentes mecanismos donde

el sistema endocrino y el inmune también están involucrados, siendo clave para el mantenimiento de la homeostasis del individuo. Es precisamente por todas estas observaciones, que dicha interacción entre la microbiota intestinal y los ritmos circadianos, está siendo objeto de estudio en el contexto de diferentes desórdenes o enfermedades, como la obesidad, la diabetes, enfermedades cardiovasculares y enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas.

## Dieta

La dieta es uno de los factores más estudiados por su capacidad moduladora de la microbiota intestinal; de hecho, sin otros factores externos, la dieta es el principal gestor de la composición de la microbiota intestinal en los adultos. Cambios en la dieta tanto a corto como a largo plazo, alteran drásticamente la composición de la misma, y por lo tanto se considera un modulador crítico en el eje microbiota-intestino-cerebro.

Diferentes tipos de dieta han mostrado efectos diversos tanto en la composición de la microbiota intestinal, como en la fisiología general y en la cerebral del individuo. Por ejemplo, la Dieta Occidental (o Western Diet), rica en azúcar, sal y grasas, genera un perfil microbiano similar al observado en personas obesas. Ingestas altas en grasas de origen animal provocaron cambios profundos en la microbiota intestinal en animales tras solo 48 horas de ingesta. Se considera un factor importante en la aparición de trastornos y enfermedades metabólicas, como la obesidad inducida por la

dieta, y se cree que ha sido uno de los factores culpables de esta pandemia. Cambios tan profundos en la microbiota intestinal, conllevan un efecto negativo en el cerebro y el comportamiento<sup>(21)</sup>. Estudios en roedores han demostrado cómo este tipo de dietas utilizadas para inducir esteatohepatitis no alcohólica u obesidad, han generado déficit de memoria y estados de ansiedad<sup>(22,23)</sup>. Como contrapartida, encontramos la dieta mediterránea, que consiste principalmente en cereales, legumbre, frutas, verduras, con un consumo moderado de pescado y aves, y bajo consumo de carne. Esta dieta provoca unos cambios en la microbiota intestinal característicos y está relacionada con una disminución de la incidencia de enfermedades crónicas, como cáncer, y enfermedades autoinmunes y neurodegenerativas. Algunas de las características positivas de este tipo de dieta son sus efectos antiinflamatorios, que con frecuencia están relacionados con cambios en la composición intestinal. También el alto contenido en vitamina B se cree puede ejercer un efecto antidepresivo por su relación con la síntesis de neurotransmisores como la serotonina o la dopamina. De hecho, la evidencia científica hasta el momento sugiere que la dieta mediterránea podría ser una posible terapia en el tratamiento de desórdenes neuropsiquiátricos. También, dicha dieta porta componentes con potentes propiedades antioxidantes, como los polifenoles, a los cuales se le han atribuido efectos neuroprotectores. Otro tipo de dieta que ha adquirido una reciente fama es la dieta cetogénica (o Dieta Keto), rica en grasas y baja en hidratos de carbono, que

se caracteriza por simular los efectos de la inanición y aprovechar las reservas de grasa del organismo. En estudios animales se han observado cambios en la composición de la microbiota intestinal tras la ingestión de esta dieta. Además, la dieta cetogénica presenta propiedades neuroprotectoras mediante la disminución de apoptosis a nivel cerebral, atenuación del estrés oxidativo o la modulación de los niveles de algunos neurotransmisores, por lo que puede ofrecer efectos beneficiosos para la salud mental<sup>(5,21)</sup>.

La dieta puede representar una herramienta para actuar sobre una microbiota intestinal desregulada en diferentes situaciones y mejorar trastornos o enfermedades del eje microbiota-intestino-cerebro. Sin embargo, son necesarios más estudios para desentrañar si son los efectos de las dietas sobre la microbiota intestinal los que están induciendo los cambios a nivel cerebral, o si, por lo contrario, pueda la dieta estar mediando de manera independiente a la microbiota.

## Actividad física

Realizar ejercicio regular es altamente recomendado y positivo para un buen estado de salud mental. Es conocido que el ejercicio mejora el sistema cognitivo y los síntomas de trastornos del estado del ánimo, y también se ha visto una mejora en depresión y esquizofrenia. Además, se ha observado que un ejercicio moderado puede tener un efecto en estructuras y funciones cerebrales, como, por ejemplo, en la tasa de neurogénesis, mejorando incluso la disminución dependiente de la edad en el hipocampo. Este hecho es

importante ya que podría ofrecer una potencial reversión del envejecimiento de estructuras cerebrales. La actividad física también disminuye los niveles de estrés y mejora la homeostasis del individuo<sup>(5, 24)</sup>.

Recientemente se ha empezado a estudiar la relación de la actividad física y la microbiota intestinal. Esta investigación es todavía muy preliminar, ya que los estudios existentes solo abordan cómo el ejercicio influye en la composición de la microbiota intestinal. Se ha observado que mejora la diversidad microbiana y modula la composición, aumentando también los ácidos grasos de cadena corta. Sin embargo, aún se desconoce cómo la microbiota intestinal puede contribuir al rendimiento del ejercicio en el individuo. Lo que sí se ha observado son consecuencias negativas cuando se deja de practicar ejercicio regular, como fatiga o empeoramiento del estado de ánimo<sup>(5, 24)</sup>.

Actualmente, aunque se desconoce la relación causal y los mecanismos subyacentes, la evidencia existente permite pensar que el ejercicio pueda mediar en el eje microbiota-intestino-cerebro bidireccionalmente, y podría ser considerado como una estrategia para mejorar trastornos, tanto gastrointestinales como psicológicos.

## Medicamentos y químicos ambientales

Otro de los factores que puede afectar al eje microbiota-intestino-cerebro y que está relacionado con nuestro modo de vida son los medicamentos, cuya prescripción ha aumentado conside-

rablemente en las últimas décadas. La toma de muchos fármacos tiene como efectos secundarios problemas gastrointestinales, lo que ha llevado al estudio de la interacción entre la microbiota intestinal y los medicamentos en ambas direcciones (“farmacomicrobiómica”). Entre las diferentes clases de medicamentos, los *antibióticos* son extensamente conocidos por su papel disruptor de la microbiota intestinal. Sin embargo, nuevas evidencias científicas sugieren que otros fármacos no antibióticos (FNA) pueden afectar a la composición microbiana del intestino, con potencial influencia en el comportamiento y función cerebral. Entre estos FNA se encuentran *laxantes, bombas inhibidoras de protones, antiinflamatorios de naturaleza no esteroidea, hormonas femeninas, antidiabéticos, antihistamínicos, antidepresivos, opioides, estatinas, metformina, psicotrópicos o antipsicóticos*, entre otros. En un estudio llevado a cabo para probar el impacto sobre la microbiota intestinal de más de 1000 FNA, se observó que todos los antipsicóticos ensayados tenían efectos nocivos frente a un número similar de bacterias intestinales, planteando la posibilidad de que los efectos de estos compuestos en las bacterias intestinales puedan estar mediando su mecanismo de acción sobre el cerebro<sup>(25, 26)</sup>. Todos estos tratamientos farmacológicos pueden interactuar con la microbiota intestinal afectando a su composición y, por lo tanto, afectando al eje microbiota-intestino-cerebro; pero también la microbiota puede metabolizarlos y producir nuevos metabolitos con potencial impacto en dicho eje, incluido un efecto tóxico.

Productos químicos ambientales presentes en el entorno donde vivimos y derivados de diversas actividades industriales y agrícolas provocan una contaminación generalizada del medio ambiente con efectos perjudiciales para la salud humana. Estos productos también pueden estar ejerciendo un efecto sobre el eje microbiota-intestino-cerebro; sin embargo, cómo es dicha interacción aún está en estudio. *Hidrocarburos policíclicos aromáticos, nitrotoluenos, pesticidas, políclorobifenilos, metales como mercurio o bismuto o derivados del benceno* son algunos de los contaminantes que pueden ser metabolizados por la microbiota intestinal. Para ello, el microbioma humano consta de una galería de enzimas, como son las azorreductasas, nitrorreductasas,  $\beta$ -glucuronidasas, sulfatasas y  $\beta$ -liasas<sup>(27)</sup>. Estos contaminantes alteran la composición o la actividad metabólica de la microbiota intestinal, lo que puede acarrear consecuencias fisiológicas y puede que el eje microbiota-intestino-cerebro sea una posible vía de impacto en la salud mental tras la exposición a dichos contaminantes.

## REPERCUSIÓN EN EL COMPORTAMIENTO, SALUD MENTAL Y ENFERMEDADES MENTALES

Tras una década de investigación en el campo del eje microbiota-intestino-cerebro, esta corriente aún joven está proporcionando mucha información sobre la contribución de dicho eje a la complejidad del comportamiento y la fisiología humana (Fig. 2).

## Comportamiento

El eje microbiota-intestino-cerebro puede afectar y también ser afectado por diferentes *comportamientos humanos*. Qué comemos y cuándo comemos es probable que se vea afectado por la composición y función de nuestra microbiota intestinal. Se sabe que diferentes patrones dietéticos ejercen un importante impacto en la microbiota, como se ha comentado en el apartado anterior. Y cada vez hay una mayor evidencia de que la microbiota también, junto a otros factores, influye en la *conducta alimentaria y el apetito*. Una de las maneras por la que la microbiota intestinal modularía la ingesta de alimentos es a través de la alteración en las hormonas reguladoras del apetito, tanto orexigénicas como anorexigénicas producidas por las células enteroendocrinas, a través de la producción de pequeños péptidos que inducen la producción de inmunoglobulinas dirigidas contra ellas. De hecho, se ha observado que animales GF presentaban menores concentraciones de inmunoglobulinas IgA e IgG dirigidas contra leptina, péptido YY, grelina o el neuropéptido Y, que sus homólogos con microbiota<sup>(28)</sup>. Una de las propuestas más arriesgadas para explicar el por qué la microbiota intestinal influye en la conducta alimentaria se basa en que las bacterias, bajo presión selectiva y evolutiva, manipulan dicho comportamiento para mejorar su propio bienestar, es decir, inducen disforia o antojos hasta que se consuma el nutriente que ellas necesitan para su propio crecimiento y supervivencia<sup>(29)</sup>. Lo que sí es cierto es que los microorganismos que habitan en nuestro intestino dependen de lo que

comemos para recibir los nutrientes necesarios para su crecimiento. En colación a esto, un estudio en *Drosophila melanogaster* apoya la idea de que la microbiota puede mediar la respuesta del apetito, ya que se observó que las moscas GF ante la falta de cualquier aminoácido esencial de la dieta inducían un fuerte apetito por los alimentos con proteínas; sin embargo, no era así cuando tenían microbiota<sup>(30)</sup>.

El ser humano es un ser sociable por naturaleza, al igual que otros animales, y dicha interacción con otros congéneres le proporciona muchos beneficios, como protección, aprendizaje, ayuda o apareamiento, importante para la continuidad de la especie. La relación de las bacterias intestinales y el *comportamiento social* ha conllevado numerosos trabajos. Estudios en animales han comprobado que la microbiota intestinal es esencial para la presencia de un comportamiento social normal en ratones, ya que animales GF pasaban menos tiempo con sus equivalentes y no eran capaces de reconocer a un nuevo individuo en un espacio cerrado. Estos déficits sociales también se corroboraron con estudios en animales administrados con antibióticos, donde la microbiota se veía reducida, y se revertían con la recolonización. La investigación ahora se centra en estudiar cómo esas bacterias influyen en estos comportamientos sociales<sup>(5, 31)</sup>. La oxitocina y la vasopresina son neuropéptidos que juegan un papel importante en el vínculo social y sus niveles pueden ser regulados por la microbiota intestinal<sup>(16)</sup>, impactando de esta manera en el comportamiento social. La amígdala también parece jugar un papel en este campo, y se han obser-

vado alteraciones en el transcriptoma y espliceosoma en la amígdala de animales GF con profundos déficits sociales<sup>(32)</sup>.

Otro campo de la conducta en el que actualmente también se está investigando la función del eje microbiota-intestino-cerebro es en el *comportamiento sexual*. Estudios preliminares en langostas o moscas sugieren que la microbiota intestinal puede desempeñar un papel en la regulación del comportamiento sexual a través de la regulación de las feromonas, o a través de la modulación de los niveles de oxitocina, que actúan también como mediadores del comportamiento sexual. Más estudios son necesarios para dilucidar el papel de los microorganismos y el eje microbiota-intestino-cerebro en las rutas neuroendocrinas y su relación con la conducta sexual, ya que estos estudios iniciales se basan en correlaciones entre la microbiota y las feromonas<sup>(31)</sup>.

Recientes investigaciones se han centrado en cómo la microbiota intestinal podría influir en el *comportamiento relacionado con la adicción*. Se ha observado que el alcoholismo y la adicción a la cocaína inducen cambios en la composición de la microbiota intestinal. Y se está investigando si la microbiota podría influir en la aparición o el desarrollo de esos comportamientos adictivos. Varios factores pueden estar jugando aquí al mismo tiempo. Se sabe que el estrés es un factor de riesgo para la aparición de alguna adicción, y como se ha comentado, la respuesta al estrés está modulada por la microbiota intestinal. También la aparición de depresión puede ser otro factor de riesgo, y se ha visto que la microbiota intestinal juega un papel importante en



esta enfermedad a través de la serotonina. La oxitocina también podría estar implicada en las conductas adictivas, ya que se ha observado que el abuso de drogas disminuye sus niveles en algunas partes del cerebro. Además, se ha sugerido que los niveles basales de esta hormona podrían predisponer a una adicción. Como se ha citado anteriormente, la microbiota es capaz de regular los niveles de oxitocina, por lo que también por esta vía podría estar mediando en los comportamientos adictivos. Estos hallazgos sugieren que alteraciones en el eje microbiota-intestino-cerebro podrían predisponer a la aparición de adicción; sin embargo, son necesarios más estudios para evaluar qué vías neuroendocrinas están involucradas en la adicción y si la microbiota intestinal juega un papel causal<sup>(31,33)</sup>.

### Función cognitiva

Uno de los campos dentro del estudio del eje microbiota-intestino-cerebro que más se está investigando es su relación con la *función cognitiva*. Se sabe que cambios en la composición y función de la microbiota intestinal afectan a la cognición a diferentes niveles. El desarrollo cognitivo ocurre en paralelo con la colonización microbiana intestinal, como se ha visto en la sección anterior, y la evidencia científica ha demostrado que dichos microorganismos afectan al desarrollo del cerebro y comportamiento futuro. Los estudios en roedores han dado mucha luz a este tema, y se ha visto cómo los ratones GF tienen problemas de *memoria* y *aprendizaje*, procesos complejos refinadamente regulados por redes neurona-

les especializadas, lo que demuestra el papel crítico de la microbiota intestinal en la cognición. Tratamientos con antibióticos también corroboraron los déficits de memoria, e intervenciones con algunos probióticos o prebióticos mostraron mejorías<sup>(5,31)</sup>. También estos déficits en cognición se observaron en un modelo animal de esteatohepatitis, donde existía una disbiosis intestinal<sup>(22)</sup>. Factores como el estrés prenatal también afectaron tanto a la función cognitiva como al correcto establecimiento de la microbiota intestinal, poniendo de manifiesto la importancia del buen funcionamiento del eje microbiota-intestino-cerebro. A pesar de los grandes avances en la experimentación animal, todavía hay pocos estudios clínicos centrados en el estudio de la influencia de los microorganismos intestinales en la función cognitiva. Uno de ellos, realizado en bebés, puso de manifiesto por primera vez la relación entre la composición de la microbiota intestinal a un año de edad y el desarrollo cognitivo a los dos<sup>(34)</sup>. Ante estos resultados, parece que el eje microbiota-intestino-cerebro juega un papel clave en la cognición en edad temprana, aunque se necesitan más estudios para determinar la mecánica del proceso. Además, por similitud en los dos extremos de la vida, estas evidencias en la etapa perinatal abren las puertas a seguir investigando la asociación entre microorganismos y deterioro cognitivo sufrido en la vejez.

### Enfermedades mentales

En los últimos años la investigación en el campo de la microbiota y el eje intesti-

no-cerebro ha evolucionado mucho en el estudio de su implicación en numerosas *enfermedades psiquiátricas o neurológicas*. Actualmente, el grado de evidencia varía entre ellas, desde observaciones correlacionales de la composición de la microbiota intestinal alterada en diferentes poblaciones con estas patologías, hasta otras con una mayor evidencia de un papel causal de la microbiota en el desarrollo de la enfermedad.

Algunas de las más estudiadas durante el neurodesarrollo son el *autismo* y la *esquizofrenia*. En ambas enfermedades se ha observado una disbiosis intestinal, con una marcada reducción de bacterias potencialmente beneficiosas y alteración en los productos del metabolismo de la microbiota. Además, en un modelo animal de autismo se pudo comprobar que el déficit social y la disfunción gastrointestinal estaban relacionadas con la reducción de bacterias capaces de metabolizar bilis. Estos estudios no proporcionan evidencias de causalidad, pero apoyan la idea de que la microbiota intestinal puede ser un objetivo a modular en busca de mejorar la sintomatología en este desorden. Trasplantes fecales o intervenciones con probióticos, en ambos desórdenes, parecen seguir el camino de buenos resultados; sin embargo, aún es necesario más estudios en este campo<sup>(5, 35, 36, 37)</sup>.

La depresión es una de las causas de discapacidad más comunes a nivel mundial. El *trastorno depresivo mayor (TDD)* se relaciona con aumentos de citoquinas proinflamatorias activando el eje HHA. Existe evidencia creciente de un papel importante del eje microbiota-intestino-cerebro en el TDD. La mayor parte

de los estudios son preclínicos y han demostrado alteraciones en el perfil microbiano intestinal, menor diversidad e inflamación, en comparación con controles sanos. También se identificaron metabolitos derivados de la microbiota intestinal con potencial neuroactivo alterados en la depresión, como la dopamina, el ácido 3,4-dihidroxifenilacético, el glutamato o el GABA. La evidencia causal sobre el papel que ejerce la microbiota intestinal en el TDD proviene de un estudio donde se realizó trasplante fecal de pacientes depresivos a modelos animales, transfiriendo los fenotipos depresivos y ansiosos. Intervenciones con probióticos también han dado resultados esperanzadores en ambos trastornos, pero existe la necesidad de una selección racional de las cepas para este fin determinado y más estudios clínicos<sup>(5, 38)</sup>.

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por una pérdida progresiva de la estructura y función neuronal en diferentes partes del sistema nervioso central. El *Alzheimer* y el *Parkinson* son dos de las más estudiadas en el contexto del eje microbiota-intestino-cerebro. La etiología del Alzheimer parece no estar del todo clara, pero se cree que algunos microorganismos podrían estar involucrados. En el Parkinson, la patología cerebral y el deterioro motor aparecen en una fase más avanzada, donde gran parte de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra se han perdido; sin embargo, en las etapas iniciales aparecen comorbilidades relacionadas con el intestino, por lo que se ha postulado que su etiología está en este órgano. En relación a la microbiota intestinal, en ambas

enfermedades se ha observado que estos pacientes muestran un perfil microbiano intestinal alterado y, en el caso del Alzheimer se ha visto una correlación entre la colonización por ciertos microorganismos patógenos y proinflamatorios con el progreso de la enfermedad. Trasplantes fecales de pacientes con Parkinson a ratones sanos provocó déficits motores y neuroinflamación, hecho que proporciona una evidencia mayor a la relación del Parkinson con la microbiota intestinal. Estudios preliminares apuntan a que el uso de psicobióticos o la modulación de la microbiota pueda ser útil en la prevención o ayuda de la progresión de estas enfermedades, pero más investigación es necesaria para poder tratarlas desde el intestino<sup>(5, 39)</sup>.

Estos y otros campos de estudio donde también se está realizando investigaciones en el contexto del eje microbiota-intestino-cerebro, como pueden ser en los procesos del dolor, la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica, miastenia gravis y trastornos psicóticos y bipolares, entre otros<sup>(5)</sup>, serán tratados en extenso en capítulos posteriores.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bushman FD. De-Discovery of the Placenta Microbiome. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 220(3):213-214. doi:10.1016/j.ajog.2018.11.1093
2. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice [Correction in *Sci Transl Med* 6: 266e7, 2014.]. *Sci Transl Med*. 2014. 6: 263ra158. doi:10.1126/scitranslmed.3009759.
3. Borre YE, O'Keefe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med*. 2014;20(9):509-518. doi:10.1016/j.molmed.2014.05.002
4. Jasarevic E, Morrison KE, Bale TL. Sex differences in the gut microbiome-brain axis across the lifespan. *Phil. Trans. R. Soc. B*. 2016. 371: 20150122. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2015.0122>.
5. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. 2019. *Physiol Rev*. 99: 1877-2013. doi:10.1152/physrev.00018.
6. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017. 81:e00036-17. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17>.
7. Bar S, Milanaik R, Adesman A. Long-term neurodevelopmental benefits of breastfeeding. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(4):559-566. doi:10.1097/MOP.0000000000000389
8. Arboleya S, Suárez M, Fernández N, Mantecón L, Solís G, Guimonde M, et al. C-section and the Neonatal Gut Microbiome Acquisition: Consequences for Future Health. *Ann Nutr Metab*. 2018;73 (Suppl 3):17-23. doi:10.1159/000490843
9. Zhang T, Sidorchuk A, Sevilla-Cermeño L, Viaplana-Pérez A, Chang Z, Larsson H, et al. Association of Cesarean Delivery With Risk of Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders in the Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*. 2019. 2(8), e1910236. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.10236>
10. Wang Y, Chen X, Yu Y, Liu Y, Zhang Q, Bai J. Association between Gut Microbiota and Infant's Temperament in the First Year of Life in a Chinese Birth Cohort. *Microorganisms*. 2020;8(5):753. Published 2020 May 17. doi:10.3390/microorganisms8050753
11. Gao W, Salzwedel AP, Carlson AL, Xia K, Azcarate-Peril MA, Styner MA, Thompson AL, Geng X, Goldman BD, Gilmore JH, Knickmeyer RC. Gut microbiome and brain functional connectivity in infants-a preliminary study focusing on the amygdala. *Psychopharmacology*. 2019. 236: 1641-1651. doi:10.1007/s00213-018-5161-8.

12. Carlson AL, Xia K, Azcarate-Peril MA, Goldman BD, Ahn M, Styner MA, et al. Infant Gut Microbiome Associated With Cognitive Development. *Biol Psychiatry*. 2018; 83(2):148-159. doi:10.1016/j.biopsych.2017.06.021
13. Agans R, Rigsbee L, Kenche H, Michail S, Khamis HJ, Paliy O. Distal gut microbiota of adolescent children is different from that of adults. *FEMS Microbiol Ecol*. 2011;77(2): 404-412. DOI: 10.1111/j.1574-6941.2011.01120.x
14. Derrien M, Alvarez A-S, de Vos WM. The Gut Microbiota in the First Decade of Life. *Trends Microbiol*. 2019;27(12):997-1010.
15. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004;558(Pt 1):263-275. doi:10.1113/jphysiol.2004.063388
16. Desbonnet L, Clarke G, Traplin A, O'Sullivan O, Crispie F, Moloney RD, et al. Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behaviour. *Brain Behav Immun*. 2015;48:165-173. doi:10.1016/j.bbi.2015.04.004
17. McVey Neufeld KA, Luczynski P, Dinan TG, Cryan JF. Reframing the Teenage Wasteland: Adolescent Microbiota-Gut-Brain Axis. *Can J Psychiatry*. 2016;61(4):214-221. doi:10.1177/0706743716635536
18. Salazar N, López P, Valdés L, et al. Microbial targets for the development of functional foods accordingly with nutritional and immune parameters altered in the elderly. *J Am Coll Nutr*. 2013;32(6):399-406. doi:10.1080/07315724.2013.827047.
19. Bass J, Takahashi JS. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science*. 2010;330(6009):1349-1354. doi:10.1126/science.1195027
20. Teichman EM, O'Riordan KJ, Gahan CGM, Dinan TG, Cryan JF. When Rhythms Meet the Blues: Circadian Interactions with the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Cell Metab*. 2020;31(3):448-471. doi:10.1016/j.cmet.2020.02.008
21. Sandhu KV, Sherwin E, Schellekens H, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Transl Res*. 2017;179:223-244. doi:10.1016/j.trsl.2016.10.002
22. Higarza SG, Arbolea S, Gueimonde M, Gómez-Lázaro E, Arias JL, Arias N. Neurobehavioral dysfunction in non-alcoholic steatohepatitis is associated with hyperammonemia, gut dysbiosis, and metabolic and functional brain regional deficits. *PLoS One*. 2019;14(9):e0223019.
23. Burokas A, Arbolea S, Moloney RD, Peterson VL, Murphy K, Clarke C, et al. Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice. *Biol Psychiatry*. 2017;82(7):472-487. doi:10.1016/j.biopsych.2016.12.031
24. Dalton A, Mermier C, Zuhl M. Exercise influence on the microbiome-gut-brain axis. *Gut Microbes*. 2019;10(5):555-568. doi:10.1080/19490976.2018.1562268.
25. Le Bastard Q, Al-Ghalith GA, Grégoire M, et al. Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(3):332-345. doi:10.1111/apt.14451.
26. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson EE, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. 2018;555(7698):623-628. doi:10.1038/nature25979
27. Claus SP, Guillou H, Ellero-Simatos S. The gut microbiota: a major player in the toxicity of environmental pollutants? [published correction appears in *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2017 22;3:17001]. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2016;2:16003. doi:10.1038/npjbiofilms.2016.3
28. Fetissov SO, Hamze Sinno M, Coeffier M, Boile-Feysot C, Ducrotte P, Hokfelt T, et al. Auto-antibodies against appetite-regulating peptide hormones and neuropeptides: putative modulation by gut microflora. *Nutrition*. 2008. 24 pp. 348-359.
29. Alcock J, Maley CC, Aktipis CA. Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. *BioEssays*. 2017. 36: 940-949. doi:10.1002/bies.201400071.
30. Leitaogoncalves R, Carvalho-Santos Z, Francisco AP, Fioreze GT, Anjos M, Baltazar C, et al. Commensal bacteria and essential amino acids control food choice behavior and reproduction. *PLoS Biol*. 2017. 15, p. e2000862

31. Cusotto S, Sandhu KV, Dinan TG, Cryan JF. The Neuroendocrinology of the Microbiota-Gut-Brain Axis: A Behavioural Perspective. *Front Neuroendocrinol.* 2018;51:80-101. doi:10.1016/j.yfrne.2018.04.002.
32. Stilling RM, Moloney GM, Ryan FJ, Hoban AE, Bastiaanssen TF, Shanahan F, et al. Social interaction-induced activation of RNA splicing in the amygdala of microbiome-deficient mice. *eLife.* 2018. 7: e33070. doi:10.7554/eLife.33070.
33. Peterson VL, Richards JB, Meyer PJ, Cabrer-Rubio R, Tripi JA, King CP, Polesskaya O, et al. Sex-dependent associations between addiction-related behaviors and the microbiome in outbred rats. *EBioMedicine.* 2020. 55:102769. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102769.
34. Carlson AL, Xia K, Azcarate-Peril MA, Goldman BD, Ahn M, Styner MA, et al. Infant Gut Microbiome Associated With Cognitive Development. *Biol Psychiatry.* 2018. 83(2):148-159. doi:10.1016/j.biopsych.2017.06.021
35. Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, et al. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol.* 2000. 15(7):429-435. doi:10.1177/088307380001500701
36. Golubeva AV, Joyce SA, Moloney G, et al. Microbiota-related Changes in Bile Acid & Tryptophan Metabolism are Associated with Gastrointestinal Dysfunction in a Mouse Model of Autism. *EBioMedicine.* 2017. 24:166-178. doi:10.1016/j.ebiom.2017.09.020
37. Kelly JR, Minuto C, Cryan JF, Clarke G, Dinan TG. The role of the gut microbiome in the development of schizophrenia [published online ahead of print, 2020 Apr 23]. *Schizophr Res.* 2020. S0920-9964(20)30086-4. doi:10.1016/j.schres.2020.02.010.
38. Zheng P, Zeng B, Zhou C, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry.* 2016. 21(6):786-796. doi:10.1038/mp.2016.44
39. Long-Smith C, O'Riordan KJ, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota-Gut-Brain Axis: New Therapeutic Opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2020. 60:477-502. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010919-023628

# ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES Y EPILEPSIA

María Gómez Eguílaz, Francisco Julián Villaverde, Diana Alegre González

## INTRODUCCIÓN

El ictus es la primera causa de mortalidad en mujeres y la segunda en varones en nuestro medio. Es, además, la primera causa de discapacidad adquirida en adultos y la segunda de demencia después de la enfermedad de Alzheimer. En la actualidad se estima que la incidencia es de 252 casos/100.000 habitantes<sup>(1)</sup> en nuestro medio. Clásicamente la patología vascular cerebral se asociaba de forma implícita con la edad y con el proceso del envejecimiento. Sin embargo, las últimas tendencias demuestran que esta patología ocurre cada vez más en gente joven<sup>(2)</sup> y que se relaciona no solo con la edad, sino también con una serie de factores de riesgo modificables (hipertensión arterial, diabetes, obesidad, dislipemia, tabaquismo, sedentarismo, síndrome de apnea del sueño) que a su vez tienen una relación directa con los hábitos de vida y muy especialmente con las costumbres alimenticias que priman actualmente en nuestra sociedad.

Los ictus se clasifican en dos grandes grupos: isquémicos y hemorrágicos. Los ictus isquémicos representan el 75% de los casos y son causados por la oclusión de una de las arterias de la circulación cerebral. Dicha oclusión puede ocurrir bien a nivel local por fenómenos de arterios-

clerosis/inflamación o por la generación de un trombo a distancia (p. ej., la aurícula izquierda) que viaja por el torrente sanguíneo hasta impactarse en una arteria cerebral ocluyéndola. En los ictus hemorrágicos, por el contrario, lo que se produce es la rotura de una de las arterias cerebrales. La hipertensión arterial mantenida y, por lo tanto, el daño endotelial secundario a ella se consideran el principal factor de riesgo para el desarrollo de este subtipo de ictus.

Cuando acontece la isquemia cerebral tienen lugar una serie de fenómenos inflamatorios esencialmente locales mediados por la activación de la cascada inflamatoria que provoca, a su vez, liberación de radicales libres (glutamato y factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), daño mitocondrial, disfunción de la barrera hematoencefálica y finalmente muerte neuronal<sup>(3)</sup>. Aunque, como veremos a lo largo del capítulo, no es el tejido cerebral el único que se ve afectado tras sufrir un ictus.

La epilepsia es una enfermedad que se calcula que presenta en España una prevalencia de un 0,6% de la población<sup>(4)</sup>. Se define como la “predisposición del cerebro para generar crisis”, de tal manera que una red neuronal normal se transforma en hiperexcitable, desembocan-

do en crisis epilépticas repetidas. Los mecanismos etiopatogénicos no están claros, pero sí se conoce que factores como la inflamación, el desequilibrio de neurotransmisores o la reorganización de redes pueden conducir a esta alteración. A día de hoy existen tratamientos para el control de las crisis, los fármacos antiepilépticos (FAES). Se calcula que un 30% de los pacientes siguen presentando crisis a pesar de los FAES, lo que se conoce como pacientes con epilepsia farmacorresistente (EFR). Esto conlleva un aumento de la morbilidad y una disminución en su calidad de vida.

Como se comentaba, desconocemos los mecanismos exactos por los que se desencadena la epilepsia, así como los factores que generan la farmacorresistencia. En los últimos años se han publicado varios estudios que otorgan a la microbiota un posible papel etiopatogénico. Esto no es nuevo. Existen escritos de principios del siglo XX en los que ya se comentaba esta posible relación, pero no ha sido hasta estos últimos años cuando se ha vuelto a valorar su papel, gracias al desarrollo de nuevas técnicas de estudio de la microbiota y al gran auge del concepto eje intestino-cerebro. Tal ha sido el efecto de estos cambios, que hay autores que postulan que quizá pudiera suponer una posible diana para futuros tratamientos en diferentes enfermedades neurológicas<sup>(5)</sup>.

El propósito del capítulo es revisar las últimas evidencias sobre el papel que juega la microbiota en relación con los ictus (factores de riesgo, pronóstico, etc.) y la epilepsia, y finalmente unas pinceladas sobre las posibles intervenciones terapéuticas en cada una de estas áreas.

## MICROBIOTA E ICTUS

### Microbiota y factores de riesgo vascular

#### Microbiota, disbiosis e hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es el principal factor de riesgo implicado en la patología vascular cerebral, tanto en los ictus isquémicos como en los hemorrágicos. Cuando se analiza la composición de la microbiota de sujetos en estado de prehipertensión, se observan cambios metabólicos así como disminución en la diversidad de las poblaciones microbianas (término denominado como disbiosis) en relación a pacientes normotensos. Estos cambios preceden al desarrollo de HTA y no son debidos a la propia HTA.

Algunos modelos con ensayos animales apuntan en la dirección de que la microbiota actuaría como vector necesario para el desarrollo de HTA. De hecho, los estudios realizados con trasplante fecal han aportado evidencias más robustas en este aspecto. En estudios con modelos animales de ratones normotensos, cuando se les realiza un trasplante fecal con microbiota de donantes con hipertensión esencial se observa un incremento en la presión sistólica significativa (17 mmHg de tensión arterial sistólica media)<sup>(6)</sup>.

La relación causal entre la microbiota y la HTA es más evidente cuando se estudia en HTA secundaria al síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS)<sup>(7)</sup>. Un estudio con modelos animales de ratones de HTA inducida por SAOS puso de manifiesto diferencias en la composición de la microbiota, objetivándose una reducción

en las concentraciones de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), especialmente de acetato, propionato y butirato. Los AGCC son generados por la microbiota del huésped (en su mayoría por los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*) al digerir alimentos ricos en fibra. Al suplementar a estos modelos con probióticos orales (*Clostridium byrtricum*, del filo *Firmicutes*) e incluso administrar infusiones directas de acetato a nivel cecal, las cifras de HTA fueron normalizadas

### Microbiota, disbiosis y binomio obesidad-diabetes

Es en los trastornos metabólicos donde existe hasta la fecha una mayor evidencia del papel que juega la microbiota y la disbiosis en la génesis y mantenimiento de los mismos<sup>(8)</sup>.

En la patología vascular cerebral, la diabetes mellitus, la dislipemia así como la obesidad, tienen una relación causal directa con los mecanismos inflamatorios implicados en la formación de la placa de ateroma y la arteriosclerosis<sup>(9)</sup>.

En los modelos experimentales de ratones sin microbiota, o del inglés “germ-free” (GF), se observa una menor proporción de tejido adiposo graso, una menor resistencia a la insulina y un mejor manejo global de la glucosa. Cuando a estos modelos sin microbiota y de fenotipo delgado se les realizó un trasplante fecal de donantes con un fenotipo de obeso, se observó que los receptores acabaron desarrollando patrones claros de obesidad<sup>(10)</sup>. Por otro lado, es bien conocido que la microbiota se encuentra íntimamente relacionada con la activa-

ción de los mecanismos implicados en la saciedad, liberación de hormonas a nivel digestivo, fenómenos de termogénesis y regulación del metabolismo energético (Fig. 1).

### Microbiota y disfunción endotelial

Aunque clásicamente el endotelio fue considerado únicamente como una membrana cuya función era la de actuar de barrera entre la sangre y los tejidos, a día de hoy se sabe que las células endoteliales tienen la función de regular el flujo y la perfusión sistémica a través de cambios en el diámetro y tono vascular.

La disfunción endotelial juega un papel fundamental en la patología vascular cerebral. Por un lado, es la disrupción de la capa endotelial donde se origina la formación de la placa de ateroma que llevará a la arteriosclerosis y finalmente a fenómenos de trombosis intraarterial, y, por otro lado, los metabolitos endotelio-dependientes, como el óxido nítrico, ejercen un papel fundamental como reguladores de la vasodilatación arterial, la regulación del flujo sanguíneo cerebral y globalmente de la tensión arterial.

La flora intestinal que conforma la microbiota tiene la capacidad de producir metabolitos que afectan directamente al sistema cardiovascular del huésped, pudiendo generar efectos antagónicos (pro y antiinflamatorios, vasodilatadores y vasoconstrictores) con resultados tanto beneficiosos como perjudiciales. Dentro de estos metabolitos se incluyen los AGCC, el N-óxido de trimetilamina, nitritos, indoles y el sulfuro de hidrógeno. En modelos de HTA se ha demostrado que



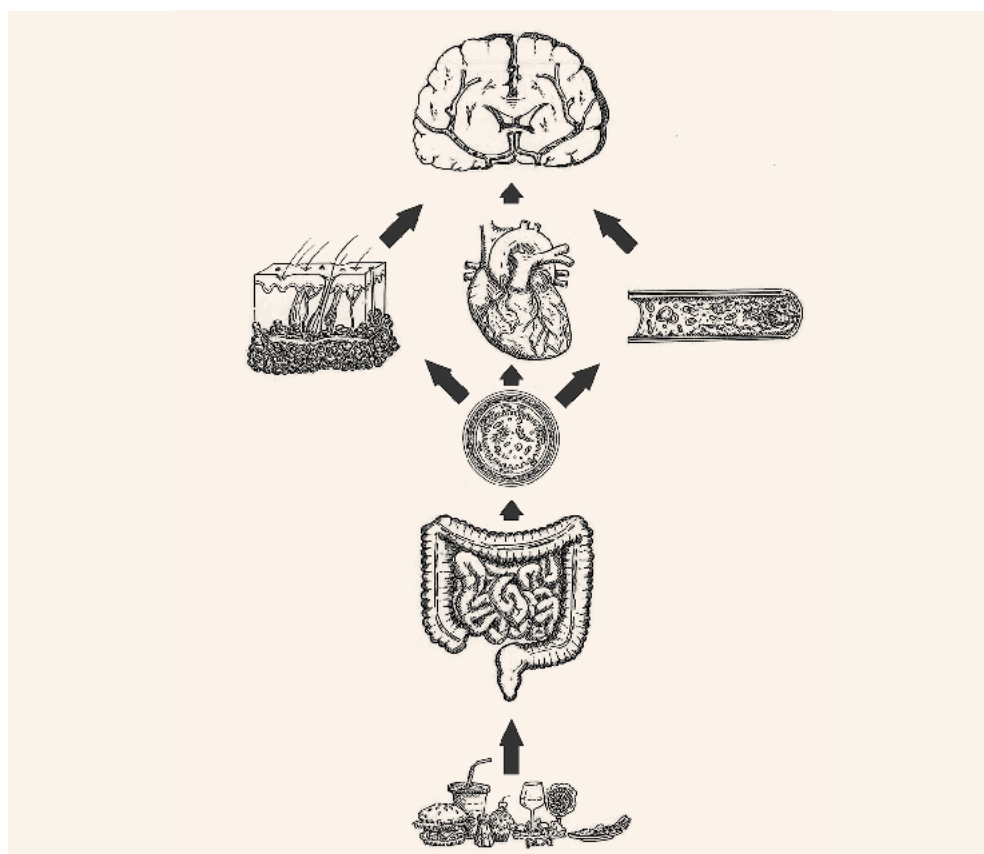


FIGURA 1. Influencia de la alimentación en la composición de la microbiota y su implicación directa con los principales factores de riesgo vascular, y en el desarrollo y progresión de fenómenos inflamatorios asociados con la arteriosclerosis.

existe una disminución de las poblaciones intestinales bacterianas productoras de AGCC y de sulfuro de hidrógeno (ambos con propiedades intrínsecamente vasodilatadoras). En el otro extremo, los metabolitos del tipo c N-óxido de trimetilamina, así como los indoles, favorecerían la vasoconstricción arterial. Estos hallazgos ponen de manifiesto tanto la importancia como la complejidad de los mecanismos regulatorios del endotelio vascular, pero a su vez abren nuevas vías terapéuticas en

el tratamiento de la disfunción endotelial y sus patologías asociadas<sup>(11)</sup>.

### Microbiota, envejecimiento e inflamación

El principal factor de riesgo no modificable (junto con el sexo y la raza) de las enfermedades vasculares cerebrales es la edad. Al igual que ocurre con el resto del organismo, con el paso de los años se da un fenómeno de “envejecimiento” de la microbiota, tanto en su composición

cualitativa como cuantitativa. De forma paralela asociado al proceso del envejecimiento, en el tracto digestivo se dan fenómenos que conllevan pérdida en la integridad de la barrera epitelial intestinal, como la disminución en el número de neuronas entéricas y un aumento de la síntesis de citoquinas proinflamatorias.

Varios trabajos han ayudado a comprender que esa microbiota envejecida tiene efectos proinflamatorios intrínsecos. Un estudio observó un incremento significativo de la expresión de bacterias proinflamatorias en el íleo, un aumento en el recuento total de células proinflamatorias (Th1–Th2), así como un aumento de metabolitos bacteroideos en la circulación sistémica cuando se trasplantó microbiota de ratones adultos en ratones jóvenes germ-free; sin embargo, cuando los donantes eran ratones jóvenes no se observaron estos cambios<sup>(12)</sup>. En otro estudio en el que modelos de animales jóvenes recibieron trasplante fecal de donantes envejecidos, al explorar la función motora y los rendimientos cognitivos, se observó un empeoramiento en ambos ítems, apoyando la teoría que relaciona el impacto de una microbiota envejecida en las funciones cerebrales<sup>(13)</sup>.

## Microbiota y pronóstico del ictus

### Relación entre la microbiota y el tamaño del infarto

Tras un ictus isquémico se produce un cambio en la composición de la microbiota del sujeto, independientemente de factores como la edad, la diabetes o la hipertensión previa. En un estudio reali-

zado en población asiática de pacientes que habían sufrido un ictus se documentó una reducción del 13% en los AGCC, un aumento del 54% del ácido valérico y una reducción del 18% de ácido acético. Puesto que los AGCC son productos de la fermentación bacteriana, se postula que los cambios en la composición de los mismos han de ser producidos por variaciones en la microbiota postictus<sup>(14)</sup>.

Como se ha comentado anteriormente, cuando se produce un ictus tienen lugar numerosos cambios en el territorio afecto que llevan a una activación de la cascada de la inflamación, liberación de radicales libres, alteraciones de la barrera hematoencefálica (BHE) y que finalmente abocan a la muerte neuronal. Sin embargo, los efectos de la isquemia cerebral ocurren no solo a nivel local sino también en diferentes órganos diana. Este hecho adquiere una especial relevancia en el tracto digestivo a través del denominado eje intestino-cerebro.

En este aspecto, a las pocas horas de acontecer la isquemia cerebral, ya se puede detectar una disminución de la motilidad a nivel del intestino asociada a un aumento en la permeabilidad de la barrera epitelial intestinal<sup>(15)</sup>. Esto hace que se generen cambios en la composición de la microbiota, activándose mecanismos locales con efecto proinflamatorio mediados por la expansión de células T intestinales. Debido a que la permeabilidad de la mucosa intestinal está alterada, estas células T pasarían al torrente sanguíneo. La disfunción endotelial secundaria a la lesión isquémica, así como la permeabilidad aumentada de la BHE permitirían la llegada de dichas células T al seno del

tejido cerebral dañado e influirían así en el tamaño del infarto.

La polarización de las células T naïve tiene lugar bien hacia células T reguladoras (cuyo efecto es básicamente antiinflamatorio) o hacia células T $\gamma\delta$  que están implicadas en la producción de la interleukinas (IL) proinflamatorias (esencialmente la IL-17). Esta polarización hacia uno u otro estado depende a su vez del estado de la microbiota del huésped<sup>(16)</sup>.

En modelos animales de ratones con microbiota definida como proinflamatoria (resistente a tratamiento antibiótico intensivo) se observó que la proliferación de las células T naïve hacia células T reguladoras se encuentra bloqueada, lo que supone un aumento en la expresión de IL-17 mediada por las células T $\gamma\delta$  que alcanzarían el espacio meníngeo y liberarían grandes cantidades de IL-17. Por otro lado, en ratones con microbiota definida como de perfil antiinflamatorio (obtenida tras un tratamiento antibiótico intensivo), se observa una disminución de la  $\alpha$ -diversidad (la riqueza de especies de una comunidad a la que consideramos como homogénea) junto con expansión de *Proteobacteria* y disminución de *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. Cuando se produjo de manera experimental una oclusión de la arteria cerebral media proximal (OACMP), el tamaño del infarto cerebral se redujo en más de un 60% en el grupo de ratones con microbiota antiinflamatoria frente al grupo de microbiota proinflamatoria.

En la misma línea, el trasplante fecal de donantes con dicha microbiota de perfil antiinflamatorio a ratones naïve redujo

el volumen del tamaño del infarto en un 54% tras una OACMP<sup>(17)</sup>.

La evidencia actual apoya la teoría de que la composición de la microbiota del huésped juega un papel regulador en el pronóstico tras haber sufrido un ictus. Dependiendo de cómo se modifique la microbiota, dicho rol puede inclinarse hacia efectos beneficiosos o perjudiciales (Fig. 2).

### Relación entre la microbiota y las infecciones posictus

Además del daño primario a nivel local tras un ictus, la principal causa de muerte en pacientes que han sufrido un ictus son las complicaciones infecciosas, y en particular las infecciones respiratorias y urinarias. De hecho, se estima que un 30% de la mortalidad de los pacientes con ictus se debe a complicaciones infecciosas. Sin embargo, el uso profiláctico de antibióticos tras un ictus no influye en el pronóstico del mismo, aunque sí disminuye la tasa de infecciones durante el ingreso, a expensas de las infecciones urinarias, no así de las neumonías<sup>(18)</sup>.

Los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones postictus son bien conocidos y se relacionan directamente con el riesgo aumentado de broncoaspiración: disfagia, disartria, compromiso de musculatura bulbar, inmovilidad y grado de hemiparesia. Aunque estos factores juegan un papel fundamental, algunos autores han apuntado que la principal fuente de infección pulmonar no sería la broncoaspiración desde tracto respiratorio superior/cavidad oral hacia el pulmón, sino que las poblaciones bacterianas provendrían

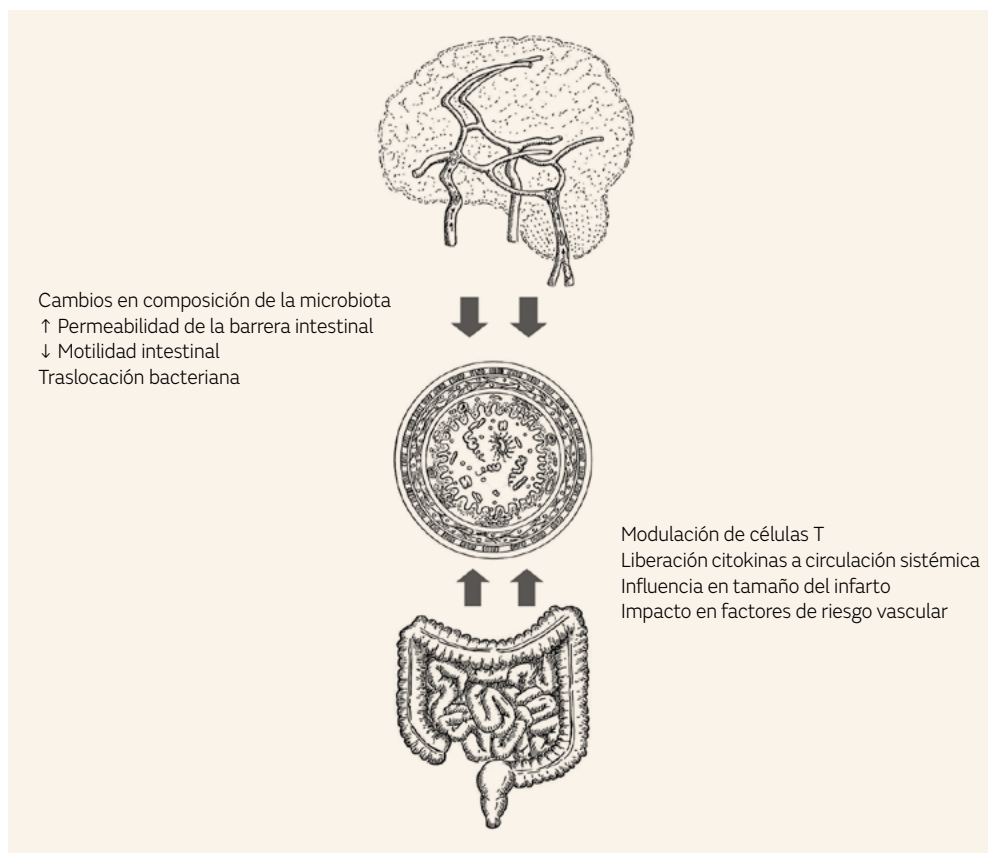


FIGURA 2. Relación del eje intestino-cerebro con la patología vascular cerebral. En el contexto de un ictus se producen cambios en la composición de la microbiota, con disminución de la motilidad, aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal y fenómenos de traslocación bacteriana aumentando el riesgo de infecciones postictus. Los cambios en la composición de la microbiota generan expansión de células T con efectos pro o antiinflamatorios que pasan a la circulación sistémica y modulan cambios a nivel inflamatorio que influyen en el tamaño del área infartada.

de la flora intestinal del propio sujeto en el que, tras la ruptura de la barrera intestinal tras el ictus, alcanzarían el pulmón por vía sistémica<sup>(19)</sup>. En este sentido, más del 70% de las especies bacterianas detectadas en pacientes que han sufrido una infección respiratoria tras un ictus serían flora intestinal anaerobia saprófita habitual (*Enterococcus spp.*, *Escherichia coli* y

*Morganella morganii*). Aunque las vías de diseminación desde el intestino hacia el pulmón no están del todo establecidas, las bacterias alcanzarían la circulación sistémica y posteriormente el pulmón gracias a mecanismos tanto transcelulares como paracelulares. Y todo ello estaría en relación con la alteración de la permeabilidad de la barrera intestinal

que acontece a las pocas horas de haber sufrido un ictus.

## Opciones terapéuticas

El tratamiento del ictus ha cambiado radicalmente en los últimos años. Con la llegada de las terapias de reperusión (fibrinólisis y especialmente terapias endovasculares) se están consiguiendo cada vez más y mejores tasas de reperusión tras una oclusión arterial. Sin embargo, no todos los pacientes que sufren un ictus son candidatos a dichas terapias; bien por razones de tiempo (tiempo desde inicio de los síntomas hasta recanalización arterial), tratamientos concomitantes (anticoagulantes) o incluso por motivos sociodemográficos, ya que no en todas las regiones geográficas disponen de la capacidad para realizar dichas terapias. En lo que se refiere a los ictus hemorrágicos, no existe a día de hoy ningún tratamiento que modifique el curso natural de la enfermedad; todas las terapias actualmente disponibles van encaminadas hacia la prevención de las complicaciones y los cuidados médicos básicos.

Esto implica que, actualmente, una de las principales vías para el tratamiento del ictus ha de ser la prevención y el control estrecho de los factores de riesgo implicados en el desarrollo de los mismos.

## Probióticos en el control de la hipertensión arterial<sup>(20)</sup>

Como se ha comentado previamente, la HTA es el factor de riesgo más prevalente en pacientes que sufren un ictus, tanto en isquémicos como en hemorrá-

gicos. En este sentido, se han llevado a cabo numerosos estudios para estudiar el efecto de la ingesta de probióticos sobre el control óptimo de la HTA.

En modelos animales, la ingesta de probióticos con diferentes cepas de *Lactobacillus* consiguió un mejor control de la tensión arterial. La suplementación con *Lactobacillus helveticus* produce una serie de péptidos con secuencias de aminoácidos del tipo isoleucina-prolina-prolina y valina-prolina-prolina, que tiene capacidad de inhibir la enzima convertidora de angiotensina<sup>(21)</sup>.

Sin embargo, un metaanálisis, que recogió 14 ensayos clínicos con más de 700 pacientes que suplementaron la dieta con diferentes probióticos, mostró unos resultados muy discretos en el objetivo primario de reducción de las cifras de presión arterial (disminución de 3 mmHg de presión arterial sistólica y de 1 mmHg de presión arterial diastólica)<sup>(22)</sup>. En el análisis por subgrupos se encontraron diferencias significativas en la reducción de las cifras de tensión arterial entre las poblaciones (europeas frente a asiáticas). Todo ello recalca la idea de que el mecanismo de control de la presión arterial es multifactorial y complejo. Además del microbioma intestinal, se implican tanto componentes ambientales/culturales (nutricionales principalmente) como de la propia epigenética del huésped.

En estudios con modelos animales, la modificación de la microbiota tras la ingesta de antibióticos a dosis altas (minociclina, vancomicina) tuvo un efecto hipotensivo en las poblaciones estudiadas<sup>(23)</sup>. No obstante, todos estos hallazgos han de ser confirmados en futuros estudios.

### Probióticos y fármacos con acción cardiovascular

Numerosos estudios han demostrado que la microbiota intestinal puede influir en la metabolización (acelerándola o disminuyéndola) de más de 40 fármacos<sup>(24)</sup>. Es especialmente relevante la interacción con el antiarrítmico digoxina. *Actinobacterium eggerthella lenta* (*E. Lenta*, cepa DSM2243) está implicada directamente en la metabolización de la digoxina. Actúa reduciendo el anillo de lactona dando lugar al metabolito inactivo dihidrodigoxina<sup>(25)</sup>. El tratamiento antibiótico previo reduce los niveles de dihidrodigoxina en orina y eleva la concentración plasmática de digoxina y el riesgo de intoxicación digoxínica.

También hay datos preliminares que relacionan la composición de la microbiota del huésped con la respuesta a diferentes tratamientos antihipertensivos. En una cohorte alemana de más de 1000 pacientes<sup>(26)</sup>, se evidenció que el metabolismo de los fármacos antihipertensivos más usados (betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) se relacionaban con variaciones interindividuales en la composición de la microbiota.

No obstante, quedan aún muchas incógnitas por descubrir, especialmente en una enfermedad compleja como la hipertensión arterial cuya influencia de los tratamientos antibióticos dependerá tanto de la metagenómica como de la composición individual de la microbiota del huésped.

### Probióticos como neuroprotectores

La composición de la microbiota intestinal ha mostrado ser capaz de

modular e influir directamente en el sistema nervioso central (SNC)<sup>(27)</sup>. Así, el tratamiento con *Lactobacillus rhamnosus* es capaz de alterar la expresión de neurotransmisores dependientes del ácido gamma aminobutírico (GABA) en ratones. Esto ha permitido ensayos preclínicos y clínicos que apuntan a cómo los probióticos pueden jugar un papel importante en el control de enfermedades como epilepsia, ansiedad, depresión, parkinson, deterioro cognitivo y otras enfermedades inflamatorias en general.

Estudios recientes en modelos animales indican que probióticos como *Bacillus coagulans*<sup>(28)</sup> o *Enterococcus faecium*<sup>(29)</sup> pueden contribuir a disminuir la producción endógena del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), aumentando así la expresión de citoquinas con efecto antiinflamatorio y disminuyendo la liberación de radicales libres. En un artículo reciente con modelos animales con ictus, la suplementación con probióticos (*Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus* y *Lactobacillus acidophilus*) fue capaz de reducir el tamaño del infarto en un 52% con respecto a los controles tras la OACMP; probablemente debido a una reducción significativa de los niveles de TNF- $\alpha$  en el tejido cerebral isquémico. No obstante, no hubo cambios en lo que al pronóstico funcional se refiere<sup>(30)</sup>.

Actualmente todos estos estudios han de interpretarse con mucha cautela, quedando aún mucho camino por descubrir en cuanto al papel que juegan los probióticos como posibles neuroprotectores tras la isquemia cerebral.

## MICROBIOTA Y EPILEPSIA

### Conocimiento patogénico sobre microbiota y epilepsia

#### *El efecto de la composición de la microbiota en la epilepsia*

Existen diferentes publicaciones que comparan la composición de la microbiota entre pacientes con EFR, epilepsia farmacosensible y controles sanos.

En 2018, Peng et al.<sup>(31)</sup> publicaron un estudio en el que valoraban el posible papel de la disbiosis en la farmacorresistencia de la epilepsia. Los autores analizaron la microbiota presente en un grupo de voluntarios sanos (familiares de los pacientes seleccionados), un grupo de pacientes con epilepsia farmacosensible y otro con pacientes con EFR. Los resultados mostraron diferencias entre la microbiota encontrada en el grupo de pacientes con EFR en comparación con el grupo de pacientes farmacosensibles, que presentaban una composición más similar a la de la población sana (estudio realizado en población asiática). En concreto, en los pacientes con EFR se observa un aumento de la  $\alpha$ -diversidad y un aumento en la composición bacteriana de especies “raras”, principalmente del filo *Firmicutes* (destaca un aumento de *Rominococcus*) y del filo *Verrucomicrobia*. Los *Rominococcus* se han correlacionado previamente con glutamato y glutamina, aminoácidos relacionados con la patogenia de la epilepsia. Dentro de los pacientes con EFR, se subanalizaron aquellos que presentaban menos de cuatro crisis al año frente a aquellos que desarrollaron más crisis. En el primero, se ve un aumento de *Acti-*

*nobacterias* (*Bifidobacterium*) y *Firmicutes* (*Lactobacillus*) con respecto al otro. Estas bacterias promueven la síntesis de GABA, uno de los principales neurotransmisores inhibidores.

Es conocido que los transportadores ABC podrían contribuir al fenómeno de resistencia a los fármacos. Se expresan en la BHE y restringen el paso de los fármacos antiepilépticos al parénquima cerebral. Otro hallazgo relevante fue que las rutas metabólicas asociadas a los transportadores ABC<sup>(32)</sup> estaban elevadas en el grupo de EFR, al contrario de lo que pasaba en el grupo de pacientes farmacosensibles, y que estas alteraciones podrían estar en relación con *Rominococos* y otras bacterias raras.

Relacionando todos estos hallazgos, los autores postulan que la disbiosis pudiera ser un factor de farmacorresistencia de la epilepsia, a través de la modulación de producción de neurotransmisores y la modulación de los transportadores ABC. En base a esta hipótesis, la restauración de la flora podría ser un futuro tratamiento de la epilepsia.

En otro estudio publicado por Xie et al.<sup>(33)</sup> se estudió la composición de la microbiota en heces en muestras de 14 niños con EFR (de edades entre 1 y 4 años) y lo compararon con controles sanos de la misma edad. Los resultados son superponibles a los del estudio de Peng: entre los pacientes con EFR vuelve a encontrarse abundancia de *Firmicutes* y *Proteobacteria*, y disminución de *Bacteroidetes* y *Actinobacterias* (estudio también realizado en población asiática). Safak et al.<sup>(34)</sup> publicaron resultados concordantes. En su trabajo analizaron un grupo de 30

pacientes con epilepsia focal idiopática y la compararon con 10 voluntarios sanos. Encontraron un aumento de *Proteobacterias* en el grupo de pacientes con epilepsia con respecto a los controles. En concreto, se notificó un aumento del género *Campylobacter*, *Delftia*, *Lautropis* y *Neisseria*. *Campylobacter* está relacionado con la generación de inflamación y el potencial desarrollo de enfermedades autoinmunes. Asimismo, se halló menor porcentaje de *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y *Actinobacterias* en el grupo de pacientes con epilepsia. Estos filos tienen efecto positivo sobre el sistema inmune. Debido a que la inmunidad y la inflamación son mecanismos patogénicos en epilepsia, de nuevo la microbiota podría estar jugando un papel etiopatogénico.

### Efecto sobre la inmunidad y la inflamación<sup>(35)</sup>

La microbiota y el sistema inmune están interconectados y se autorregulan entre ambos. Existe evidencia que avala el papel de la inflamación en la epilepsia<sup>(36,37)</sup>. Los niveles de citoquinas inflamatorias (interleucina 6 –IL-6– y/o interferón  $\gamma$ ) se encuentran elevados en muestras de sangre periférica en pacientes con epilepsia, a diferencia de lo que ocurre en los grupos control. Además, la IL-17a se encuentra elevada en pacientes con epilepsia, lo que se correlaciona con alta frecuencia de crisis y mayor gravedad<sup>(38)</sup>. La IL-17a es producida por los linfocitos T-helper17 (Th17)<sup>(39)</sup>, y su diferenciación viene determinada por subconjuntos específicos de microbiota, como pueden ser los *Bacteroidetes*<sup>(40)</sup>. Por tanto, es plausi-

ble que exista un nuevo mecanismo en la epileptogénesis a través de la diferenciación de los linfocitos Th17, en relación con el perfil de secreción de citoquinas proinflamatorias.

### Efecto de la microbiota sobre la neuromodulación

Se conoce que algunas especies que pueblan la microbiota intestinal son capaces de producir como subproducto de su metabolismo diferentes neurotransmisores. Por ejemplo: *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.* y *Escherichia spp.* producen serotonina; *Lactobacillus spp.* y *Bifidobacterium spp.* producen GABA; *Escherichia spp.* y *Bacillus spp.* producen noradrenalina y dopamina<sup>(5)</sup>. Estos neurotransmisores, al producirse de manera periférica, no pueden actuar directamente sobre el SNC, a excepción del GABA. Por tanto, actúan a través de un mecanismo indirecto, implicando al sistema nervioso entérico o al nervio vago. A pesar de que se conoce el papel que puede ejercer la microbiota sobre la modulación de los niveles de los precursores de estos neurotransmisores (especialmente en el caso del GABA) queda por esclarecer el papel exacto que juegan en la epilepsia.

### Efecto de la microbiota sobre los ácidos grasos de cadena corta

La microbiota intestinal, en concreto *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, producen ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato y butirato) que ejercen diferentes funciones a nivel del SNC: maduración de la microglía, estimulación del



sistema nervioso autónomo y regulación de la permeabilidad de la BHE, así como modulación de la respuesta al estrés e incluso modificación de las histonas. Las histonas son esenciales en la regulación de procesos biológicos como la plasticidad sináptica o la sinaptogénesis. Es conocida la relación existente entre estos procesos y la epileptogénesis<sup>(41)</sup>. Por tanto, es otra hipótesis más que podría relacionar microbiota y epilepsia.

### Efecto de la microbiota sobre el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA)

Dentro de la fisiopatología de varias enfermedades neurológicas (entre las que se encuentra la epilepsia), se han identificado alteraciones en las respuestas al estrés y en la liberación de hormonas relacionadas con el eje HPA. Está bien documentada la relación entre estrés y epilepsia, y de cómo se produce un aumento del número de crisis en situaciones definidas como estresantes. Además, se conoce que los niveles basales de cortisol son mayores en pacientes enfermos en comparación con controles y, a su vez, estos valores se incrementan más aún tras una crisis<sup>(42)</sup>.

Gracias a los estudios preclínicos de Sudo et al.<sup>(43)</sup>, se conoce que aquellos ratones sin microbiota o GF que se exponen a estrés presentan mayor liberación de ACHT y corticosterona que aquellos ratones con microbiota normal. Al analizar el córtex de los ratones GF se observó una disminución del factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC) en el hipocampo. Este FNDC tiene un papel importante en la modulación de la inhibición

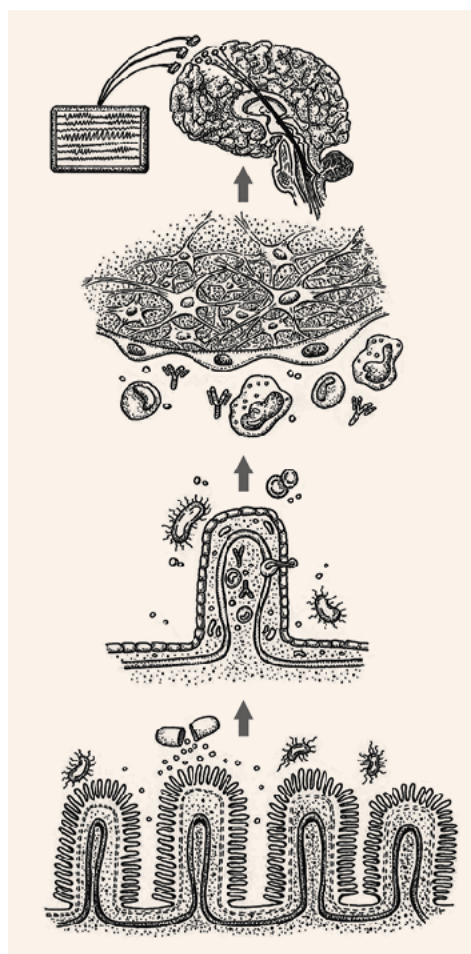


FIGURA 3. Posibles mecanismos etiopatogénicos de la microbiota en la epilepsia. La microbiota (y las modificaciones en su composición) va a generar diferentes productos (citoquinas, neurotransmisores, ácidos grasos de cadena corta u otras neurohormonas) que, tras pasar al endotelio y la barrera hematoencefálica, actuarán a nivel del sistema nervioso central modificando los diferentes umbrales epileptógenos.

o excitación de la transmisión sináptica en la epileptogénesis y epilepsia. Aunque hay evidencias que permiten relacionar la microbiota y la epilepsia a través del

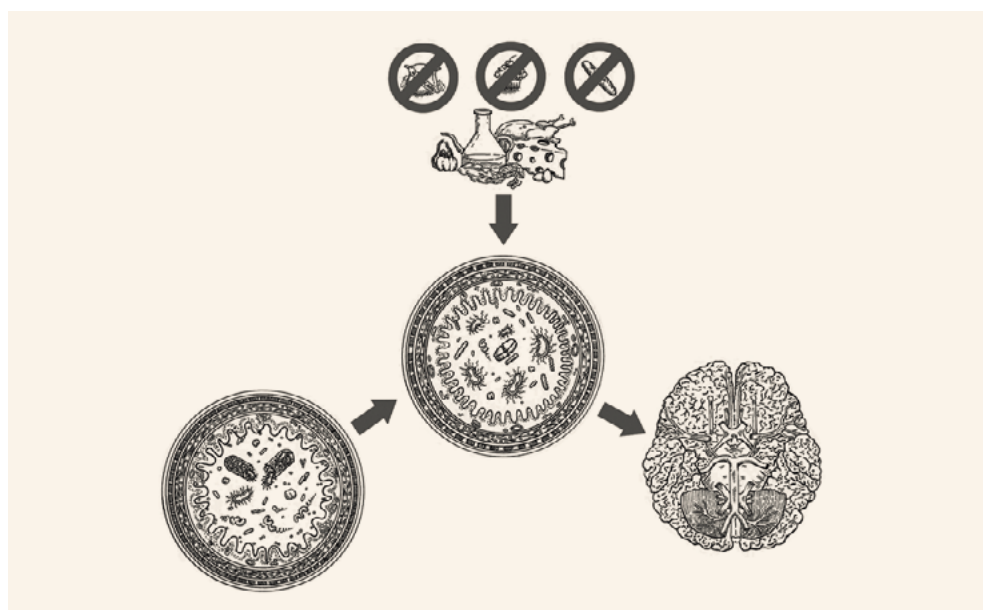


FIGURA 4. Aplicaciones terapéuticas en las que se implica la microbiota en la epilepsia. La dieta cetogénica y la modificación de la composición de la microbiota, ya sea por administración de probióticos o por trasplante fecal, actúan a nivel del SNC modificando la actividad epileptiforme.

eje HPA, son necesarios más estudios que confirmen estas hipótesis.

La evidencia actual apunta a que la microbiota pueda tener un papel patogénico a través de los mecanismos anteriormente expuestos (Fig. 3). Lo cierto es que a pesar de la literatura existente todavía quedan incógnitas por aclarar y solo el desarrollo de más estudios tanto preclínicos como en clínica habitual nos permitirá esclarecer el verdadero papel y si los hallazgos son causales o no.

### Diferentes opciones terapéuticas<sup>(44)</sup>(Fig. 4)

#### Dieta cetogénica

La dieta cetogénica (DC) es un tratamiento aprobado para EFR. Resulta es-

pecialmente efectiva en determinados grupos de pacientes, como pueden ser los que presentan un síndrome con déficit del transportador de glucosa tipo 1 (GLUT-1). La DC consiste en un aumento del consumo de ácidos grasos, con ingesta de suficientes proteínas y con restricción del consumo de hidratos de carbono, de tal modo que el 70-90% de la energía provenga de las grasas. Esta dieta debe hacerse bajo una estrecha supervisión médica. Hace años que se usa en la práctica clínica sin acabar de dilucidar cuál es el mecanismo por el que realmente funciona. Se postula que los cuerpos cetónicos generados funcionarían como energía alternativa para crear ATP en las células, incluidas las neuronas. Este cambio de ruta induciría a su vez cambios metabólicos, hormonales y

bioquímicos que contribuirían a reducir la excitabilidad neuronal y el número de crisis<sup>(45)</sup>.

En 2018, Olson et al.<sup>(46)</sup> publicaron un artículo en el que ponían de manifiesto el papel de la microbiota como mediador de este efecto beneficioso de la DC. El estudio se basaba en modelos de ratones con EFR en tratamiento con DC. Los autores encontraron que cuando se sometía a tratamiento antibiótico a altas dosis (que altera la diversidad de la flora intestinal) a animales que están con DC, aumentaban las crisis epilépticas y la frecuencia de las mismas, y que cuando se restablecía la microbiota a los roedores (en concreto la combinación de *Akkermansia* y *Parabacteroides*), se producía un mejor control de las crisis.

La DC produce cambios en la microbiota de seres humanos, pero los resultados entre distintos estudios son muy dispares. Xie et al.<sup>(33)</sup>, tras la administración de DC a un grupo de 14 niños con EFR frente a un grupo control de 30, no encuentra diferencias en la  $\alpha$ -diversidad, pero sí un aumento de *Bacteroides* en el grupo sano y una disminución de *Proteobacterias* en el grupo de enfermos. Igualmente, Tagliabue et al.<sup>(47)</sup>, cuyo estudio incluye 6 pacientes con déficit de GLUT-1 tratados con DC durante 6 meses, tampoco encontró diferencias en la  $\alpha$ -diversidad. Sin embargo, las diferencias taxonómicas diferían de las del estudio de Xie, destacando un aumento de *Desulfovibrio spp* (*Proteobacterias*), bacterias consideradas como proinflamatorias.

Zhang et al.<sup>(48)</sup> analizaron la microbiota presente en un grupo de pacientes con EFR sometidos a DC, antes de comen-

zar y tras 6 meses con el tratamiento. Se observó un aumento de *Bacteroides* (*Bacteroidetes*), una disminución en la abundancia de *Firmicutes* y *Actinobacterias*, y ellos sí encontraron una disminución en la  $\alpha$ -diversidad. Al analizar por subgrupos entre pacientes respondedores (aquellos que presentan una reducción en el número de crisis del >50%) o no a la DC, no se encontraron diferencias entre los grupos antes del tratamiento, pero sí tras el mismo. En el grupo de los no respondedores se evidenció un relativo aumento en la abundancia de algunos taxones pertenecientes a la clase *Clostridia* del filo *Firmicutes* (*Clostridiales*, *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae*). Los autores apuntan que quizás estas diferencias podrían ser en un futuro dianas modificables para mejorar la eficacia del tratamiento. En la misma línea, Lindefeld et al.<sup>(49)</sup> estudiaron la microbiota fecal de 12 niños con EFR que iban a empezar con DC, con un grupo de 11 niños sanos y se compararon estas muestras con las obtenidas en los pacientes tras 3 meses de DC. El análisis realizado fue una secuenciación metagenómica, lo que permitió identificar la composición de la microbiota y además obtener un análisis funcional de la misma (entendido como los productos metabólicos generados). Tras 3 meses de tratamiento se encontraron en los pacientes cambios tanto a nivel de composición como a nivel funcional. No hubo cambios en la  $\alpha$ -diversidad; sin embargo, sí se observó disminución de varias *Bifidobacterias* (*B. longum* y *B. adolescentis*) relacionadas con el metabolismo de los hidratos de carbono y un aumento de *E. coli*. A su vez, el aumento de *E. coli* se

relaciona con enfermedades crónicas intestinales, lo que debería hacernos vigilar la administración de la dieta por las posibles consecuencias. Los autores relacionan estos resultados con la funcionalidad metabólica de las propias bacterias. Su propuesta es que podría suplementarse la dieta con *Bifidobacterias* para proteger a los pacientes mejorando la composición de la microbiota, pero son conscientes de las limitaciones de su estudio. Se necesitan estudios con mayor calidad para dar relevancia a estos resultados que a día de hoy únicamente son descriptivos.

### Probióticos

Entre la bibliografía publicada se han encontrado dos artículos recientes del uso de probióticos en epilepsia a nivel preclínico. En el primero<sup>(50)</sup>, los autores administraron una mezcla de probióticos (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri* y *Bifidobacterium infantis*) a ratas con EFR según un modelo de “encendido” (del inglés *kindling*, basado en provocar crisis de forma repetida mediante estímulos químicos o eléctricos) inducido por pentilentetrazol (PTZ), un antagonista del receptor GABA. Encontraron una disminución en la gravedad de las crisis, así como una disminución de la actividad epiléptica en comparación con los controles. A su vez, se detectó un aumento de GABA y malondialdehído en el tejido cerebral, lo que se traduce en una mayor capacidad antioxidante. En el segundo estudio<sup>(51)</sup>, el tratamiento precoz con probióticos (*Lactobacillus* y *Bifidobacterium*) y *Nigella sativa* (un extracto de planta) a un modelo de ratones con epilepsia (*kindling*-PTZ) re-

dujo al inicio del *kindling*, la presentación de las crisis y presentó una mejora de las habilidades cognitivas y de memoria. Los autores postulan su posible efecto beneficioso temprano, recalcando además la buena tolerancia y las mejorías cognitivas encontradas.

En práctica clínica existen dos publicaciones, una en población pediátrica y otra en adultos. El estudio realizado en niños<sup>(52)</sup> analizó la relación entre la infección por rotavirus con las crisis neonatales y la determinación de qué factores podían estar asociados a las crisis. Se incluyeron de manera prospectiva 228 recién nacidos que hubieran ingresado en la UCI neonatal con realización de test de antígeno de rotavirus y crisis. Demostraron que la infección de rotavirus es un factor independiente para la presentación de crisis neonatales. La administración inmediata de probióticos (*Saccharomyces boulardii* y una única toma de *Lactobacillus casei*) después del nacimiento se relaciona con la disminución en la presentación de crisis. Los autores apuntan a que su efectividad puede deberse, por un lado, a que *S. boulardii* inhibe a la proteína NSP4 (enterotoxina viral posiblemente responsable de la neurotoxicidad asociada a rotavirus) y, por otro, a los efectos beneficiosos de la capacidad inmunomoduladora de *S. boulardii*.

El otro estudio<sup>(53)</sup> fue llevado a cabo en una muestra de 45 pacientes adultos con EFR, a los que durante 4 meses se les administró una mezcla de probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus brevis*, *Bifidobacterium lactis* y *Strepto-*

*coccus salivarius subsp. thermophilus*) como tratamiento complementario a su tratamiento antiepiléptico. El objetivo principal del estudio fue conocer la efectividad en la reducción de crisis (se considera reducción la disminución de las crisis en más del 50%). Los autores observaron una reducción de las crisis en el 28,9% de los pacientes (cifras que se acercan a los datos de los FAES más modernos) que no parece deberse únicamente al placebo ya que como máximo puede suponer un 20%. Como objetivos secundarios se establecieron: medición de la mejoría en la calidad de vida, cambios en niveles de GABA y de marcadores inflamatorios (IL-6, CD14) y evaluación de la seguridad y tolerabilidad. La calidad de vida se midió con el cuestionario QOLIE-10 (Quality of live in epilepsy-10) en su validación al castellano. Los pacientes mostraron mejoría de sus puntuaciones tras la intervención y se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo en el que los probióticos fueron efectivos y los que no ( $p = 0,013$ ). Se detectaron tanto un aumento de los niveles de GABA como disminución de IL-6 y CD14, pero sin llegar a ser estadísticamente significativos. Estos resultados son concordantes con el resultado clínico, por el efecto antiepiléptico del GABA y el efecto proinflamatorio de las dos citoquinas estudiadas. No hubo efectos secundarios y los probióticos fueron bien tolerados. No obstante, la principal limitación del estudio fue la ausencia de un grupo placebo.

Los resultados expuestos presentan nuevas vías de investigación, pero se necesitan estudios de más calidad metodo-

lógica y a más largo plazo para demostrar su eficacia y seguridad. Así mismo, hay estudios sobre el uso de probióticos en práctica clínica en diferentes enfermedades, pero se precisa de más experiencia para poder recomendarlos de manera segura, ya que aún quedan muchas incógnitas por resolver<sup>(54)</sup>.

### Trasplante fecal

Hasta la redacción de este capítulo existe un único caso publicado respecto al trasplante fecal y epilepsia<sup>(55)</sup>. Se trata de una paciente con enfermedad de Crohn y EFR de 17 años de evolución a la que se le realizó un trasplante indicado por su patología intestinal. Tras la intervención, la paciente no volvió a presentar crisis y llegó a suspenderse el tratamiento antiepiléptico. Los resultados son presentados tras 20 meses sin crisis y ante este resultado, en el momento de redactar el presente capítulo, hay en marcha un ensayo clínico (NCT02889627).

## CONCLUSIONES: ¿CASUAL O CAUSAL?

En base a las publicaciones existentes se puede pensar que la microbiota intestinal puede ejercer un papel en la epilepsia y en las enfermedades cerebrovasculares. Sin embargo, es cierto que con los datos existentes en la actualidad no se puede establecer con exactitud cuánto influye a nivel etiopatogénico. De igual forma, hay indicios que orientan a que pueda estar participando en la farmacoresistencia y en los diferentes factores de riesgo vas-

cular. Se precisan más estudios que esclarezcan si es un mero factor casual o si por el contrario es algo causal. Lo que a modo de los autores parece claro es que es una nueva vía de investigación que solo el tiempo nos dirá qué importancia tiene. El papel de las nuevas técnicas de secuenciación, de metabolómica y de análisis bioinformático van a jugar un papel fundamental en este camino. En resumen, se abren nuevas posibilidades en cuanto a opciones terapéuticas, pero se requieren de estudios de mayor calidad y mayor seguimiento en el tiempo para valorar su eficacia y seguridad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brea A, Laclaustra M, Martorell E, Pedragosa A. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en España. *Clin Investig Arter*. 2013;25(5):211-7.
2. Tejada Meza H, Artal Roy J, Pérez Lázaro C, Bestué Cardiel M, Alberti González O, Tejero Juste C, et al. Epidemiology and characteristics of ischaemic stroke in young adults in Aragon. *Neurol Barc Spain*. 2019; S0213-4853(19)30087-8.
3. Álvaro-González LC, Freijo-Guerrero MM, Sádaba-Garay F. Mecanismos inflamatorios, arteriosclerosis e ictus isquémico: datos de interés clínico y perspectivas. *Rev Neurol* 2002; 35: 452-62.
4. Serrano-Castro PJ, Mauri-Llerda JA, Hernández-Ramos FJ, Sánchez-Alvarez JC, et al. Adult Prevalence of Epilepsy in Spain: EPIBERIA, a Population-Based Study. *Adult Prevalence of Epilepsy in Spain: EPIBERIA, a Population-Based Study*. *Sci World J* 2015; 2015:e602710.
5. De Caro C, Iannone LF, Citraro R, Striano P, De Sarro G, Constanti A, et al. Can we «seize» the gut microbiota to treat epilepsy? *Neurosci Bio-behav Rev*. 2019;107:750-64.
6. Adnan S, Nelson JW, Ajami NJ, Venna VR, Petrosino JF, Bryan RM, et al. Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats. *Physiol Genomics*. 2017;49(2):96-104.
7. Durgan DJ, Ganesh BP, Cope JL, Ajami NJ, Phillips SC, Petrosino JF, Hollister EB, Bryan RM. Role of the gut microbiome in obstructive sleep apnea-induced hypertension. *Hypertension* 2016;67: 469-74.
8. Lattimer JM, Haub MD. Effects of dietary fiber and its components on metabolic health. *Nutrients*. 2010;2(12):1266-89.
9. Stoll G, Nieswandt B. Thrombo-inflammation in acute ischaemic stroke - implications for treatment. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(8):473-81.
10. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-31.
11. Zoetendal EG, Smidt H. Endothelial dysfunction: what is the role of the microbiota? *Gut*. 2018;67(2):201-2.
12. Spychala MS, Venna VR, Jandzinski M, Doran SJ, Durgan DJ, Ganesh BP, et al. Gut microbiota, inflammation and stroke outcome. *Ann Neurol*. 2018;84(1):23-36.
13. Durgan DJ, Lee J, McCullough LD, Bryan RM. Examining the Role of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Stroke. *Stroke*. 2019;50(8):2270-7.
14. Yamashiro K, Tanaka R, Urabe T, Ueno Y, Yamashiro Y, Nomoto K, et al. eGut dysbiosis is associated with metabolism and systemic inflammation in patients with ischemic stroke. *PloS One*. 2017;12(2):e0171521.
15. Stanley D, Manson LJ, Mackin KE, Srikhanta YN, Lyras D et al. Translocation and dissemination of commensal bacteria in post-stroke infection. *Nat Med* 2016; 22:1277-84
16. Singh V, Roth S, Llovera G, Sadler R, Garzetti D, Stecher B, et al. eGut dysbiosis is associated with metabolism and systemic inflammation in patients with ischemic stroke. *PloS One*. 2017;12(2):e0171521.
17. Benakis C, Brea D, Caballero S, Faraco G, Moore J, Murphy M, et al. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal  $\gamma\delta$  T cells. *Nat Med*. 2016;22(5):516-23.
18. Vermeij JD, Westendorp WF, Dippel DWJ, van de Beek D, Nederkoorn PJ. Antibiotic therapy



- for preventing infections in people with acute stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 1.
19. Wen SW, Wong CHY. An unexplored brain-gut microbiota axis in stroke. *Gut Microbes*. 2017;8(6):601-6.
  20. Marques FZ, Mackay CR, Kaye DM. Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(1):20-32.
  21. Yamamoto, N. et al. Antihypertensive effect of the peptides derived from casein by an extracellular proteinase from *Lactobacillus helveticus* CP790. *J. Dairy Sci.* 77, 917-922 (1994).
  22. Dong J-Y, Szeto IMY, Makinen K, Gao Q, Wang J, Qin LQ, Zhao Y. Effect of probiotic fermented milk on blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2013 Oct;110(7):1188-94.
  23. Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertens Dallas Tex*. 2014;64(4):897-903.
  24. Wilkinson EM, Ilhan ZE, Herbst-Kralovetz MM. Microbiota-drug interactions: Impact on metabolism and efficacy of therapeutics. *Maturitas* 2018;112:53-63.
  25. Haiser HJ, Gootenberg DB, Chatman K, Sirasani G, Balskus EP, Turnbaugh PJ. Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Escherichia coli*. *Science*. 2013;341(6143):295-8.
  26. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*. 2016;352(6285):565-9.
  27. Luo J, Wang T, Liang S, Hu X, Li W, Jin F. Ingestion of *Lactobacillus* strain reduces anxiety and improves cognitive function in the hyperammone-mia rat. *Sci China Life Sci*. 2014;57(3):327-35.
  28. Abhari K, Shekarforoush SS, Hosseinzadeh S, Nazifi S, Sajedianfard J, Eskandari MH. The effects of orally administered *Bacillus coagulans* and inulin on prevention and progression of rheumatoid arthritis in rats. *Food Nutr Res*. 2016;60:30876.
  29. Divyashri G, Krishna G, Muralidhara null, Prapulla SG. Probiotic attributes, antioxidant, anti-inflammatory and neuromodulatory effects of *Enterococcus faecium* CFR 3003: in vitro and in vivo evidence. *J Med Microbiol*. 2015;64(12):1527-40.
  30. Akhoundzadeh K, Vakili A, Shadnough M, Sa-deghzadeh J. Effects of the Oral Ingestion of Probiotics on Brain Damage in a Transient Model of Focal Cerebral Ischemia in Mice. *Iran J Med Sci*. 2018;43(1):32-40.
  31. Peng A, Qiu X, Lai W, Li W, Zhang L, Zhu X, et al. Effects of the Oral Ingestion of Probiotics on patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res*. 2018;147:102-7.
  32. Riquelme-Alcázar J, González-Vargas R, Moya PR. [ABC transporters and drug resistance in epilepsy: biological plausibility, pharmacogenetics and precision medicine]. *Rev Neurol*. 2020;70(1):23-32.
  33. Xie G, Zhou Q, Qiu C-Z, Dai W-K, Wang H-P, Li Y-H, et al. Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. *World J Gastroenterol*. 2017;23(33):6164-71.
  34. Şafak B, Altun B, Topçu B, Eren Topkaya A. The gut microbiome in epilepsy. *Microb Pathog*. 2020;139:103853.
  35. Wu J, Zhang Y, Yang H, Rao Y, Miao J, Lu X. Intestinal Microbiota as an Alternative Therapeutic Target for Epilepsy. *Can J Infect Dis Med Microbiol J*. 2016;2016:9032809.
  36. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux P-M, Blümcke I, Sander JW, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2015; 131(2):211-34.
  37. Paudel YN, Shaikh MF, Shah S, Kumari Y, Othman I. Role of inflammation in epilepsy and neurobehavioral comorbidities: Implication for therapy. *Eur J Pharmacol*. 2018;837:145-55.
  38. Lehtimäki KA, Keränen T, Huhtala H, Hurme M, Ollikainen J, Honkaniemi J, et al. Regulation of IL-6 system in cerebrospinal fluid and serum compartments by seizures: the effect of seizure type and duration. *J Neuroimmunol*. 2004;152(1-2):121-5.
  39. Mao L-Y, Ding J, Peng W-F, Ma Y, Zhang Y-H, Fan W, et al. Interictal interleukin-17A levels are elevated and correlate with seizure severity of epilepsy patients. *Epilepsia*. 2013;54(9):e142-5.

40. Ivanov II, Frutos R de L, Manel N, Yoshinaga K, Rifkin DB, Sartor RB, et al. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine. *Cell Host Microbe*. 2008;4(4):337-49.
41. Citraro R, Leo A, De Caro C, Nesci V, Gallo Cantafio ME, Amodio N, et al. Effects of Histone Deacetylase Inhibitors on the Development of Epilepsy and Psychiatric Comorbidity in WAG/Rij Rats. *Mol Neurobiol*. 2020;57(1):408-21.
42. Maguire J, Salpekar JA. Stress, seizures, and hypothalamic-pituitary-adrenal axis targets for the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2013;26(3):352-62.
43. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu X-N, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004;558(Pt 1):263-75.
44. Iannone LF, Gómez-Eguílaz M, Citaro R, Russo E. The potential role of interventions impacting on gut-microbiota in epilepsy. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;1-13.
45. Dahlin M, Prast-Nielsen S. The gut microbiome and epilepsy. *EBioMedicine*. 2019;44:741-6.
46. Olson CA, Vuong HE, Yano JM, Liang QY, Nussbaum DJ, Hsiao EY. The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell*. 2018;173(7):1728-1741.e13.
47. Tagliabue A, Ferraris C, Uggeri F, Trentani C, Bertoli S, de Giorgis V, et al. Short-term impact of a classical ketogenic diet on gut microbiota in GLUT1 Deficiency Syndrome: A 3-month prospective observational study. *Clin Nutr ESPEN*. 2017;17:33-7.
48. Zhang Y, Zhou S, Zhou Y, Yu L, Zhang L, Wang Y. Altered gut microbiome composition in children with refractory epilepsy after ketogenic diet. *Epilepsy Res*. 2018;145:163-8.
49. Lindefeldt M, Eng A, Darban H, Bjerkner A, Zetterström CK, Allander T, et al. The ketogenic diet influences taxonomic and functional composition of the gut microbiota in children with severe epilepsy. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2019;5:5.
50. Bagheri S, Heydari A, Alinaghipour A, Salami M. Effect of probiotic supplementation on seizure activity and cognitive performance in PTZ-induced chemical kindling. *Epilepsy Behav EB*. 2019;95:43-50.
51. Tahmasebi S, Oryan S, Mohajerani HR, Akbari N, Palizvan MR. Probiotics and Nigella sativa extract supplementation improved behavioral and electrophysiological effects of PTZ-induced chemical kindling in rats. *Epilepsy Behav EB*. 2020;104(Pt A):106897.
52. Yeom JS, Park JS, Kim Y-S, Kim RB, Choi D-S, Chung J-Y, et al. Neonatal seizures and white matter injury: Role of rotavirus infection and probiotics. *Brain Dev*. 2019;41(1):19-28.
53. Gómez-Eguílaz M, Ramón-Trapero JL, Pérez-Martínez L, Blanco JR. The beneficial effect of probiotics as a supplementary treatment in drug-resistant epilepsy: a pilot study. *Benef Microbes*. 2018;9(6):875-81.
54. Didari T, Solki S, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(2):227-39.
55. He Z, Cui B-T, Zhang T, Li P, Long C-Y, Ji G-Z, et al. Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report. *World J Gastroenterol*. 2017;23(19): 3565-8.



# CEFALEAS Y DOLOR CRÓNICO

David García López, José Miguel Láinez Andrés

## MIGRAÑA

### Introducción

Trillones de distintos microorganismos como bacterias, arqueas u hongos residen en el tracto gastrointestinal humano, conformando la microbiota intestinal. La disbiosis, definida como la alteración en la normal composición y funcionamiento de la microbiota, conlleva una serie de consecuencias como el aumento de la permeabilidad intestinal, y alteraciones en el sistema inmunitario y en la absorción y metabolismo de nutrientes<sup>(1-3)</sup>.

El eje intestino-cerebro, cuyos detalles se han abordado en capítulos previos, define la comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central y el sistema gastrointestinal a través de diversas señales. La microbiota intestinal puede modular este eje principalmente mediante dos mecanismos: *indirecto*, por la acción de neuropéptidos intestinales, moléculas inflamatorias y hormonas, y *directo*, a través de la conexión con el nervio vago. La disbiosis intestinal, por tanto, puede alterar el correcto funcionamiento del eje intestino-cerebro, habiéndose implicado en el desarrollo de diversas patologías como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o la migraña<sup>(2,4)</sup>.

La migraña se clasifica dentro de las cefaleas primarias. Se caracteriza por ataques de cefalea unilateral, de duración variable (entre 4-72 horas), agravados por el movimiento, que pueden acompañarse de ciertos síntomas como fotofobia, fonofobia, osmofobia, alodinia, náuseas y vómitos<sup>(5)</sup>. Se ha estimado una prevalencia en nuestro medio de un 7% para varones y un 16% para mujeres<sup>(6)</sup>. Según el estudio *Global Burden of Disease* de 2018, la migraña constituye la primera causa de discapacidad a nivel mundial en menores de 50 años<sup>(2)</sup>. Además, supone una marcada merma en la calidad de vida, sobre todo en el caso de la migraña crónica.

### Potenciales vínculos entre la microbiota y la fisiopatología de la migraña

Se han propuesto distintos mecanismos que apuntarían hacia una posible relación entre la microbiota intestinal y la migraña, aunque no hay pruebas directas y concluyentes de su participación en la fisiopatología de esta entidad.

### Microbiota, inflamación y migraña

La activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal por diversos estresores

se traduce en una mayor liberación de corticotropina y, consecuentemente, de cortisol. Este aumento de cortisol conlleva diversas alteraciones en la microbiota, así como un aumento de la permeabilidad intestinal, derivándose en un mayor paso de lipopolisacáridos (LPS, componentes de la pared celular de bacterias gram-negativas) a la circulación sistémica. El vínculo entre los LPS y la migraña se encontraría en su capacidad para sensibilizar receptores nociceptivos en el sistema trigeminal y su marcada actividad proinflamatoria, estimulando la producción de citocinas como IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ . Algunas de estas citocinas se han implicado en la patogenia del dolor en la migraña, hallándose elevadas durante los episodios de cefalea<sup>(2,4)</sup>.

Otro ejemplo de la relación entre la disbiosis intestinal y mecanismos proinflamatorios con la migraña lo encontramos en el estudio de Tang et al.<sup>(7)</sup>. Se demostró una asociación entre el uso de antibióticos de amplio espectro con una prolongación del dolor de perfil migrañoso inducido por nitroglicerina, revirtiéndose por completo con el bloqueo de TNF- $\alpha$ . La regulación al alza y mayor secreción de TNF- $\alpha$  en el núcleo caudal trigeminal espinal constituiría el posible vínculo con la fisiopatología de la migraña<sup>(7)</sup>.

Sin embargo, con respecto al TNF- $\alpha$ , otros estudios no han hallado relación entre los niveles séricos de esta citocina y la migraña, como ocurre en el estudio de Tanure et al., donde no hallaron diferencias significativas entre los niveles séricos de TNF- $\alpha$ , sTNF-R1, y sTNF-R2 durante los ataques de migraña ni durante los períodos libres de dolor<sup>(8)</sup>.

### Microbiota, CGRP y migraña

Los neuropéptidos son moléculas que presentan una diversidad de funciones biológicas, incluyéndose entre ellas su papel como neurotransmisores, neuromodulares o neurohormonas, la regulación sobre el sistema inmunitario (favoreciendo la defensa innata o ejerciendo un efecto antimicrobiano directo sobre distintos microorganismos) y la regulación del eje intestino-cerebro<sup>(3,4,9,10)</sup>.

El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) es un neuropéptido formado por 37 aminoácidos que se origina a partir del gen de la calcitonina por *splicing* alternativo. A nivel del sistema gastrointestinal inhibe la secreción ácida gástrica (tanto basal como estimulada) y actúa como un potente inhibidor de la secreción de enzimas pancreáticas a través de la modulación vagal. Presenta un importante papel dentro del sistema inmunitario regulando la función de células dendríticas y linfocitos T, regulando a la baja el TNF- $\alpha$  o favoreciendo la dilatación vascular y extravasación de células inflamatorias en la fase aguda de la inflamación en tejidos periféricos<sup>(3,4,9,10)</sup>.

El papel del CGRP en la fisiopatología de la migraña es fundamental, habiéndose implicado en la sensibilización periférica, modulación y génesis del dolor. Uno de los principales lugares de expresión es el sistema trigémino-vascular. Su liberación en el complejo trigémino-cervical puede facilitar la transmisión nociceptiva incrementando, a su vez, la liberación de ciertos neurotransmisores desde las aferentes sensitivas primarias. A nivel terapéutico, en los últimos años se han desarrollado, y recientemente comercia-

lizado, fármacos dirigidos contra el propio CGRP (galcanezumab, eptinezumab, fremanezumab) o contra su receptor (erenumab), con excelentes resultados en cuanto a reducción de frecuencia e intensidad de cefalea.

La microbiota intestinal puede influir en los niveles de CGRP y, por tanto, contribuir a la fisiopatología de la migraña. La alteración en la permeabilidad intestinal y la consecuente alteración en la asimilación de nutrientes secundarias a la disbiosis intestinal conllevaría un aumento en la producción de CGRP a nivel intestinal<sup>(3,4,9,10)</sup>. Este hecho podría constituir una posible diana terapéutica pues, hipotéticamente, la administración de probióticos podría normalizar la alteración en la microbiota, ejerciendo un efecto beneficioso en la migraña.

en ácido quinolínico, que es neurotóxico, y en ácido kinurénico que, aunque pueda ejercer un efecto neuroprotector frente a la excitotoxicidad del ácido quinolínico, sus niveles anormalmente elevados pueden ocasionar deterioro cognitivo<sup>(4,11)</sup>.

En ratones LG, existe un aumento de triptófano que puede normalizarse tras colonización tras el destete, así como mayores niveles de serotonina<sup>(3,4)</sup>.

## Migraña y su asociación con enfermedades gastrointestinales

Un número creciente de patologías gastrointestinales se han relacionado con la migraña. Aunque no existe una evidencia robusta y definitiva hasta la fecha, se ha sugerido como potencial vínculo la microbiota intestinal y las consecuencias de su alteración<sup>(3,4)</sup>.

### Otros mecanismos: rutas metabólicas del triptófano y serotonina

La mayor parte de la serotonina del cuerpo humano se localiza a nivel intestinal, donde se sintetiza a partir del triptófano en las células enterocromafines. La depleción de triptófano y los niveles disminuidos de serotonina exacerban los síntomas asociados con la migraña como náuseas, cefalea o fotofobia<sup>(11)</sup>.

La vía metabólica del triptófano-kinurenina se ha postulado como posible vínculo entre la microbiota y alteraciones en el sistema nervioso central. La disbiosis intestinal puede aumentar el número de cepas bacterianas que degradan la kinureina, lo que supone un mayor metabolismo del triptófano por esta vía y una menor disponibilidad para la síntesis de serotonina. La kinurenina se metaboliza

### *Helicobacter pylori*

En un metaanálisis de cinco estudios caso-control, un 45% de pacientes con migraña presentaban *H. pylori* frente a un 33% en controles sanos. En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego frente a placebo (Faraji et al., 2012), la erradicación de *H. pylori* se asoció con menor discapacidad asociada a migraña. Además, se ha postulado que el estado inflamatorio crónico y persistente derivado de la infección por *H. pylori* conllevaría la producción de mediadores inflamatorios, compuestos vasoactivos y otros factores neuroendocrinos involucrados en la fisiopatología de la migraña. Por ejemplo, diversos estudios han demostrado un aumento de los niveles de CGRP en pacientes con úlcera duo-

denal *H. pylori* positivos así como niveles aumentados de interleucina 10 (que se hallan elevados durante los ataques de migraña), sobre todo en cepas CagA. A pesar de todo, dadas las limitaciones en los estudios, no se recomienda un despistaje sistemático de *H. pylori* ni su erradicación en pacientes con migraña<sup>(3,4)</sup>.

### Síndrome del intestino irritable

El síndrome de intestino irritable (SII) es el trastorno gastrointestinal más frecuente. Existe una asociación establecida con la migraña. Una revisión sistemática de la comorbilidad en el SII describió un 34-50% de cefalea crónica. En un estudio de cohortes donde se incluyeron 97593 pacientes con SII, la prevalencia de migraña fue del 6% frente a un 2,2% en controles sanos. Un metaanálisis de seis estudios arrojó un OR de padecer migraña comórbida con SII de 2,7. Por otra parte, los pacientes con migraña con historia de cefalea de larga evolución presentaban mayor probabilidad de ser diagnosticados de SII. La prevalencia de SII en pacientes con migraña varía, según los estudios, entre un 4-40%<sup>(3,4)</sup>.

Se han propuesto como posibles mecanismos fisiopatológicos comunes entre ambas patologías factores neuroendocrinos, un estado inflamatorio crónico, alergias alimentarias, disbiosis intestinal, alteración en el metabolismo de la serotonina, factores biopsicosociales, hereditarios o polimorfismos genéticos<sup>(3,4)</sup>.

### Celiaquía

La cefalea comórbida en la celiaquía es frecuente, con una prevalencia media

estimada del 26% en adultos y del 18,3% en población pediátrica. Para la migraña en particular, el subtipo más común de cefalea en estos pacientes, la prevalencia oscilaría entre un 21-28%. Es importante tener en cuenta que la migraña puede ser el síntoma de presentación de la celiaquía. La prevalencia de celiaquía en niños con cefalea aparentemente idiopática fue del 2,4%. Teniendo en cuenta estos datos, y dado que el tratamiento con dieta libre de gluten puede ser una opción terapéutica eficaz en este contexto, se recomienda el despistaje de esta enfermedad en pacientes con cefalea de origen incierto<sup>(3,4)</sup>.

La asociación entre ambas patologías puede atribuirse a varios mecanismos concurrentes, como mayores niveles de citocinas proinflamatorias inducidas por el gluten (por ejemplo, niveles elevados de interferón gamma y TNF- $\alpha$  aumentarían los niveles de CGRP), malabsorción de vitaminas y macronutrientes, alteraciones en el tono vascular, hipersensibilidad del sistema nervioso, hipoperfusión cerebral o inflamación perivascular<sup>(3,4)</sup>.

### Alergias alimentarias

Las alergias e intolerancias alimentarias se creen que están mediadas por reacciones inmunológicas y se han relacionado con diversas enfermedades. Es bien conocido que ciertos alimentos como el chocolate o el vino tinto, entre otros, actúan como desencadenantes de cefalea en la migraña. Aunque el mecanismo exacto se desconoce, las alergias mediadas por IgG se han relacionado con la migraña a través de una mayor respuesta inflamatoria<sup>(13)</sup>.

Alpay et al.<sup>(14)</sup> demostraron en un ensayo aleatorizado controlado doble-ciego con 30 pacientes que la restricción dietética basada en anticuerpos IgG frente a antígenos alimentarios era eficaz en la reducción de la frecuencia de ataques de migraña, con una reducción estadísticamente significativa en el número de cefaleas diarias (de  $10,5 \pm 4,4$  a  $7,5 \pm 3,7$ ;  $p < 0,001$ ) y número de ataques de migraña (de  $9,0 \pm 4,4$  a  $6,2 \pm 3,8$ ;  $p < 0,001$ ).

### Cólicos del lactante

Los cólicos del lactante se han considerado por algunos autores como una expresión temprana de migraña. Un metaanálisis de los estudios publicados hasta 2018<sup>(15)</sup> valoró la asociación entre los cólicos del lactante con la migraña y la cefalea tensional. Se encontró una mayor incidencia en migraña frente a controles ( $p = 0,05$ , OR 2,51 95% IC 1,23-4,77), pero no en cefalea tensional. Además, en uno de los estudios incluidos en el análisis<sup>(15)</sup>, la historia materna de migraña se asoció con un riesgo 2,6 veces mayor de cólicos frente a la ausencia de antecedentes de migraña. Se ha postulado, de nuevo, el CGRP como posible vínculo fisiopatológico entre ambas entidades.

### Cambios estructurales y funcionales de la microbiota en la migraña

Un reciente estudio<sup>(17)</sup> ha demostrado por primera vez en cohortes humanas alteraciones significativas en la composición y funcionamiento de la microbiota intestinal en pacientes con migraña.

Se realizó un estudio de asociación del metagenómico completo de muestras fecales de 54 pacientes con migraña y 54 controles sanos. En la cohorte con migraña se detectaron los siguientes cambios:

- Desde un punto de vista composicional:
  - Reducción significativa de la diversidad alfa.
  - Mayor cantidad de *Firmicutes*, sobre todo de *Clostridium* spp., frente a controles, donde predominaron microorganismos con un perfil más “beneficioso” como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium adolescentis* y *Methanobrevibacter smithii*.
- Desde un punto de vista funcional: mayor cantidad de módulos intestino-cerebro para la degradación de kinurenina y síntesis de GABA, lo que sugeriría concentraciones más elevadas de ácido quinolínico y kinurénico.

En controles sanos, además, se objetivó una mayor producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Los AGCC se producen principalmente por la fermentación bacteriana de carbohidratos y proteínas en el colon distal. Los AGCC, fundamentalmente butirato, propionato y acetoacetato son cruciales en el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal. Se ha sugerido que la actividad de la microbiota intestinal y, consecuentemente, los niveles de AGCC en el intestino pueden alterarse por factores dietéticos como la fibra o los probióticos.

En un estudio anterior donde se realizó un análisis de los participantes del *American Gut Project*<sup>(18)</sup>, se hallaron diferencias significativas en genes relacionados con

el metabolismo de los nitratos, nitritos y óxido nítrico reductasa. Los nitratos son desencadenantes conocidos de cefaleas tanto en migraña como en personas sanas. Las unidades taxonómicas operativas que difirieron significativamente pertenecían al género *Streptococcus* y *Pseudomonas*.

## Potenciales efectos de los probióticos en migraña

### Definición e introducción

El grupo de expertos de la *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics* (ISAPP) en 2013 definió los probióticos como “microorganismos vivos que, al ser administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio en la salud del huésped”.

Los probióticos albergan el potencial de modificar la microbiota intestinal a través de distintos mecanismos. Confieren resistencia a patógenos ya sea mediante el mantenimiento o restablecimiento de la homeostasis microbiana (por ejemplo, revirtiendo el aumento de permeabilidad intestinal inducida por estrés) o impidiendo la invasión y colonización por microorganismos patógenos (ocupando nichos funcionales vacantes o inhibiendo el crecimiento de patógenos a través de la secreción de AGCC o bacteriocinas). Desde el punto de vista inmunitario, los probióticos se pueden clasificar como inmunoestimulantes/proinflamatorios (por su capacidad de inducir IL-12 y células *natural killer*) o inmunorreguladores/antiinflamatorios (por la inducción de IL-10 y linfocitos T reguladores). Además, los

probióticos contribuyen a la producción de AGCC y vitaminas, al metabolismo de xenobióticos y drogas o al metabolismo de ácidos biliares<sup>(19)</sup>.

En el caso concreto de la migraña, los posibles efectos beneficiosos de la microbiota no se han establecido de manera concluyente. La capacidad de revertir o mejorar la permeabilidad intestinal y la correspondiente inflamación inducida por LPS, la producción y modulación de niveles de triptófano y serotonina o los efectos beneficiosos sobre el estasis gástrico son posibles mecanismos propuestos. Por ejemplo, *Lactobacillus plantarum* y *Bifidobacterium infantis* ejercen un efecto beneficioso frente a la inflamación inducida por LPS y un efecto modulador en la inflamación sistémica en enfermedades gastrointestinales y extraintestinales.

A pesar de la prolijidad de estudios sobre el potencial beneficio de los probióticos en distintas enfermedades, todavía no existe una evidencia concluyente para su uso clínico, ya sea por la amplia variabilidad interpersonal en la microbiota comensal o por diferencias en tipo y número de cepas empleadas.

### Uso de probióticos en migraña

Diversos estudios han indagado acerca del papel de la suplementación de probióticos en la profilaxis de la migraña. Para abordar el tema, revisaremos dos estudios recientes: una revisión sistemática de los ensayos aleatorizados frente a placebo hasta enero de 2019<sup>(20)</sup> y un metaanálisis<sup>(21)</sup> posterior que incluyó todos los estudios hasta octubre de 2019. Dos estudios se incluyeron en el estudio cualitativo en

la primera revisión<sup>(22,23)</sup> añadiéndose un tercero para el metaanálisis<sup>(24)</sup>.

De Roos et al.<sup>(22)</sup> incluyeron un total de 63 pacientes (probióticos n=31, placebo n = 32). Se administró un compuesto de ocho cepas (*Bifidobacterium bifidum* W23, *B. lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19 y *Lactococcus lactis* W58). El período de intervención fue de 12 semanas. Se objetivó una reducción en la puntuación MIDAS en ambos grupos ( $p < 0,001$ ) y una disminución significativa en la escala HDI con probióticos ( $p = 0,0032$  vs  $0,0053$  con placebo). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la mediana de días de migraña al mes ni varió el uso de medicación sintomática o inflamación. La conclusión del estudio, por lo tanto, no confirmó un beneficio significativo de los probióticos frente a placebo.

Martami et al.<sup>(23)</sup> incluyeron 40 pacientes con migraña episódica y 39 con migraña crónica. Utilizaron un compuesto con 14 cepas (*Bio-Kult*, *Protexin Bacillus subtilis* PXN 21, *Bifidobacterium bifidum* PXN 23, *Bifidobacterium breve* PXN 25, *Bifidobacterium infantis* PXN 27, *Bifidobacterium longum* PXN 30, *Lactobacillus acidophilus* PXN 35, *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* PXN 39, *Lactobacillus casei* PXN 37, *Lactobacillus plantarum* PXN 47, *Lactobacillus rhamnosus* PXN 54, *Lactobacillus helveticus* PXN 45, *Lactobacillus salivarius* PXN 57, *Lactococcus lactis ssp. lactis* PXN 63, *Streptococcus thermophilus* PXN 66). Los resultados en cada grupo fueron los siguientes:

- Migraña episódica, período de intervención 10 semanas: reducción sig-

nificativa en el grupo de probióticos en frecuencia media ( $-2,64$  vs  $0,06$ ,  $p < 0,001$ ), gravedad ( $-2,14$  vs  $0,11$ ,  $p < 0,001$ ) y uso de tratamiento sintomático semanal ( $-0,72$ ;  $p < 0,001$ ).

- Migraña crónica, período de intervención 8 semanas: reducción significativa en frecuencia media ( $-9,67$  vs  $-0,22$ ,  $p \leq 0,001$ ), duración ( $-0,59$ ,  $p \leq 0,034$ ) y uso de tratamiento sintomático diario ( $-102$ ,  $p < 0,001$ ).

Xie et al.<sup>(24)</sup> investigaron el potencial terapéutico de una dieta basada en eliminación de IgG junto con probióticos en migraña asociada a SII. Como probióticos utilizaron cuatro especies: *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecalis* y *Bacillus cereus*. Se reclutaron 60 pacientes que fueron aleatorizados a tres grupos: dieta de eliminación IgG, probióticos o intervención combinada. La frecuencia diaria de migraña se redujo de manera significativa en el grupo de dieta de eliminación a las 14 semanas y de intervención combinada a las 7 y 14 semanas. Sin embargo, el grupo con probióticos exclusivamente no mostró diferencias a las 7 semanas. La puntuación media en la escala MIDAS se redujo significativamente solo en el grupo de intervención combinada.

El metaanálisis<sup>(21)</sup> de los tres estudios incluyó un total de 179 pacientes. La suplementación de probióticos no se asoció con una reducción significativa en la gravedad (diferencia media ponderada  $-1,23$  en puntuación de escala visual análoga, IC 95%  $-3,37-0,92$ ;  $p = 0,262$ ) ni en la frecuencia de ataques de migraña (diferencia media ponderada  $-2,54$  ataques/mes, IC 95%  $-5,31-0,22$ ;  $p = 0,071$ ). La



heterogeneidad en ambos casos fue elevada ( $I^2 = 98,5\%$ ;  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 98,1\%$ ,  $p < 0,001$  respectivamente). Como limitaciones, el número de estudios incluidos y el tamaño muestral fue bajo, con variaciones importantes en el número y cepas usadas como probióticos, con una heterogeneidad elevada.

En la revisión sistemática de los dos primeros estudios tampoco se encontró una diferencia sustancial en los marcadores inflamatorios medidos (único parámetro directamente comparable entre ambos estudios)<sup>(20)</sup>.

Por lo tanto, actualmente no hay suficiente evidencia para establecer la eficacia de los probióticos en el tratamiento de la migraña.

## DOLOR CRÓNICO

### Introducción

La *International Association for the Study of Pain* (IASP) definió el dolor como “una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a daño tisular real o potencial, o bien descrita en términos de tal daño”.

Desde un punto de vista etiológico, el dolor se puede clasificar en nociceptivo (a su vez dividido en visceral y somático), nociplástico, inflamatorio y neuropático. Desde un punto de vista temporal, se distinguen, a su vez, el dolor agudo y el crónico<sup>(25)</sup>.

En los últimos años, distintos estudios parecen apuntar hacia una relación entre alteraciones en la microbiota y patologías relacionadas con dolor crónico. La mayor evidencia hasta la fecha se acumula en

torno al dolor visceral, siendo la evidencia más limitada en el dolor inflamatorio y neuropático<sup>(25)</sup>.

## Mecanismos de regulación del dolor por la microbiota

### Mecanismos periféricos

Se han propuestos distintos mecanismos a través de los cuales la microbiota intestinal puede regular la excitabilidad neuronal en el sistema nervioso periférico<sup>(25)</sup>:

- Directos: mediante activación o sensibilización de receptores relacionados con el procesamiento del dolor. Por ejemplo, los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), como los LPS de la pared bacteriana, contribuyen a la sensibilización periférica actuando directamente sobre las neuronas sensitivas primarias del ganglio dorsal espinal a través de su unión con diversos receptores como TLR-4, TRPA1 o TLR-2
- Indirectos: mediante activación del sistema inmune y liberación de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas, o a través de neuropéptidos y neurotransmisores como el GABA o la serotonina.

Aparte de los PAMP, ciertos metabolitos derivados de la microbiota intestinal, como los AGCC, también se han implicado en la regulación del dolor. Los mecanismos propuestos son variados, incluyendo desde regulación de la función leucocitaria a través de su unión a receptores FFAR2/3 hasta mecanismos epigenéticos.



### Mecanismos centrales.

#### Papel de la microglía

La microglía es la estirpe celular efectora del sistema inmune innato en el sistema nervioso central. Su activación contribuye al desarrollo de la neuroinflamación, mecanismo crucial en el proceso de sensibilización central en el dolor crónico. La activación y proliferación de la microglía se ha observado en modelos animales de dolor agudo, inflamatorio y neuropático. La microglía activada inicia una serie de mecanismos de defensa innata, incluyendo la fagocitosis de productos tóxicos, procesamiento y presentación antigénica y liberación de citocinas, favoreciendo la transmisión del dolor<sup>(25,26)</sup>.

La microbiota intestinal juega un papel crucial en la regulación de la maduración, morfología y función de la microglía. Este hecho se ha demostrado, por ejemplo, en ratones LG o tratados con antibióticos, donde la microglía presentaba una serie de alteraciones morfológicas, y en la respuesta inmune frente a distintos estímulos. Alteraciones similares se han descrito en ratones con deficiencias en el receptor FFAR2 para los AGCC<sup>(25,26)</sup>.

Teniendo en cuenta lo anterior, es posible que la disbiosis intestinal influya en la microglía, participando en la fisiopatología del dolor crónico. Los posibles vínculos propuestos serían los siguientes<sup>25,26</sup>.

**Estimulación del nervio vago.** El nervio vago es sensible a los cambios inflamatorios intestinales a través de receptores de citocinas presentes en los terminales aferentes que inervan el epitelio gastrointestinal. Esta relación entre la microbiota y el nervio vago se ha implicado en la modulación central

de la inflamación, además de influir en la reactividad y morfología de la microglía. Por ejemplo, en algunos estudios se ha demostrado que la estimulación vagal disminuye la proliferación microglial y la expresión de citocinas proinflamatorias tras inflamación inducida por LPS.

**Aumento de la permeabilidad intestinal,** con paso de componentes microbianos a la circulación sistémica, desencadenando mecanismos de inflamación periférica. La respuesta inmune periférica puede contribuir a la inflamación central, activando la microglía. La rotura de la barrera hematoencefálica (BHE) favorece aún más la interacción entre inflamación periférica y central. De hecho, la manipulación de la microbiota intestinal se ha asociado con un compromiso en la integridad de la BHE (los ratones LG presentan mayor permeabilidad de la BHE y una alteración en la expresión de las proteínas de las *tight junction*).

#### Mecanismo de señalización molecular:

- **Receptor toll-like 4 (TLR-4):** la activación de estos receptores en la microglía espinal estimula una cascada inflamatoria que aumenta la producción de citocinas proinflamatorias, además de contribuir a la hipersensibilidad ante estímulos dolorosos. Los LPS se unen a estos receptores expresados en la microglía, promoviendo su activación. Esta vía de señalización dependiente de TLR-4 puede incrementar su actividad por la disbiosis intestinal (por ejemplo, la enfermedad inflamatoria intestinal se asocia con un aumento en la expresión de TLR-4 en humanos).

- **Citocinas:** la microbiota intestinal juega un papel esencial en la regulación de las respuestas inmunes mediante la señalización a través de citosinas, pudiendo, de igual modo, modular el dolor mediado por citocinas a través de la interacción con la microglía. Existe evidencia que apoya la influencia de la microbiota intestinal en los niveles de citocinas circulantes y la reactividad microglial. Por una parte, las citosinas proinflamatorias en el sistema nervioso central y periférico juegan un papel crucial en el inicio y persistencia de los estados patológicos de dolor. Por ejemplo, en ratones LG existen niveles más elevados de citocinas proinflamatorias en médula espinal frente a ratones convencionalmente colonizados. Por otro lado, las citocinas antiinflamatorias, como la IL-10, se expresan en mayor cantidad en ratones LG frente a ratones convencionales, suprimiendo el desarrollo de dolor inflamatorio neuropático en distintos modelos experimentales.
- **Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF):** el BDNF es una neurotrofina involucrada en la supervivencia, diferenciación y génesis neuronal, así como en la regulación de comportamientos afectivos y cognitivos. Además, juega un importante papel como molécula de señalización en la transmisión del dolor neuropático. La disbiosis intestinal puede influir en la liberación de BDNF en la médula espinal, contribuyendo a la génesis del dolor. En un modelo de hipersensibilidad visceral en ratas, el tratamiento con *Lactobacillus plantarum* atenuó el

dolor visceral secundario a distensión colorrectal, reduciendo la expresión de BDNF medular.

## Papel de la microbiota en el dolor crónico

### Dolor visceral

El dolor visceral es consecuencia de la activación de nociceptores localizados en distintos órganos por estímulos como estiramiento, cambios en el pH o inflamación. Entre las enfermedades asociadas a dolor visceral destaca el síndrome de intestino irritable.

Estudios en ratones LG han demostrado que la microbiota intestinal es necesaria para la correcta excitabilidad de las neuronas sensitivas intestinales. En un estudio de Luczynski et al.<sup>(28)</sup>, los ratones LG presentaron hipersensibilidad visceral acompañada de regulación al alza de TLR y citocinas en la médula espinal. Estos cambios se abolieron tras colonización posnatal con microbiota de ratones convencionales. Además, se observó que el volumen de la sustancia gris periacueductal, una estructura troncoencefálica relacionada con el procesamiento del dolor, era mayor. El uso de probióticos en estudios preclínicos produjo distintos cambios relacionados principalmente con la hipersensibilidad (ver apartado de probióticos).

Los estudios clínicos se han centrado en el SII. La microbiota intestinal se ha postulado como un importante factor implicado potencialmente en la fisiopatología de esta enfermedad. Varios estudios han reportado una menor proporción del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*,

con ratios aumentados de *Firmicutes*/*Bacteroidetes*.

La microbiota es una diana prometedora en el manejo del dolor visceral en pacientes con alteraciones gastrointestinales. Por ejemplo, el antibiótico rifaximina se ha mostrado efectivo en la reducción del dolor en pacientes con SII; el uso de probióticos y ciertas intervenciones dietéticas como una dieta baja en FOD-MAP (alimentos ricos en oligosacáridos, disacáridos y monosacáridos fermentables y polioles), también se han mostrado eficaces. Esta eficacia probablemente se relaciona con la modulación de la microbiota intestinal.

Aunque los estudios clínicos y preclínicos aportan evidencia sobre la participación de la microbiota en el dolor visceral, se requieren más estudios para determinar si los cambios en la microbiota son causales o secundarios a los estresores empleados en los estudios.

### Dolor somático

Los estudios son limitados en el caso del dolor somático. En pacientes con artritis reumatoide de novo, *Prevotella copri* podría jugar algún papel, así como la activación de células T autorreactivas en el intestino en estudios en animales<sup>(27)</sup>.

### Dolor inflamatorio

La sensibilización de neuronas nociceptivas primarias en un contexto inflamatorio puede ensalzar la percepción del dolor (hiperalgesia) o provocar dolor ante estímulos que generalmente no son dolorosos (alodinia)<sup>(25,27)</sup>.

Hasta la fecha, la mayoría de estudios que indican un papel de la microbiota en el dolor inflamatorio se han realizado en animales. Uno de los primeros ejemplos que relacionaban la microbiota con el dolor inflamatorio fue el estudio de Amaral et al.<sup>(29)</sup>, donde la hipernocicepción inflamatoria inducida por carragenano, LPS, TNF- $\alpha$ , IL1 $\beta$  y CXCL1 se redujo en ratones LG. La reducción de la hipernocicepción inducida por carragenano se asoció con una disminución en la inflamación tisular, que fue revertida con la reposición de microbiota o la administración sistémica de LPS. La disminución en la hipernocicepción en ratones LG se acompañó de una reducción significativa en la expresión de IL-10. Por tanto, en este estudio se demostró que el contacto con la microbiota comensal es necesaria para el desarrollo de la hipernocicepción inflamatoria<sup>(25,27)</sup>.

En el ámbito clínico, el trasplante de material fecal se utiliza como un tratamiento exitoso para la infección por *Clostridium difficile*. Una revisión sistemática demostró la eficacia del uso de probióticos y trasplante de materia fecal en la enfermedad inflamatoria intestinal.

### Dolor neuropático

El dolor neuropático puede ser secundario a traumatismo nervioso, daño inducido por quimioterápicos, o en contexto de enfermedades como la diabetes mellitus. Más de un 30% de los pacientes con neuropatía periférica inducida por quimioterápicos sufren dolor de tipo neuropático<sup>(25,27)</sup>.

En ratones LG y pretratados con antibióticos, la hiperalgesia mecánica induci-

da por oxaliplatino se redujo, mediándose el efecto a través de receptores TLR-4 expresados por macrófagos derivados de la médula ósea<sup>(30)</sup>. Además, se observó una menor infiltración de macrófagos y citocinas (IL-6, TNF- $\alpha$ ) en el ganglio dorsal espinal tras tratamiento con oxaliplatino en ratones tratados con antibióticos. La administración de LPS exógenos en los ratones tratados con antibióticos revirtió el efecto protector inducido por la ausencia de microbiota<sup>(30)</sup>. En otro estudio<sup>(31)</sup>, el uso de irinotecan provocó una alteración estructural en la mucosa de yeyuno, íleon y colon en ratones, conllevando un aumento de la permeabilidad intestinal y traslocación bacteriana, con activación de la microglía y astrocitos a través de LPS, desencadenando dolor<sup>(25,27)</sup>.

### Composición de la microbiota intestinal en pacientes con fibromialgia

La fibromialgia es una enfermedad caracterizada por dolor crónico generalizado, entre otra serie de síntomas. Un reciente estudio<sup>(32)</sup> ha demostrado por primera vez alteraciones de la microbiota gastrointestinal en pacientes con dolor somático en general y, concretamente, en fibromialgia. Se compararon muestras fecales de 77 mujeres con diagnóstico de fibromialgia y 79 controles sanos mediante análisis por amplificación génica 16S rRNA y secuenciación genómica completa. Se encontró una asociación cuantitativa entre la abundancia de varios taxones y la gravedad de los síntomas relacionados con fibromialgia. Además, empleando un algoritmo basado en *machine learning*

(LASSO), se consiguió predecir con precisión pacientes de controles basándose en rasgos individuales del microbioma (ROC área bajo la curva 87,8%).

Un total de 19 especies difirieron significativamente entre pacientes y controles sanos no emparentados. Entre las especies con menor abundancia relativa en fibromialgia destacan *Faecalibacterium prausnitzii* (una de las bacterias productoras de butirato más abundante y mejor estudiadas, cuya concentración se encuentra alterada en distintas enfermedades gastrointestinales, además de poseer un efecto antiinflamatorio y favorecer la función de la barrera intestinal), *Blautia faecis*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Prevotella copri* y *Bacteroides uniformis*. Por otra parte, se observó un aumento relativo en la abundancia de otras bacterias como *Intestinimonas butyriciproducens*, *Flavonifractor plautii*, *Butyricoccus desmolans*, *Eisenbergiella tayi* y *Eisenbergiella massiliensis*.

### Uso de probióticos en patologías relacionadas con dolor crónico

Distintos estudios preclínicos en animales han demostrado efectos beneficiosos de los probióticos en el dolor visceral. Por ejemplo<sup>(25)</sup>:

- *Clostridium butyricum* redujo la hipersensibilidad visceral, pudiendo ejercer un efecto beneficioso en la hipersensibilidad visceral en el SII mediante la inhibición de la inflamación colónica en ratones<sup>(33)</sup>.
- *Roseburia hominis* podría jugar un papel en el tratamiento de la hipersensi-

- bilidad visceral inducida por estrés<sup>(34)</sup>.
- VSL#3 redujo la hipersensibilidad visceral en ratas<sup>(35)</sup>.
- *B. infantis* 35624 redujo el dolor visceral inducido por distensión colorrectal en ratas<sup>(36)</sup>. *L. rhamnosus* GG atenuó el dolor visceral crónico inducido por administración intracolónica de zymosan en ratas<sup>(37)</sup>.

Estudios clínicos han mostrado tanto resultados positivos como negativos. Un estudio aleatorizado doble ciego frente a placebo demostró que la administración de *L. reuteri* DSM 17938 redujo de forma significativa la frecuencia e intensidad del dolor abdominal funcional en niños<sup>(38)</sup>. Sin embargo, otro ensayo aleatorizado doble ciego frente a placebo no mostró mejoría del dolor intestinal en pacientes con SII con administración de *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 a dosis de 1 g al día<sup>(39)</sup>.

En una revisión sistemática sobre el uso de probióticos en el manejo de enfermedades del tracto gastrointestinal bajo, incluyendo el SII, se evidenció un beneficio general en la reducción del dolor abdominal y/o distensión en algunos pacientes con SII.

En el ámbito del dolor neuropático inducido por quimioterapia, el uso de probióticos podría suponer un tratamiento adyuvante para su manejo, puesto que hay estudios que han descrito eficacia en pacientes con cáncer colorrectal o neuropatía periférica inducida por paclitaxel.

## CONCLUSIÓN

La disbiosis intestinal puede influir en la migraña mediante la modulación del

eje intestino-cerebro a través de varios mecanismos. En base a este hecho, las intervenciones dietéticas, como el uso de probióticos, podrían representar nuevas opciones con potencial terapéutico. Sin embargo, hasta la fecha no existe una evidencia robusta ni concluyente que apoye el papel de la disbiosis intestinal en la migraña ni existe una evidencia concluyente, con los estudios disponibles, sobre el papel de los probióticos en esta enfermedad. Por tanto, es necesario profundizar en el estudio de la materia para proporcionar una mayor evidencia científica y aportar recomendaciones terapéuticas sólidas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: a key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol Stress* 2016;4: 23-33. doi: 10.1016/j.ynstr.2016.03.001
2. 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. *Journal of Neuroinflammation* 2019;16:53.
3. Cámara-Lemarroy CR, Rodríguez-Gutierrez R, Monreal-Robles R, Marfil-Rivera A. Gastrointestinal disorders associated with migraine: A comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2016 September 28; 22(36): 8149-60.
4. Arzani M, Razeghi Jahromi S, Ghorbani Z, Vahabzad F, Martelletti P, Ghaemi A, et al. Gut-brain Axis and migraine headache: a comprehensive review. *The Journal of Headache and Pain* 2020;21:15.
5. Ezpeleta D, Pozo-Rosich P. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas 2015. Editorial Luzán 5, (2015). ISBN: 978-84-15198-99-41.
6. Láinez JM, Vioque J, Hernández Y, Titus F. Prevalence of migraine in Spain. An assesment of the questionnaire's validity by clinical interview. In: Olesen J, editor. *Headache classification and*

- epidemiology. New York: Raven Press; 1994. p. 221-5.
7. Tang Y, Liu S, Shu H, Yanagisawa L, Tao F. Gut Microbiota Dysbiosis Enhances Migraine-Like Pain Via TNF $\alpha$  Upregulation. *Mol Neurobiol* 2020;57:461-8.
  8. Tanure MTA, Gomez RS, Hurtado RCL, Teixeira AL, Barros Domingues R. Increased serum levels of brain-derived neurotropic factor during migraine attacks: a pilot study. *J Headache Pain*. 2010 Oct;11(5):427-30.
  9. Aresti San, Julia, El Aidy, Sajar. Microbiota and gut neuropeptides: a dual action of antimicrobial activity and neuroimmune response. *Psychopharmacology* 2019;236:1597-1609.
  10. Pingli Wei, Caitlin Keller, Lingjun Li. Neuropeptides in gut-brain axis and their influence on host immunity and stress. *Computational and structural biotechnology Journal* 2020;18: 843-51.
  11. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research* 2015;277:32-48.
  12. Doulberis M, Saleh C, Beyenburg S. Is there an Association between Migraine and Gastrointestinal Disorders? *J Clin Neurol*. 2017;13(3):215-26.
  13. Geiselman JF. The Clinical Use of IgG Food Sensitivity Testing with Migraine Headache Patients: a Literature Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(11):79.
  14. Alpaly K, Ertas M, Kocasoy Orhan E, Kanca Ustay D, Lieners C, Baykan B. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: A clinical double-blind, randomized, cross-over trial. *Cephalalgia*. 2010;30:829-37.
  15. Zhang D. The Relationship between Infant Colic and Migraine as well as Tension-Type Headache: A Meta-Analysis. 2019 Volume 2019, Article ID 8307982, 7 pages
  16. Gelfand AA, Thomas KC, Goadsby PJ. Before the headache. Infant colic as an early life expression of migraine. *Neurology*. 2012 Sept 25; 79(13): 1392-6.
  17. Chen, Juanjuan, Wang, Qi, Wang, Anqi, Lin, Zhanglin. Structural and Functional Characterization of the Gut Microbiota in Elderly Women With Migraine. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 29.
  18. Gonzalez A, Hyde E, Sangwan N, Gilbert JA, Viirre E, Knight R. Migraines Are Correlated with Higher Levels of Nitrate-, Nitrite-, and Nitric Oxide-Reducing Oral Microbes in the American Gut Project Cohort *mSystems* Oct 2016;1(5):e00105-16.
  19. Day RL, Harper AJ, Woods RM, Davies OG, Heaney LM. Probiotics: current landscape and future horizons. *Future Sci OA*. 2019;5(4):FSO391. Published 2019 May 3. doi:10.4155/foa-2019-0004
  20. Naghibi MM, Day R, Stone S, Harper A. Probiotics for the Prophylaxis of Migraine: A Systematic Review of Randomized Placebo Controlled Trials. *J Clin Med*. 2019;8(9):1441. Published 2019 Sep 11. doi:10.3390/jcm8091441
  21. Parohan M, Djalali M, Sarraf P, Yaghoubi S, Seraj A, Foroushani AR, Ranji-Burachaloo S, Javanbakht MH. Effect of probiotic supplementation on migraine prophylaxis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Neurosci*. 2020 May 18:1-8.
  22. De Roos NM, Van Hemert S, Rovers JMP, Smits MG, Witterman BJM. The Effects of a Multispecies Probiotic on Migraine and Markers of Intestinal Permeability-Results of a Randomized Placebo-Controlled Study. *Eur J Clin Nutr* 2017; 71:1455-62.
  23. Martami F, Togha M, Seifishahpar M, Ghorbani Z, Ansari H, Karimi T, Jahromi SR. The Effects of a Multispecies Probiotic Supplement on Inflammatory Markers and Episodic and Chronic Migraine Characteristics: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Cephalalgia* 2019; 39:841-53.
  24. Xie Y, Zhou G, Xu Y, He B, Wang Y, Ma R, et al. Effects of Diet Based on IgG Elimination Combined with Probiotics on Migraine Plus Irritable Bowel Syndrome. *Pain Res Manag*. 2019;2019:7890461. Published 2019 Aug 21. doi:10.1155/2019/7890461
  25. Guo R, Chen LH, Xing C, Liu T. Pain regulation by gut microbiota: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Br J Anaesth*. 2019;123(5):637-54.
  26. Dworsky-Fried Z, Kerr BJ, Taylor AMW. Microbes, microglia, and pain. *Neurobiol Pain*. 2020;7:100045. Published 2020 Jan 29.
  27. Rea, Kieran & O'Mahony, Siobhain & Dinan, Timothy & Cryan, John. Pain Bugs: Gut Microbiota

- and Pain Disorders. *Current Opinion in Physiology*. 2019; 11. 10.1016/j.cophys.2019.10.001.
28. Luczynski P, Tramullas M, Viola M, Shanahan F, Clarke G, O'Mahony S, et al. Microbiota regulates visceral pain in the mouse. *Elife* 2017; 6: e25887.
  29. Amaral FA, Sachs D, Costa VV, Fagundes CT, Cisalpino D, Cunha TM, et al. Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 2193e7.
  30. Shen S, Lim G, You Z, Ding W, Huang P, Ran C, et al. Gut microbiota is critical for the induction of chemotherapy-induced pain. *Nat Neurosci* 2017; 20: 1213e6.
  31. Yang C, Fang X, Zhan G, Huang N, Li S, Bi J, et al. Key role of gut microbiota in anhedonia-like phenotype in rodents with neuropathic pain. *Transl Psychiatry* 2019; 9: 57.
  32. Minerbi A, Gonzalez E, Brereton NJB, Anjarkouchian A, Dewar K, Fitzcharles M-A, Chevalier S, Shir Y. Altered microbiome composition in individuals with fibromyalgia, PAIN: November 2019;160(Issue 11):2589-602.
  33. Zhao K, Yu L, Wang X, He Y, Lu B. Clostridium butyricum regulates visceral hypersensitivity of irritable bowel syndrome by inhibiting colonic mucous low grade inflammation through its action on NLRP6. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2018; 50: 216e23.
  34. Zhang J, Song L, Wang Y, Liu C, Zhang L, Zhu S, et al. Beneficial effect of butyrate-producing Lachnospiraceae on stress-induced visceral hypersensitivity in rats. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(8):1368-1376.
  35. Li YJ, Dai C, Jiang M. Mechanisms of probiotic VSL#3 in a rat model of visceral hypersensitivity involves the mast cell-PAR2-TRPV1 pathway. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 1182e92.
  36. McKernan DP, Fitzgerald P, Dinan TG, Cryan JF. The probiotic Bifidobacterium infantis 35624 displays visceral antinociceptive effects in the rat. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 1029e35, e268.
  37. Kannampalli P, Pochiraju S, Chichlowski M, Berg BM, Rudolph C, Bruckert M, et al. Probiotic Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) and prebiotic prevent neonatal inflammation-induced visceral hypersensitivity in adult rats. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 1694e704.
  38. Newlove-Delgado T, Abbott RA, Martin AE. Probiotics for children with recurrent abdominal pain. *JAMA Pediatr* 2019; 173: 183e4.
  39. Spiller R, Pélerin F, Cayzeele Decherf A, Maudet C, Housez B, Cazaubiel M, et al. Randomized double blind placebo-controlled trial of Saccharomyces cerevisiae CNCM I-3856 in irritable bowel syndrome: improvement in abdominal pain and bloating in those with predominant constipation. *United Eur Gastroenterol J* 2016; 4: 353e62



# MICROBIOTA INTESTINAL: RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

José Antonio Monge Argilés

El sistema nervioso central (SNC) y la microbiota intestinal (MBI) interactúan de una forma bidireccional. Como ejemplos, el SNC modula el funcionamiento del intestino como respuesta a situaciones estresantes afectando la motilidad, secreción y reactividad inmune<sup>(1)</sup>, mientras que cambios en la MBI pueden causar cambios neuroquímicos y comportamentales<sup>(2)</sup>. Como consecuencia, el término eje microbiota-intestino-cerebro (MIC) fue propuesto para resaltar la importancia de estas interacciones. El eje MIC regula el tracto gastrointestinal y al SNC a través del nervio vago, el eje adreno-pituitario-hipotalámico y varias citoquinas<sup>(3)</sup>.

La mucosa intestinal, MBI, células inmunes en la mucosa y varios productos de origen epitelial son los componentes de la llamada “barrera intestinal”. Si se compromete la integridad de esta última, se produce el síndrome del intestino permeable (SIP), lo que puede provocar alteraciones como neuroinflamación y disfunción en el cerebelo e hipocampo<sup>(3)</sup>. Por otra parte, pacientes con diferentes enfermedades del SNC pueden presentar un aumento de la permeabilidad intestinal y el paso de metabolitos perjudiciales, desde el intestino a la sangre, puede afectar negativamente al SNC<sup>(4)</sup>.

Mientras la disfunción de la MBI puede jugar un papel en el desarrollo de algunas enfermedades neurológicas, también hay una creciente evidencia de que las intervenciones que restauran la salud y la integridad de la barrera intestinal pueden afectar positivamente al curso clínico y a los síntomas de dichas enfermedades<sup>(4)</sup>.

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por una pérdida progresiva de neuronas. A cada una de ellas se le considera con patología y cuadro clínico único y específico. Sin embargo, la neuroinflamación y una alta permeabilidad intestinal son características que pueden ser comunes entre ellas<sup>(5)</sup>. Algunos de los factores inflamatorios periféricos, como son los TNF- $\alpha$ , iNOS y la IL-6, han sido incluidos en la patogenia de las degeneraciones del SNC<sup>(6)</sup>. En este capítulo, comentaremos cómo los desórdenes funcionales gastrointestinales están conectados con las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson. Además, comentaremos la posibilidad de esa misma conexión con la demencia con cuerpos de Lewy, y que estados proinflamatorios descritos en las demencias frontotemporales puedan tener su origen en una alteración de la MBI.



## ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la demencia más frecuente<sup>(7)</sup>. Se espera que el número de pacientes con demencia se doble cada 20 años alcanzando 115 millones a nivel mundial en el año 2050<sup>(7)</sup>. Como sabemos, la anatomía patológica de la EA se caracteriza por el acúmulo de placas de beta-amiloide y la presencia de ovillos neurofibrilares compuestos de proteínas tau fosforiladas. También hay evidencia de neuroinflamación y patología “prion-like” que están siendo estudiadas a fondo para identificar causas potenciales. Actualmente se considera que tanto los factores genéticos como los ambientales están implicados en la patogenia de la EA<sup>(8)</sup>.

Recientes estudios han puesto de manifiesto el probable papel de la disfunción microbiana y la infección en la etiología de la EA, especialmente en la activación de la neuroinflamación y la formación de amiloide<sup>(9)</sup>.

Según diferentes autores, la MBI puede influir en la EA de varias maneras, que exponemos a continuación.

La **escasez de bacterias intestinales** puede contribuir al desarrollo de esta enfermedad en forma de una correlación negativa entre la diversidad bacteriana y la incidencia de EA. En los países desarrollados, con alto nivel de higiene y descenso de la diversidad microbiana la incidencia de EA está aumentando<sup>(9)</sup>. Por otra parte, la síntesis de **productos bacterianos** como amiloides o lipopolisacáridos, se pueden acumular en la sangre y en el cerebro, y contribuir a la patología de la EA<sup>(10)</sup>. Algunas especies bacterianas como Firmicutes, Bacteroides o Proteobacterias producen amiloides que indu-

cen citoquinas proinflamatorias IL-17a y IL-22 relacionadas con enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo la EA<sup>(11)</sup>. Por otra parte, cambios en la MBI pueden provocar **activación de citoquinas proinflamatorias** y, como consecuencia, aumento de la permeabilidad intestinal<sup>(12)</sup>, especialmente en las formas de EA caracterizadas por problemas de aprendizaje y pérdida de memoria<sup>(8)</sup>. Finalmente, la MBI es responsable de la **producción de algunas vitaminas** como la B12, que reduce el riesgo de demencia<sup>(8)</sup> y EA<sup>(13)</sup>.

Se considera que el **síndrome del intestino permeable (SIP)** puede jugar algún papel en la patogenia de la enfermedad. Este síndrome aparece cuando la integridad de la barrera intestinal se ve comprometida, lo que provocaría inflamación sistémica, neuroinflamación y, como consecuencia, disfunción cerebelosa y del hipocampo<sup>(3,14)</sup>.

Además, dicho SIP puede provocar un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, de la respuesta inflamatoria y acúmulo de proteínas Aβ en el cerebro<sup>(8)</sup>. Algunos lipopolisacáridos, que provocan respuestas inmunes potentes, aparecen elevados en pacientes con EA<sup>(3)</sup>. La MBI puede aumentar la inflamación local y sistémica debida a dichos lipopolisacáridos procedentes de bacterias patógenas y la síntesis de citoquinas proinflamatorias<sup>(8)</sup>. La presencia de algunos factores de neuroinflamación, como IL-1β, IL-6 y TNF-alfa, se han observado aumentados en pacientes con EA. Por otra parte, la liberación de lipopolisacáridos provoca inflamación y promueve la fibrillogénesis amiloide en el cerebro<sup>(6)</sup>.

Las dietas con elevadas calorías y/o muy grasas parecen ser un factor de riesgo para el desarrollo de EA<sup>(15)</sup>. La dieta puede afectar a la MBI de diferentes formas; por ejemplo, el gluten y los azúcares estimulan la inflamación sistémica y, consecuentemente, afectan a las funciones del SNC<sup>(8)</sup>. Algunos componentes de la dieta como pescados, nueces y aceites vegetales, que son las mayores fuentes dietéticas de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (AGPIO3) pueden disminuir el riesgo de EA y estos pacientes, a menudo, presentan bajos niveles de DHA (ácido decosahexaenoico) que es uno de los AGPIO3. Como dato relevante, la MBI está relacionada con la absorción y el metabolismo de los AGPIO3<sup>(8)</sup>.

Los AGPIO3 incluyen componentes esenciales como los ácidos grasos (AG) no sintetizados por los humanos. Estos AG afectan a la función cerebral y parecen ser importantes en muchos desórdenes cerebrales<sup>(16)</sup>. Tanto los AGPIO3 como los AG son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica. Se han podido demostrar niveles bajos de AG cerebrales, especialmente en el córtex e hipocampo, y este déficit parece estar provocado por una reducción en su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. Los niveles cerebrales bajos de AG parecen tener un papel en el declinar cognitivo<sup>(17)</sup>.

Es probable que el consumo de frutas y vegetales disminuya el riesgo de EA, por su capacidad para aportar antioxidantes y vitaminas<sup>(18)</sup>. El café, por su contenido en antioxidantes polifenoles, puede reducir la alteración cerebral provocada por el estrés oxidativo<sup>(8)</sup>. La dieta y nutrientes

específicos parecen afectar a la composición de la MBI e influir en la producción y agregación de las proteínas amiloides<sup>(19)</sup>. Finalmente, Ghost et al. propugnan que mejorar la dieta habitual, para modular la MBI, promueve una vejez más saludable<sup>(20)</sup>.

Por su parte, la administración de probióticos como *Bifidobacterium lactis* HN019 disminuye los niveles sanguíneos de citoquinas proinflamatorias IL-5, IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8 y factor  $\alpha$  de necrosis tumoral<sup>(21)</sup>. También se ha publicado que los probióticos son beneficiosos en la EA<sup>(6)</sup> y capaces de aumentar los niveles de células antiinflamatorias en la circulación periférica (linfocitos T totales, Helper CD4 y CD25 activados)<sup>(21)</sup> en pacientes dializados.

*Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp. pueden producir ácido gamma-aminobutírico (GABA) y pueden mejorar el funcionamiento cognitivo de los pacientes con EA cuando se usan como probióticos<sup>(22)</sup>. Estudios *post-mortem* de cerebros con EA mostraron concentraciones disminuidas de GABA en varias regiones corticales y límbicas (cingulado, amígdala y tálamo)<sup>(22)</sup>, lo que podría ser un indicio de la importancia de GABA en la fisiopatología de EA.

Actualmente, la acumulación de  $\beta$ -amiloide se considera el primer paso para el desarrollo de EA, pero el mecanismo exacto tras este fenómeno no está completamente dilucidado. En pacientes cognitivamente alterados, con depósito cerebral de  $\beta$ -amiloide, se han descrito en las heces una menor cantidad de los antiinflamatorios *E. rectale* y *B. fragilis*, y una mayor abundancia de

los proinflamatorios *Escherichia spp.* y *Shigella spp.*, cuando se comparan con pacientes alterados cognitivamente sin depósito de  $\beta$ -amiloide o controles sanos<sup>(23)</sup>. Estas diferencias también se pueden ver reflejadas en el estado inflamatorio, donde el primer grupo tendría un mayor nivel de citoquinas proinflamatorias (IL-6, CXCL2, NLRP3 y IL-1  $\beta$ ) y menores niveles de la antiinflamatoria IL-10<sup>(23)</sup>.

El empeoramiento cognitivo es el hecho clave de EA. Este puede asociarse con una **alteración de la actividad de varios factores de crecimiento**, incluyendo neurotrofinas, como es el factor neurotrófico derivado cerebral (del inglés BDNF). BDNF se ha relacionado con varios procesos como el desarrollo y la diferenciación neuronal así como la plasticidad sináptica, y su expresión puede estar modulada por la MBI<sup>(24)</sup>. Estudios *post-mortem* de cerebros con EA mostraron un descenso del 30% en la cantidad de proBDNF comparados con los controles y este descenso alcanzó el 40% en los pacientes más avanzados<sup>(25)</sup>. Los niveles séricos de BDNF en los pacientes con EA son menores que en sujetos con otras demencias o controles sanos. A pesar de ello, dichos niveles séricos no son predictivos para el desarrollo de la enfermedad ni se correlacionan con escalas funcionales<sup>(26,27)</sup>.

Se han publicado evidencias de la **relación directa de determinadas bacterias y endotoxinas bacterianas con la patogenicidad de EA**<sup>(28)</sup>. En estudios realizados en humanos, *Clamidia pneumoniae* activa se detectó en cerebros de pacientes EA autopsiados, y espiroquetas (*Borrelia*

*burgodferi* y *Treponema pallidum*) se han encontrado en LCR y córtex cerebral de pacientes con paresia general sugiriendo que estas bacterias pueden jugar un papel en las demencias lentamente progresivas, atrofia cortical y amiloidosis<sup>(28)</sup>. Por otra parte, se ha publicado que la presencia de IgA e IgG contra *Helicobacter pylori* es más común en pacientes con EA, mientras que la endotoxina de *Escherichia coli* puede facilitar la formación de fibrillas de proteína A $\beta$  *in vitro*<sup>(28)</sup>. Autores americanos han aislado ADN bacteriano en el cerebro humano, sugiriendo la existencia de un microbioma cerebral<sup>(29)</sup>. Se trata de un trabajo de análisis de tejido cerebral *post-mortem* en sujetos control y pacientes con EA. Encontraron ADN de origen bacteriano en las muestras de ambos grupos, por lo que concluyen a la existencia de dicho microbioma cerebral. No hemos encontrado otros trabajos que confirmen estos hallazgos en la literatura actual.

Recientemente, se ha publicado un ensayo clínico en fase III que propugna la posible utilidad de un oligomannato sódico en la EA. Según sus autores, es capaz de suprimir la disbiosis intestinal y la acumulación de fenilalanina/isoleucina asociadas, reduce la neuroinflamación y mejora la cognición. Este estudio está pendiente de replicación en otros países<sup>(30)</sup>.

En resumen, existen pocos datos en humanos de estudios observacionales y de intervención que permitan formular recomendaciones clínicas para el tratamiento de EA mediante la intervención sobre MBI. Sin embargo, su alteración puede tener un papel en la patogenicidad

TABLA I. Relaciones potenciales entre la MBI y el desarrollo de EA<sup>(31)</sup>

| MBI                                                                                     | METABOLITO PRODUCIDO                                                                       | EFFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Escherichia, Bacillus, Lactococcus, Lactobacillus, Streptococcus</i>                 | Dopamina                                                                                   | Activador del SNC                                                                                                                                                                                               |
| <i>Lactobacillus, Bacillus</i>                                                          | Acetilcolina                                                                               | Neurotransmisor en el SNC y el SNP, función cognitiva, especialmente en aprendizaje y memoria                                                                                                                   |
| <i>Lactobacillus, Lactococcus, Streptococcus, Enterococcus</i>                          | Histamina                                                                                  | Regulación de neurotransmisores, sueño y función cognitiva                                                                                                                                                      |
| Bacterias gram negativas                                                                | Endotoxinas                                                                                | Inducen inflamación, liberan elevadas cantidades de citoquinas inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, etc.). La obesidad, insuficiencia renal y diabetes mellitus están relacionadas con la aparición de EA |
| <i>Actinobacteria, Bacteroidales, Ruminococcaceae, Selenomonadales, Lachnnostridium</i> | Vías inmune, endocrina y neural                                                            | Alteración y amiloidosis cerebral, neuroinflamación                                                                                                                                                             |
| <i>Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, Toxoplasma gondii</i>                     | Citoquinas proinflamatorias e inducción de estrés oxidativo, regulación inmune y apoptosis | Presencia de bacterias en los astrocitos, microglía, neuronas cercanas a las placas seniles y la degeneración neurofibrilar                                                                                     |
| Virus (VHS-1, VIH, citomegalovirus, hepatitis C)                                        | Amiloidosis derivada del microbioma                                                        | Amiloides microbianos pueden tener un papel en la homeostasis y patología del SNC con relación especial con EA                                                                                                  |
| <i>Porphyromonas gingivalis</i>                                                         | Citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ )                          | Aumento de la neuroinflamación y provocan cambios neurodegenerativos como ocurre en la EA                                                                                                                       |
| <i>Acetobacter y Lactobacillus</i>                                                      | Regulación de acetato (ácidos grasos de cadena corta) en modelo de <i>Drosophila</i>       | Participan en la patogenia de EA influenciando los niveles de ácidos grasos de cadena corta                                                                                                                     |

de la EA, sea por efecto directo de las bacterias que la componen, por mecanismos proinflamatorios, influencia de la dieta o la suma de algunos o todos esos

factores. En la tabla I se resumen las relaciones potenciales entre determinados componentes de la MBI y el desarrollo de EA.

## DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

La búsqueda en PUBMED de los términos “*Lewy body disease and gut microbioma*” “*gut microbioma and dementia parkinson*” no obtiene ninguna referencia a finales de septiembre de 2020.

Como sabemos, la demencia con cuerpos de Lewy y la enfermedad de Parkinson (EP) comparten signos y síntomas similares, así como la presencia de cuerpos de Lewy intraneuronales como característica anatomopatológica común. Estos datos podrían inducirnos a aceptar todo lo que se expone en el punto “Enfermedad de Parkinson” de este capítulo como aplicable también a este tipo de demencia. Sin embargo, se trataría solamente de una aproximación que, por no haber sido estudiada de forma específica, quedaría en el marco de la especulación.

## DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

La búsqueda en PUBMED de los términos “*frontotemporal dementia and gut microbiota*”, “*gut microbioma and dementia frontal*” “*gut microbiota and Pick disease*” no obtiene ninguna referencia a finales de septiembre de 2020.

En un artículo reciente, se sugiere que determinados cambios proinflamatorios observados en la fase sintomática precoz de las demencias frontotemporales se asocian a diferentes perfiles clínicos y a una progresión más rápida de la enfermedad. El hecho de que dichos cambios proinflamatorios puedan tener una rela-

ción con la alteración de la MBI queda, por el momento, pendiente de investigación<sup>(32)</sup>.

## ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda entidad neurodegenerativa en frecuencia, afectando a más del 1% de la población mayor de 65 años, y se calcula que la prevalencia se doblará en el año 2040<sup>(33)</sup>. La enfermedad suele comenzar sobre los 60 años y se caracteriza por síntomas motores y no motores, que incluyen demencia y suponen la mayor amenaza para la vida de los pacientes. La mayoría de los casos de EP se diagnostican mediante la exploración clínica que muestra temblor, rigidez, bradicinesia y alteraciones de la marcha, cuando una parte significativa de las neuronas de la sustancia negra se encuentran afectadas. Entre los síntomas no motores, además del deterioro cognitivo, suelen presentar alteraciones del sueño y gastrointestinales. El segundo síntoma no motor más frecuente, después de la anosmia, es el estreñimiento que afecta al 50% de los pacientes y se le considera un factor de riesgo para el desarrollo de EP<sup>(34-36)</sup>.

La característica anatomopatológica de la EP es la presencia de inclusiones neuronales (cuerpos de Lewy o neuritas de Lewy) que consisten en proteína  $\alpha$ -sinucleína agregada y fosforilada<sup>(37)</sup>. Actualmente, se considera que la causa de la EP es una interacción entre factores ambientales y genéticos<sup>(38)</sup>.

En pacientes con EP, se han descrito cambios estructurales y funcionales en los tejidos gastrointestinales, como es la **acumulación de  $\alpha$ -sinucleína en el sistema nervioso entérico**. Este sistema es el responsable del normal funcionamiento del intestino y representa el camino por el cual bacterias comensales regulan muchas funciones fisiológicas, incluyendo la motilidad intestinal<sup>(38)</sup>.

Múltiples publicaciones sugieren que la EP puede surgir del intestino<sup>(34-38)</sup>. Clínicamente, más del 30% de los pacientes presentan síntomas gastrointestinales, siendo los más comunes náuseas, vómitos y estreñimiento. Aunque la motilidad de estómago y colon se afecta con frecuencia, cualquier porción del tracto gastrointestinal puede estar alterada<sup>(34)</sup>. Por otra parte, el comienzo del estreñimiento suele preceder a los síntomas motores y empeorar con la progresión de la enfermedad, pero el desarrollo del estreñimiento es independiente de la edad y actividad física<sup>(34)</sup>.

Algunos estudios anatomopatológicos muestran la progresión anatómica y cronológica de la EP. Se han identificado **cambios neuropatológicos en las neuronas olfatorias y del nervio vago**, sugiriendo que la EP se puede propagar desde la periferia hacia el cerebro<sup>(37)</sup>. De forma especial, la proteína  $\alpha$ -sinucleína parece ser transportada, tanto en dirección anterógrada como retrógrada, a través del nervio vago. Braak et al. hipotizaron que el acúmulo de  $\alpha$ -sinucleína aberrante comienza en el intestino y progresa a través del nervio vago hacia el cerebro en forma “prion-like”, como consecuencia de la ingestión de un patógeno neurotrópico que

provocaría EP. Actualmente, la patogenia de la EP sigue siendo motivo de estudio, pero existen evidencias considerables de que el sistema nervioso entérico es un lugar de afectación temprana<sup>(37)</sup>. Por ejemplo, las inclusiones de  $\alpha$ -sinucleína se han encontrado en las neuronas mientéricas y submucosas y los agregados de  $\alpha$ -sinucleína aparecen en los nervios entéricos antes que en el cerebro<sup>(37)</sup>.

Otras evidencias clínico-epidemiológicas mantienen el concepto por el cual la EP surgiría en el intestino y se extendería hacia el cerebro, a través del nervio vago<sup>(34)</sup>. En dos estudios que abarcan unos 30 años, se observó que los pacientes que habían sufrido una vagotomía tenían un menor riesgo de desarrollar EP que la población general. Estos estudios indican, no solo que la vagotomía reduce el riesgo de EP, sino que además sugieren que el nervio vago está envuelto en la transmisión de EP, y soportarían el concepto de que la EP surge del intestino<sup>(34)</sup>.

La EP es una enfermedad multifactorial con un fuerte componente ambiental. Menos del 10% de EP es heredado. La exposición ambiental a herbicidas y pesticidas se ha asociado con un aumento del riesgo de EP y altos niveles de  $\alpha$ -sinucleína en el cerebro<sup>(34)</sup>.

En los últimos años, ha aumentado el interés en conocer la forma en que la MBI pudiera estar implicada en la aparición de EP. El tracto gastrointestinal es la fuente de muchas toxinas que afectan al SNC<sup>(4)</sup> e interactúan con el cerebro a través del núcleo motor dorsal del nervio vago. Este núcleo parece ser el lugar afectado más tempranamente por la presencia de cuerpos de Lewy<sup>(37)</sup>. Otros

estudios han mostrado la presencia de cuerpos de Lewy en esófago y colon<sup>(3)</sup>, lo que sugiere que el tracto gastrointestinal está envuelto, de forma amplia, en la patogenia de la EP.

Las **anomalías en la MBI** son frecuentes en pacientes con EP y su relación con la disfunción cerebral está siendo investigada de forma extensa<sup>(39)</sup>. En tres estudios diferentes de la **composición de la microbiota fecal**, se ha comprobado una reducción de las bacterias: *Prevotellaceae*, *Coprococcus*, *Firmicutes*, *Clostridium coccooides*, *Clostridium leptum* y *B. fragilis*. Por otra parte, se ha descrito un aumento de *Lactobacillaceae*, *Verrucomicrobiaceae*, *Ruminococcaceae*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Proteobacteria*, *Clostridiaceae* y *Akkermansia*<sup>(40)</sup>. El aumento de *Lactobacillaceae* puede afectar al sistema nervioso entérico puesto que esta bacteria parece provocar un aumento de la excitabilidad de las neuronas colónicas<sup>(38)</sup>. La cantidad de *Lactobacillus* y las concentraciones de leptina sérica se correlacionaron positivamente, mientras que el descenso de *Prevotellaceae* y el aumento de *Lactobacillaceae* se han correlacionado con un descenso en los niveles de grelina intestinal. Esta hormona puede regular la función dopaminérgica nigroestriatal y reducir la neurodegeneración en EP y su secreción está disminuida en los pacientes con EP<sup>(40)</sup>. A pesar de que el descenso de *Prevotellaceae* no es específico de EP, puesto que también se ha descrito en autismo o en diabetes mellitus tipo I, se ha llegado a proponer que el aumento fecal de esta bacteria sea un biomarcador de exclusión de EP<sup>(40)</sup>. También se ha publicado que los niveles altos de *Enterobacteriaceae* se

correlacionan positivamente con la severidad de la inestabilidad postural y las dificultades del equilibrio, lo que refrendaría la existencia de una relación entre la composición de la MBI y las alteraciones motoras en la EP<sup>(3)</sup>.

Un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado en humanos mostró que un litro de agua hidrogenada al día mejoraba la puntuación en la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). A continuación, se analizaron las bacterias productoras de hidrógeno en los pacientes con EP. Se encontró una reducción de seis grupos bacterianos productores de hidrógeno: *B. fragilis*, *C. perfringens*, *Pseudomonas* spp, varias cepas de la familia *Enterobacteriaceae*, 12 especies de *Clostridium coccooides* y del subgrupo *C. leptum*<sup>(41)</sup>. Estos datos podrían mostrar un papel protector del agua hidrogenada en la EP, a través de la modificación de la MBI. Sin embargo, por tratarse de un estudio con pocos pacientes, el papel del agua hidrogenada en la EP debe definirse en estudios más amplios y preferiblemente multicéntricos.

Se ha propuesto que la MBI en los pacientes con EP se encuentra desviada hacia un **estado proinflamatorio**, teniendo en cuenta que ciertos genes relacionados con la producción de lipopolisacáridos y determinadas bacterias se encontraron aumentadas en pacientes afectados<sup>(38)</sup>. Sin embargo, no se sabe si los cambios en la MBI encontrados en los pacientes con EP juega un papel en la patogenia de la enfermedad o son simplemente una consecuencia de la misma<sup>(35)</sup>.

También se ha publicado que la **sobreexpresión bacteriana** en el intestino del-



gado podría contribuir a la fisiopatología de las fluctuaciones motoras en los pacientes con EP y su erradicación provocarían una mejoría clínica<sup>(42)</sup>. Por otra parte, los pacientes con síndrome del intestino irritable podrían tener un mayor riesgo de desarrollar EP, como se ha mostrado en una población de Taiwan<sup>(43)</sup>.

Finalmente, algunos autores han encontrado un **aumento de la permeabilidad del intestino (SIP)** en pacientes con EP, utilizando el test de la saculosa urinaria, lo que podría representar un trasiego de sustancias nocivas a la circulación<sup>(4)</sup>, como hemos comentado previamente.

A pesar de los muchos datos sugierentes de que la  $\alpha$ -sinucleína anormal surge en el intestino, la forma en la que las toxinas ambientales pueden producir dicha proteína dentro de las neuronas entéricas permanece desconocida. Por lo tanto, todavía se debe investigar la patogenia y desarrollar métodos analíticos para el diagnóstico precoz de EP utilizando muestras intestinales. Por otra parte, la identificación de disbiosis en MBI en estos pacientes introduce la posibilidad de tratamientos potenciales que, por el momento, no han sido desarrollados<sup>(35)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut* 2000; 47(6):861-9.
2. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(38):16050-5. doi: 10.1073/pnas.1102999108.
3. Grochowska M, Laskus T, Radkowski M. Gut microbiota in neurological disorders. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2019; 67(6):375-383. doi: 10.1007/s00005-019-00561-6.
4. Julio-Pieper M, Bravo JA, Aliaga E, Gotteland M. Review article: intestinal barrier dysfunction and central nervous system disorders- a controversial association. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40:1187-201.
5. Spielman LJ, Gibson DL, Klegeris A. Unhealthy gut, unhealthy brain: the role of the intestinal microbiota in neurodegenerative diseases. *Neurochem Intern* 2018; 120:149-163. doi: 10.1016/j.neuint.2018.08.005.
6. Zhu S, Jiang Y, Xu K, Cui M, Ye W, Zhao G, Jin L, Chen X. The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *J Neuroinflammation*. 2020; 17(1):25. doi: 10.1186/s12974-020-1705-z.
7. Takizawa C, Thompson PL, van Walssem A, Faure C, Maier WC. Epidemiological and economic burden of Alzheimer's disease: a systematic literature review of data across Europe and the United States of America. *J Alzheimers Dis* 2015;43:1271-84.
8. Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota. *Sci China Life Sci*. 2016 ; 59(10) : 1006-23.
9. Fox M, Knapp LA, Andrews PW. Higiene and the world distribution of Alzheimer's disease : epidemiological evidence for a relationship between microbial environment and age-adjusted disease burden. *Evol Med Public Health* 2013; 2013: 173-86.
10. Zhao Y, Lukiw WJ. Microbioma-generated amyloid and potential impact o amyloidogenesis in Alzheimer's disease. *J Nat Sci* 2015; 1: e138.
11. Hill JM, Lukiw WJ. Microbial-generated amyloids and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2015;7:9.
12. Bekkering P, Jafri I, van Overveld FJ. The intricate association between gut microbiota and development of type 1, type 2 and type 3 diabetes. *Expert Rev Clin Immunol* 2013 ; 9 : 1031-41.
13. Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R. Homocysteine, folate and vitamin B12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease and vascular dementia. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:114-22.



14. Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacol Res* 2013;69:87-113.
15. Knight EM, Martins IV, Gümüşgöz S. High-fat diet-induced memory impairment in triple-transgenic Alzheimer's disease mice is independent of changes in amyloid and tau pathology. *Neurobiol Aging* 2014;35:1821-32.
16. Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. Essential fatty acids and the brain : from infancy to aging. *Neurobiol Aging* 2005;26(Suppl 1):98-102.
17. Yehuda S, Rabinovitz S, Carasso RL. The role of polyunsaturated fatty acids in restoring the aging neuronal membrane. *Neurobiol Aging* 2002;23:843-53.
18. Hughes TF, Andel R, Small BJ. Midlife fruit and vegetable consumption and risk of dementia in later life in Swedish twins. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:413-20.
19. Friedland RP. Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration. *J Alzheimers Dis* 2015;45:349-62.
20. Ghost TS, Rampelli S, Jeffery IB, Santoro A, Neto M, Capri M. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status : the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut* 2020;0:1-11. Doi : 10.1136/gutjnl-2019-319654.
21. Wang IK, Wu YY, Yang YF. The effect of probiotics on serum levels of cytokine and endotoxin in peritoneal dialysis patients : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Benef Microbes* 2015;6:423-30.
22. Pistollato F, Sumalla-Cano S, Elio I. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer's disease. *Nutr Rev* 2016;74:624-34.
23. Lanctot KL, Herrmann N, Mazzotta P. GABAergic function in Alzheimer's disease: evidence for dysfunction and potential as a therapeutic target for the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Can J Psychiatry* 2004;49:439-53.
24. Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S, Provasi S, Lopizzo N, Festari C. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiol Aging* 2017; 49: 60-68. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.019.
25. Carlino D, De Vanna M, Tongiorgi E. Is altered BDNF biosynthesis a general feature in patients with cognitive dysfunction?. *Neuroscientist* 2013;19:345-53.
26. Michalski B, Fahnstock M. Pro-brain-derived neurotrophic factor is decreased in parietal cortex in Alzheimer's disease. *Brain Res Mol* 2003; 111:148-154.
27. Laske C, Stransky E, Leyhe T. Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2006;113:1217-24.
28. Asti A, Gioglio L. Can a bacterial endotoxin be a key factor in the kinetics of amyloid fibril formation?. *J Alzheimers Dis* 2014;39:169-79.
29. Westfall S, Dinh DM, Pasinetti GM. Investigation of potential brain microbiome in Alzheimer's Disease: Implications of study bias. *J Alzheimers Dis* 2020 ; 75(2) :559-570. doi: 10.3233/JAD-191328.
30. Wang X, Sun G, Feng T, Zhang J, Huang X, Wang T. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression. *Cell Research* 2019;29:787-803.
31. Giau VV, Wu SY, Jamerlan A, An SSA, Kim SY, Hulme J. Gut Microbiota and Their Neuro-inflammatory Implications in Alzheimer's Disease. *Nutrients*. 2018; 10(11). pii: E1765. doi: 10.3390/nu10111765.
32. Katisko K, Solje E, Korhonen P, Jaaskelainen O, Loppi S, Hartikainen P. Peripheral inflammatory markers and clinical correlations in patients with frontotemporal lobar degeneration with and without the C9orf72 repeat expansion. *J Neurol* 2020;267:76-86.
33. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2017;124:901-5.
34. Adams-Carr KL, Bestwick JP. Constipation preceding Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:710-6.
35. Liddle RA. Parkinson's disease from the gut. *Brain Res* 2018 ;163: 201-6.
36. Chao YX, Gulam MY, Chia NSJ, Feng L, Rotzschke O, Tan EK. Gut-Brain axis : potential fac-

- tors involved in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Front Neurol* 2020;11:849.
37. Braak H, Del Tredici K. Neuroanatomy and pathology of sporadic Parkinson's disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2009; 201:1-119.
38. Scheperjans F, Aho V, Pereira P, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 2015;30:350-8.
39. Kunze WA, Mao YK, Wang B. *Lactobacillus reuteri* enhances excitability of colonic AH neurons by inhibiting calcium-dependent potassium channel opening. *J Cell Mol Med* 2009;13:2261-70.
40. Scheperjans F. Gut microbiota, 1013 new pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Curr Opin Neurol* 2016;29(6): 773-780.
41. Yoritaka A, Takanashi M, Hirayama M. Pilot study of H (2) therapy in Parkinson's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mov Disord* 2013;28:836-9.
42. Fasano A, Bove F, Gabrielli M. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 28:1241-9.
43. Lai SW, Liao KF, Lin CL. Irritable bowel syndrome correlates with increased risk of Parkinson's disease in Taiwan. *Eur J Epidemiol* 2014; 29:57-62.

# ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. LESIÓN MEDULAR Y OTROS TRASTORNOS

Carmen Alcalá Vicente, Sara Gil-Perotín

## INTRODUCCIÓN

La microbiota intestinal o colección de microorganismos que habitan en el tracto intestinal influye en muchos aspectos de la fisiología del huésped, incluida la resistencia a las infecciones y el desarrollo inmunológico. La identidad de la microbiota y su potencial regulador se ha ido conociendo a través del estudio de su genoma (microbioma), mediante técnicas de secuenciación de alto rendimiento. La identificación del RNA ribosomal 16s (rRNA) es la aproximación usada con más frecuencia para la secuenciación, ya que contiene regiones hipervariables únicas, específicas de cada especie, que serían, por tanto, como la “firma” de cada bacteria<sup>(1)</sup>. El intestino delgado está compuesto sobre todo por *Enterobacteriaceae* y *Lactobacillaceae*, mientras que el colon por *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae*, *Prevotellaceae*, *Rikenellaceae* y *Ruminococcaceae*<sup>(2)</sup>. La flora intestinal puede verse modificada por múltiples factores como la dieta, condiciones ambientales, toma de fármacos

o antibióticos, o incluso, factores genéticos del huésped<sup>(3-7)</sup>. La microbiota GI “sana” o alfa se compone principalmente los phyla *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia*. Una flora intestinal normal es necesaria para la maduración y normofunción del sistema inmune (SI) ya que está implicada en la regulación de las células inmunes residentes del sistema nervioso central (SNC), pero también de las pertenecientes al SI periférico<sup>(8-10)</sup>. De esta manera, la microbiota tiene un papel relevante en la regulación de la neuroinflamación y los fenómenos de autoinmunidad emergiendo como mecanismo fundamental en la comunicación intestino-cerebro<sup>(11)</sup>. En este capítulo analizaremos lo que se conoce sobre la microbiota y la neuroinflamación, haciendo hincapié en las enfermedades del SNC con trasfondo inflamatorio como la esclerosis múltiple (EM) y otros trastornos desmielinizantes. Finalmente, mencionaremos brevemente las perspectivas terapéuticas del trasplante de microbiota en estas enfermedades.

## REGULACIÓN DE LA INMUNIDAD LOCAL POR MICROBIOTA

Pese a ser una región corporal relativamente inmunoprivilegiada, el SNC alberga células inmunes residentes responsables tanto de la defensa contra infecciones como del soporte trófico para la remodelación de la conectividad neuronal o plasticidad de los circuitos nerviosos. La comunicación bidireccional entre el sistema nervioso y el SI se ve además facilitada por el sistema linfático cerebral y por la barrera hematoencefálica (BHE), que regulan el paso de las células inmunitarias y los factores proinflamatorios desde la sangre periférica<sup>(12,13)</sup>. Vamos a profundizar en la relación entre la microbiota y las células inmunes residentes del SNC: la microglía y los astrocitos.

### Microglía

Constituyen el 5-20% de las células gliales<sup>(14)</sup>. La microglía procede de progenitores eritromieloides del saco vitelino y realiza funciones de inmunovigilancia acordes a su origen mieloide: fagocitosis, presentación de antígenos y producción de citocinas inflamatorias, siendo responsables de la regulación de la respuesta inflamatoria local<sup>(14,15)</sup>. Según su estado funcional, la microglía se encuentra polarizada hacia un estado proinflamatorio (o estado M1) o hacia un estado antiinflamatorio (o estado M2)<sup>(16-18)</sup>. En las últimas décadas se considera que la desregulación microglial hacia un estado funcional M1 está implicada en la etiopatogenia o progresión de trastornos neurológicos

tanto inflamatorios como neurodegenerativos. Al menos en parte, esta desregulación está relacionada con la disbiosis de la microbiota intestinal, como ahora veremos.

Estudios en ratones mostraron que la microbiota GI influye en la maduración y la función microglial. Los ratones con microbiota ausente (*germ-free*, GF), en comparación con controles colonizados convencionalmente, presentaban mayor proporción de microglía inmadura en córtex cerebral, hipocampo, bulbo olfatorio y cerebelo. De manera similar, el porcentaje de microglía inmadura aumentaba en ratones tras tratamiento antibiótico<sup>(19)</sup>. Además, la expresión génica difería entre ambos ratones, habiendo en los GF una disminución en la expresión de genes implicados en la respuesta a interferón (IFN), en los genes asociados a inmunidad innata y a procesos efectorios<sup>(15)</sup>.

Pero, ¿cómo llega la información desde el tracto GI al sistema nervioso? Aunque los mecanismos exactos mediante los que se comunican intestino y cerebro no están del todo esclarecidos, parte de los efectos beneficiosos a distancia de la microbiota se atribuyen a la producción por parte de estos microorganismos de metabolitos, fundamentalmente ácidos grasos de cadena corta (SCFA del inglés *short-chain fatty acids*). Los SCFA son absorbidos por las células epiteliales del intestino y regulan procesos celulares tales como citotaxis, proliferación, diferenciación y apoptosis<sup>(20)</sup>. Los tres SCFA más abundantes son el acetato (producido por anaerobios), el propionato (producido por *Bacteroidetes*) y el butirato

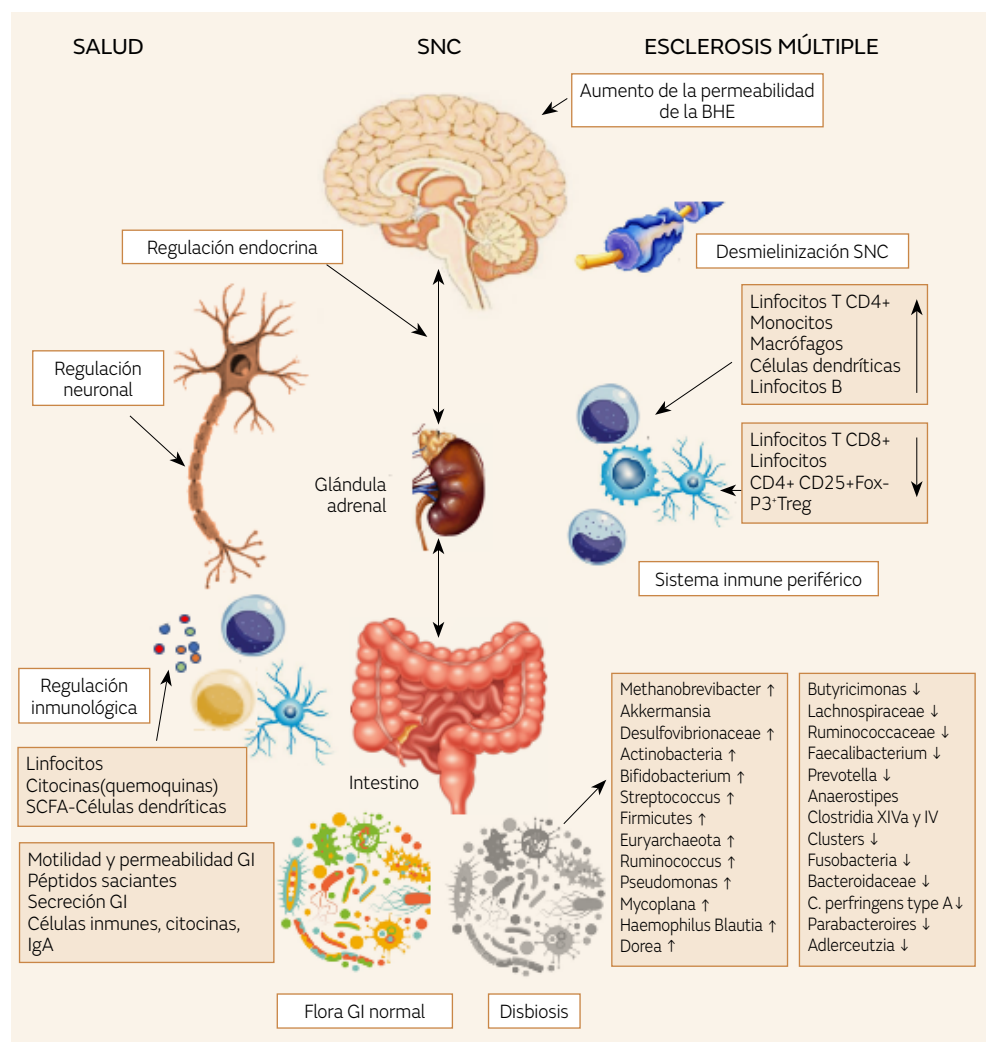


FIGURA 1. Papel de la microbiota gastrointestinal y la esclerosis múltiple. La microbiota intestinal puede influir en la función del sistema nervioso de muchas maneras (regulación neural, endocrina e inmunorregulación). El microbioma normal tiene como funciones: 1) el mantenimiento de la motilidad y permeabilidad del intestino; 2) la síntesis y secreción de vitaminas esenciales, como vitamina B12, ácido fólico, vitamina K, ácido nicotínico, biotina, riboflavina, piridoxina, ácido pantoténico y tiamina; 3) el mantenimiento de funciones epiteliales intestinales, tales como absorción y secreción, y 4) la estimulación local del desarrollo del sistema inmune innato y adaptativo a través de células inmunitarias del GALT, secretoras de citocinas e IgA. Cuando la microbiota intestinal se encuentra en disbiosis, potencialmente podría alterarse la permeabilidad de la BHE y producirse una infiltración celular inflamatoria perivascular que derivaría en la lesión desmielinizante. En la EM, esta disbiosis podría fomentar un estado proinflamatorio en el SI periférico con un aumento de células T CD4+ (Th1 y Th17), monocitos, macrófagos, células dendríticas inflamatorias y células B, y una disminución en las células T CD8+ y células Treg CD4+CD25+FoxP3+. BHE: barrera hematoencefálica; SNC: sistema nervioso central; SCFA: ácidos grasos de cadena corta; CPA: célula presentadora de antígeno; GALT: tejido linfóide asociado al intestino; FoxP3: caja de horquilla 3; Treg: células T reguladoras (Modificada de Fegna Chu et al., 2018).

(producido por *Firmicutes*)<sup>(21-23)</sup>. Estudios en animales GF demostraron que las alteraciones observadas en la función y maduración de la microglía se podían normalizar mediante la suplementación posnatal con SCFA<sup>(19,24)</sup>, lo que sugería que las especies bacterianas productoras de SCFA eran capaces de restaurar la disfunción en ratones GF o en aquellos tratados con antibioterapia. La acción de los SCFA requiere de su unión a un receptor específico o *G-protein coupled receptor* 43 (GPR43), y a través del mismo actuarían como mediadores entre intestino y microglía con efectos predominantemente antiinflamatorios<sup>(25)</sup>. Sin embargo, al demostrarse que la microglía carece del receptor GPR43, se piensa que la acción de los SCFA sobre la misma podría llevarse a cabo de forma indirecta<sup>(19)</sup>. De hecho, los SCFA están involucrados en una amplia gama de funciones que influyen en la fisiología gastrointestinal, la inmunidad periférica, el metabolismo hepático y la integridad de la barrera hematoencefálica, lo que podría condicionar indirectamente la acción sobre la microglía.

Si los efectos de la microbiota sobre la microglía tienen papel en la patogenia de enfermedades neurológicas o en su manifestación clínica en humanos es una cuestión que aún no se ha podido responder y requiere de futuros estudios.

## Astrocitos

Los astrocitos son las células gliales más abundantes en el cerebro y exhiben una amplia gama de funciones de soporte, regulación de la excitabilidad neuronal y

plasticidad sináptica<sup>(26)</sup>. Aunque son células derivadas de ectodermo y no suelen considerarse parte del SI residente<sup>(19)</sup>, expresan receptores de reconocimiento de patrones moleculares asociados a microbios (MAMP) y modulan respuestas neuroinflamatorias mediante de la producción de citocinas y presentación de antígenos a través de MHC II<sup>(27)</sup>. Se ha visto que la microbiota GI es capaz de modular la actividad de los astrocitos a través de metabolitos microbianos que activan los receptores de hidrocarburos de arilo de astrocitos (AHR)<sup>(28)</sup>. La producción de hidrocarburos de arilo es debida a la metabolización bacteriana del triptófano, y es contrarrestada por la acción de antibióticos, como la ampicilina<sup>(29,30)</sup>. La activación de los receptores AHR regula la vía inflamatoria mediada por interferón I (IFN-I), atenuando la neuroinflamación y los síntomas derivados de un modelo animal de EM, la encefalomielitis autoinmune experimental (EAE), como luego explicaremos. En astrocitos humanos, el tratamiento con otros metabolitos del triptófano como el 3-indoxil sulfato (IS) redujo la expresión de factores proinflamatorios, incluidos la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1 o CCL2), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), la óxido nítrico sintasa 2 (NOS2) o la interleucina 6<sup>(28)</sup>. Si bien queda mucho por explorar con respecto a especies microbianas particulares, la bacteria intestinal *Lactobacillus reuteri* es capaz de producir indol-3-aldehído a partir de triptófano en la dieta<sup>(28,29)</sup> y podría estar participando en esta respuesta antiinflamatoria astrocitaria. En conjunto, estos hallazgos sugieren que los metabolitos microbianos

del triptófano en la dieta podrían modular el estado inflamatorio de los astrocitos, con importantes consecuencias para la neuroinflamación.

Además de la glía residente, las células del sistema inmune, incluidos los macrófagos perivasculares, los linfocitos T CD4+, CD8+ y los mastocitos también forman parte del SNC en ciertas circunstancias<sup>(31-34)</sup>; por tanto, es interesante analizar, aunque sea brevemente, la modulación que la microbiota ejerce sobre la inmunidad sistémica y la influencia sobre las enfermedades inflamatorias del sistema nervioso.

## REGULACIÓN DE LA INMUNIDAD SISTÉMICA Y SU INFLUENCIA EN EL SNC

### Células Th17 y células T reguladoras

Para entender la neuroinflamación en las enfermedades inflamatorias del SNC conviene explicar el papel de las células T helper 17 (Th17) y T reguladoras (Treg) en la inmunidad sistémica o adaptativa. Las células Th17 se descubrieron por primera vez en el modelo animal de EM, el modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE)<sup>(35-40)</sup>. Las células Th17 son un fenotipo de linfocito T diferenciado tras la activación por interleucina 23 (IL-23) y se caracterizan por un perfil único de liberación de citocinas: IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, CCR6 y el factor de transcripción ROR- $\gamma$ t<sup>(36,38)</sup>. El descubrimiento de las células Th17 expandió el paradigma de las células Th1 y Th2, e hizo surgir la

idea de que las enfermedades inflamatorias crónicas y las enfermedades autoinmunes órgano-específicas podían ser causadas por una respuesta Th1 exagerada. La IL-17 liberada por los linfocitos Th17 se asoció al desarrollo de la EM al identificar su expresión en lesiones activas<sup>(41)</sup>. De hecho, la neutralización de IL-17 mediante anticuerpos dirigidos era capaz de suprimir la actividad de la enfermedad en pacientes<sup>(42)</sup>. Por el contrario, las células Treg se definen por la expresión de CD25 y Foxp3, y son células con función predominantemente inmunosupresora. Liberan moléculas como el antígeno 4 de linfocito T citotóxico (CTLA-4), la proteína *Programmed Death-1* (PD-1), la IL-10, el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- $\beta$ 1) y la amfiregulina. Estas proteínas son fundamentales para que las células Treg ejerzan su función reguladora de la inflamación y se ha visto que son responsables de mantener la integridad de la BHE<sup>(43)</sup> y modular la actividad de la microglía<sup>(49)</sup> cuando actúan en el SNC.

La flora intestinal es, al menos parcialmente, necesaria para la generación de inmunidad del huésped, y es necesaria para la maduración del SI sistémico, incluyendo el desarrollo del tejido linfoide asociado a mucosas (GALT, del inglés *gut-associated lymphoid tissue*). La mucosa GI alberga la microbiota más diversa y es fundamental en la dinámica entre las poblaciones Treg-Th17. De hecho, el GALT constituye uno de los reservorios más grandes del cuerpo humano, ya que contiene aproximadamente el 80% de compartimentos inmunes. Las células Th17 en el tracto GI están implicadas en

funciones de barrera de importancia en la protección a la invasión fúngica o bacteriana<sup>(44-48)</sup>. Littman y cols. mostraron por primera vez que la microbiota comensal jugaba un papel importante en el desarrollo de las Th17 intestinales<sup>(49-55)</sup>. Por otro lado, las células Treg pueden madurar en el GALT y suprimir la respuesta autoinmune fuera del tracto intestinal<sup>(15, 73)</sup>, de hecho, necesitan de la microbiota para su desarrollo y su función<sup>(56-58)</sup> y se ha descrito que el GALT es el reservorio de las Treg del sistema inmune periférico<sup>(59-61)</sup>.

Estudios en ratones GF han mostrado una capa mucosa y placas de Peyer más finas, y una disminución del número de células plasmáticas IgA secretoras, de células T CD4+ y de péptidos antimicrobianos<sup>(62-64)</sup>. En los ratones GF los ganglios linfáticos y el bazo están anormalmente desarrollados, con un número reducido tanto de células B y T en los centros germinales y región parafoficular<sup>(65)</sup> como de células Treg<sup>(56,57)</sup>. Ratones GF muestran niveles más bajos de la citocina proinflamatoria IFN $\gamma$  y de células productoras de IL-17A, con un aumento recíproco de Treg en el intestino y en la médula espinal que se correlacionan con atenuación de síntomas en la EAE respecto a ratones con flora convencional. Además, el butirato, un SCFA producido por *Firmicutes* mediante la inhibición de la enzima desacetilasa (actuando sobre la epigenética) produce un aumento de células Treg intestinales y circulantes<sup>(66)</sup>. Las bacterias GI filamentosas segmentadas, por el contrario, promueven el desarrollo de células Th17 en el intestino delgado del ratón y en el SNC promoviendo la neuroinflamación<sup>(51,67)</sup>.

## El sistema inmune humoral y la autoinmunidad del SNC

Además de los mecanismos de inflamación del SNC mediados por las células T, las células B juegan un papel importante en la generación de autoanticuerpos reactivos al SNC y la patogénesis de los trastornos neuroinflamatorios<sup>(68,69)</sup>. La flora intestinal es capaz de liberar metabolitos que actúan como antígenos inmunes (peptidoglucano, lipopolisacárido [LPS] y polisacárido A [PSA]) con efecto proinflamatorio<sup>(70,71)</sup>, que pueden incluso estimular la producción de anticuerpos con reacción cruzada (principalmente IgA). Estos anticuerpos se secretan en el intestino y juegan un importante papel en la prevención de infecciones bacterianas. El PSA, derivado de *Bacteroides fragilis* participa como inmunomodulador inhibiendo a las células Treg<sup>(72)</sup>. A su vez, el lípido 654 producido por *Bacteroidetes* puede actuar como ligando para el receptor Toll-like 2 (TLR2) de ratón y humano, y existe en la circulación sistémica de humanos sanos<sup>(73)</sup>.

## PAPEL DE LA MICROBIOTA EN LA REGULACIÓN DE LA INFLAMACIÓN EN UN MODELO ANIMAL DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE: LA ENCEFALOMIELITIS AUTOINMUNE EXPERIMENTAL (EAE)

Estudios recientes sobre la EM y su modelo animal, la EAE, han encontrado que la microbiota GI podría desempeñar



un papel importante en la patogénesis de MS/EAE<sup>(21)</sup>. El modelo EAE es el más utilizado por presentar cierta similitud en cuanto a las características clínicas, inmunológicas e histológicas con la EM<sup>(74)</sup>. Tras la inmunización, se produce la infiltración de células proinflamatorias (células T CD4+ con los fenotipos Th1 o Th17, monocitos, macrófagos, células dendríticas inflamatorias y células B) y la disminución del número de células Treg y alteración de su función antiinflamatoria<sup>(75-79)</sup>.

La microbiota intestinal juega un papel esencial en la patogenia de la EAE. De manera indirecta regula la permeabilidad de la BHE, modula la patogenicidad de los astrocitos y la activación microglial, e influye en el SI periférico<sup>(19,28,43,80)</sup>. Sin embargo, la EAE inducida en ratones GF presenta un fenotipo más benigno<sup>(81,82)</sup>. Esto se explica probablemente por la incapacidad de producir células T patogénicas como las T CD4+ con fenotipo Th17. Por el contrario, cuando estos ratones se inoculaban artificialmente con bacterias segmentadas filamentosas, aumentaba el número de células Th17 en el SNC y empeoraba el curso de la enfermedad<sup>(81)</sup>. Esto llevó a intentos de influir en el desarrollo de EAE mediante cambios en la microbiota. Ochoa y cols., mediante la administración de antibióticos orales y la reducción de la simbiota GI, consiguieron retrasar el desarrollo de EAE<sup>(83)</sup>, atribuyéndose el efecto protector a la disminución de las células proinflamatorias, como Th1 y Th17, y sus citoquinas IFN $\gamma$  e IL-17A, y al aumento de la respuesta antiinflamatoria derivada de la secreción de IL-10 e IL-13 por Treg<sup>(81,82,84-</sup>

86). Los estudios no mostraron cambios en las células B o las células dendríticas, que suelen ser responsables de reclutar Th1 y Th17.

Algunos estudios han sugerido que algunas cepas bacterianas tendrían efectos protectores frente a la exacerbación de la enfermedad<sup>(87-90)</sup>. Una de las más estudiadas es la bacteria *B. fragilis* que, como hemos comentado previamente, produce PSA capaz de inducir la diferenciación células T naïve hacia células Treg<sup>(88,91)</sup> actuando sobre una vía dependiente del receptor Toll-like 2 (TLR-2), un receptor de activación inmunitaria basada en el reconocimiento de patrones moleculares<sup>(92,93)</sup>. Mientras que la colonización de ratones con *B. fragilis* de tipo salvaje reduce la gravedad de EAE, la colonización con *B. fragilis* deficiente en PSA restaura la susceptibilidad a EAE<sup>(83,88)</sup>. Basándose en estos estudios, la administración oral del PSA podría tener tanto efecto preventivo como terapéutico contra EAE<sup>(94)</sup>.

Otras bacterias como *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* o *Salmonella typhimurium* también pueden disminuir los síntomas de EAE<sup>(85,87,95,96)</sup>. Mangalam recientemente demostró que *Prevotella histicola* podía suprimir la enfermedad al inducir células Treg y células dendríticas tolerogénicas<sup>(97,98)</sup>. Además, estudios recientes mostraron que clústeres de *Clostridia* XIVa y IV, derivados de heces humanas, eran capaces de suprimir respuesta inflamatoria en EAE<sup>(53,56)</sup>. Otros metabolitos, como los SCFA producidos por la microbiota intestinal también se han implicado en la protección contra EAE a través de una mayor diferenciación de Treg<sup>(99)</sup>.

## MICROBIOTA INTESTINAL Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La EM es una enfermedad inflamatoria mediada por el sistema inmune en la que se produce una disregulación, principalmente de linfocito T (célula T reguladora CD4+CD25+) conduciendo a la desmielinización y degeneración axonal del sistema nervioso central, tanto cerebro como médula espinal<sup>(100)</sup>. Su patogenia no es del todo conocida, pero se sabe que, aunque ninguno de ellos de forma esencial, están implicados tanto factores genéticos como ambientales<sup>(101)</sup>. En este sentido, es conocido que factores genéticos del huésped, la edad, el sexo y, además, factores ambientales estudiados en la EM, como dieta, vitamina D, obesidad, tabaco o determinados virus, influyen también profundamente en la microbiota intestinal y, por tanto, podrían ejercer su efecto en el SNC a través de modificaciones en esta, contribuyendo desde el conocido eje intestino-cerebro al proceso inflamatorio final del SNC<sup>(102)</sup>.

A diferencia de la amplia experiencia que existe acerca de la influencia de la microbiota en modelos experimentales en animales, la información respecto a pacientes con EM se limita a escasos estudios de casos y controles publicados y comunicaciones a congresos<sup>(103)</sup>. Dicha investigación se ha centrado fundamentalmente en explorar las diferencias en la composición de la microbiota intestinal entre pacientes con EM y controles sanos, midiendo tanto la diversidad global como la abundancia relativa de cada microorganismo a nivel individual. Otros estudios se han enfocado en analizar el efecto modificador que ciertos

tratamientos inmunomoduladores y/o inmunosupresores usados en EM pueden tener sobre la microbiota intestinal de estos pacientes. En 2015, Castillo-Álvarez y cols.<sup>(103)</sup> publicaron una revisión de los principales estudios realizados hasta esa fecha sobre microbiota y EM, incluyendo únicamente 6 trabajos, el mayor de ellos con 53 pacientes con EM y 44 controles sanos, el resto con menor muestra, y dos de ellos, comunicaciones a congresos. En esta revisión destaca un ensayo diseñado para el estudio de distintos fenotipos de *Clostridium perfringens* en EM. En los pacientes se apreció una menor presencia del fenotipo A, que es parte de la microbiota intestinal sana, respecto a personas sanas (23% frente al 50%, respectivamente)<sup>(104)</sup>. En 2015, se publicó un pequeño estudio en el que se detectó que entre los pacientes tratados con acetato de glatirámico frente a los no tratados existían diferencias en cuanto a las especies bacterianas intestinales, como *Bacteroidaceae*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Lactobacillaceae*, *Clostridium* y otros clostridiales, insinuando que este hallazgo podría estar en relación con el efecto inmunomodulador del fármaco<sup>(105)</sup>.

Posteriormente, en 2019, Mirza y cols.<sup>(106)</sup> publicaron una revisión sistemática con estudios más recientes y con mayor muestra, incluyendo un total de 10 estudios; 9 de ellos realizados en adultos y uno en niños. En todos los estudios se analizaron muestras de heces, excepto en uno que usaron muestra de mucosa intestinal. En la tabla I quedan reflejadas las principales características de dichos estudios. En resumen, la mayoría de los pacientes estudiados fueron mujeres

TABLA I. Resumen de los principales estudios publicados en relación a microbiota intestinal y esclerosis múltiple. Metodología y variables demográficas incluidas (Tabla modificada de Mirza A y cols.)

| AUTOR, AÑO, PAÍS           | DISEÑO DE ESTUDIO         | TIPO DE MUESTRA   | Nº PARTICIPANTES EM/CONTROL | EDAD EM/CONTROL             | RAZA                                                      | IMC EM/CONTROL           | DIETA                                      | NIH CALIDAD                  |
|----------------------------|---------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------|------------------------------|
| Cantarel, 2015, EEUU       | Caso-control Intervención | Heces             | 7/8                         | 42 (30-48)/<br>38 (29-51)   | Blanca (100%)                                             | Combinado<br>18-30       | ND                                         | Justa                        |
| Miyake, 2015, Japón        | Caso-control              | Heces             | 20/40                       | 36( 7,2)/<br>28,5 (9,8)     | ND                                                        | ND                       | ND                                         | Justa                        |
| Chen, 2016, EEUU           | Caso-control              | Heces             | 31/36                       | 42,9 (10,6)/<br>40,3 (7,3)  | ND                                                        | 28 (6,3)<br>27,8 (4,7)   | ND                                         | Justa                        |
| Cree, 2016, EEUU           | Caso-control              | Heces             | 16/16                       | 54 (11,8)/<br>54 (15,8)     | Blanca: 13/11<br>Negra: 0/2<br>Asiática: 1/2<br>Otra: 2/1 | 23,3 (3,4)<br>23,8 (4,1) | Block Dietary Data syste (Nutrition-Quest) | Justa                        |
| Tremlett, 2016, EEUU       | Caso-control              | Heces             | 18/17                       | 12,5 (4,4)/<br>13,5 (3,1)   | Blanca: 9/13<br>Hispanica: 8/6                            | 22,2 (5,7)<br>22,8 (7,1) | Block Kids Food Screener (Nutrition-Quest) | Justa                        |
| Jangi, 2016, EEUU          | Caso-control              | Heces             | 60/43                       | 49,7 (8,5)/<br>42,2 (9,6)   | Blanca: 58/43<br>Negra: 2/0<br>Hispanica: 1/0             | 27,2 (4,7)<br>26,4 (6,3) | Si. Método no reportado                    | Justa                        |
| Cosorich, 2017, Italia     | Caso-control              | Mucosa intestinal | 19/17                       | 41 (2)/ 48 (3)              | ND                                                        | ND                       | Si. Método no reportado                    | Justa                        |
| Swidsinski, 2017, Alemania | Caso-control Intervención | Heces             | 10/14                       | ND                          | ND                                                        | ND                       | ND                                         | Pobre. Alto riesgo de sesgos |
| Berer, 2017, Alemania      | Caso-control              | Heces             | 34/34                       | Combinados<br>41,3 (10,8)   | ND                                                        | ND                       | Si. Método no reportado                    | Justa                        |
| Cekanaviciute, 2017, EEUU  | Caso-control              | Heces             | 71/71                       | 40,7 (11,9)/<br>44,6 (14,4) | ND                                                        | ND                       | ND                                         | Justa                        |

(64% en controles y 61% en casos). El rango de edad fue variable y osciló entre 12 y 54 años. En cuanto a la raza, solo la notificaron en cuatro estudios, y la mayoría de los participantes (86%) fueron de raza caucásica. Entre las variables referentes a estilo de vida, las más estudiadas fueron la dieta, en cinco estudios, y el índice de masa corporal (IMC),

en otros cinco estudios<sup>(106)</sup>. El fenotipo más frecuente fue el de EM en su forma a brotes o remitente-recurrente (EMRR) (93%). Las características principales de los pacientes estudiados queda reflejada en la tabla II. El tiempo de evolución de la enfermedad oscilaba entre 0,9 y 15,3 años, y la exposición a fármacos (tratamiento en los 2-3 meses previos a la

TABLA II. Características basales de los pacientes con EM incluidos en los principales estudios publicados en relación a microbiota intestinal y EM (Tabla modificada de Mirza A et al.)

| AUTOR,<br>AÑO, PUBLI-<br>CACIÓN | EDAD AL<br>DX EM<br>(AÑOS) | DURACIÓN<br>DE LA EM<br>(AÑOS) | N<br>EM | EDSS<br>BA-<br>SAL | FENOTI-<br>PO EM | TME<br>BA-<br>SAL | Nº PACIENTES EXPUESTOS A CADA TME |             |            |            |     |             |            |
|---------------------------------|----------------------------|--------------------------------|---------|--------------------|------------------|-------------------|-----------------------------------|-------------|------------|------------|-----|-------------|------------|
|                                 |                            |                                |         |                    |                  |                   | IFN-B                             | AG          | NTZ        | RTX        | FGM | AZA         | CE         |
| Cantarel, 2015                  | ND                         | ND                             | 7       | 0-3                | RR               | 5<br>(71%)        | 0                                 | 5<br>(71%)  | 0%         | 0          | 0   | 0           | 0          |
| Miyake, 2015                    | ND                         | 8,8 (6)                        | 20      | ND                 | RR               | 9<br>(45%)        | 9<br>(45%)                        | 0           | 0%         | 0          | 0   | 0           | 5          |
| Chen, 2016                      | 35,4<br>(10,4)             | ND                             | 31      | <6 (22)<br>>6 (2)  | RR               | 20<br>(65%)       | 14<br>(45%)                       | 1 (3%)      | 5<br>(16%) | 0          | 0   | 0           | ND         |
| Cree, 2016                      | ND                         | 15,3 (8,6)                     | 16      | ND                 | RR/SP            | 5<br>(31%)        | 0                                 | 0           | 0          | 5<br>(31%) | 0   | 0           | ND         |
| Tremlett, 2016                  | 12,1<br>(4,7)              | 0,88 (0,54)                    | 18      | 0-4                | RR               | 9<br>(50%)        | 3<br>(17%)                        | 5<br>(28%)  | 1 (6%)     | 0          | 0   | 0           | 6<br>(33%) |
| Jangi, 2016                     | ND                         | 12,8<br>(8,3)                  | 60      | 1,2 (1)            | RR               | 32<br>(53%)       | 18<br>(30%)                       | 14<br>(23%) | 0          | 0          | 0   | 0           | 0          |
| Cosorich, 2017                  | ND                         | ND                             | 19      | 0-5,5              | RR               | 19<br>(100%)      | 7<br>(37%)                        |             | 9<br>(47%) | 0          | 0   | 3<br>(16%)  | 0          |
| Swidsinski, 2017                | ND                         | ND                             | 10      | ND                 | RR               | ND                | ND                                | ND          | ND         | ND         | ND  | ND          | ND         |
| Berer, 2017                     | 28,0<br>(9)                | 13,2<br>(9,6)                  | 34      | ND                 | CIS/RR/<br>SP/PP | 19<br>(56%)       | 13<br>(38%)                       | 1<br>(3%)   | 4<br>(12%) | 0          | 0   | 1           | 0          |
| Cekanaviciute, 2017             | ND                         | ND                             | 71      | ND                 | RR               | 0                 | 0                                 | 0           | 0          | 0          | 0   | 0           | 0          |
| Total                           |                            |                                |         |                    |                  | 118<br>(43%)      | 64<br>(23%)                       | 35<br>(13%) | 10<br>(4%) | 5<br>(2%)  | 0   | 4<br>(1,5%) | 11<br>(5%) |

extracción de la muestra) mostraba que casi la mitad de los pacientes habían recibido algún tratamiento (43%), sobre todo inmunomoduladores (interferones y acetato de glatirámico). La metodología para el análisis y conservación de muestras fue diferente entre los distintos estudios. En 7 de los 10 estudios se utilizó la plataforma *Next-Generation Sequencing* (NGS) para la secuenciación de distintas regiones del rRNA, mientras que otros se utilizó la hibridación *in situ* (FISH) o microarray

de ADN. La región secuenciada del rRNA varió entre los distintos estudios. En cuanto a los resultados de diversidad en la microbiota, las diferencias entre casos de EM y controles fueron muy sutiles. En general, las diferencias encontradas parecían tener más relación con el efecto de los tratamientos modificadores de la enfermedad que con la enfermedad en sí<sup>(105,107)</sup>. Aunque son estudios difíciles de comparar por la diferente metodología, a nivel taxonómico, es decir, en cuanto

TABLA III. Hallazgos de los principales estudios publicados. Diferencias taxonómicas en las distintas bacterias entre pacientes con EM, con y sin exposición a tratamientos, y controles (Tabla modificada de Mirza A et al.)

| GÉNERO                                                                                                        | COMPARACIÓN           | PRIMER AUTOR, AÑO DE PUBLICACIÓN |                |             |                  |             |                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------|----------------|-------------|------------------|-------------|---------------------|
|                                                                                                               |                       | MIYAKE, 2015                     | TREMLETT, 2016 | JANGI, 2016 | SWIDSINSKI, 2017 | BERER, 2017 | CEKANAVICIUTE, 2017 |
| Methanobrevibacter                                                                                            | EM vs control         |                                  |                |             |                  | NS          |                     |
|                                                                                                               | EM sin tto vs control |                                  |                |             |                  |             |                     |
| Prevotella                                                                                                    | EM vs control         |                                  |                | NS          |                  | NS          |                     |
|                                                                                                               | EM sin tto vs control |                                  |                |             |                  |             |                     |
| ESPECIE                                                                                                       | COMPARACIÓN           |                                  |                |             |                  |             |                     |
| Akkermansia muciniphila                                                                                       | EM vs control         |                                  |                |             |                  | NS          |                     |
|                                                                                                               | EM sin tto vs control |                                  |                |             |                  |             |                     |
| Bacteroides coprophilus                                                                                       | EM vs control         |                                  |                |             |                  | NS          |                     |
|                                                                                                               | EM sin tto vs control |                                  |                |             |                  |             |                     |
| Bacteroides fragilis                                                                                          | EM vs control         |                                  |                |             |                  | NS          |                     |
|                                                                                                               | EM sin tto vs control |                                  |                |             |                  |             |                     |
| Faecalibacterium prausnitzii Total                                                                            | EM vs control         |                                  |                |             |                  | NS          |                     |
|                                                                                                               | EM sin tto vs control |                                  |                |             |                  |             |                     |
| Taxa ↓ EM vs control. Taxa ↑ EM vs control. Hallazgos mixtos. En blanco: no disponible. NS: No significativo. |                       |                                  |                |             |                  |             |                     |

a la abundancia relativa de grupos específicos de microorganismos, sí que se observaron diferencias entre casos y controles. En realidad, más que grandes diferencias, lo que se vio fue un enriquecimiento o agotamiento de determinados phyla o géneros como consecuencia de un ambiente proinflamatorio, tal y como se ha descrito en otras enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Crohn<sup>(108)</sup> o la artritis reumatoide<sup>(109)</sup>. En la tabla III quedan expuestas las diferencias encontradas a nivel taxonómico

en los distintos estudios. En general, se encontraron diferencias en dos géneros y cuatro especies en al menos dos estudios. En cuanto a género, se encontró menor abundancia relativa de *Prevotella* en pacientes con EM respecto a controles<sup>(110-112)</sup> y mayor presencia de *Methanobrevibacter*<sup>(107,111)</sup>. Respecto a especies, se detectó mayor presencia de *Akkermansia muciniphila*<sup>(107,111-113)</sup> y menor presencia de *Bacteroides coprophilus*, *Bacteroides fragilis* y *Faecalibacterium prausnitzii* entre otros<sup>(107,110,112,114)</sup>. En estos trabajos tam-

bién se estudió la microbiota en función de la exposición a tratamiento, detectando en los pacientes no expuestos una mayor presencia relativa de *Methanobrevibacter* y *Akkermansia muciniphila*, y un descenso de *Prevotella*, *Bacteroides coprophilus* y *Bacteroides fragilis*.

Un pequeño estudio reportó diferencias en la microbiota de los pacientes en relación a la actividad de la enfermedad, analizando muestras recogidas en el período de un mes alrededor de un brote. Sin embargo, las diferencias entre las variables demográficas basales y en la exposición a los tratamientos de los distintos grupos pudo haber influido en los resultados<sup>(115)</sup>. En otro pequeño estudio de 17 pacientes en edad pediátrica se correlacionó el descenso de *Fusobacteria* con un mayor riesgo de brote, en este caso, ajustado por edad y tratamientos recibidos<sup>(116)</sup>. Sin embargo, la implicación de todos estos cambios descritos en la microbiota intestinal con la patogenia de la EM es todavía una incógnita. El enriquecimiento de *Methanobrevibacter* podría estar en relación con la mayor presencia de metano en el test del aliento que ya se había observado en pacientes con EM<sup>(111)</sup>. También la metanogénesis está en relación con el estreñimiento, condición muy frecuente en la enfermedad<sup>(117)</sup>. En cuanto a *Akkermansia muciniphila* se vio que era capaz de desencadenar *in vitro* una respuesta proinflamatoria mediada por linfocito T, pero esta no pudo ser reproducida en estudios *in vivo*<sup>(118)</sup>. *Faecalibacterium prausnitzii* podría tener una función antiinflamatoria y, de hecho, también se ha objetivado su depleción en otras enfermedades inflamatorias intestinales<sup>(119)</sup>;

sin embargo, existen estudios que no confirman dicha función y, por tanto, serían necesarios nuevos estudios para aclarar finalmente estos hallazgos.

En resumen, revisando la literatura más relevante desde 2008 a 2018 acerca de la microbiota intestinal en EM, la mayoría de estudios no encontraron diferencias entre la microbiota intestinal de adultos y niños con EM respecto a controles sanos. Sin embargo, sí se detectaron diferencias discretas en cuanto a la presencia de distintos géneros o especies. El rol que puedan desempeñar estos cambios en la microbiota de los pacientes con EM no es del todo conocido, pero ponen de manifiesto la complejidad de la microbiota intestinal y de la relación de esta con la EM, influyendo a distintos niveles en múltiples factores implicados con la patogenia de la enfermedad. Con la información de la que disponemos actualmente surge la necesidad de estudiar con más profundidad esta relación y así conocer sus implicaciones biológicas.

## LA MICROBIOTA INTESTINAL Y OTRAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DEL SNC

También existe una línea de investigación acerca de la influencia de la microbiota intestinal en otra enfermedad desmielinizante, la neuromielitis óptica (NMO). La NMO es una astrocitopatía, mediada por el sistema inmune, caracterizada fundamentalmente por la afectación de la médula espinal, el nervio óptico y el área postrema. En su patogenia está implicada la producción de anticuer-

pos IgG dirigidos contra la aquaporina 4 (AQP-4) por plasmablastos a nivel periférico, la rotura de la BHE, el daño astrocitario mediado por el complemento y la desmielinización secundaria<sup>(120)</sup>. Los pacientes con NMO, en especial los que presentan mielitis longitudinal extensa, presentan anticuerpos en suero que reaccionan contra antígenos a nivel intestinal en mayor medida que los controles sanos<sup>(121)</sup>. Por otro lado, se ha demostrado la existencia de células T específicas frente a la AQP-4, capaces de provocar una respuesta inflamatoria tipo Th17, con reacción cruzada frente a una secuencia homóloga en *Clostridium perfringens*, pudiendo ser este mimetismo el responsable de iniciar la respuesta inflamatoria<sup>(122)</sup>. Sin embargo, este hallazgo no fue específico de la NMO y también se detectó en pacientes con EM y controles sanos. Por tanto, son necesarios más estudios para aclarar el papel de la microbiota intestinal en la patogenia de la NMO o en el efecto de los tratamientos.

## TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL EN EM

Hemos visto en este capítulo que la microbiota tiene un impacto en la regulación de la inflamación, en concreto en la neuroinflamación, y que puede jugar un papel en el desarrollo y progresión de enfermedades disímunes como la EM. Dado que el microbioma intestinal en EM difiere del de pacientes control se ha relacionado esta disbiosis con las recaídas de la enfermedad<sup>(123)</sup>. Sin embargo, debido a la variabilidad de los estudios, no se

ha descrito un «fenotipo de microbioma MS» claro y consistente. Pese a ello, las conclusiones de los trabajos en el modelo EAE son más consistentes y sugieren la posibilidad de que la modificación de la microbiota GI pueda jugar un papel en el desarrollo de la enfermedad inflamatoria desmielinizante. Todo esto ha llevado a iniciativas para la modificación del microbioma como estrategia terapéutica.

Aunque las intervenciones dietéticas y el uso de probióticos no han sido efectivos en humanos, el trasplante de microbiota fecal (TMF) se presenta como un método no invasivo y seguro de modificación de microbiomas en enfermedades autoinmunes, incluida la EM<sup>(124)</sup>. En la literatura se describen casos aislados con mejoría neurológica tras el TMF, indicado inicialmente para tratar el estreñimiento<sup>(125)</sup>, y/o estabilidad de la discapacidad (o ausencia de progresión) a largo plazo<sup>(126)</sup>. Aunque los resultados parecen alentadores, el nivel de evidencia es bajo, y se requieren ensayos clínicos en EM con el TMF como intervención para evaluar su efectividad, el perfil de seguridad e, idealmente, el mecanismo de acción. Actualmente existe un ensayo en fase 2 en curso<sup>(127)</sup> que si tiene resultados positivos, abrirá nuevas posibilidades terapéuticas en el tratamiento de los pacientes con enfermedades inflamatorias desmielinizantes del SNC.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chakravorty S, Helb D, Burday M, Connell N, Alland D. A detailed analysis of 16S ribosomal RNA gene segments for the diagnosis of pathogenic bacteria. J Microbiol Methods 2007. doi:10.1016/j.mimet.2007.02.005

2. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nature Reviews Microbiology* 2015. doi:10.1038/nrmicro3552
3. Ubeda C, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *J Clin Invest* 2010. doi:10.1172/JCI43918
4. Elinav E, et al. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell* 2011. doi:10.1016/j.cell.2011.04.022
5. Rehman A, et al. Nod2 is essential for temporal development of intestinal microbial communities. *Gut* 2011. doi:10.1136/gut.2010.216259
6. David LA, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014. doi:10.1038/nature12820
7. Zhang H, Sparks JB, Karyala SV, Settlage R, Luo XM. Host adaptive immunity alters gut microbiota. *ISME J* 2015. doi:10.1038/ismej.2014.165
8. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014. doi:10.1016/j.cell.2014.03.011
9. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature* 2016. doi:10.1038/nature18848
10. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nature Reviews Immunology* 2016. doi:10.1038/nri.2016.42
11. Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiology of Stress* 2016. doi:10.1016/j.ynstr.2016.03.001
12. Erickson MA, Dohi K, Banks WA. Neuroinflammation: A common pathway in CNS diseases as mediated at the blood-brain barrier. *NeuroImmunoModulation* 2012. doi:10.1159/000330247
13. Banks WA. The blood-brain barrier in neuroimmunology: Tales of separation and assimilation. *Brain, Behavior, and Immunity* (2015). doi:10.1016/j.bbi.2014.08.007
14. Nayak D, Roth TL, McGavern DB. Microglia Development and Function. *Annu. Rev. Immunol.* 2014. doi:10.1146/annurev-immunol-032713-120240
15. Matcovitch-Natan O, et al. Microglia development follows a stepwise program to regulate brain homeostasis. *Science* 2016;(80-. ). doi:10.1126/science.aad8670
16. Bilbo SD, Schwarz JM. The immune system and developmental programming of brain and behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2012. doi:10.1016/j.yfrne.2012.08.006
17. Hu X, et al. Microglial and macrophage polarization - New prospects for brain repair. *Nature Reviews Neurology* 2015. doi:10.1038/nrneurol.2014.207
18. Ransohoff RM. A polarizing question: Do M1 and M2 microglia exist. *Nature Neuroscience* 2016. doi:10.1038/nn.4338
19. Erny D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 2015. doi:10.1038/nn.4030
20. Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MAR. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clinical and Translational Immunology* 2016. doi:10.1038/cti.2016.17
21. Chu F, et al. Gut microbiota in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis: current applications and future perspectives. *Mediators of Inflammation* 2018. doi:10.1155/2018/8168717
22. Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc. Nutr. Soc.* 2003. doi:10.1079/pns2002207
23. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental Microbiology* 2017. doi:10.1111/1462-2920.13589
24. Borre YE, et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends in molecular medicine* 2014. doi:10.1016/j.molmed.2014.05.002
25. Maslowski KM, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemottractant receptor GPR43. *Nature* 2009. doi:10.1038/nature08530
26. Barres BA. The Mystery and Magic of Glia: A Perspective on Their Roles in Health and Disease. *Neuron* 2008. doi:10.1016/j.neuron.2008.10.013
27. Dong Y, Benveniste EN. Immune function of astrocytes. *Glia* 2001. doi:10.1002/glia.1107



28. Rothhammer V, et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. *Nat. Med.* 2016. doi:10.1038/nm.4106
29. Zelante T, et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. *Immunity* 2013. doi:10.1016/j.immuni.2013.08.003
30. Wikoff WR, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2009. doi:10.1073/pnas.0812874106
31. Nayak D, Zinselmeyer BH, Corps KN, McGavern DB. In vivo dynamics of innate immune sentinels in the CNS. *IntraVital* 2012. doi:10.4161/intv.22823
32. Bogie JFJ, Stinissen P, Hendriks JJA. Macrophage subsets and microglia in multiple sclerosis. *Acta Neuropathologica* 2014. doi:10.1007/s00401-014-1310-2
33. Radjavi A, Smirnov I, Derecki N, Kipnis J. Dynamics of the meningeal CD4 + T-cell repertoire are defined by the cervical lymph nodes and facilitate cognitive task performance in mice. *Molecular Psychiatry* 2014. doi:10.1038/mp.2013.79
34. Ribatti D. The crucial role of mast cells in blood-brain barrier alterations. *Experimental Cell Research* 2015. doi:10.1016/j.yexcr.2015.05.013
35. Hiltensperger M, Korn T. The interleukin (IL)-23/T helper (Th)17 axis in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2018. doi:10.1101/cshperspect.a029637
36. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo V. K. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* 2009. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132710
37. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, De Sauvage FJ, Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem* 2003. doi:10.1074/jbc.M207577200
38. Ivanov II, et al. The Orphan Nuclear Receptor ROR $\gamma$ t Directs the Differentiation Program of Proinflammatory IL-17+ T Helper Cells. *Cell* 2006. doi:10.1016/j.cell.2006.07.035
39. Harrington LE, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005. doi:10.1038/ni1254
40. Park H, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005. doi:10.1038/ni1261
41. Lock C, et al. Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med* 2002. doi:10.1038/nm0502-500
42. E, H. et al. Positive proof of concept of AIN457, an antibody against interleukin-17A, in relapsing-remitting multiple sclerosis. in *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England) 2012. doi:10.1177/1352458512461105
43. Braniste V, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med* 2014. doi:10.1126/scitranslmed.3009759
44. Pandiyan P, et al. CD4+CD25+Foxp3+ Regulatory T Cells Promote Th17 Cells In Vitro and Enhance Host Resistance in Mouse *Candida albicans* Th17 Cell Infection Model. *Immunity* 2011. doi:10.1016/j.immuni.2011.03.002
45. Conti HR, et al. Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis. *J. Exp. Med.* 2009. doi:10.1084/jem.20081463
46. Allam JP, et al. Tolerogenic T cells, Th1/Th17 cytokines and TLR2/TLR4 expressing dendritic cells predominate the microenvironment within distinct oral mucosal sites. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2011. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02510.x
47. Cheng S-C, et al. The dectin-1/inflammasome pathway is responsible for the induction of protective T-helper 17 responses that discriminate between yeasts and hyphae of *Candida albicans*. *J Leukoc Biol* 2011. doi:10.1189/jlb.1210702
48. Bhaskaran N, et al. Identification of Casz1 as a regulatory protein controlling T Helper cell differentiation, inflammation, and immunity. *Front Immunol* 2018. doi:10.3389/fimmu.2018.00184
49. Bilate AM, et al. Tissue-specific emergence of regulatory and intraepithelial T cells from a clonal T cell precursor. *Sci Immunol* 2016. doi:10.1126/sciimmunol.aaf7471

50. Smith PM, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic T reg cell homeostasis. *Science* (80-. ) 2013. doi:10.1126/science.1241165
51. Ivanov II, et al. Induction of Intestinal Th17 Cells by Segmented Filamentous Bacteria. *Cell* 2009. doi:10.1016/j.cell.2009.09.033
52. Littman DR, Pamer EG. Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses. *Cell Host and Microbe* 2011. doi:10.1016/j.chom.2011.10.004
53. Atarashi K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* 2013. doi:10.1038/nature12331
54. Furusawa Y, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013. doi:10.1038/nature12721
55. Singh N, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity* 2014. doi:10.1016/j.immuni.2013.12.007
56. Atarashi K, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science* (80-. 2011. doi:10.1126/science.1198469
57. Geuking MB, et al. Intestinal Bacterial Colonization Induces Mutualistic Regulatory T Cell Responses. *Immunity* 2011. doi:10.1016/j.immuni.2011.03.021
58. Bhaskaran N, Cohen S, Zhang Y, Weinberg A, Pandiyan, P. TLR-2 signaling promotes IL-17A production in CD4+CD25+Foxp3+ regulatory cells during oropharyngeal candidiasis. *Pathogens* (2015). doi:10.3390/pathogens4010090
59. Hadis U, et al. Intestinal Tolerance Requires Gut Homing and Expansion of FoxP3+ Regulatory T Cells in the Lamina Propria. *Immunity* 2011. doi:10.1016/j.immuni.2011.01.016
60. Weiss JM, et al. Neuropilin 1 is expressed on thymus-derived natural regulatory T cells, but not mucosagenerated induced Foxp3+ T reg cells. *J Exp Med* 2012. doi:10.1084/jem.20120914
61. Yadav M, et al. Neuropilin-1 distinguishes natural and inducible regulatory T cells among regulatory T cell subsets in vivo. *J Exp Med* 2012. doi:10.1084/jem.20120822
62. Cénit MC, Matzaraki V, Tigchelaar EF, Zhernakova, A. Rapidly expanding knowledge on the role of the gut microbiome in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* 2014. doi:10.1016/j.bbdis.2014.05.023
63. Birney E, et al. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature* 2007. doi:10.1038/nature05874
64. Petrosino JF, Highlander S, Luna RA, Gibbs RA, Versalovic J. Metagenomic pyrosequencing and microbial identification. *Clinical Chemistry* 2009. doi:10.1373/clinchem.2008.107565
65. Chen K, Pachter L. Bioinformatics for whole-genome shotgun sequencing of microbial communities. *PLoS Computational Biology* 2005. doi:10.1371/journal.pcbi.0010024
66. Waldecker M, Kautenburger T, Daumann H, Busch C, Schrenk D. Inhibition of histone-deacetylase activity by short-chain fatty acids and some polyphenol metabolites formed in the colon. *J. Nutr. Biochem.* 2008. doi:10.1016/j.jnutbio.2007.08.002
67. Gaboriau-Routhiau V, et al. The Key Role of Segmented Filamentous Bacteria in the Coordinated Maturation of Gut Helper T Cell Responses. *Immunity* 2009. doi:10.1016/j.immuni.2009.08.020
68. Matsushita T, Yanaba K, Bouaziz JD, Fujimoto M, Tedder TF. Regulatory B cells inhibit EAE initiation in mice while other B cells promote disease progression. *J Clin Invest* 2008. doi:10.1172/JCI36030
69. Pöhlner B, et al. Spontaneous relapsing-remitting EAE in the SJL/J mouse: MOG-reactive transgenic T cells recruit endogenous MOG-specific B cells. *J Exp Med* 2009. doi:10.1084/jem.20090299
70. Ochoa-Repáraz J, Kasper LH. Gut microbiome and the risk factors in central nervous system autoimmunity. *FEBS Letters* 2014. doi:10.1016/j.febslet.2014.09.024
71. Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain, Behavior, and Immunity* 2014. doi:10.1016/j.bbi.2013.12.015
72. Telesford KM, et al. A commensal symbiotic factor derived from *Bacteroides fragilis* promotes human CD39+Foxp3+ T cells and Treg function.

- Gut Microbes 2015. doi:10.1080/19490976.2015.1056973
73. Clark RB, et al. Serine lipids of porphyromonas gingivalis are human and mouse toll-like receptor 2 ligands. *Infect Immun* 2013. doi:10.1128/IAI.00803-13
  74. Fletcher JM, Lalor SJ, Sweeney CM, Tubridy N, Mills KHG. T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clinical and Experimental Immunology* 2010. doi:10.1111/j.1365-2249.2010.04143.x
  75. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology* 2015. doi:10.1038/nri3871
  76. Fan X, et al. Follicular Helper CD4+ T Cells in Human Neuroautoimmune Diseases and Their Animal Models. *Mediators of Inflammation* 2015. doi:10.1155/2015/638968
  77. Stys PK, Zamponi GW, Van Minnen J, Geurts JGG. Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nature Reviews Neuroscience* 2012. doi:10.1038/nrn3275
  78. Kuhlmann T, et al. An updated histological classification system for multiple sclerosis lesions. *Acta Neuropathol* 2017. doi:10.1007/s00401-016-1653-y
  79. Rangachari M, Kerfoot SM, Arbour N, Alvarez JI. Editorial: Lymphocytes in MS and EAE: More than just a CD4+ world. *Frontiers in Immunology* 2017. doi:10.3389/fimmu.2017.00133
  80. Hoban AE, et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl Psychiatry* 2016. doi:10.1038/tp.2016.42
  81. Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, Mazmanian SK. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011. doi:10.1073/pnas.1000082107
  82. Berer K, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature* 2011. doi:10.1038/nature10554
  83. Ochoa-Repáraz J, et al. Role of Gut Commensal Microflora in the Development of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *J Immunol* 2009. doi:10.4049/jimmunol.0900747
  84. Yokote H, et al. NKT cell-dependent amelioration of a mouse model of multiple sclerosis by altering gut flora. *Am J Pathol* 2008. doi:10.2353/ajpath.2008.080622
  85. Lavasani S, et al. A novel probiotic mixture exerts a therapeutic effect on experimental autoimmune encephalomyelitis mediated by IL-10 producing regulatory T cells. *PLoS One* 2010. doi:10.1371/journal.pone.0009009
  86. Ochoa-Repáraz J, et al. IL-13 Production by Regulatory T Cells Protects against Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Independently of Autoantigen. *J Immunol* 2008. doi:10.4049/jimmunol.181.2.954
  87. Ezendam J, De Klerk A, Gremmer ER, Van Loveren H. Effects of Bifidobacterium animalis administered during lactation on allergic and autoimmune responses in rodents. *Clin Exp Immunol* 2008. doi:10.1111/j.1365-2249.2008.03788.x
  88. Ochoa-Repáraz J, et al. Central Nervous System Demyelinating Disease Protection by the Human Commensal Bacteroides fragilis Depends on Polysaccharide A Expression. *J Immunol* 2010. doi:10.4049/jimmunol.1001443
  89. Ochoa-Repáraz J, et al. Regulatory T Cell Vaccination without Autoantigen Protects against Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *J Immunol* 2007. doi:10.4049/jimmunol.178.3.1791
  90. Wang Y, et al. A commensal bacterial product elicits and modulates migratory capacity of CD39+ CD4 T regulatory subsets in the suppression of neuroinflammation. *Gut Microbes* 2014. doi:10.4161/gmic.29797
  91. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010. doi:10.1073/pnas.0909122107
  92. Ochoa-Repáraz J, et al. A polysaccharide from the human commensal Bacteroides fragilis protects against CNS demyelinating disease. *Mucosal Immunol* 2010. doi:10.1038/mi.2010.29
  93. Wang Y, et al. An intestinal commensal symbiosis factor controls neuroinflammation via TLR2-mediated CD39 signalling. *Nat Commun* 2014. doi:10.1038/ncomms5432
  94. Joscelyn J, Kasper LH. Digesting the emerging role for the gut microbiome in central nervous system demyelination. *Multiple Sclerosis Journal* 2014. doi:10.1177/1352458514541579

95. Takata K, et al. The lactic acid bacterium *pediococcus acidilactici* suppresses autoimmune encephalomyelitis by inducing IL-10-producing regulatory T cells. *PLoS One* 2011. doi:10.1371/journal.pone.0027644
96. Maassen CBM, Claassen E. Strain-dependent effects of probiotic lactobacilli on EAE autoimmunity. *Vaccine* 2008. doi:10.1016/j.vaccine.2008.02.035
97. Mangalam A, et al. Human Gut-Derived Commensal Bacteria Suppress CNS Inflammatory and Demyelinating Disease. *Cell Rep* 2017. doi:10.1016/j.celrep.2017.07.031
98. Shahi SK, Freedman SN, Mangalam AK. Gut microbiome in multiple sclerosis: The players involved and the roles they play. *Gut Microbes* 2017. doi:10.1080/19490976.2017.1349041
99. Haghikia A, et al. Dietary Fatty Acids Directly Impact Central Nervous System Autoimmunity via the Small Intestine. *Immunity* 2015. doi:10.1016/j.immuni.2015.09.007
100. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2000. doi:10.1056/NEJM200009283431307
101. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2008. doi:10.1016/S1474-4422(08)70042-5
102. Tremlett H, Bauer KC, Appel-Cresswell S, Finlay BB, Waubant E. The gut microbiome in human neurological disease: A review. *Annals of Neurology* 2017. doi:10.1002/ana.24901
103. Castillo-Álvarez F, Marzo-Sola ME. Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la esclerosis múltiple. *Neurología* 2017. doi:10.1016/j.nrl.2015.07.005
104. Rumah KR, Linden J, Fischetti VA, Vartanian T. Isolation of *Clostridium perfringens* Type B in an Individual at First Clinical Presentation of Multiple Sclerosis Provides Clues for Environmental Triggers of the Disease. *PLoS One* 2013. doi:10.1371/journal.pone.0076359
105. Cantarel BL, et al. Gut microbiota in multiple sclerosis: Possible influence of immunomodulators. *J. Investig. Med.* 2015. doi:10.1097/JIM.0000000000000192
106. Mirza A, et al. The multiple sclerosis gut microbiota: A systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2020. doi:10.1016/j.msard.2019.101427
107. Tremlett H, et al. Gut microbiota in early pediatric multiple sclerosis: a case-control study. *Eur J Neurol* 2016. doi:10.1111/ene.13026
108. Gevers D, et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014. doi:10.1016/j.chom.2014.02.005
109. Scher JU, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife* 2013. doi:10.7554/elife.01202
110. Miyake S, et al. Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to *Clostridia* XIVa and IV clusters. *PLoS One* 2015. doi:10.1371/journal.pone.0137429
111. Jangi S, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun* 2016. doi:10.1038/ncomms12015
112. Cekanaviciute E, et al. Multiple Sclerosis-Associated Changes in the Composition and Immune Functions of Spore-Forming Bacteria. *mSystems* 2018. doi:10.1128/msystems.00083-18
113. Berer K, et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017. doi:10.1073/pnas.1711233114
114. Swidsinski A, et al. Reduced mass and diversity of the colonic microbiome in patients with multiple sclerosis and their improvement with ketogenic diet. *Front Microbiol* 2017. doi:10.3389/fmicb.2017.01141
115. Chen J, et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci Rep* 2016. doi:10.1038/srep28484
116. Tremlett H, et al. Gut microbiota composition and relapse risk in pediatric MS: A pilot study. *J Neurol Sci* 2016. doi:10.1016/j.jns.2016.02.042
117. N, G, G, B, W, T, P, W, O & J-F, B. Archaea and the human gut: New beginning of an old story. *World J Gastroenterol* 2014. doi:10.3748/wjg.v20.i43.16062
118. Cekanaviciute E, et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human

- T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (2017). doi:10.1073/pnas.1711235114
119. Liu HN, et al. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease* 2017. doi:10.1016/j.dld.2017.01.142
  120. Akaishi T, Nakashima I, Sato DK, Takahashi T, Fujihara K. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neuroimaging Clinics of North America* 2017. doi:10.1016/j.nic.2016.12.010
  121. Banati M, et al. Antibody response against gastrointestinal antigens in demyelinating diseases of the central nervous system. *Eur J Neurol* 2013. doi:10.1111/ene.12072
  122. Varrin-Doyer M, et al. Aquaporin 4-specific T cells in neuromyelitis optica exhibit a Th17 bias and recognize Clostridium ABC transporter. *Ann Neurol* 2012. doi:10.1002/ana.23651
  123. Pröbstel AK, Baranzini SE. The Role of the Gut Microbiome in Multiple Sclerosis Risk and Progression: Towards Characterization of the "MS Microbiome". *Neurotherapeutics* 2018. doi:10.1007/s13311-017-0587-y
  124. Xu MQ, et al. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. *World J Gastroenterol* 2015. doi:10.3748/wjg.v21.i1.102
  125. Borody T, Leis S, Campbell J, Torres M, Nowak A. Fecal Microbiota Transplantation (FMT) in Multiple Sclerosis (MS). *Am J Gastroenterol* 2011. doi:10.14309/00000434-201110002-00942
  126. Makkawi S, Camara-Lemarroy C, Metz L. Fecal microbiota transplantation associated with 10 years of stability in a patient with SPMS. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflammation* 2018. doi:10.1212/NXI.0000000000000459
  127. Wing A, et al. Fecal microbial transplantation in multiple sclerosis: trial design. *Mult Scler J* 2018. doi:10.1177/1352458518798582

# PAPEL DE LA MICROBIOTA EN LAS ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES: EL EJEMPLO DE LA ELA

Juan Francisco Vázquez Costa

## EL MICROBIOMA Y EL SISTEMA NEUROMUSCULAR

Pocos estudios han analizado hasta ahora la influencia del microbioma en el sistema neuromuscular que incluye los nervios periféricos, la unión neuromuscular y el músculo. Sin embargo, recientemente, Lahiri et al. demostraron una disminución de la masa y fuerza muscular en ratones desprovistos de microbiota o tratados con antibióticos frente a ratones con una adecuada microbiota<sup>(1)</sup>. Esta diferencia la atribuyeron a una respuesta catabólica en el músculo esquelético, inducida por una reducción en los aminoácidos y ácidos grasos de cadena corta (AGCC) sintetizados por la microbiota normal, y a alteraciones en la unión neuromuscular. De esta forma, sugirieron la existencia de un eje intestino-muscular<sup>(1)</sup> que se añadiría al eje, ya ampliamente aceptado, intestino-cerebro.

Las enfermedades neuromusculares son un grupo muy heterogéneo de enfermedades que afectan al sistema neuromuscular. Las causas y mecanismos implicados en ellas son muy variados, incluyendo un gran número de enfermedades genéticas, neurodegenerativas y autoinmunes. Por convención se incluye

a la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) dentro de las enfermedades neuromusculares, si bien es una enfermedad que afecta tanto al sistema nervioso central como al periférico, y fisiopatológicamente guarda más similitudes con otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson, que con las enfermedades neuromusculares de causa genética. En este capítulo nos vamos a centrar en el papel de la microbiota en la ELA por ser una de las enfermedades neuromusculares mejor estudiadas en este sentido.

## MICROBIOMA Y ELA

### Causas y mecanismos implicados en la ELA

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa que afecta predominantemente a las motoneuronas (superior e inferior), causando una parálisis muscular progresiva que lleva al fallecimiento por insuficiencia respiratoria entre 3 y 5 años tras el inicio de los síntomas<sup>(2)</sup>. Su incidencia oscila entre 1-2 casos por cada 100.000 habitantes/año y es bastante uniforme en los distintos países, si bien existen pequeños focos de aumento de

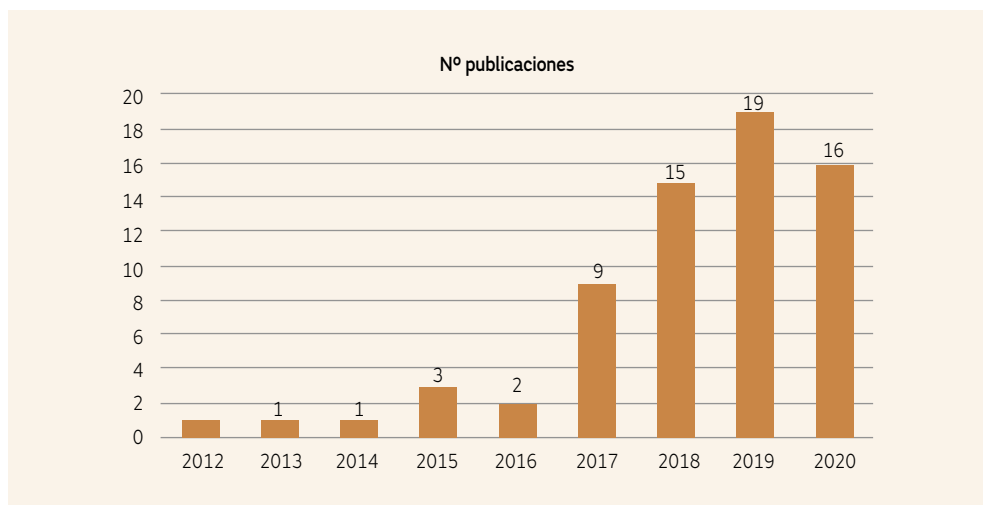


FIGURA 1. Una búsqueda en pubmed (en: Pubmed [en línea] [consultado el 30/06/2020]. Disponible en: <https://www.pubmed.gov>) de los términos *amyotrophic lateral sclerosis* y *microbiome* revela 62 publicaciones, la mayoría de ellas en los últimos 4 años.

incidencia, cuya causa (genética o ambiental) no se ha dilucidado<sup>(2)</sup>.

Aunque en un 10-15% de los pacientes de ELA se identifica una causa genética, en la mayoría de los casos (llamados esporádicos) no se encuentran mutaciones causales<sup>(2)</sup>. Como corresponde a una enfermedad neurodegenerativa, su aparición está ligada al envejecimiento, con un incremento exponencial en la incidencia hasta alcanzar un pico en torno a los 70 años<sup>(2, 3)</sup>. Basándose en los estudios en cáncer epitelial y analizando la incidencia de la enfermedad ajustada a la edad, se ha hipotetizado que la aparición de la ELA requiere el concurso de hasta seis eventos dañinos que finalmente conducirían a la aparición de la enfermedad<sup>(4)</sup>. Así, según la hipótesis *multistep*, diversos factores genéticos actuarían como predisponentes, mientras que los ambientales (incluido el envejecimiento) actuarían como precipitantes<sup>(4)</sup>. Entre los factores

genéticos se encontrarían mutaciones en los genes más frecuentemente implicados en la ELA (la expansión en C9ORF72, SOD1, TDP-43 y FUS). En ellos solo serían necesarios el concurso de 2 a 4 de estos eventos dañinos ya que la predisposición genética es mayor<sup>(5)</sup>. Entre los eventos dañinos, determinados tóxicos como el tabaco o el formol y neurotoxinas como  $\beta$ -methylamino-L-alanine (BMAA) se han identificado como factor de riesgo<sup>(2,3)</sup>.

Un aspecto común a los pacientes de ELA es la presencia de agregados proteicos (en el 99% de los casos de TDP-43) malplegados en el interior de las neuronas en degeneración, que posiblemente tienen un efecto neurotóxico y generan una respuesta inflamatoria que podría agravar el proceso de degradación neuronal<sup>(2)</sup>.

Aunque el interés en el papel del microbioma en la ELA es reciente<sup>(2)</sup>, este ha sufrido un incremento exponencial en los últimos tres años (Fig. 1), estimulado

por publicaciones relevantes en modelos animales<sup>(6,7)</sup>. A continuación resumiremos los principales resultados del papel de la microbiota en la ELA.

## Cambios en la microbiota en la ELA

Se han detectado cambios en la microbiota tanto en modelos animales como en pacientes de ELA.

La mayoría de trabajos en modelos animales han estudiado un modelo de ratón que expresa la mutación G93A en SOD1 (SOD1<sup>G93A</sup>). Cabe señalar que, si bien este es uno de los modelos animales más extendidos, SOD1 es la causa únicamente de un 1-2% de los casos de ELA, por lo que su representatividad no está clara. Dos trabajos han descrito un descenso en las bacterias productoras de butirato (*Butyrivibrio fibrisolvens*, *Firmicutes peptostreptococcus* y *Escherichia coli*<sup>(8,9)</sup>, *Akkermansia muciniphila* y las bacterias del género *Bacterioides* son otros candidatos que podrían jugar un papel importante<sup>(6,10)</sup>. De hecho, el desbalance entre el descenso de las bacterias productoras de butirato (filo *Firmicutes*) y el incremento o mantenimiento de las bacterias del filo *Bacteroidetes*, es decir, la reducción del ratio F/B, parece un hallazgo frecuente en este modelo animal de ELA<sup>(6,8-10)</sup>. Hay que considerar que las alteraciones en la microbiota en ratones SOD1<sup>G93A</sup> ocurren mucho antes del inicio de síntomas motores<sup>(6,10)</sup> y se van modificando con el transcurso de la enfermedad.

Un trabajo reciente demostró que el tratamiento con antibiótico del ratón

SOD1<sup>G93A</sup> empeoraba su función motora y aumentaba la muerte neuronal cerebral comparado con los ratones no tratados, efecto que no se apreció al tratar con antibiótico a animales no mutados<sup>(6)</sup>. Esto sugiere que las alteraciones producidas en la microbiota tras un tratamiento con antibiótico podrían actuar como precipitante o agravante de la ELA. En estos ratones SOD1<sup>G93A</sup>, tanto los tratados con antibióticos como los que no, se encontraron cambios en la microbiota respecto a los ratones no mutados (tratados o no tratados), que era anterior al inicio de síntomas motores, sugiriendo que existe una predisposición genética a la disbiosis en la ELA<sup>(6)</sup>. En concreto, en los ratones transgénicos existía una disminución de las bacterias que participan en el metabolismo del triptófano y la nicotinamida<sup>(6)</sup>. Por otro lado, la suplementación de *P. distasonis* y *R. torques* en ratones transgénicos tratados con antibióticos, resultó en un empeoramiento de los síntomas motores y un aumento de la neurodegeneración, mientras que la suplementación de *A. muciniphila* disminuyó la gravedad de la afectación<sup>(6)</sup>. La producción de nicotinamida parecía responsable de este efecto de *A. muciniphila* y, de hecho, la suplementación de nicotinamida también resultó en un alivio de la afectación motora, posiblemente por su potente acción antioxidante<sup>(6)</sup>.

Estos resultados no han podido ser replicados en humanos, donde los estudios son escasos y muestran divergencias metodológicas que dificultan la comparabilidad (Tabla I). Algunos estudios en pacientes han replicado los hallazgos en ratones encontrando una disminución



TABLA I. Características principales de los estudios de disbiosis en pacientes de ELA

| REFERENCIA                                 | PARTICIPANTES                                                             | MUESTRA | TECNOLOGÍA                                                                 | NIVEL DE INTERROGA-<br>CIÓN TAXONO-<br>MÓNICA | RESULTADO                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fang et al. (2016) <sup>(12)</sup>         | 6 pacientes<br>5 controles no ajustados                                   | Heces   | PCR y pirosecuenciación de 16S rRNA                                        | Filo, clase, orden, familia, género           | Disminución de ratio F/B (aumenta género <i>Dorea</i> , disminuyen género <i>Oscillibacter</i> , <i>Anaerostipes</i> , <i>Lachnospiraceae</i> ) |
| Rowin et al. (2017) <sup>(11)</sup>        | 5 pacientes<br>96 controles no ajustados                                  | Heces   | PCR de 16S rRNA                                                            | Filo y clase                                  | Disminución de ratio F/B<br>Aumento de marcadores inflamatorios<br>Descenso de AGCC                                                             |
| Brenner et al. (2018) <sup>(13)</sup>      | 25 pacientes<br>32 controles ajustados por edad y sexo pero no por origen | Heces   | 454-pirosecuenciación, PCR de 16S rRNA                                     | Género                                        | No diferencias en la cantidad y diversidad de la microbiota en pacientes y controles                                                            |
| Mazzini et al. (2018) <sup>(15)</sup>      | 50 pacientes<br>50 controles ajustados                                    | Heces   | qPCR y electroforesis en gel específica para algunas bacterias y levaduras | Familia y género                              | Pacientes de ELA más <i>E. coli</i> y enterobacterias y menos levaduras                                                                         |
| Olde Loohuis et al. (2019) <sup>(14)</sup> | 47 pacientes<br>49 controles no ajustados                                 | Sangre  | Illumina RNAseq                                                            | No disponible                                 | No diferencias entre pacientes y controles                                                                                                      |
| Zhai et al. (2019) <sup>(16)</sup>         | 8 pacientes<br>8 controles no ajustados                                   | Heces   | PCR Illumina Miseq                                                         | Filo, clase, orden, familia, género           | Más diversidad en sujetos sanos. Aumento de ratio F/B                                                                                           |
| Blacher et al. (2019) <sup>(6)</sup>       | 37 pacientes<br>29 controles ajustados                                    | Heces   | Análisis metagenómico<br>Illumina RNAseq                                   | Filo, clase, orden, familia, género           | Diferencias cuantitativas y cualitativas en la composición de microbioma, aunque ninguna especie fue estadísticamente significativa.            |
| Di Gioia et al. (2020) <sup>(17)</sup>     | 43 pacientes<br>44 controles ajustados                                    | Heces   | PCR-DGGE, qPCR, Illumina RNAseq                                            | Filo, clase, orden, familia, género           | Reducción de levaduras en pacientes de ELA. Cambios en la microbiota (reducción de <i>Bacteroidales</i> y aumento de <i>Cyanobacteria</i> )     |

de la ratio F/B, sugerente de disbiosis, en pacientes con ELA<sup>(11,12)</sup>. En otro estudio, aunque no se detectaron cambios relevantes en la microbiota de pacientes de ELA, su microbioma mostró una disminución en varios de los genes implicados en el metabolismo del triptófano y la nicotinamida posiblemente relacionados con

una disminución de *A. muciniphila*, como también sugerían los estudios animales<sup>(6)</sup>. Estos cambios se acompañaban de una alteración en los metabolitos derivados del triptófano y de una disminución de niveles de nicotinamida en plasma y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes de ELA<sup>(6)</sup>. Sin embargo, otros es-

tudios no han encontrado diferencias en el microbioma de pacientes de ELA, en heces o en sangre, frente a controles<sup>(13,14)</sup> o bien las diferencias encontradas no eran consistentes con una disminución de la ratio F/B<sup>(15-17)</sup>. Estas discrepancias pueden estar relacionadas con divergencias metodológicas y de diseño (Tabla I), con el reducido tamaño muestral de los estudios, con la falta de ajuste por factores importantes (edad, sexo, dieta, gravedad de la enfermedad, etc.), o con el hecho de que la microbiota de pacientes de ELA se modifica durante el transcurso de la enfermedad<sup>(10,17)</sup>. De hecho, la mayoría de estos estudios no han seguido las recomendaciones del Human Microbiome Project o han utilizado tecnología anticuada para medir el microbioma, por lo que no se pueden sacar conclusiones firmes<sup>(18)</sup>.

### Microbiota y metabolismo en la ELA

La ELA se asocia a pérdida de peso que, en muchas ocasiones, es independiente de la ingesta y se inicia años antes que los síntomas motores<sup>(19)</sup>. La causa de este fenómeno no está clara pero se ha atribuido a un hipermetabolismo, esto es, a un aumento del gasto energético en reposo (GER)<sup>(19)</sup>. Algunos estudios sugieren que las variaciones del GER podrían estar en relación con cambios cuantitativos o cualitativos en la microbiota<sup>(20)</sup>. Por otro lado, la desnutrición es frecuente en pacientes con ELA y se asocia a mal pronóstico<sup>(19)</sup>, y numerosos estudios relacionan la desnutrición con un empobrecimiento de la microbiota<sup>(20)</sup>.

Para conocer la relevancia de la microbiota en las alteraciones metabólicas presentes en pacientes con ELA, se necesitan estudios que analicen la relación entre la pérdida de peso, el GER y la microbiota en estos pacientes.

### Microbiota y toxinas intestinales en la ELA

La microbiota también puede ser fuente de metabolitos tóxicos. Por ejemplo, las *Cianobacterias* y tal vez *Archaea* (presentes en numerosos hábitats terrestres y acuáticos) pueden sintetizar BMAA a partir de alimentos de la dieta<sup>(20)</sup>. BMAA es una neurotoxina que se ha relacionado con el complejo ELA/Parkinson/Demencia de la isla de Guam, donde estas enfermedades tienen una incidencia muy superior a la del resto del mundo<sup>(3)</sup>. Esta neurotoxina, además de ser producida por bacterias, se puede encontrar en las semillas la planta *Cycas micronesica*, muy abundante en la isla de Guam, que a su vez son consumidas por numerosos animales, y de esta forma se pueden incorporar a la dieta<sup>(3)</sup>. Algunos estudios, pero no otros, han detectado BMAA en tejido cerebral<sup>(21)</sup> y el papel del BMAA en el origen de la ELA sigue siendo discutido<sup>(3)</sup>.

Otras moléculas como indoxil sulfato o formaldehído pueden ser producidos por la microbiota a partir de alimentos de la dieta tras varios pasos de transformación<sup>(20)</sup>. El formaldehído, en concreto, es una neurotoxina que induce la agregación proteica y la formación de radicales libres, mecanismos implicados en la ELA<sup>(20)</sup>. Además, la exposición laboral

a formaldehído se ha relacionado con un aumento en la incidencia de ELA<sup>(22,23)</sup>, y los niveles de esta toxina están aumentados en plasma de pacientes de ELA<sup>(24)</sup>.

Los hidrocarburos policíclicos aromáticos (HPA), producidos por la combustión de motores diésel, también se han relacionado con la ELA<sup>(25)</sup>. Pueden inducir la agregación de TDP-43 y ser transformados en metabolitos bioactivos por la microbiota<sup>(20)</sup>. La sanitoxina y anatoxina producidas por *Cyanobacterias* y toxinas producidas por el género *Clostridium*, podrían ser también un factor de riesgo de ELA<sup>(20)</sup>.

Por último, la endotoxina lipopolisacárido (LPS) presente en la membrana de las bacterias gram negativas se ha encontrado aumentada en plasma de pacientes de ELA<sup>(26)</sup>. El LPS plasmático puede proceder de infecciones o de la colonización intestinal por bacterias gram negativas. El LPS es un potente inductor de respuesta inflamatoria y, consistentemente, los niveles de LPS en plasma en pacientes de ELA se asociaron a una mayor activación de los monocitos/macrófagos y a una disminución de la expresión de IL-10<sup>(26)</sup>. Además, el LPS induce la activación microglial y la agregación de TDP-43, mecanismos muy relevantes en la ELA<sup>(27)</sup>.

## ELA y tracto gastrointestinal

Uno de los papeles clave del intestino es actuar de barrera frente a estas toxinas. Sin embargo, la disbiosis puede aumentar la permeabilidad intestinal<sup>(28)</sup> permitiendo que neurotoxinas como BMAA pasen a la circulación. En modelos animales de ELA se ha detectado una pérdida

de adhesión de las células epiteliales intestinales y un aumento secundario de la permeabilidad<sup>(8,9)</sup>. Este mismo fenómeno se ha observado en pacientes de ELA en las células epiteliales que forman parte de la barrera hematoencefálica (BHE)<sup>(29,30)</sup>, lo que eventualmente permitiría el paso de neurotoxinas al sistema nervioso central. Es más, el aumento de permeabilidad de la BHE se asocia a una mayor degeneración neuronal en modelos animales de ELA, mientras que la reducción de la permeabilidad retrasaría el inicio y la gravedad de dicha degeneración<sup>(31)</sup>.

Por otro lado, es bien conocido que los pacientes de ELA sufren distintas alteraciones en la motilidad intestinal, incluyendo un retraso en el tránsito gastrointestinal y estreñimiento, que podrían incrementar el contacto de neurotoxinas con la mucosa intestinal, facilitando su paso al torrente circulatorio<sup>(20)</sup>.

## Microbiota y neuroinflamación en la ELA

La neuroinflamación es un mecanismo muy relevante en la ELA, habiéndose demostrado una disregulación del sistema inmune tanto en el sistema nervioso central (con la activación de astrocitos y microglía) como a nivel periférico (con diversos efectos en linfocitos, macrófagos, células NK, células T reguladoras, etc.)<sup>(18,32)</sup>. Ambas disregulaciones se pueden encontrar desde fases iniciales de la enfermedad y se asocian a una progresión más rápida de la enfermedad y peor pronóstico<sup>(18,32)</sup>. Todo ello sugiere que la inflamación participa activamente del proceso neurodegenerativo en la ELA.

La disbiosis es una fuente frecuente de inflamación en enfermedades neurodegenerativas por diversos mecanismos que pueden ser locales (intestinales), periféricos (en sangre) o centrales (en sistema nervioso central)<sup>(18, 32)</sup>. Posiblemente el proceso se inicia con fenómenos locales que acaban produciendo una inflamación sistémica y central mediante las conexiones intestino-cerebro<sup>(32)</sup>. El propio proceso degenerativo podría incrementar la disregulación inmune a nivel intestinal, en una suerte de círculo vicioso que acabaría con los mecanismos de compensación<sup>(32)</sup>.

Respecto a los mecanismos locales, la disbiosis, con una reducción de las bacterias productoras de butirato y otros AGCC detectada en modelos animales, puede producir inflamación local, ya que estos productos tienen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Además, dos trabajos en SOD1<sup>G93A</sup> mostraron que estos ratones mostraban una disminución en el número de las células Paneth<sup>(8,9)</sup>. Estas son células epiteliales intestinales que participan en la respuesta inmune innata y en la modificación de la microbiota intestinal mediante la producción de defensinas y lisozimas<sup>(20)</sup>.

Respecto a los mecanismos periféricos, el aumento de la permeabilidad intestinal y la producción de toxinas a nivel intestinal pueden producir una reacción inflamatoria sistémica que, como hemos visto, es capaz de atravesar la BHE<sup>(18)</sup>. Por otro lado, el fenómeno de tolerancia inmune depende en gran medida de la microbiota<sup>(32)</sup>. En este sentido, el fallo o la inactivación de los linfocitos T reguladores es uno de los causantes de disregulación

inflamatoria periférica más documentados en la ELA, y este fenómeno se ha relacionado con disbiosis (particularmente con la ausencia de *Lactobacilli*)<sup>(18,21)</sup>.

Respecto a los mecanismos centrales, también se ha demostrado la disregulación de microglía y astrocitos secundaria a la reducción de microbiota productora de AGCC y de la implicada en el metabolismo del triptófano<sup>(20,32)</sup>.

La implicación de mecanismos inflamatorios periféricos y centrales en relación con la disbiosis se ha demostrado en ratones transgénicos SOD1<sup>G93A</sup> y con la inactivación de C9ORF72. En ratones SOD1<sup>G93A</sup> se ha demostrado que los cambios en el sistema inmune aparecen precozmente y progresan de los mecanismos periféricos a los centrales, modificándose con el curso de la enfermedad<sup>(10)</sup>. A nivel periférico se apreciaba un incremento precoz de las células TCD4 seguido de una reducción posterior. A nivel central se observó un aumento de células TCD8, microglía (procedente de monocitos infiltrantes) y, en etapas más tardías, de neutrófilos<sup>(10)</sup>. Utilizando ratones transgénicos con una delección heterocigota de C9ORF72 (C9ORF72<sup>+/-</sup>), otro grupo demostró la aparición de autoinmunidad, neuroinflamación, déficit motores y mortalidad prematura según el ambiente microbiológico en el que habían sido criados los ratones, siendo *Helicobacter spp.* una de las bacterias asociadas a la inflamación<sup>(7)</sup>. Los autores demostraron en ese trabajo que cuando se reduce la función de C9ORF72, las células inmunes periféricas pueden infiltrar el sistema nervioso central, activando a la microglía local, y que el tratamiento con antibiótico o con

trasplante fecal de ratones C9ORF72<sup>+/-</sup> con una microbiota disbiótica resultaba en cambios cuantitativos (reducción en la cantidad de *Helicobacter spp.* entre otras) reduciendo la infiltración y la activación microglial y mejorando el fenotipo. Estos hallazgos podrían explicar tanto la presencia de neuroinflamación en pacientes portadores de expansión en C9ORF72, como la penetrancia incompleta de esta expansión en humanos<sup>(7)</sup>.

### Oportunidades terapéuticas: cambios en la microbiota para tratar la ELA

Los nuevos datos sobre el papel de la microbiota en la aparición y el pronóstico de la ELA tienen implicaciones terapéuticas potencialmente muy importantes. A continuación vamos a resumir las principales oportunidades terapéuticas basadas en la microbiota.

#### Dieta y suplementos dietéticos

Es bien conocido que una dieta variada y rica en frutas y verduras (el paradigma sería la dieta mediterránea), se asocia a una microbiota sana y a un menor riesgo de enfermedades neurodegenerativas<sup>(33,34)</sup>.

En la ELA, diversos estudios epidemiológicos y en modelos animales muestran que alimentos que contienen antioxidantes, carotenos y omega 3 (es decir, frutas, verduras, frutos secos y el aceite de oliva virgen extra) se asocian a un menor riesgo de enfermedad y a una mejor evolución de la misma<sup>(35-38)</sup>, efectos que podrían estar mediados por la microbiota. El uso de

prebióticos no se ha analizado en la ELA, pero, basándonos en sus efectos en otras enfermedades, podría tener un efecto similar al de una dieta variada<sup>(20)</sup>.

Sí que se ha estudiado el uso de postbióticos (nutrientes producidos por las bacterias de la microbiota). El efecto de los AGCC (como el butirato), producido por la microbiota a partir de la fibra de la dieta, sobre la regulación del sistema inmune y el eje intestino-cerebro es bien conocido<sup>(39)</sup>. La suplementación de butirato en el ratón SOD1<sup>G93A</sup> resultó en una restauración de integridad intestinal, una reducción de los agregados de SOD1 y un aumento de la supervivencia<sup>(9)</sup>. De forma similar, la suplementación de nicotinamida (otro postbiótico producido por *A. muciniphila* entre otras) también resultó en un alivio de la afectación motora, posiblemente por su potente acción antioxidante<sup>(6)</sup>.

Por otro lado, un estudio piloto aleatorizado doble ciego con suplementación de ácido tauroursodesoxicólico, que puede ser sintetizado por la microbiota a partir de los ácidos biliares, en un pequeño grupo de pacientes de ELA, mostró una reducción en la progresión en los pacientes tratados frente al grupo placebo<sup>(40)</sup>.

#### Antibióticos

En ratones sanos tratados con antibióticos se ha observado una disminución de la masa y fuerza muscular frente a ratones con una adecuada microbiota<sup>(1)</sup>. También en el ratón SOD1<sup>G93A</sup> el uso de antibióticos se ha asociado a un empeoramiento de su función motora y a un aumento de la muerte neuronal

cerebral comparado con los ratones no tratados<sup>(6)</sup>. En estos ratones, la suplementación de *P. distasonis* y *R. torques* tras los antibióticos resultó en un empeoramiento de los síntomas motores y un aumento de la neurodegeneración, mientras que la suplementación de *A. muciniphila* disminuyó la gravedad de la afectación<sup>(6)</sup>. Por el contrario, el tratamiento con antibiótico de ratones C9ORF72<sup>+/-</sup> con disbiosis resultaba en una reducción de la microbiota proinflamatoria, reduciendo la infiltración y la activación microglial y mejorando el fenotipo<sup>(7)</sup>. Estos datos sugieren un efecto diferencial de los antibióticos sobre la enfermedad, según las características del sujeto y del microbioma intestinal. Así, según los modelos animales, el uso de antibióticos dirigidos a bacterias productoras de toxinas (o en presencia de disbiosis) podría ser beneficioso, mientras que su uso indiscriminado (o en ausencia de disbiosis) podría ser perjudicial.

En concordancia con esta hipótesis, en un estudio de casos y controles, la prescripción de antibióticos en sujetos sanos se asoció a un incremento en la probabilidad de sufrir ELA<sup>(41)</sup>. El incremento del riesgo, aunque discreto, fue proporcional al número de prescripciones realizadas. Cabe preguntarse si, como muestran los estudios en ratones, la toma de probióticos tras los antibióticos podría mitigar este incremento en el riesgo de ELA.

### Probióticos

Como hemos señalado, la suplementación de probióticos se ha mostrado eficaz en modelos animales tratados con

antibióticos para restaurar una microbiota sana y mejorar el fenotipo.

En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego se administró probióticos a pacientes con ELA durante 6 meses<sup>(17)</sup>. El tratamiento modificó la composición de la microbiota, pero no logró incrementar su biodiversidad y tampoco alteró la progresión de la enfermedad<sup>(17)</sup>. Actualmente hay en marcha otro ensayo clínico, abierto no aleatorizado<sup>(42)</sup>, para valorar la eficacia de la suplementación con probióticos en pacientes con ELA.

### Trasplante fecal

Aunque el trasplante fecal se ha usado en la medicina tradicional china durante siglos, no ha sido hasta hace poco que la medicina científica se ha interesado por su uso. Así, recientemente se ha aprobado su uso para el tratamiento de las infecciones refractarias por *Clostridium difficile* y se está estudiando su eficacia en numerosas enfermedades neurológicas<sup>(43)</sup>.

El trasplante fecal de ratones C9ORF72<sup>+/-</sup> con una microbiota disbiótica resultaba en una mejoría de la microbiota, reduciendo la infiltración y la activación microglial y mejorando el fenotipo<sup>(7)</sup>. Basándose en estos resultados, se ha puesto en marcha un ensayo aleatorizado doble ciego para evaluar la eficacia del trasplante fecal en pacientes con ELA<sup>(43)</sup>.

### Reducción de la permeabilidad intestinal

Como hemos visto, el aumento de la permeabilidad intestinal es uno de los

mecanismos implicados en la disfunción del eje intestino-cerebro e intestino-músculo. Algunos fármacos como la lubiprostone han demostrado reducir la permeabilidad intestinal y podría, por lo tanto, ser útil para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas donde ocurre un incremento de dicha permeabilidad<sup>(44)</sup>.

## CONCLUSIONES

Existen bases fisiopatológicas sólidas, basadas en modelos animales, para pensar que la microbiota y sus alteraciones puede jugar un papel en la aparición y evolución de la ELA. Sin embargo, los estudios de microbiota en pacientes de ELA son todavía escasos, y varios de ellos presentan limitaciones metodológicas y resultados poco consistentes. La heterogeneidad de la ELA y el papel de la disfagia en los cambios en la microbiota de pacientes de ELA puede ser un factor limitante a la hora de extrapolar los resultados obtenidos en animales. Además, los modelos animales representan a no más del 10% de los pacientes de ELA (aquellos con una causa genética), y no está claro hasta qué punto los resultados obtenidos en estos modelos son generalizables a los pacientes esporádicos. En este sentido, un abordaje interesante sería centrarse en sujetos más homogéneos (portadores de mutaciones en *SOD1* o *C9ORF72*) y en fases iniciales de la enfermedad o incluso presintomáticos (portadores asintomáticos de mutaciones).

A día de hoy no existen datos clínicos que permitan recomendar la toma de prebióticos o probióticos en pacientes

de ELA, pero hay datos preclínicos prometedores y varios ensayos clínicos en marcha que nos aportarán información relevante en los próximos meses y años. Los datos preclínicos y epidemiológicos sugieren que la toma de probióticos tras cada pauta de antibioterapia podría reducir el riesgo de desarrollar ELA, un aspecto que requiere ser más investigado.

En cualquier caso auguramos en los próximos años un gran auge de los estudios que analizan el papel de la microbiota en la ELA y sus potenciales implicaciones terapéuticas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lahiri S, Kim H, Garcia-Perez I, et al. The gut microbiota influences skeletal muscle mass and function in mice. *Sci Transl Med* 2019. doi: 10.1126/scitranslmed.aan5662
2. Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;377:162-172. doi: 10.1056/NEJMr1603471
3. Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nat Rev Neurol* 2013;9:617-28. doi: 10.1038/nrneurol.2013.203
4. Al-Chalabi A, Calvo A, Chio A, et al. Analysis of amyotrophic lateral sclerosis as a multistep process: a population-based modelling study. *Lancet Neurol* 2014;13:1108-1113. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70219-4
5. Chiò A, Mazzini L, D'Alfonso S, et al. The multistep hypothesis of ALS revisited. *Neurology* 2018;91:e635-e642. doi: 10.1212/WNL.0000000000005996
6. Blacher E, Bashiardes S, Shapiro H, et al. Potential roles of gut microbiome and metabolites in modulating ALS in mice. *Nature* 2019;572:474-480. doi: 10.1038/s41586-019-1443-5
7. Burberry A, Wells MF, Limone F, et al. *C9orf72* suppresses systemic and neural inflammation induced by gut bacteria. *Nature* 2020;582:89-94. doi: 10.1038/s41586-020-2288-7

8. Wu S, Yi J, Zhang YG, et al. Leaky intestine and impaired microbiome in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model. *Physiol Rep* 2015. doi: 10.14814/phy2.12356
9. Zhang Y guo, Wu S, Yi J, et al. Target Intestinal Microbiota to Alleviate Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Clin Ther* 2017;39:322-336. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.12.014
10. Figueroa-Romero C, Guo K, Murdock BJ, et al. Temporal evolution of the microbiome, immune system and epigenome with disease progression in ALS mice. *DMM Dis Model Mech* 2020. doi: 10.1242/dmm.041947
11. Rowin J, Xia Y, Jung B, Sun J. Gut inflammation and dysbiosis in human motor neuron disease. *Physiol Rep* 2017. doi: 10.14814/phy2.13443
12. Fang X, Wang X, Yang S, et al. Evaluation of the microbial diversity in amyotrophic lateral sclerosis using high-throughput sequencing. *Front Microbiol* 2016. doi: 10.3389/fmicb.2016.01479
13. Brenner D, Hiergeist A, Adis C, et al. The fecal microbiome of ALS patients. *Neurobiol Aging* 2018;61:132-137. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.023
14. Olde Loohuis LM, Mangul S, Ori APS, et al. Transcriptome analysis in whole blood reveals increased microbial diversity in schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2018;8:1-9. doi: 10.1038/s41398-018-0107-9
15. Mazzini L, Mogna L, De Marchi F, et al. Potential Role of Gut Microbiota in ALS Pathogenesis and Possible Novel Therapeutic Strategies. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:S68-S70. doi: 10.1097/MCG.0000000000001042
16. Zhai C Di, Zheng JJ, An BC, et al. Intestinal microbiota composition in patients with amyotrophic lateral sclerosis: Establishment of bacterial and archaeal communities analyses. *Chin Med J (Engl)* 2019;132:1815-1822. doi: 10.1097/CM9.0000000000000351
17. Di Gioia D, Bozzi Cionci N, Baffoni L, et al. A prospective longitudinal study on the microbiota composition in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Med* 2020;18:153. doi: 10.1186/s12916-020-01607-9
18. Fournier CN, Houser M, Tansey MG, et al. The gut microbiome and neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis? Emerging clinical evidence. *Neurobiol Dis* 2020;135:104300. doi: 10.1016/j.nbd.2018.10.007
19. Dupuis L, Pradat P-F, Ludolph AC, Loeffler J-P. Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2011;10:75-82. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70224-6
20. McCombe PA, Henderson RD, Lee A, et al. Gut microbiota in ALS: possible role in pathogenesis? *Expert Rev Neurother* 2019;19:785-805. doi: 10.1080/14737175.2019.1623026
21. Wright ML, Fournier C, Houser MC, et al. Potential Role of the Gut Microbiome in ALS: A Systematic Review. *Biol Res Nurs* 2018;20:513-521. doi: 10.1177/1099800418784202
22. Roberts AL, Johnson NJ, Cudkowicz ME, et al. Job-related formaldehyde exposure and ALS mortality in the USA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:786-788. doi: 10.1136/jnnp-2015-310750
23. Seals RM, Kioumourtzoglou MA, Gredal O, et al. Occupational formaldehyde and amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Epidemiol* 2017;32:893-899. doi: 10.1007/s10654-017-0249-8
24. Lee A, Arachchige BJ, Reed S, et al. Plasma from some patients with amyotrophic lateral sclerosis exhibits elevated formaldehyde levels. *J Neurol Sci* 2020. doi: 10.1016/j.jns.2019.116589
25. Pamphlett R, Rikard-Bell A. Different occupations associated with amyotrophic lateral sclerosis: Is diesel exhaust the link? *PLoS One* 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0080993
26. Zhang R, Miller RG, Gascon R, et al. Circulating endotoxin and systemic immune activation in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS). *J Neuroimmunol* 2009;206:121-124. doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.09.017
27. Brown GC. The endotoxin hypothesis of neurodegeneration. *J Neuroinflammation* 2019;16:180. doi: 10.1186/s12974-019-1564-7
28. Turner JR. Molecular basis of epithelial barrier regulation: From basic mechanisms to clinical application. In: *Am. J. Pathol. American Society for Investigative Pathology Inc.*, 2006. pp 1901-1909
29. Winkler EA, Sengillo JD, Sullivan JS, et al. Blood-spinal cord barrier breakdown and pericyte reductions in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 2013;125:111-120. doi: 10.1007/s00401-012-1039-8



30. Henkel JS, Beers DR, Wen S, et al. Decreased mRNA expression of tight junction proteins in lumbar spinal cords of patients with ALS. *Neurology* 2009;72:1614-1616. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a41228
31. Winkler EA, Sengillo JD, Sagare AP, et al. Blood-spinal cord barrier disruption contributes to early motor-neuron degeneration in ALS-model mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014. doi: 10.1073/pnas.1401595111
32. Pellegrini C, Antonioli L, Colucci R, et al. Interplay among gut microbiota, intestinal mucosal barrier and enteric neuro-immune system: a common path to neurodegenerative diseases? *Acta Neuropathol* 2018;136:345-361. doi: 10.1007/s00401-018-1856-5
33. Heiman ML, Greenway FL. A healthy gastrointestinal microbiome is dependent on dietary diversity. *Mol Metab* 2016;5:317-320. doi: 10.1016/j.molmet.2016.02.005
34. Bianchi VE, Herrera PF, Laura R. Effect of nutrition on neurodegenerative diseases. A systematic review. *Nutr Neurosci*. 2019;doi: 10.1080/1028415X.2019.1681088
35. Oliván S, Martínez-Beamonte R, Calvo AC, et al. Extra virgin olive oil intake delays the development of amyotrophic lateral sclerosis associated with reduced reticulum stress and autophagy in muscle of SOD1G93A mice. *J Nutr Biochem* 2014;25:885-892. doi: 10.1016/j.jnutbio.2014.04.005
36. Fitzgerald KC, O'Reilly EJ, Falcone GJ, et al. Dietary  $\omega$ -3 Polyunsaturated Fatty Acid Intake and Risk for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol* 1-9; 2014. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1214
37. Fitzgerald KC, O'Reilly EJ, Fondell E, et al. Intakes of vitamin C and carotenoids and risk of amyotrophic lateral sclerosis: pooled results from 5 cohort studies. *Ann Neurol* 2013;73:236-45. doi: 10.1002/ana.23820
38. Nieves JW, Gennings C, Factor-Litvak P, et al. Association Between Dietary Intake and Function in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol* 2016;63:1-14. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.3401
39. Maguire M, Maguire G. Gut dysbiosis, leaky gut, and intestinal epithelial proliferation in neurological disorders: Towards the development of a new therapeutic using amino acids, prebiotics, probiotics, and postbiotics. *Rev Neurosci* 2018;30:179-201. doi: 10.1515/revneuro-2018-0024
40. Elia AE, Lalli S, Monsurrò MR, et al. Tauroursodeoxycholic acid in the treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2016;23:45-52. doi: 10.1111/ene.12664
41. Sun J, Zhan Y, Mariosa D, et al. Antibiotics use and risk of amyotrophic lateral sclerosis in Sweden. *Eur J Neurol* 2019;26:1355-1361. doi: 10.1111/ene.13986
42. Gotkine M, Kviatcovsky D, Elinav E. Amyotrophic lateral sclerosis and intestinal microbiota—toward establishing cause and effect. *Gut Microbes* 1-9; 2020. doi: 10.1080/19490976.2020.1767464
43. Mandrioli J, Amedei A, Cammarota G, et al. FE-TR-ALS Study Protocol: A Randomized Clinical Trial of Fecal Microbiota Transplantation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Neurol* 20019. doi: 10.3389/fneur.2019.01021
44. Kato T, Honda Y, Kurita Y, et al. Lubiprostone improves intestinal permeability in humans, a novel therapy for the leaky gut: A prospective randomized pilot study in healthy volunteers. *PLoS One* 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0175626

# CONSENSO MICROBIOTA EJE INTESTINO-CEREBRO EN TEA

Carmen Moreno Ruiz, María José Penzol Alonso

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos del espectro del autismo (TEA) son trastornos del neurodesarrollo cuya sintomatología clínica se inicia en la infancia temprana y que se caracterizan por un rango variable de deficiencias persistentes en la comunicación y en la interacción social en diversos contextos, y por la presencia de patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento. Los efectos y la gravedad de los síntomas del TEA varían en cada persona, existiendo una amplia gama de tipos y gravedad de comportamientos. Las alteraciones en la comunicación social incluyen desde los déficit en reciprocidad social a la falta de respuesta social, la falta de integración de comportamientos no verbales con otros aspectos comunicativos hasta la ausencia de comunicación no verbal, o las dificultades para desarrollar y mantener relaciones hasta la falta de interés en pares. Los comportamientos repetitivos y restringidos pueden variar también e incluir desde comportamientos motores estereotipados de bajo nivel hasta comportamientos de orden superior, como la adhesión a patrones y rutinas o la insistencia en la igualdad<sup>(1)</sup>.

A pesar de que los mecanismos etiológicos que dan lugar al fenotipo clínico aún no se conocen por completo, la base neurobiológica de los TEA parece incontrovertible, y en las últimas décadas numerosas líneas de investigación han empezado a desentrañar la complejidad de las vías y mecanismos biológicos subyacentes<sup>(2)</sup>. Los estudios actuales sugieren que varios factores están asociados con el desarrollo de TEA, combinando componentes genéticos, epigenéticos y ambientales<sup>(3,4)</sup>. El componente genético es muy importante, con una heredabilidad estimada mayor del 80%<sup>(5)</sup>. Los factores genéticos implicados en los TEA son heterogéneos, aún con pocos genes cuya asociación haya sido bien caracterizada, cuya afectación parece tener impacto en el desarrollo de vías críticas para el adecuado desarrollo cerebral<sup>(6,7)</sup>.

Junto a los factores genéticos, los elementos ambientales que se han implicado en el aumento de riesgo de los TEA incluyen entre otros la exposición materna a virus, afecciones inflamatorias o deficiencias o sobrecargas nutricionales maternas, obesidad parental, alergias parentales o sistemas inmunitarios disfuncionales<sup>(8-11)</sup>. Los mecanismos de la

asociación entre factores ambientales y TEA parecen incluir estrés oxidativo, inflamación, hipoxia/isquemia, alteración endocrina, alteraciones de neurotransmisores e interferencia con vías de señalización<sup>(4)</sup>.

Los datos indican que la prevalencia de los TEA ha aumentado considerablemente en las últimas décadas, llegando a afectar en 2014, según un estudio epidemiológico llevado a cabo por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de EE.UU., a 1 de cada 59 niños varones a los 8 años de edad<sup>(12)</sup>. A pesar de que estos datos han sido cuestionados por estudios europeos, estos también constatan aumento de casos identificados, aunque en menor medida, y detectan una estabilización en los datos de incidencia del autismo<sup>(13,14)</sup>. Hay varios factores que podrían explicar este aumento en la prevalencia, como cambios en los criterios diagnósticos, instrumentos de medida más específicos que permiten el diagnóstico diferencial con otros trastornos psiquiátricos y neurocognitivos, mayor preparación de los profesionales o la identificación cada vez más temprana, junto con factores biológicos como el aumento en la edad de concepción de los padres, o factores asociados a problemas obstétricos y perinatales. No obstante, se ha especulado que los factores ambientales podrían ser en parte responsables del aumento en la prevalencia de TEA<sup>(15)</sup>.

En la actualidad el diagnóstico del autismo se basa únicamente en la presencia de síntomas clínicos, no existiendo hasta la fecha ningún biomarcador que proporcione información útil acerca

del diagnóstico, curso de la enfermedad o respuesta al tratamiento. A nivel terapéutico hay consenso en recomendar como tratamiento de elección la estimulación temprana intensiva, iniciada lo más precozmente posible<sup>(16)</sup>, a pesar de que la evidencia clínica sugiere que no todos los niños responden de la misma forma y de que se trata de intervenciones inaccesibles para una proporción sustancial de la población con TEA debido a su coste y a su duración. En lo que se refiere a tratamientos farmacológicos, dos fármacos, risperidona y aripiprazol, han sido aprobados por la FDA (*US Food and Drug Administration*) para tratamiento de la irritabilidad en autismo, pero ninguno ha probado mejorar los síntomas nucleares de los TEA, lo que implica la necesidad de investigación de estrategias terapéuticas alternativas y complementarias.

En este documento se lleva a cabo una actualización sobre los síntomas gastrointestinales, el estado de la microbiota intestinal y el sistema inmunológico en personas con TEA, junto con los resultados de investigaciones recientes sobre las estrategias nutricionales, incluyendo el uso de probióticos, para tratar las manifestaciones clínicas en esta población.

## TRASTORNOS DIGESTIVOS, SELECTIVIDAD ALIMENTARIA Y PATRONES DE ALIMENTACIÓN EN TEA

Según estudios previos, más del 70% de las personas con TEA tienen otros problemas médicos, del desarrollo o psi-

quiátricos concurrentes<sup>(17)</sup>. Entre estos problemas destaca la alta prevalencia de patología gastrointestinal (GI), lo que ha hecho que se convierta en una de las principales líneas de investigación en TEA en las últimas décadas.

La patología funcional GI es cuatro veces y media más frecuente en los niños con TEA que en los controles, siendo las manifestaciones clínicas más frecuentes el estreñimiento crónico, el dolor abdominal con o sin diarrea y la encopresis como consecuencia del estreñimiento<sup>(18)</sup>. También se ha documentado mayor frecuencia de reflujo gastroesofágico, distensión abdominal y deficiencias de disacaridasa, y hallazgos patológicos como inflamación del tracto digestivo y anomalías del sistema nervioso entérico<sup>(19)</sup>, respuestas adversas a ciertos alimentos y falta de absorción de nutrientes. En una revisión reciente, la mediana de prevalencia de estreñimiento fue del 22%, de diarrea del 13,0% y de cualquiera o más de un síntoma GI del 46,8%<sup>(20)</sup>. Entre los pacientes que acudieron a un hospital general de referencia para el tratamiento de los TEA, la presencia de trastornos gastrointestinales fue del 30,5%, siendo el estreñimiento el más frecuente de ellos (47,4% de los casos)<sup>(21)</sup>.

La evaluación de los problemas gastrointestinales en las personas con TEA es un desafío. Muchas de ellas son no verbales o mínimamente verbales, lo que dificulta que puedan expresar dolor o malestar a través del habla, y aquellas con habilidades de comunicación verbal pueden tener dificultades para describir experiencias o síntomas subjetivos<sup>(19)</sup>. Además, la presentación clínica puede ser

típica o atípica, incluyendo alteraciones del comportamiento o agudización de problemas de comportamiento previos, aumento de irritabilidad o despertares nocturnos<sup>(19,21)</sup> lo que dificulta aún más la detección y tratamiento de los mismos. Los individuos con TEA con problemas GI presentan correlación entre estos y la presencia e intensidad de psicopatología, y también con la gravedad de la clínica de TEA<sup>(19,21-25)</sup>.

Los problemas GI pueden ser causados o exacerbados por patrones restrictivos en el comportamiento alimentario, entre los que se encuentran rechazo de alimentos, alimentación restringida y problemas de hábitos y patrones de alimentación, que se observan con más frecuencia en las personas con TEA que en aquellas con desarrollo típico<sup>(26)</sup>, y que se han relacionado con el patrón de comportamiento restringido y con la hipersensibilidad bucal<sup>(27)</sup>. Suelen manifestar preferencia por alimentos procesados y rechazar frutas, verduras y proteínas<sup>(28)</sup>. Estos patrones alimentarios pueden tener impacto en la calidad de la dieta y condicionar la aparición de clínica GI y alteración del estado nutricional que puede no detectarse mediante las medidas antropométricas habituales. En un estudio comparativo, los niños con TEA consumieron niveles más bajos de proteína y calcio, y tuvieron deficiencia de varias vitaminas B, incluidas B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>6</sub> y ácido fólico, en comparación con niños de edad similar sin TEA<sup>(29)</sup>, lo que puede afectar el crecimiento óseo. Las alteraciones en la dieta pueden condicionar además la composición de la microbiota intestinal.

## ALTERACIONES DE LA MICROBIOTA EN TEA

En autismo, las alteraciones del microbioma intestinal se han relacionado con un aumento de permeabilidad intestinal, lo que se ha llamado *leaky gut* o intestino permeable, que permite que metabolitos crucen la barrera intestinal, con un impacto en el desarrollo cerebral temprano en sujetos susceptibles<sup>(30,31)</sup>. Las vías neural, neuroendocrina e inmunológica y humoral son los mediadores potenciales en la comunicación bidireccional entre el microbioma intestinal y el cerebro<sup>(32)</sup>. La contribución materna es determinante en la colonización intestinal y en la composición microbiana de la descendencia, y los factores ambientales que alteran significativamente el microbioma materno durante los períodos prenatal y perinatal influyen también en la composición microbiana de la descendencia. La transferencia ectópica y la diseminación de bacterias orales patógenas mediadas por el nervio olfatorio a través de la sangre, la barrera hematoencefálica alterada, el espacio perivascular y los órganos circunventriculares al intestino y al cerebro, respectivamente, se han postulado como mecanismos plausibles que pueden dar como resultado neuroinflamación y alteración metabólica en intestino y cerebro, lo que apoyaría la influencia de la microbiota oral y la disbiosis en la aparición del TEA<sup>(33)</sup>. En general, la interacción entre el microbioma y el cerebro en el contexto de los TEA implica un mecanismo complejo y la interacción entre factores genéticos y ambientales, que podría explicarse a través de mecanismos epigenéticos que involucran a los ácidos grasos de cadena

corta y al factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)<sup>(32)</sup>. También se ha detectado en individuos con TEA y trastorno GI sobrerrepresentación del gen codificante de la zonulina, una molécula reguladora de la permeabilidad intestinal<sup>(34)</sup>.

Cada vez hay más estudios que tienen como objetivo entender los posibles efectos de la microbiota en los trastornos del neurodesarrollo a través de las diferencias en su composición entre personas con TEA y grupos control. La mayoría de estos estudios se han centrado en el estudio de la microbiota intestinal y coinciden en señalar la existencia de un cambio a nivel general de la composición bacteriana intestinal en términos de  $\beta$ -diversidad en las personas con TEA en comparación con controles sanos, con una consistente disminución en la proporción de *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Dialister*, *Prevotella*, *Veillonella* y *Turicibacter*, mientras que la proporción de *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Desulfovibrio* y *Clostridium* se ha visto aumentada<sup>(35,36)</sup>.

Una revisión reciente ha investigado el papel de la microbiota intestinal y los problemas GI y conductuales de los niños con autismo. Este trabajo concluyó que el aumento en crecimiento de *Clostridium histolyticum*, *Clostridium perfringens* y *Sutterella*, el elevado ratio de *Escherichia/Shigella* y el bajo ratio de *Bacteroidetes/Firmicutes* se asociaron en general con la presencia de problemas GI, mientras que la abundancia de *Desulfovibrio*, *Clostridium spp.* y *Bacteroides vulgatus* se correlacionó con problemas más conductuales<sup>(37)</sup>. No obstante, otros estudios han detectado reducción en *Bacteroidetes*, y como consecuencia aumento de la ra-

tio *Firmicutes/Bacterioidetes* en niños con TEA y trastornos GI, encontrándose además correlación con la actividad enzimática de las disacaridasas y otras enzimas implicadas en la digestión de los carbohidratos<sup>(38)</sup>. En estudios que incluyeron muestras de hermanos de personas con TEA se ha reportado reducción en la ratio *Firmicutes/Bacterioidetes* y un aumento significativo del nivel de *Bifidobacterium*, por lo que se ha postulado un posible efecto protector en los hermanos no afectados<sup>(39)</sup>.

*Bifidobacterium* es uno de los primeros colonizadores del intestino humano, y uno de los grupos dominantes en los bebés alimentados con leche materna. Participa en la fermentación de polisacáridos complejos, con un efecto beneficioso de defensa frente a patógenos intestinales. El equilibrio *Firmicutes/Bacterioidetes* y *Bifidobacterium* puede afectar a la producción de ácidos grasos de cadena corta como el butirato, que han mostrado tener un efecto antiinflamatorio importante en el sistema inmune en la mucosa intestinal, induciendo la proliferación de células T reguladoras, y que, además, pueden modular la adherencia de las células, la producción de citocinas y la regulación del COX-2, todos ellos respuestas antiinflamatorias<sup>(40)</sup>.

Otro resultado que aparece consistentemente en los estudios de niños con TEA es el aumento de *Proteobacterias*, uno de los principales filos de bacterias gram – que incluye multitud de patógenos oportunistas como *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Vibrio*, *Helicobacter* o *Neisseria* entre otros. *Proteobacterias* poseen una pared formada por el potente factor

lipopolisacárido (LPS), una endotoxina que se ha asociado con inflamación en el huésped. En niños con autismo y síntomas regresivos los dos primeros años de vida los niveles de *Proteobacterias* eran más altos que los encontrados en niños con autismo que no habían presentado regresión en su desarrollo<sup>(41)</sup>. Por otra parte, un estudio reciente encontró que los niños con autismo cuyas células, tras estimulación *in vitro* con lipopolisacárido (LPS), producían altos niveles de marcadores proinflamatorios y se detectaba activación de células T aumentada, mostraban más déficit en su desarrollo y discapacidad social, comparados con aquellos que producían bajos niveles de estos marcadores, y presentaban una activación de células T reducida<sup>(42)</sup>.

El género *Clostridium* ha sido estudiado ampliamente en los trastornos del espectro autista debido a su capacidad de producir endotoxinas y propionato, que se ha sugerido que pueden agravar los síntomas clínicos del autismo. Hay publicaciones que hipotetizan una mejoría en los síntomas del autismo tras tratamiento con antibioterapia efectiva contra la infección intestinal por *Clostridium*, y la implicación de posibles factores ambientales implicados<sup>(43,44)</sup>. Vale la pena señalar que *Clostridium* produce p-cresol, metabolito químico que puede provocar reducción del glutatión y cuya determinación en orina ha sido propuesto como un posible biomarcador de gravedad de síntomas en el autismo<sup>(45)</sup>. El aumento de los clostridiales se ha asociado con una reducción en *Blautia* y *Sutterella* en niños con autismo y trastorno gastrointestinal funcional<sup>(46)</sup>, aunque otros estudios

describen un aumento de *Sutterella* en heces de niños con TEA y TGI. *Sutterella* contribuye a regular el metabolismo de la mucosa intestinal, por lo que su déficit puede alterar la integridad de la barrera epitelial intestinal<sup>(47)</sup>. Por tanto, en revisiones sistemáticas se ha podido constatar la existencia de alteraciones significativas de la microbiota intestinal en personas con TEA, comparados con controles con desarrollo normal, fortaleciendo la hipótesis de que la existencia de disbiosis intestinal puede correlacionar con alteraciones conductuales en los TEA. Sin embargo, los resultados particulares son todavía inconsistentes, por lo que en el momento actual solo puede ser considerado un potencial factor de riesgo implicado en el autismo<sup>(36)</sup>.

Se han detectado también diferencias en la composición de la microbiota oral entre niños con TEA y neurotípicos<sup>(32)</sup>. En el mayor estudio hasta la fecha, incluyendo niños entre 2 y 6 años con TEA (n = 180) y neurotípicos (n = 106), se encontraron diferencias en 8 taxones entre ambos grupos, con algunas diferencias en variación dentro de los niños con TEA con y sin trastornos GI<sup>(48)</sup>. Otro estudio mostró menos diversidad bacteriana en muestras orales, sobre todo dentarias, en niños con TEA comparados con controles, junto con aumento de patógenos potenciales como *Streptococcus* y *Haemophilus*, y disminución de la abundancia relativa de bacterias beneficiosas como *Prevotella*. Las diferencias en distribución bacteriana se correlacionaban también con la gravedad clínica y la salud periodontal<sup>(49)</sup>. Se ha encontrado una distribución similar en la microbiota oral e intestinal en niños

con TEA, predominando *Proteobacterias* y *Firmicutes* frente a *Bacteroidetes* y *Actinobacterias*, lo que sugiere una interacción potencial entre la microbiota oral e intestinal<sup>(50)</sup>. En los niños con TEA es frecuente que haya problemas de higiene y peor salud periodontal<sup>(51)</sup>, lo que podría apoyar la transferencia ectópica de bacterias patógenas desde la cavidad oral al intestino, asociándose a la presencia de disbiosis e inflamación sistémica<sup>(32)</sup>.

Los estudios de revisión realizados se han encontrado con limitaciones a la hora de interpretar los resultados de cómo la microbiota puede estar relacionada con síntomas conductuales y gastrointestinales en niños con autismo, por lo que los resultados son aún limitados y, en ocasiones, contradictorios. La heterogeneidad sociodemográfica con participantes de diferentes edades y regiones geográficas, los reducidos tamaños muestrales, la variabilidad clínica de las muestras estudiadas, la presencia de trastornos gastrointestinales, los hábitos dietéticos o el uso de dietas restrictivas (tan frecuentemente implementadas en autismo), la falta de uniformidad en la técnicas de recogida y análisis de las muestras, la selección de los grupos control (que en ocasiones son hermanos de los pacientes, lo que puede enmascarar las diferencias), junto con un importante sesgo de publicación pueden actuar como potenciales factores de confusión que pueden explicar los cambios en la composición de la microbiota y hacen compleja la comparación, interpretación y generalización de los resultados provenientes de los diferentes estudios<sup>(31,36,37)</sup>. Serán necesarios nuevos estudios de secuenciación, cuidadosa-

mente diseñados, para entender mejor el significado de la interacción y efectos de la microbiota intestinal en los TEA.

## ALTERACIONES INMUNES EN TEA

La microbiota intestinal influye en muchos aspectos de la fisiología del huésped, tales como el metabolismo de los nutrientes, la resistencia a las infecciones y el desarrollo del sistema inmunológico. Los estudios que investigan el eje intestino-cerebro demuestran un papel fundamental de la microbiota intestinal en la orquestación del desarrollo y el comportamiento del cerebro, y el sistema inmunológico está emergiendo como un importante regulador de estas interacciones. Las bacterias intestinales modulan la maduración y la función de las células inmunitarias residentes en el sistema nervioso central. Los microbios también influyen en la activación de las células inmunitarias periféricas, que regulan las respuestas a la neuroinflamación, la lesión cerebral, la autoinmunidad y la neurogénesis<sup>(52)</sup>.

Abundante literatura científica define el papel de la inflamación en los TEA a través de mediadores inflamatorios, activación de la microglía y el sistema inmune. Algunos autores han descrito un estado neuroinflamatorio en hasta el 65% de pacientes con autismo<sup>(53)</sup>. Aunque se ha propuesto la existencia de correlación entre el fenotipo clínico y el perfil inmune en niños con autismo<sup>(42)</sup>, todavía existe controversia entre la relación de los niveles de moléculas inflamatorias y el

autismo y su interpretación. Este estado inflamatorio ha sido detectado a través de marcadores sanguíneos, como las citocinas TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-12, TLR-4. Las citocinas son unas pequeñas proteínas de muy bajo peso molecular, producidas por macrófagos y linfocitos T, que se producen durante las respuestas inmunes, con importantes funciones en los procesos de inmunidad tanto innata como adquirida. Regulan las respuestas inmunes a través de dos vías, proinflamatoria y antiinflamatoria. Las citocinas pueden atravesar la barrera hematoencefálica y llegar al cerebro. Sin embargo, la validez de las determinaciones en sangre periférica como sustitutivo de una muestra en SNC permanece en debate<sup>(54)</sup>. Los resultados varían también en las determinaciones de niveles serológicos o tras estimulación *in vitro*.

Un metaanálisis en el que se incluyeron 17 estudios, con un total de 1341 participantes (746 con TEA y 595 controles sanos), y en el que se metaanalizaron los niveles de 19 citocinas (analizadas al menos en tres estudios) mostró un aumento significativo de citocinas medidas en su conjunto en el grupo de TEA, mientras que analizadas individualmente se detectó aumento significativo en las interleucinas proinflamatorias IL-1, IL-6 e interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), y concentraciones reducidas en la citocina antiinflamatoria factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF- $\beta$ 1)<sup>(55)</sup>. También se detectó elevación de eotaxina, IL-8 y proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1), citocinas asociadas con el reclutamiento de células inflamatorias<sup>(55)</sup>. Estos resultados proporcionan evidencia



de que en los TEA existe un estado inflamatorio aumentado y un perfil de citocinas alterado, que sugieren una disfunción del sistema inmunitario. Otro estudio longitudinal no encontró diferencias en marcadores tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo (LCR) de niños con autismo, comparados con una muestra control de niños con desarrollo normotípico, en este caso sin estimulación celular previa *in vitro*, aunque sí se observó que existía una pequeña correlación entre perfil serológico y en LCR, lo que sugiere que las citocinas encontradas en LCR podrían ser debidas a activación de la microglía<sup>(56)</sup>. La microglía, las principales células del sistema inmune cerebral, son los macrófagos del cerebro, con una importante función de defensa y también en el desarrollo y plasticidad del SNC, desempeñando un papel primordial en el proceso de poda sináptica. No se conoce cuál es el mecanismo por el cual la microglía identifica cuáles son las sinapsis y circuitos que deben de ser eliminados, aunque es posible que sea a través de moléculas señalizadoras que intervienen en el sistema de inmunidad innata. La microglía también participa en el proceso de apoptosis y fagocitosis de restos neuronales<sup>(57)</sup>.

Está descrito que patrones de reactividad a proteínas del cerebro fetal por anticuerpos maternos se asocian con autismo, y alteraciones conductuales<sup>(58)</sup>. Algunos investigadores sugieren que los anticuerpos no dañan los cerebros de las mujeres que los producen por la protección de la barrera hematoencefálica (BHE), que impide la entrada de estas moléculas en el cerebro, pero la BHE inmadura del feto en desarrollo podría

permitir el paso y provocar alteraciones que pudieran relacionarse con el autismo. Durante la gestación, concentraciones elevadas de IFN- $\gamma$ , IL-4 y IL-5 en suero materno se asociaron significativamente con aumento en el riesgo de autismo<sup>(59)</sup>. Perfiles de citocinas elevadas al nacimiento, se han asociado a diagnóstico de TEA e intensidad de síntomas durante la infancia<sup>(60)</sup>. En modelos animales, en algunas fases de la gestación, la exposición a bajas dosis de LPS intrauterino activó el sistema inmune en placenta y cerebro fetal, aumentando niveles de IL-6 en líquido amniótico y disminuyendo significativamente la densidad de dendritas en cultivos corticales, pudiendo provocar daño cerebral a consecuencia de una inflamación intrauterina subclínica<sup>(61)</sup>. Se ha sugerido que la activación inmune durante el embarazo puede estar relacionada con los trastornos de espectro autista en la descendencia, explicada por los efectos de citocinas proinflamatorias, autoanticuerpos y fenómeno de poda sináptica durante el desarrollo embrionario<sup>(62)</sup>.

Las alteraciones inmunes se han relacionado con la presencia de alteraciones gastrointestinales en TEA. En un estudio comparando niños con TEA, niños con intolerancias alimentarias y controles sanos, los niños con TEA, independientemente de la dieta, produjeron mayores niveles de TNF- $\alpha$  tras la estimulación con LPS que los controles. Además, los niños con TEA y síntomas gastrointestinales produjeron mayores niveles de TNF- $\alpha$  en respuesta a la leche de vaca y aquellos TEA con síntomas gastrointestinales sin restricciones dietéticas se asociaron

a mayores niveles de IL-12 y menores de IL-10 que los TEA sin GI, lo que apoya la alteración de la respuesta inmune intrínseca en los TEA con problemas GI, sugiriendo la presencia de un vínculo entre los síntomas gastrointestinales y conductuales mediados por anomalías inmunes innatas<sup>(63)</sup>.

## ESTRATEGIAS DE MODIFICACIÓN DE LA MICROBIOTA EN TEA

Dada la alta prevalencia de la sintomatología GI en los TEA y las bases biológicas que sugieren el papel de la disbiosis en la clínica de los mismos, la posibilidad de reconstrucción de la microbiota a través de modificaciones dietéticas, la utilización de suplementos alimenticios, incluyendo probióticos, y el trasplante fecal está mereciendo mucho interés y estudio en la actualidad e incluso se ha postulado como posible terapia de los TEA en el futuro. De hecho, las intervenciones dietéticas son utilizadas frecuentemente en esta población, habiéndose encontrado en algunos contextos que hasta en una tercera parte de los niños con TEA se había probado ya alguna intervención dietética en el momento de realizar el diagnóstico<sup>(64)</sup>.

De las distintas intervenciones dietéticas, las más estudiadas en las personas con TEA son las dietas libres de gluten y caseína. Una revisión reciente que incluyó seis estudios aleatorizados controlados y 214 participantes, encontró que en general no había diferencias estadísticamente significativas en los síntomas centrales

del TEA en los participantes tratados con esta dieta restrictiva o con las intervenciones control, con dos de los estudios sugiriendo mejorías en algunos aspectos de comunicación e interacción social<sup>(65)</sup>. Los trabajos sobre este tema son heterogéneos, lo que dificulta su análisis comparativo. De hecho, en un metaanálisis reciente no fue posible analizar el papel de las dietas restrictivas debido al escaso número de estudios independientes que incluyesen en su evaluación la misma variable principal<sup>(66)</sup>. El estudio más reciente publicado desarrollado en nuestro medio, tampoco encontró eficacia tras implementar 6 meses la dieta libre de gluten y caseína en niños y adolescentes diagnosticados con TEA, en relación a la mejoría del comportamiento, ni tampoco asociación con las concentraciones urinarias de beta-casomorfina<sup>(67)</sup>.

Otra intervención dietética que se ha estudiado en TEA es la dieta cetogénica, una dieta rica en grasas y baja en carbohidratos que se ha mostrado eficaz en procesos neurológicos como la epilepsia resistente. Una revisión reciente encontró indicios de mejoría de alteraciones conductuales medidas mediante la CARS en humanos y de síntomas centrales de autismo en modelos animales de TEA, aunque el limitado número de estudios no permite la recomendación de las mismas como tratamiento del TEA<sup>(68)</sup>. La evidencia de otras estrategias tales como la dieta FODMAP (oligo di-monosacáridos fermentables y polioles), las dietas basadas en la eliminación de colorantes o aditivos, o la dieta basada en carbohidratos específicos es aún poco concluyente<sup>(64)</sup>.

Las intervenciones dietéticas por lo general tienden a limitar la ingesta de alimentos procesados e incluir más fibra, que actúa como prebiótico, y alimentos fermentados para promover el cambio desde la disbiosis hacia la eubiosis. Hay que tener en cuenta las dificultades añadidas de implementar estas intervenciones en las personas con TEA, debido a la frecuencia de particularidades en sus patrones alimentarios y la resistencia a la modificación de los mismos.

Estrategias nutricionales de otro tipo incluyen la utilización de suplementos nutricionales. Un metaanálisis publicado recientemente analizó la eficacia global de la suplementación dietética incluyendo, entre otros, la suplementación con omega 3 y con vitaminas<sup>(66)</sup>. En el metaanálisis se incluyeron 27 estudios independientes aleatorizados doble ciego controlados con placebo y 1.028 participantes con TEA, de los que 542 recibieron intervención activa y 486 placebo. Debido a la gran variedad en los instrumentos de medida utilizados para evaluar los resultados se combinaron las variables de resultado en cuatro dominios clínicos, que incluían los síntomas centrales de TEA, síntomas asociados (déficits en atención, irritabilidad, problemas de comportamiento, cognición y lenguaje no pragmático, problemas afectivos y de ansiedad, sueño y alteraciones sensoriales), sintomatología general autista y la impresión clínica global medida mediante la CGI. Las estrategias de suplementación dietética en conjunto (incluyendo omega 3, vitaminas y otros) fueron más eficaces que las intervenciones placebo para mejorar síntomas par-

ticulares y dominios clínicos. Incluyendo todas las estrategias de suplementación, los mayores tamaños del efecto se encontraron para algunos síntomas asociados con el autismo, como síntomas afectivos/ansiedad, alteraciones del comportamiento e impulsividad, encontrándose también mejoría significativa en síntomas centrales del TEA, como alteraciones sociales y comportamientos estereotipados y restringidos. Al metaanalizar por separado cada uno de los tipos de suplementación, los suplementos de omega 3 y los suplementos con vitaminas mostraron efectos similares frente a placebo para la mayoría de los síntomas, siendo el efecto sobre comportamientos estereotipados y restrictivos mayor para las vitaminas. La dirección y la magnitud de los resultados se mantenían cuando solo se incluyeron niños y adolescentes en los análisis, aunque el tamaño del efecto de las intervenciones fue pequeño tanto para la submuestra de menores como para la muestra completa. Los resultados apuntan a que la suplementación dietética puede ejercer un efecto pequeño y no específico en los TEA<sup>(66)</sup>, por lo que es necesaria más investigación en este campo con subgrupos clínicos más homogéneos. De la misma manera, es necesario incluir como variables de resultado medidas biológicas que informen del efecto de estas intervenciones sobre los mecanismos específicos relacionados con la psicopatología a estudio. Por ejemplo, un ensayo clínico en niños y adolescentes encontró que la suplementación con ácidos grasos omega 3 aumenta la ratio omega 3/omega 6 en la membrana eritrocitaria, que se ha postulado como

una medida indirecta de la integridad de la membrana neuronal<sup>(69)</sup>.

Investigación en modelos animales de TEA y estudios clínicos en niños con TEA han examinado el uso de probióticos como potenciales tratamientos para el TEA. Los probióticos son bacterias vivas que se pueden ingerir como alimento o como suplementos alimenticios que en cantidades adecuadas pueden ayudar a corregir la disbiosis. Se ha postulado que los probióticos ejercen su efecto clínico mediante la estabilización de la barrera gastrointestinal, la modulación del sistema inmune y la reducción de la inflamación intestinal mediante la regulación a la baja de la inflamación causada por las citocinas y al ejercer otros efectos inmunomoduladores complejos, siendo capaces de inducir la producción de moléculas pro y antiinflamatorias, lo que promueve el balance homeostático<sup>(70)</sup>. Hay evidencia de la eficacia de los probióticos para el tratamiento de la diarrea de distintas etiologías, el síndrome de intestino irritable y trastornos gastrointestinales funcionales<sup>(71,72)</sup>

Los probióticos interactúan con la microbiota intestinal, pudiendo actuar sobre la inflamación a nivel intestinal, disminuyendo la permeabilidad y, además, modular la respuesta inflamatoria, lo que podría tener impacto en el comportamiento. La mayoría de los estudios de probióticos en TEA incluyen la adición de *Lactobacillus*. Los estudios preclínicos en modelos animales en los que se induce TEA de manera experimental proporcionan evidencia preliminar de la utilidad de los probióticos a nivel clínico y molecular en esta población. En modelos

TEA basados en la inducción inflamación intestinal mediante la administración de lipopolisacáridos, la administración de algunas cepas de *Lactobacillus reuteri* actuó reduciendo la inflamación intestinal mediante la disminución de los niveles de IL-8 y la producción de citocinas y quemoquinas a nivel intestinal<sup>(73)</sup>. En otro estudio, la inyección a ratones gestantes de un neuroinmunomodulador indujo en la descendencia aumento de la permeabilidad intestinal y comportamientos de tipo autista. La administración de *Bacteroides fragilis* consiguió restaurar la integridad de la barrera intestinal y revertir las alteraciones metabólicas y las alteraciones del comportamiento<sup>(74)</sup>. Otro estudio encontró que la administración de ácido propiónico y clindamicina causó sobrecrecimiento bacteriano a nivel intestinal y toxicidad neuronal en hamsters, revirtiendo las alteraciones en la microbiota, el desequilibrio excitación/inhibición celular y el aumento de estrés oxidativo asociados tras la administración de probióticos<sup>(75)</sup>.

También se han llevado a cabo distintos estudios clínicos con probióticos en niños con TEA. Un estudio con *Lactobacillus plantarum* WCFS1 con 22 niños con TEA entre 3 y 16 años no encontró cambios en los síntomas GI, pero sí modificación de la composición de la microbiota intestinal tras la administración del probiótico, con aumento de la proporción de lactobacilus y enterococos y disminución en *Clostridium* en heces, así como indicios de evidencia de mejoría en algunos aspectos relacionados con comportamientos prosociales, ansiedad o comunicación<sup>(76)</sup>. Un estudio poste-

rior con la administración de otra cepa, *Lactobacillus plantarum* PS128 durante 4 semanas en 72 niños de 7 a 15 años con TEA, encontró mejoría en la sintomatología oposicionista desafiante, ansiedad e hiperactividad/impulsividad en comparación con el grupo placebo, más evidente en los niños menores<sup>(77)</sup>. *Lactobacillus acidophilus* en niños TEA entre 4 y 10 años también mostró algún efecto sobre el comportamiento y la capacidad de concentración, reportando además disminución en orina de un metabolito de la candida, lo que podría interpretarse como que el probiótico actúa disminuyendo la candidiasis en TEA<sup>(78)</sup>. En un estudio piloto, la administración de *Bifidobacterium infantis* en combinación con un prebiótico era bien tolerada y podía tener efecto beneficioso en los síntomas GI y en la conducta, y reducir la producción de IL-13 y TNF- $\alpha$  en algunos participantes<sup>(79)</sup>. En otro estudio en el que la administración de *Lactobacillus rhamnosus* GC se llevó a cabo en las primeras etapas de la vida, la administración del probiótico frente a la de placebo se asoció con menor prevalencia de trastornos del neurodesarrollo en el seguimiento a largo plazo<sup>(80)</sup>.

Una revisión reciente apunta a que las formulaciones de múltiples cepas podrían ser más eficaces que aquellas en las que se administró una única cepa, la mayoría incluyendo *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*<sup>(70)</sup>. La mayoría de los estudios revisados encontró beneficios, fundamentalmente en relación a los síntomas GI asociados a los TEA, y algunos de ellos documentaron además cambios en la microbiota intestinal, con aumento de la proporción de *Lactobacillus* y *Bifido-*

*bacterium*, y disminución de la proporción de otras especies relacionadas con disbiosis intestinal<sup>(70)</sup>.

En resumen, el uso de probióticos en estudios clínicos para modular la disfunción GI y el TEA arroja resultados prometedores, con distintos estudios que sugieren posibles beneficios de los probióticos para mejorar la disfunción gastrointestinal, la corrección de la disbiosis y la disminución de la gravedad de la clínica en los TEA. Las intervenciones estudiadas variaron en los distintos estudios, pero la mayoría de ellos utilizaron especies de *Lactobacillus*. No obstante, las revisiones recientes que han abordado la efectividad de los tratamientos suplementarios con probióticos han detectado dificultades a la hora de recomendar el tipo de probiótico a usar, debido a multitud de cuestiones metodológicas (diferencias de dosis, tiempo de intervención variable, falta de información sobre hábitos dietéticos, información sobre cambios en la microbiota después del tratamiento o ausencia de grupo control) que dificultan las comparaciones entre estudios<sup>(81)</sup>.

Por último, otra estrategia que ha empezado a estudiarse en los TEA es la modificación de la microbiota intestinal mediante el trasplante fecal. Aunque la evidencia es aún preliminar, algunos estudios sugieren la utilidad de esta técnica en la mejoría de las alteraciones de la microbiota y en la sintomatología de los TEA. Estudios en ratones han encontrado cambios cerebrales y en el comportamiento similares a los encontrados en TEA cuando los animales recibían trasplante fecal de niños con TEA, frente a los que lo recibían de niños control<sup>(82)</sup>. En

otro estudio el trasplante fecal de ratones controles mejoraba los parámetros de oxidación cerebral de un modelo animal de TEA<sup>(83)</sup>. En un estudio abierto en 18 niños con TEA, el trasplante fecal supuso mejoría de sintomatología GI y de síntomas conductuales, además de aumentar la diversidad bacteriana<sup>(84)</sup>. No obstante, la mayor parte de la evidencia en individuos con TEA proviene de series de casos o de estudios abiertos, con lo que, aunque prometedora, aún es preliminar<sup>(85)</sup>. A pesar del perfil favorable de efectos adversos de los estudios hasta la fecha, el trasplante fecal puede presentar también riesgo de transmisión de infecciones, enfermedades autoinmunes u obesidad, lo que debe tenerse en cuenta<sup>(32)</sup>.

## CONCLUSIONES

La evidencia de la participación del eje intestino-cerebro en la etiopatología de los TEA es cada vez más sólida. Numerosos estudios apoyan la presencia de disbiosis intestinal, sobre todo en aquellos individuos con TEA y trastornos gastrointestinales asociados, aunque existen discrepancias en las diferencias particulares de los individuos con TEA frente a grupos de comparación en la composición de la microbiota en los distintos estudios. La presencia de alteraciones en la microbiota y los cambios fisiopatológicos asociados, incluyendo la modulación de la maduración y la función del sistema inmune central y periférico, abren la vía al desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento de los TEA.

A pesar de que existe evidencia preliminar de la utilidad de estrategias como los suplementos nutricionales, los probióticos o el trasplante fecal en la mejoría de las manifestaciones clínicas, sobre todo en los casos asociados con síntomas gastrointestinales, es necesario proseguir en el estudio de estas estrategias antes de poder concluir su utilidad en la mejoría en los síntomas nucleares del autismo. Estudios aleatorizados y controlados con tamaños muestrales adecuados y métodos homogeneizados de extracción de ADN pueden conducir a resultados más sólidos y a la determinación de los grupos clínicos que más pueden beneficiarse de estas intervenciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5ªed. (DSM-5) 2013.
2. Parellada M, Penzol MJ, Pina L, et al. The neurobiology of autism spectrum disorders. *Eur Psychiatry* 2014; 29(1): 11-9.
3. Waye MMY, Cheng HY. Genetics and epigenetics of autism: A Review. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018; 72(4): 228-44.
4. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism* 2017; 8: 13.
5. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Hultman C, Larsson H, Reichenberg A. The Heritability of Autism Spectrum Disorder. *JAMA* 2017; 318(12): 1182-4.
6. Courchesne E, Pramparo T, Gazestani VH, Lombardo MV, Pierce K, Lewis NE. The ASD Living Biology: from cell proliferation to clinical phenotype. *Mol Psychiatry* 2019; 24(1): 88-107.
7. De Rubeis S, He X, Goldberg AP, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature* 2014; 515(7526): 209-15.

8. Herbert MR. Contributions of the environment and environmentally vulnerable physiology to autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol* 2010; 23(2): 103-10.
9. Suren P, Gunnes N, Roth C, et al. Parental obesity and risk of autism spectrum disorder. *Pediatrics* 2014; 133(5): e1128-38.
10. Keil A, Daniels JL, Forssen U, et al. Parental autoimmune diseases associated with autism spectrum disorders in offspring. *Epidemiology* 2010; 21(6): 805-8.
11. Lyall K, Munger KL, O'Reilly EJ, Santangelo SL, Ascherio A. Maternal dietary fat intake in association with autism spectrum disorders. *Am J Epidemiol* 2013; 178(2): 209-20.
12. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ* 2018; 67(6): 1-23.
13. Brugha T, Bankart J, McManus S, Gullon-Scott F. CDC autism rate: misplaced reliance on passive sampling? *Lancet* 2018; 392(10149): 732-3.
14. Taylor B, Jick H, Maclaughlin D. Prevalence and incidence rates of autism in the UK: time trend from 2004-2010 in children aged 8 years. *BMJ Open* 2013; 3(10): e003219.
15. Mayer EA, Padua D, Tillisch K. Altered brain-gut axis in autism: comorbidity or causative mechanisms? *Bioessays* 2014; 36(10): 933-9.
16. Eldevik S, Hastings RP, Hughes JC, Jahr E, Eikeseth S, Cross S. Meta-analysis of Early Intensive Behavioral Intervention for children with autism. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2009; 38(3): 439-50.
17. Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet* 2014; 383(9920): 896-910.
18. McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014; 133(5): 872-83.
19. Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ, 3rd, et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics* 2010; 125 Suppl 1: S1-18.
20. Holingue C, Newill C, Lee LC, Pasricha PJ, Daniele Fallin M. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A review of the literature on ascertainment and prevalence. *Autism Res* 2018; 11(1): 24-36.
21. Penzol MJ, Salazar de Pablo G, Llorente C, et al. Functional Gastrointestinal Disease in Autism Spectrum Disorder: A Retrospective Descriptive Study in a Clinical Sample. *Front Psychiatry* 2019; 10: 179.
22. Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, et al. Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity. *Nutr Metab (Lond)* 2011; 8(1): 34.
23. Brown A, Chow D, Murakami S, et al. Possible gastrointestinal symptoms in a subset of children with autism. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4(2): 125-7.
24. Chaidez V, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development. *J Autism Dev Disord* 2014; 44(5): 1117-27.
25. Restrepo B, Angkustsiri K, Taylor SL, et al. Developmental-behavioral profiles in children with autism spectrum disorder and co-occurring gastrointestinal symptoms. *Autism Res* 2020.
26. Zimmer MH, Hart LC, Manning-Courtney P, Murray DS, Bing NM, Summer S. Food variety as a predictor of nutritional status among children with autism. *J Autism Dev Disord* 2012; 42(4): 549-56.
27. Hubbard KL, Anderson SE, Curtin C, Must A, Bandini LG. A comparison of food refusal related to characteristics of food in children with autism spectrum disorder and typically developing children. *J Acad Nutr Diet* 2014; 114(12): 1981-7.
28. Ledford JR, Gast DL. Feeding Problems in Children With Autism Spectrum Disorders: A Review. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities* 2006; 21(3): 153-66.
29. Barnhill K, Gutierrez A, Ghossainy M, et al. Dietary status and nutrient intake of children with autism spectrum disorder: A case-control study. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2018; 50: 51-9.
30. Fowlie G, Cohen N, Ming X. The Perturbation of Microbiome and Gut-Brain Axis in Autism Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci* 2018; 19(8).
31. Ho LKH, Tong VJW, Syn N, et al. Gut microbiota changes in children with autism spectrum



- disorder: a systematic review. *Gut Pathogens* 2020; 12(1): 6.
32. Johnson D, Letchumanan V, Thurairajasingam S, Lee LH. A Revolutionizing Approach to Autism Spectrum Disorder Using the Microbiome. *Nutrients* 2020; 12(7).
  33. Olsen I, Hicks SD. Oral microbiota and autism spectrum disorder (ASD). *J Oral Microbiol* 2020; 12(1): 1702806.
  34. Rose DR, Yang H, Serena G, et al. Differential immune responses and microbiota profiles in children with autism spectrum disorders and co-morbid gastrointestinal symptoms. *Brain Behav Immun* 2018; 70: 354-68.
  35. Dan Z, Mao X, Liu Q, et al. Altered gut microbial profile is associated with abnormal metabolism activity of Autism Spectrum Disorder. *Gut Microbes* 2020; 11(5): 1246-67.
  36. Liu F, Li J, Wu F, Zheng H, Peng Q, Zhou H. Altered composition and function of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry* 2019; 9(1): 43.
  37. Nogay NH, Nahikian-Nelms M. Can we reduce autism-related gastrointestinal and behavior problems by gut microbiota based dietary modulation? A review. *Nutritional neuroscience* 2019; 1-12.
  38. Williams BL, Hornig M, Buie T, et al. Impaired carbohydrate digestion and transport and mucosal dysbiosis in the intestines of children with autism and gastrointestinal disturbances. *PLoS One* 2011; 6(9): e24585.
  39. Ahmed SA, Elhefnawy AM, Azouz HG, et al. Study of the gut Microbiome Profile in Children with Autism Spectrum Disorder: a Single Tertiary Hospital Experience. *J Mol Neurosci* 2020; 70(6): 887-96.
  40. Coretti L, Paparo L, Riccio MP, et al. Gut Microbiota Features in Young Children With Autism Spectrum Disorders. *Front Microbiol* 2018; 9: 3146.
  41. Plaza-Diaz J, Gomez-Fernandez A, Chueca N, et al. Autism Spectrum Disorder (ASD) with and without Mental Regression is Associated with Changes in the Fecal Microbiota. *Nutrients* 2019; 11(2).
  42. Careaga M, Rogers S, Hansen RL, Amaral DG, Van de Water J, Ashwood P. Immune Endophenotypes in Children With Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry* 2017; 81(5): 434-41.
  43. Argou-Cardozo I, Zeidan-Chulia F. Clostridium Bacteria and Autism Spectrum Conditions: A Systematic Review and Hypothetical Contribution of Environmental Glyphosate Levels. *Med Sci (Basel)* 2018; 6(2).
  44. Shaw W. Increased urinary excretion of a 3-(3-hydroxyphenyl)-3-hydroxypropionic acid (HPPHA), an abnormal phenylalanine metabolite of Clostridia spp. in the gastrointestinal tract, in urine samples from patients with autism and schizophrenia. *Nutritional neuroscience* 2010; 13(3): 135-43.
  45. Persico AM, Napolioni V. Urinary p-cresol in autism spectrum disorder. *Neurotoxicol Teratol* 2013; 36: 82-90.
  46. Luna RA, Oezguen N, Balderas M, et al. Distinct Microbiome-Neuroimmune Signatures Correlate With Functional Abdominal Pain in Children With Autism Spectrum Disorder. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017; 3(2): 218-30.
  47. Wang L, Christophersen CT, Sorich MJ, Gerber JP, Angley MT, Conlon MA. Increased abundance of Sutterella spp. and Ruminococcus torques in feces of children with autism spectrum disorder. *Mol Autism* 2013; 4(1): 42.
  48. Hicks SD, Uhlig R, Afshari P, et al. Oral microbiome activity in children with autism spectrum disorder. *Autism Res* 2018; 11(9): 1286-99.
  49. Qiao Y, Wu M, Feng Y, Zhou Z, Chen L, Chen F. Alterations of oral microbiota distinguish children with autism spectrum disorders from healthy controls. *Sci Rep* 2018; 8(1): 1597.
  50. Kong X, Liu J, Cetinbas M, et al. New and Preliminary Evidence on Altered Oral and Gut Microbiota in Individuals with Autism Spectrum Disorder (ASD): Implications for ASD Diagnosis and Subtyping Based on Microbial Biomarkers. *Nutrients* 2019; 11(9).
  51. Lai B, Milano M, Roberts MW, Hooper SR. Unmet dental needs and barriers to dental care among children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2012; 42(7): 1294-303.
  52. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nature neuroscience* 2017; 20(2): 145-55.
  53. Kern JK, Geier DA, Sykes LK, Geier MR. Relevance of Neuroinflammation and Encephalitis in Autism. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 519.



54. Masi A, Glozier N, Dale R, Guastella AJ. The Immune System, Cytokines, and Biomarkers in Autism Spectrum Disorder. *Neurosci Bull* 2017; 33(2): 194-204.
55. Masi A, Quintana DS, Glozier N, Lloyd AR, Hickie IB, Guastella AJ. Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2015; 20(4): 440-6.
56. Pardo CA, Farmer CA, Thurm A, et al. Serum and cerebrospinal fluid immune mediators in children with autistic disorder: a longitudinal study. *Mol Autism* 2017; 8: 1.
57. Sominsky L, De Luca S, Spencer SJ. Microglia: Key players in neurodevelopment and neuronal plasticity. *Int J Biochem Cell Biol* 2018; 94: 56-60.
58. Braunschweig D, Duncanson P, Boyce R, et al. Behavioral correlates of maternal antibody status among children with autism. *J Autism Dev Disord* 2012; 42(7): 1435-45.
59. Goines PE, Croen LA, Braunschweig D, et al. Increased midgestational IFN-gamma, IL-4 and IL-5 in women bearing a child with autism: A case-control study. *Mol Autism* 2011; 2: 13.
60. Abdallah MW, Larsen N, Grove J, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines: potential markers of immunologic dysfunction in autism spectrum disorders. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14(7): 528-38.
61. Elovitz MA, Brown AG, Breen K, Anton L, Maubert M, Burd I. Intrauterine inflammation, insufficient to induce parturition, still evokes fetal and neonatal brain injury. *Int J Dev Neurosci* 2011; 29(6): 663-71.
62. Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science* 2016; 353(6301): 772-7.
63. Jyonouchi H, Geng L, Ruby A, Zimmerman-Bier B. Dysregulated innate immune responses in young children with autism spectrum disorders: their relationship to gastrointestinal symptoms and dietary intervention. *Neuropsychobiology* 2005; 51(2): 77-85.
64. Ristori MV, Quagliarello A, Reddel S, et al. Autism, Gastrointestinal Symptoms and Modulation of Gut Microbiota by Nutritional Interventions. *Nutrients* 2019; 11(11).
65. Piwowarczyk A, Horvath A, Lukasik J, Pisula E, Szajewska H. Gluten- and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: a systematic review. *Eur J Nutr* 2018; 57(2): 433-40.
66. Fraguas D, Diaz-Caneja CM, Pina-Camacho L, et al. Dietary Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2019; 144(5).
67. Gonzalez-Domenech PJ, Diaz Atienza F, Garcia Pablos C, Fernandez Soto ML, Martinez-Ortega JM, Gutierrez-Rojas L. Influence of a Combined Gluten-Free and Casein-Free Diet on Behavior Disorders in Children and Adolescents Diagnosed with Autism Spectrum Disorder: A 12-Month Follow-Up Clinical Trial. *J Autism Dev Disord* 2020; 50(3): 935-48.
68. Castro K, Faccioli LS, Baronio D, Gottfried C, Perry IS, dos Santos Riesgo R. Effect of a ketogenic diet on autism spectrum disorder: A systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2015; 20: 31-8.
69. Parellada M, Llorente C, Calvo R, et al. Randomized trial of omega-3 for autism spectrum disorders: Effect on cell membrane composition and behavior. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27(12): 1319-30.
70. Abdellatif B, McVeigh C, Bendriss G, Chaari A. The Promising Role of Probiotics in Managing the Altered Gut in Autism Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci* 2020; 21(11).
71. Sarowska J, Choroszy-Krol I, Regulska-Ilow B, Frej-Madrzak M, Jama-Kmieciak A. The therapeutic effect of probiotic bacteria on gastrointestinal diseases. *Adv Clin Exp Med* 2013; 22(5): 759-66.
72. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(10): 1547-61; quiz 6, 62.
73. Benton D, Williams C, Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61(3): 355-61.
74. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* 2013; 155(7): 1451-63.
75. Al-Orf N, El-Ansary A, Bjorklund G, Moubayed N, Bhat RS, Bacha AB. Therapeutic effects of probiotics on neurotoxicity induced by clindamycin

- and propionic acid in juvenile hamsters. *Metab Brain Dis* 2018; 33(6): 1811-20.
76. Parracho HMRT, Gibson GR, Knott F, Bosscher D, Kleerebezem M, McCartney AL. A double-blind, placebo-controlled, crossover-designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders. *International Journal of Probiotics and Prebiotics* 2010; 5(2): 69-74.
  77. Liu YW, Liong MT, Chung YE, et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on Children with Autism Spectrum Disorder in Taiwan: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 2019; 11(4).
  78. Kałużna-Czaplińska J, Błaszczuk S. The level of arabinitol in autistic children after probiotic therapy. *Nutrition* 2012; 28(2): 124-6.
  79. Sanctuary MR, Kain JN, Chen SY, et al. Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *PLoS One* 2019; 14(1): e0210064.
  80. Pärty A, Kalliomäki M, Wacklin P, Salminen S, Isolauri E. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Pediatric research* 2015; 77(6): 823-8.
  81. Berding K, Donovan SM. Microbiome and nutrition in autism spectrum disorder: current knowledge and research needs. *Nutrition reviews* 2016; 74(12): 723-36.
  82. Sharon G, Cruz NJ, Kang DW, et al. Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell* 2019; 177(6): 1600-18 e17.
  83. Aabed K, Shafi Bhat R, Moubayed N, et al. Ameliorative effect of probiotics (*Lactobacillus paracasei* and *Protexin(R)*) and prebiotics (propolis and bee pollen) on clindamycin and propionic acid-induced oxidative stress and altered gut microbiota in a rodent model of autism. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2019; 65(1): 1-7.
  84. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome* 2017; 5(1): 10.
  85. Vendrik KEW, Ooijevaar RE, de Jong PRC, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Neurological Disorders. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 98.

# LA MICROBIOTA Y LOS PROBIÓTICOS EN LOS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS: TDAH

Vanesa Richarte Fernández, Gara Arteaga Henríquez,  
Josep Antoni Ramos-Quiroga

## INTRODUCCIÓN

El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) se engloba dentro de los trastornos del neurodesarrollo. De inicio en la infancia, se caracteriza por un patrón persistente de síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad, generando una importante disfuncionalidad en dos o más áreas de la vida del individuo<sup>(1,2)</sup>. La prevalencia en población infantil se sitúa alrededor de un 5,3% y, de estos, aproximadamente entre un 50-70% seguirá presentando síntomas a lo largo de la edad adulta<sup>(3)</sup>. Por lo tanto, dicho trastorno no solo se ha visto asociado a un deterioro en el funcionamiento social, familiar, académico y ocupacional de los sujetos afectados<sup>(4)</sup>, sino que también conllevaría un elevado impacto a nivel socioeconómico.

Pese a esto, su etiología continúa siendo a día de hoy desconocida, asumiéndose un componente multifactorial. Estudios familiares, en gemelos y en niños adoptados han demostrado la existencia de un fuerte componente genético, con una heredabilidad media del 76%<sup>(5)</sup>. Sin embargo, las variantes genéticas identificadas hasta el momento explicarían solo una pequeña proporción (< 10%) de la

heredabilidad estimada del trastorno<sup>(6)</sup>. Por lo tanto, si bien la existencia de una serie de variantes polimórficas determinaría la susceptibilidad al trastorno, sería necesaria la existencia de una serie de factores ambientales para su expresión. Entre dichos factores ambientales se han descrito el parto por cesárea, el bajo peso al nacer, prematuridad, estrés materno, exposición intrauterina a nicotina, alcohol, fármacos y drogas ilegales, antibioterapia y sucesos vitales como la adopción<sup>(7)</sup> u otros factores de riesgo psicosocial<sup>(2,7)</sup>. Además, varios estudios han reportado una asociación entre el TDAH y ciertos déficit nutricionales, tales como una carencia de zinc, magnesio o de ácidos grasos poliinsaturados. No solo esto, el exceso en el consumo de otros compuestos, tales como el azúcar o ciertos colorantes alimentarios también se ha visto implicado en la etiopatogenia del trastorno. En los últimos años ha ido cobrando mayor relevancia el papel que podría desempeñar la existencia de alteraciones a nivel inmunitario en la etiología del TDAH. Varios estudios han destacado la asociación existente entre el TDAH y numerosas enfermedades alérgicas/autoinmunes, tales como la psoriasis, la diabetes mellitus tipo 1, o el asma bron-

quial<sup>(8)</sup>. Además, diversos estudios han demostrado una asociación entre la presencia de infecciones durante el embarazo o durante el primer mes post-parto, y el riesgo de padecer TDAH en el futuro. En esta línea, evidencia científica reciente ha señalado la existencia de niveles aumentados de anticuerpos antiganglios basales<sup>(9)</sup>, antitransportador de dopamina y anticélulas de Purkinje en individuos con TDAH<sup>(10)</sup>. Un papel fundamental en la disregulación que parece estar presente en los sujetos con TDAH podría jugarlo la existencia de un desbalance a nivel del cociente células T colaboradoras (TH17):T reguladoras (Treg), que predisponía a fenómenos autoinmunes o alérgicos. Así mismo, estas células también serían indispensables para un correcto neurodesarrollo y adecuada función cerebral de áreas que se han visto implicadas en el TDAH, como sería el caso del hipocampo<sup>(11)</sup>.

A pesar de ello, no se ha podido demostrar de forma concluyente que estos factores precedan el desarrollo del trastorno ni que se trate de factores causales, de manera que se les podría considerar factores correlacionados.

## TDAH Y EJE INTESTINO-CEREBRO

El desplazamiento de una flora intestinal saludable a una perjudicial para la salud del huésped puede influir negativamente en el funcionamiento del sistema nervioso central a través de diversas vías entrelazadas que, con-

juntamente, conforman el 'eje intestino-cerebro'<sup>(12)</sup>, (Fig. 1)<sup>(13)</sup>. Así mismo, una alteración a nivel de la función cerebral podría alterar la composición de la flora intestinal, permitiendo la colonización por bacterias patógenas<sup>(14)</sup>. Ilustrando esta idea, se ha evidenciado una sobre-representación de síntomas gastrointestinales en individuos con trastornos neuropsiquiátricos y del neurodesarrollo; así mismo, se ha demostrado una relación entre el estrés psicológico y la disminución del número de *Lactobacillus* en muestras fecales<sup>(15)</sup>.

Entre los posibles mecanismos involucrados en los efectos de la disbiosis intestinal en el cerebro destacan:

- Modificación de la permeabilidad intestinal: un aumento de la permeabilidad entre las células del epitelio intestinal permitiría el paso de sustancias inflamatorias, tales como las citocinas y/o las quimiocinas al torrente sanguíneo, contribuyendo a un estado de inflamación sistémica. Estas sustancias producirían así mismo una alteración en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, permitiendo el paso de moléculas (nocivas), a nuestro sistema nervioso central. Un aumento de la permeabilidad entre las células del epitelio intestinal permitiría que los productos bacterianos, las citocinas y las quimiocinas pasen a la circulación y crucen la barrera hematoencefálica. Esto podría contribuir a la inflamación sistémica, a una alteración de dicha barrera y, en consecuencia, a la neuroinflamación, provocando a su vez una afectación en el comportamiento del individuo.

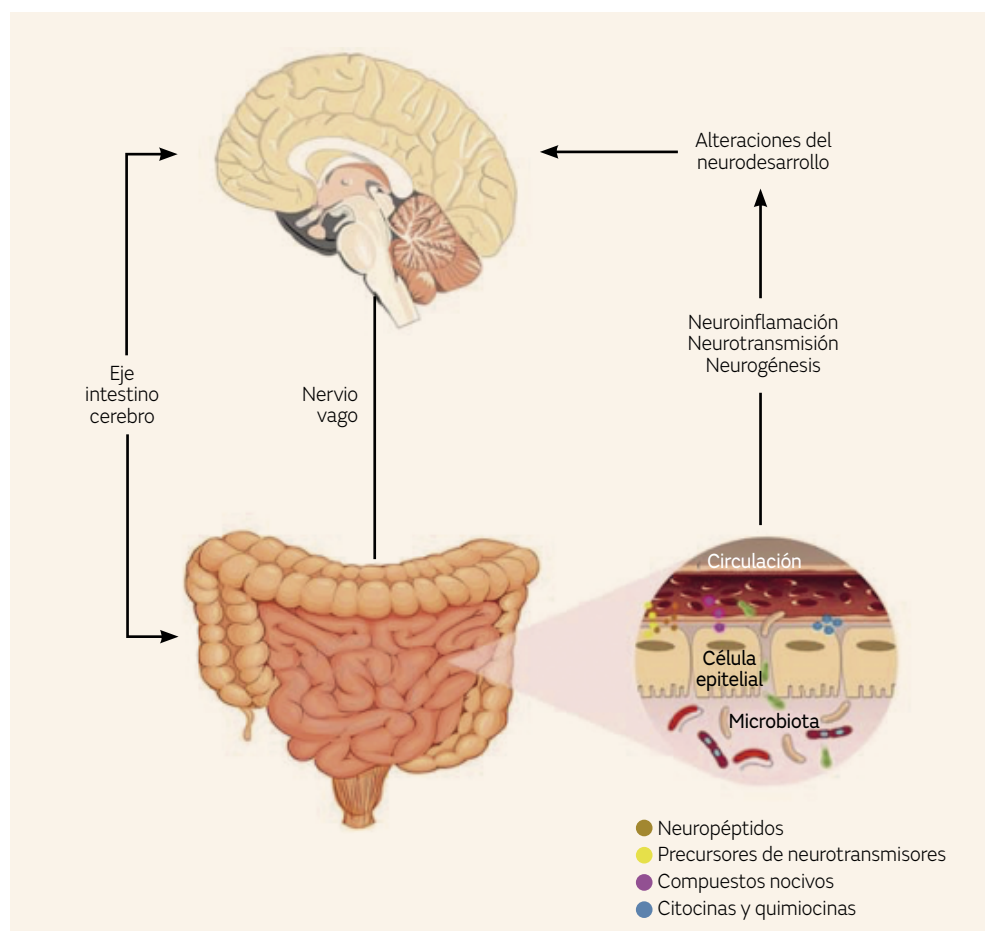


FIGURA 1. Eje intestino-cerebro. Existen varios mecanismos a través de los cuales la disbiosis intestinal puede afectar la función cerebral; estos incluyen el aumento de la permeabilidad intestinal, la producción de citocinas/quimiocinas proinflamatorias, y la síntesis de compuestos tóxicos, neuropéptidos y sus respectivos precursores. La modificación de la permeabilidad permite el paso de todas estas moléculas a la circulación sanguínea y la barrera hematoencefálica. En consecuencia, se genera una posible afectación en procesos de neurogénesis, neurotransmisión y neuroinflamación, lo que originaría alteraciones en el neurodesarrollo (extraída de Richarte et al. 2018<sup>(13)</sup>).

- Síntesis de neuropéptidos implicados en la dopamina, noradrenalina, serotonina, la fenilalanina, tirosina y/o el triptófano, que son análogos en estructura a los del sistema nervioso del huésped. Aproximadamente un 95% de estos compuestos son producidos por nuestra microbiota<sup>(16)</sup>, pudiendo ser absorbidos a través del epitelio intestinal, entrar en la circulación y también cruzar la barrera hematoencefálica.
- Incremento de la síntesis de compuestos nocivos (amoníaco, fenoles, indoles, sulfuro y aminas).

- Activación/desactivación del sistema nervioso autónomo, que se conecta directamente al núcleo del tracto solitario, una serie de núcleos puramente sensoriales que forman una columna vertical de materia gris incrustada en el bulbo raquídeo.
- Modulación del factor neurotrófico derivado del cerebro y del microARN, que influyen en la expresión génica del hipocampo<sup>(17)</sup>.
- Acción inmunomoduladora, existiendo una relación entre el riesgo de padecer una enfermedad autoinmune/ alérgica y las alteraciones a nivel de flora intestinal<sup>(18)</sup>.

## TDAH Y MICROBIOTA INTESTINAL

El estudio de la alteración de la microbiota intestinal relacionada con los trastornos mentales se encontraba hasta hace poco en una etapa inicial. Sin embargo, en los últimos años la comunidad científica empieza a obtener las primeras evidencias de su participación en diferentes trastornos del neurodesarrollo, tales como el autismo y el TDAH. Actualmente, existen ya diferentes estudios en lo que se han encontrado alteraciones en especies microbianas en pacientes con TDAH.

Concretamente, en el estudio de Arts et al.<sup>(19)</sup> se identificó que la abundancia relativa de varios taxones bacterianos difería entre pacientes con TDAH y sujetos sanos, y se observó un incremento en la abundancia de especies *Bifidobacterium* con respecto a los sujetos sanos, en la microbiota de individuos con TDAH. Este incremento

se relacionó con un aumento significativo de la funcionalidad del gen bacteriano que codifica para la enzima ciclohexadienil deshidratasa, involucrada en la síntesis de fenilalanina, un precursor de la dopamina. A su vez, se encontró una asociación con una menor anticipación de la recompensa neuronal, síntoma característico de pacientes con TDAH. También se observó que el número de bacterias de la especie *Bifidobacterium* en heces durante los primeros seis meses de vida fue menor en los niños que posteriormente desarrollaron un TDAH o un síndrome de Asperger<sup>(20)</sup>.

Estos resultados sugieren una relación causal entre la disregulación de la microbiota y la síntesis de neurotransmisores, que puede exacerbar los síntomas propios del trastorno. A pesar de ello, pocos estudios han examinado la composición de la microbiota intestinal de pacientes con TDAH; pasando por alto de que el genoma de nuestra microbiota también está involucrado en el desarrollo y la función del cerebro, y que puede jugar un papel crucial en la neurotransmisión y la plasticidad neuronal, al menos según pruebas experimentales en modelos animales. Por lo tanto, la información que sugiere una relación entre microbiota y TDAH aún es limitada. Se plantea la hipótesis de que futuros estudios nos permitan identificar la caracterización de la microbiota de los pacientes con TDAH, que nos ayudarían a identificar biomarcadores propios del trastorno y a la vez poder establecer objetivos más específicos a nivel del tratamiento de los síntomas.

El TDAH se ha asociado con anomalías en los sistemas de neurotransmisión de la monoamina, dopamina y

noradrenalina<sup>(1)</sup>. Además, las funciones cerebrales relacionadas con el circuito dopaminérgico, tales como la anticipación de la recompensa<sup>(21)</sup>, se encuentran alteradas en el trastorno como se refleja en la disminución de la respuesta cerebral a nivel del núcleo estriado ventral (incluido el núcleo accumbens) en los estudios de resonancia magnética funcional (fMRI)<sup>(22)</sup>. Actualmente, los tratamientos más utilizados para el TDAH se basan en regular los sistemas monoaminérgicos<sup>(23)</sup>. Por tal motivo, la medicación psicoestimulante es muy eficaz en el tratamiento de los síntomas del TDAH, por inhibición de la recaptación de dopamina y noradrenalina por sus transportadores<sup>(24)</sup>.

Así mismo, varios estudios han demostrado que muchos agentes utilizados en el tratamiento de TDAH podrían ejercer su acción a través de la corrección de alteraciones a nivel inmunológico. En relación a esto, se ha evidenciado una acción del metilfenidato como supresor de células T colaboradoras<sup>(25)</sup>. De manera similar, la desipramina (antidepresivo tricíclico que se ha utilizado para el tratamiento de síntomas depresivos en TDAH) disminuiría los niveles de TH17 y aumentaría los de Treg<sup>(26)</sup>.

El abordaje terapéutico del TDAH incluye tanto estrategias no farmacológicas como tratamientos farmacológicos, y tiene como objetivo mejorar la adaptación funcional del individuo en su contexto<sup>(27)</sup>. A pesar de las diferentes opciones de tratamientos disponibles, entre un 20-35% de los pacientes presentan una respuesta inadecuada al tratamiento. Por lo tanto, futuras investigaciones que permitan identificar los factores de riesgo

involucrados en el TDAH podrían ofrecer nuevas oportunidades de tratamiento y manejo de los síntomas<sup>(28)</sup>.

Esta evidencia sugiere que la microbiota intestinal podría ser un objetivo terapéutico para los trastornos cerebrales mediados por la desregulación de los neurotransmisores como el TDAH. Sin embargo, no se han realizado estudios hasta ahora para explorar cómo se pueden modular estas vías por la microbiota intestinal en el contexto del TDAH, y, además, se necesitan investigaciones para desarrollar y validar la base de pruebas estrategias terapéuticas dirigidas a la microbiota para TDAH. Teniendo en cuenta los resultados previos respecto a la etiología del TDAH, y que su diagnóstico y tratamiento aún siguen siendo un reto para la comunidad científica, es necesario el estudio de nuevos marcadores biológicos (biomarcadores), tales como los perfiles de microbioma, para identificar los posibles factores de riesgo implicados en el TDAH. Por este motivo, los estudios acerca de variaciones epigenómicas a través de las cuales el ambiente interactúa con la expresión génica suponen una estrategia alternativa para identificar los posibles factores de riesgo y biomarcadores asociados. Este mecanismo reflejaría el efecto combinado de la predisposición genética y los factores ambientales.

## LOS PROBIÓTICOS EN EL TDAH

Conocemos con el nombre de 'probióticos' a aquellos preparados compuestos

por microorganismos vivos (fundamentalmente de origen bacteriano), no patógenos, que ingeridos en la cantidad adecuada, producirían un efecto beneficioso sobre la salud del huésped<sup>(29)</sup>. Existe un interés en modular o equilibrar la microbiota intestinal para tratar el TDAH<sup>(30)</sup>. La evidencia científica indica que la dieta y la suplementación dietética mediante la administración de probióticos, prebióticos y otros nutrientes pueden ser un tratamiento alternativo o coadyuvante para mejorar el TDAH<sup>(30)</sup>.

La flora intestinal es un entorno que responde rápidamente a un cambio de dieta, lo que sugiere posibilidades para intervenciones dietéticas<sup>(37)</sup>. De acuerdo a un metaanálisis, el 30% de los niños con TDAH responden de manera positiva a una dieta de eliminación de alimentos alérgenos, con una reducción superior al 40% de los síntomas del trastorno<sup>(38)</sup>.

En un estudio longitudinal con 75 niños publicado en el año 2015 por Pärtty et al.<sup>(31)</sup>, los resultados fueron que la administración de un suplemento probiótico (*Lactobacillus rhamnosus* GG) durante los primeros meses de vida podía reducir posteriormente el riesgo de desarrollar un TDAH o un síndrome de Asperger a la edad de 13 años<sup>(31)</sup>. En esta línea, un ensayo clínico reciente demostró que aquellos niños que tomaron probióticos durante los primeros años de vida no desarrollaban síntomas de TDAH durante su adolescencia, frente a aquellos que tomaron placebo<sup>(31)</sup>. Fundamentalmente se ha evidenciado un efecto beneficioso en la reducción de síntomas de impulsividad y de las conductas agresivas<sup>(32)</sup>. Sin embargo, el mecanismo exacto por el cual

probióticos ejercen su acción continúa siendo desconocido. Este efecto protector se ha relacionado con la modulación de la composición de la microbiota, que incluye una disminución del número de bacterias de la especie *Bifidobacterium*<sup>(31)</sup>. Además, se sugiere que estos suplementos podrían influir en el comportamiento y síntomas del trastorno mediante la restauración de la permeabilidad intestinal, dando como resultado una mejora funcional de la barrera intestinal<sup>(33)</sup> o coincide con estudios que han identificado alteraciones en la permeabilidad intestinal de pacientes con otros trastornos neuropsiquiátricos como el autismo, relacionando este aspecto con la patogénesis del trastorno<sup>(34,35)</sup>. Evidencia reciente ha sugerido una acción inmunomoduladora de estos compuestos<sup>(32)</sup>, actuando sobre las células T colaboradoras tipos 1 y 17<sup>(36)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Biederman J, Faraone S V. Attention-deficit hyperactivity disorder. Lancet. 2015;366(9481):237-248. doi:10.1016/S0140-6736(05)66915-2
2. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. Lancet. 2016;387(10024). doi:10.1016/S0140-6736(15)00238-X
3. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. Am J Psychiatry. 2007;164(6):942-948. doi:10.1176/ajp.2007.164.6.942
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
5. Lee SH, Ripke S, Neale BM, et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. Nat Genet. 2013;45(9):984-994. doi:10.1038/ng.2711



6. Sánchez-Mora C, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, et al. Case-control genome-wide association study of persistent attention-deficit hyperactivity disorder identifies FBXO33 as a novel susceptibility gene for the disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(4):915-926. doi:10.1038/npp.2014.267
7. Asherson P, Buitelaar J, Faraone S V., Rohde LA. Adult attention-deficit hyperactivity disorder: Key conceptual issues. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3(6). doi:10.1016/S2215-0366(16)30032-3
8. Nielsen PR, Benros ME, Dalsgaard S. Associations Between Autoimmune Diseases and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(3):234-240.e1. doi:10.1016/j.jaac.2016.12.010
9. Toto M, Margari F, Simone M, et al. Antibasal Ganglia Antibodies and Antistreptolysin O in Noncomorbid ADHD. *J Atten Disord*. 2015;19(11):965-970. doi:10.1177/1087054712455505
10. Donfrancesco R, Nativio P, Di Benedetto A, et al. Anti-Yo Antibodies in Children With ADHD: First Results About Serum Cytokines. *J Atten Disord*. April 2016. doi:10.1177/1087054716643387
11. Niebling J, E Rünker A, Schallenberg S, Kretschmer K, Kempermann G. Myelin-specific T helper 17 cells promote adult hippocampal neurogenesis through indirect mechanisms. *F1000Research*. 2014;3:169. doi:10.12688/f1000research.4439.2
12. Cryan JF, Dinan TG. More than a Gut Feeling: The Microbiota Regulates Neurodevelopment and Behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(1):241-242. doi:10.1038/npp.2014.224
13. Richarte V, Rosales K, Corrales M, et al. [The gut-brain axis in attention deficit hyperactivity disorder: the role of the microbiota]. *Rev Neurol*. 2018;66(S01):S109-S114. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29516462>. Accessed October 22, 2019.
14. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(10):701-712. doi:10.1038/nrn3346
15. Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* (80- ). 2018;360(6395). doi:10.1126/science.aap8757
16. Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol*. 2017;595(2):489-503. doi:10.1113/JP273106
17. Cryan JF, Dinan TG. More than a gut feeling: the microbiota regulates neurodevelopment and behavior. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2015;40(1):241-242. doi:10.1038/npp.2014.224
18. Poletti S, de Wit H, Mazza E, et al. Th17 cells correlate positively to the structural and functional integrity of the brain in bipolar depression and healthy controls. *Brain Behav Immun*. 2017;61:317-325. doi:10.1016/j.bbi.2016.12.020
19. Aarts E, Ederveen THA, Naaijen J, et al. Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. Hashimoto K, ed. *PLoS One*. 2017;12(9):e0183509. doi:10.1371/journal.pone.0183509
20. Pärtty A, Lehtonen L, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG therapy and microbiological programming in infantile colic: a randomized, controlled trial. *Pediatr Res*. 2015;78(4):470-475. doi:10.1038/pr.2015.127
21. Knutson B, Gibbs SEB. Linking nucleus accumbens dopamine and blood oxygenation. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;191(3):813-822. doi:10.1007/s00213-006-0686-7
22. Scheres A, Milham MP, Knutson B, Castellanos FX. Ventral striatal hypo-responsiveness during reward anticipation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;61(5):720-724. doi:10.1016/j.biopsych.2006.04.042
23. Sharma A, Couture J. A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Ann Pharmacother*. 2014;48(2):209-225. doi:10.1177/1060028013510699
24. Faraone S V, Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(6):754-763. doi:10.4088/JCP.08m04902pur

25. Safer DJ. Recent Trends in Stimulant Usage. *J Atten Disord*. 2016;20(6):471-477. doi:10.1177/1087054715605915
26. Zhang Y, Zhen H, Yao W, et al. Antidepressant drug, desipramine, alleviates allergic rhinitis by regulating Treg and Th17 cells. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013;26(1):107-115. doi:10.1177/039463201302600110
27. Fiks AG, Mayne S, Debartolo E, Power TJ, Guevara JP. Parental preferences and goals regarding ADHD treatment. *Pediatrics*. 2013;132(4):692-702. doi:10.1542/peds.2013-0152
28. Childress AC, Sallee FR. Attention-deficit/hyperactivity disorder with inadequate response to stimulants: approaches to management. *CNS Drugs*. 2014;28(2):121-129. doi:10.1007/s40263-013-0130-6
29. Williams NT. Probiotics. *Am J Heal Pharm AJHP Off J Am Soc Heal Pharm*. 2010;67(6):449-458. doi:10.2146/ajhp090168
30. Ly V, Bottelier M, Hoekstra PJ, Arias Vasquez A, Buitelaar JK, Rommelse NN. Elimination diets' efficacy and mechanisms in attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26(9). doi:10.1007/s00787-017-0959-1
31. Pärty A, Kalliomäki M, Wacklin P, Salminen S, Isolauri E. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Pediatr Res*. 2015;77(6):823-828. doi:10.1038/pr.2015.51
32. Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun*. 2015;48:258-264. doi:10.1016/j.bbi.2015.04.003
33. Petra AI, Panagiotidou S, Hatziaelaki E, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC. Gut-Microbiota-Brain Axis and Its Effect on Neuropsychiatric Disorders With Suspected Immune Dysregulation. *Clin Ther*. 2015;37(5):984-995. doi:10.1016/j.clinthera.2015.04.002
34. De Magistris L, Familiari V, Pascotto A, et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(4):418-424. doi:10.1097/MPG.0b013e3181dcc4a5
35. Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V, et al. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*. 2010;16(4):444-453. doi:10.1016/j.anaerobe.2010.06.008
36. Tanabe S. The effect of probiotics and gut microbiota on Th17 cells. *Int Rev Immunol*. 2013;32(5-6):511-525. doi:10.3109/08830185.2013.839665
37. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*. 2014;7(1):17-44. doi:10.3390/nu7010017
38. Nigg JT, Lewis K, Edinger T, Falk M. Meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and synthetic food color additives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(1):86-97.e8. doi:10.1016/j.jaac.2011.10.015

# LA MICROBIOTA Y LOS PROBIÓTICOS EN LOS TRASTORNOS BIPOLARES Y PSICÓTICOS

Vicent Balanzá-Martínez, Carlos Ribera

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos psicóticos y bipolares, conocidos de forma conjunta como trastornos mentales graves (TMG), se encuentran entre las principales causas de discapacidad en la población adulta a nivel mundial. La posible implicación de las alteraciones en el eje microbiota-intestino-cerebro en la etiopatogenia del TMG ha despertado un interés creciente en la última década. Los estudios se centran tanto en la búsqueda de mecanismos causales o predisponentes para el TMG como en intervenciones dirigidas a modificar la microbiota intestinal de los pacientes con una finalidad terapéutica.

El uso de probióticos y otros agentes moduladores de la microbiota intestinal (prebióticos, ácidos grasos, intervenciones dietéticas) se basa en el hecho de que la inflamación sistémica depende, al menos en parte, de la inflamación en el intestino y de la composición de la microflora. La translocación bacteriana y de lipopolisacáridos de membrana a la circulación sistémica por un aumento de la permeabilidad intestinal (*leaky gut*) puede activar la respuesta inmunitaria e interactuar con el sistema nervioso

central (SNC) mediante el eje intestino-cerebro<sup>(1-3)</sup>. Además, se sabe que la microbiota puede modular la concentración de algunos neurotransmisores como el GABA, la noradrenalina, la serotonina, la acetilcolina o la dopamina, tanto a nivel sistémico como del SNC<sup>(4,5)</sup>.

## TRASTORNO BIPOLAR Y EJE INTESTINO-CEREBRO

Diversos estudios han relacionado el trastorno bipolar (TB) con enfermedades digestivas, como la enfermedad de Crohn y el síndrome de intestino irritable<sup>(6)</sup>, que suelen asociarse con alteraciones en la composición de la microbiota. Respecto a la interacción entre los fármacos y el eje microbiota-intestino-cerebro, por un lado se ha apuntado la existencia de casos de manía inducida por antibióticos (“antibiomanía”)<sup>(7,8)</sup> y por otro lado, algunos psicofármacos pueden afectar la composición de la microbiota intestinal y la permeabilidad del tracto gastrointestinal<sup>(9)</sup>. Por tanto, la identificación de marcadores biológicos centrados en el eje intestino-cerebro y de nuevas terapias dirigidas a estas dianas, cobra especial interés en el TB.

## El eje intestino-cerebro y los trastornos del humor en estudios preclínicos

Varios estudios han documentado alteraciones en la microbiota intestinal en modelos animales de trastornos del humor. Así, grupos de ratones sometidos a distintas dietas (rica en grasas, rica en glucosa o dieta estándar) presentan diferencias en conductas equivalentes a síntomas depresivos. Aquellos que siguieron la dieta rica en grasas rindieron significativamente peor en pruebas de atención y memoria, mientras que los ratones con una dieta rica en glucosa presentaron menor ansiedad en espacio abierto comparado con los otros dos grupos<sup>(10)</sup>.

No obstante, la línea de investigación con un mayor potencial de extrapolación a humanos se centra en los cambios del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) a nivel hipocampal. La administración de *Bifidobacterium breve* 6330 se ha asociado a un aumento del BDNF en el hipocampo de roedores<sup>(11,12)</sup>. En otro estudio, la administración de *Lactobacillus helveticus* NS8 no solo aumentó la expresión de BDNF, sino que además redujo la ansiedad, los síntomas depresivos y la disfunción cognitiva asociada al estrés, con un efecto similar al del antidepresivo citalopram<sup>(13)</sup>. Estos hallazgos sugieren que la modificación del BDNF a través del eje intestino-cerebro mediante probióticos o prebióticos podría ser una diana terapéutica eficiente en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo, como el TB.

## El eje intestino-cerebro y el trastorno bipolar en estudios clínicos

### Estudios basados en la caracterización de la microbiota intestinal en el trastorno bipolar

En este apartado se revisan los principales estudios observacionales de tipo casos y controles o abiertos sin grupos control encaminados a caracterizar la composición de la microbiota intestinal en los diferentes estados clínicos del TB<sup>(14-20)</sup> (para detalles sobre la taxonomía bacteriana, véase la tabla I). La finalidad de estos estudios es profundizar en la etiología del TB o hallar nuevas técnicas de diagnóstico.

Un estudio reciente (Zheng et al., 2020) encontró diferencias significativas en la composición de la microbiota entre pacientes con depresión bipolar, depresión unipolar y controles sanos<sup>(14)</sup>. Además, se validó un panel diagnóstico que permite discriminar entre los dos tipos de depresión y el grupo control (Tabla I). La confirmación de estos resultados mediante ensayos clínicos aleatorizados doble ciego podría sentar las bases de un marcador biológico preciso para diferenciar dos enfermedades clínicamente similares, así como una diana terapéutica para las mismas.

En un segundo estudio, los pacientes con depresión bipolar presentaron una menor diversidad microbiana que los controles sanos<sup>(15)</sup>. Concretamente, las familias de bacterias productoras de mayores cantidades de butirato fueron significativamente más abundantes en los controles sanos. La producción inadecuada de

TABLA I. Principales estudios observacionales sobre diferencias taxonómicas en la microbiota intestinal de pacientes con trastorno bipolar

| REFERENCIA                           | MUESTRA                                                   | DIFERENCIAS TAXONÓMICAS                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Evans et al., 2017 <sup>(20)</sup>   | TB: 115<br>CS: 64                                         | TB: <i>Faecalibacterium</i> y un miembro no clasificado de la familia <i>Ruminococcaceae</i> ↓                                                                                                                              |
| Flowers et al., 2017 <sup>(19)</sup> | TB: 117<br>(Tratados ASG: 49;<br>no tratados ASG: 68)     | Tratados ASG: <i>Lachnospiraceae</i> ↑<br>No tratados con ASG: <i>Akkermansia</i> y <i>Sutterella</i> ↓                                                                                                                     |
| Painold et al., 2018 <sup>(17)</sup> | TB: 32<br>CS: 10                                          | TB: <i>Actinobacteria</i> y <i>Coriobacteria</i> ↑<br><i>Ruminococcaceae</i> y <i>Faecalibacterium</i> ↓                                                                                                                    |
| Lu et al., 2019 <sup>(16)</sup>      | TB-D: 36<br>CS: 27                                        | TB-D: grupo <i>Prevotella</i> , cluster <i>Atopobium</i> , <i>Enterobacter</i> spp y Cluster IV <i>Clostridium</i> ↑<br>Post tratamiento con quetiapina: <i>Bifidobacteria</i> y <i>Eubacteria</i> ↑                        |
| Vinberg et al., 2019 <sup>(18)</sup> | Gemelos TB: 115<br>Gemelos sanos HR: 49<br>Gemelos CS: 40 | Gemelos TB y gemelos sanos HR: <i>Christensenellaceae</i> ↓                                                                                                                                                                 |
| Zheng et al., 2020 <sup>(14)</sup>   | TB-D: 169<br>TDM: 122<br>CS: 171                          | TB: <i>Proteobacteriaceae</i> y <i>Pseudomonaceae</i> ↑<br><i>Bacteroidetes</i> ↓<br>TDM: <i>Bacteroidetes</i> , <i>Bacteroidaceae</i> , <i>Bifidobacteriaceae</i> , <i>Veillonellaceae</i> y ↑ <i>Enterobacteriaceae</i> ↓ |

ASG: antipsicóticos de segunda generación; CS: controles sanos; HR: personas con alto riesgo para trastorno bipolar; TB: trastorno bipolar; TB-D: trastorno bipolar en fase depresiva; TDM: trastorno depresivo mayor.

butirato, un ácido graso de cadena corta que podría contribuir al funcionamiento del sistema inmunológico, se ha relacionado con la función del hipocampo y la síntesis de BDNF. En modelos animales se ha visto que BDNF tiene posibles efectos antidepresivos<sup>(11,12)</sup>. Sin embargo, tras recibir tratamiento a corto plazo con el antipsicótico quetiapina, la diversidad de la microbiota de los pacientes con TB siguió siendo menor que la del grupo control<sup>(15)</sup>.

Un tercer estudio en depresión bipolar exploró los cambios en la microbiota intestinal de los pacientes tratados con

quetiapina y evaluó su posible correlación con funciones inmunitarias y cerebrales<sup>(16)</sup>. Comparados con los controles sanos, los pacientes mostraron diferencias significativas en la taxonomía bacteriana (Tabla I) y una menor resistencia a la colonización bacteriana. A diferencia de los hallazgos de otros estudios, el tratamiento con quetiapina se asoció con cambios en la composición de la microbiota. Además, la resistencia a la colonización microbiana se reinstauró tras controlar el efecto de la sintomatología depresiva evaluada mediante la escala MADRS<sup>(16)</sup>.

Para relacionar estos cambios con la activación inmune y el funcionamiento cerebral, los autores utilizaron el “coeficiente intestino-cerebro” evaluado mediante la ratio de hemoglobina oxigenada/ratio bífido-enterobacteria. En los pacientes con TB, este coeficiente y el mayor recuento de enterobacterias se asoció de forma significativa con la proporción de células T CD3+, lo que sugiere una posible activación inmune mediada por estas células en la depresión bipolar<sup>(16)</sup>.

El estudio de Painold et al. (2019) evaluó la influencia de una serie de parámetros clínicos, metabólicos, de inflamación sistémica y del metabolismo del triptófano en la composición de la microbiota intestinal de pacientes con TB<sup>(17)</sup>. Una mayor duración de la enfermedad se asoció con un menor número de especies bacterianas en heces. Además, se encontraron diversas correlaciones significativas con variables clínicas, analíticas y metabólicas. Sin embargo, el diseño del estudio no permitió establecer relaciones de causalidad, es decir, si eran la causa o la consecuencia de los cambios en la composición de la microbiota en el TB<sup>(17)</sup>.

Los estudios de gemelos permiten analizar la influencia de los factores genéticos en las alteraciones de la microbiota intestinal observada en los pacientes con TB. Recientemente, Vinberg et al. compararon tres grupos distintos: parejas de gemelos concordantes para TB, parejas de gemelos discordantes para TB (uno de ellos enfermo y el otro sano pero con alto riesgo de TB) y parejas de gemelos sanos, considerados de bajo riesgo<sup>(18)</sup>. La diversidad y riqueza de la microbiota

fue menor en los gemelos concordantes, mientras que los concordantes y discordantes tenían una menor probabilidad para expresar la familia *Christensenellaceae*, respecto a los gemelos sanos. Se ha descrito que esta familia puede aportar beneficios fisiológicos, por lo que su baja abundancia relativa en pacientes con TB o de alto riesgo podría suponer un marcador de vulnerabilidad. Es necesario confirmar este hallazgo, no obstante.

Las principales limitaciones de estos estudios son el tamaño relativamente reducido y la heterogeneidad de las muestras. Además, la influencia de variables de confusión, como la dieta, el consumo de tabaco y otros hábitos de vida, el índice de masa corporal (IMC) o las dosis y los tipos de psicofármacos concomitantes, no se controla en la mayoría de los estudios. En general, la técnica utilizada para caracterizar las poblaciones bacterianas en el TB ha sido la secuenciación genómica de ARNr16S en heces. Como se ha visto, existe una notable variabilidad en los cambios en familias microbianas descritos en muestras de pacientes con TB, lo que se debe a la heterogeneidad de los estudios. Pese a ello, actualmente se considera que los pacientes con TB presentan una tendencia a una menor variedad y composición de la microbiota intestinal<sup>(15-17,19,20)</sup>.

### Ensayos clínicos de tratamiento con probióticos en el trastorno bipolar

Una serie de estudios abiertos y ensayos clínicos aleatorizados han evaluado el potencial terapéutico de la modulación

TABLA II. Ensayos clínicos con probióticos en trastorno bipolar

| REFERENCIA                                | MUESTRA          | INTERVENCIÓN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | DISEÑO Y DURACIÓN ENSAYO                | HALLAZGOS                                                                                                                     |
|-------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dickerson et al., 2018 <sup>(23)</sup>    | TB: 66           | <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG y <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12                                                                                                                                                                                                                                                      | ECA<br>24 semanas                       | Reducción del riesgo de rehospitalización tras un episodio maniaco<br><br>Menor estancia hospitalaria en la rehospitalización |
| Reininghaus et al., 2019a <sup>(21)</sup> | TB: 22           | <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W51, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W22, <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactobacillus paracasei</i> W20, <i>Lactobacillus plantarum</i> W62, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24 y <i>Lactococcus lactis</i> W19 | Abierto sin grupo control<br>3 meses    | Reducción significativa de la reactividad cognitiva hacia el ánimo depresivo                                                  |
| Reininghaus et al., 2019b <sup>(22)</sup> | TB: 22           | El mismo que Reininghaus et al., 2019a                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Abierto sin grupo control<br>3 meses    | Mejoría significativa en atención, velocidad de procesamiento psicomotor y funciones ejecutivas                               |
| Eslami et al., 2020 <sup>(24)</sup>       | GE: 18<br>GC: 18 | <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Bifidobacterium langum</i> y <i>Lactobacillus acidophilus</i>                                                                                                                                                                                           | ECA controlado con placebo<br>8 semanas | Sin diferencias significativas en la mejoría clínica                                                                          |

ECA: ensayo clínico aleatorizado; GC: grupo control; GE: grupo experimental; TB: trastorno bipolar.

de la microbiota intestinal en pacientes con TB (para detalles, véase la tabla II).

En dos estudios abiertos sin grupo control realizados por el mismo equipo de investigadores<sup>(21, 22)</sup> se administró un comprimido diario con una combinación de probióticos de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (Tabla II) durante 3 meses a un grupo de pacientes eutímicos.

El primer estudio evaluó la posible influencia de los probióticos en los cambios en los síntomas afectivos<sup>(21)</sup>. La reactividad cognitiva (rumiaciones) hacia el ánimo depresivo se redujo de forma significativa tras la intervención. Pese a que los pacientes estaban eutímicos, los síntomas maníacos disminuyeron, aunque con un pequeño tamaño del efecto. Sin embargo, las

rumiaciones determinan la vulnerabilidad a padecer episodios depresivos, por lo que se puede considerar que la toma de probióticos podría contribuir a estabilizar el estado de ánimo, algo que debería confirmarse mediante ensayos clínicos aleatorizados con muestras de mayor tamaño. Por último, las molestias digestivas mejoraron en aquellos pacientes que las presentaban con anterioridad, lo que contribuyó a mejorar su calidad de vida<sup>(21)</sup>.

El objetivo del segundo trabajo fue evaluar la influencia del tratamiento con probióticos en el rendimiento cognitivo de los pacientes con TB<sup>(22)</sup>. Se observó que el rendimiento en tareas de atención, velocidad de procesamiento psicomotor y funciones ejecutivas mejoró de forma significativa tras la intervención. Se sabe que la mejoría cognitiva predice un mejor funcionamiento social de los pacientes con TB.

En un ensayo clínico aleatorizado (ECA) controlado con placebo realizado con pacientes con TB hospitalizados por un episodio maníaco<sup>(23)</sup>, la administración durante 6 meses de una combinación de los probióticos *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Bifidobacterium lactis* Bb12 se asoció de forma significativa con una menor tasa de rehospitalización por manía y con una estancia hospitalaria más breve durante la rehospitalización, comparado con placebo. Estos resultados apoyan que el tratamiento coadyuvante con probióticos puede ser eficaz como estabilizador del ánimo para el manejo de la manía aguda y otros trastornos del humor<sup>(23)</sup>.

Por el contrario, en otro ensayo clínico reciente de 8 semanas la toma de lactobacilos y bifidobacterias añadida al tratamiento farmacológico no se diferenció del

placebo para mejorar la sintomatología clínica de los pacientes con TB<sup>(24)</sup>. Estos resultados negativos podrían explicarse por la duración relativamente breve de la suplementación con probióticos durante tan solo 8 semanas y por el reducido número de la muestra.

Como resumen del apartado sobre el TB, la mayoría de estudios sobre la composición de la microbiota intestinal se han realizado en depresión bipolar, mientras que los ensayos clínicos con probióticos se han centrado en la manía y la eutimia. Aunque la investigación en esta área es aún reducida, se pueden extraer algunas conclusiones preliminares.

A nivel preclínico, los cambios observados en la concentración de BDNF a nivel del hipocampo pueden guiar una diana terapéutica innovadora en los trastornos afectivos<sup>(25)</sup>. En humanos, los hallazgos más consistentes apoyan una reducida variedad y riqueza de la microbiota intestinal en los pacientes con TB respecto a los controles sanos<sup>(15,18)</sup>, lo que puede además estar influenciado por la duración de la enfermedad<sup>(17)</sup>. Los resultados son más heterogéneos a la hora de determinar qué familias bacterianas específicas están aumentadas o disminuidas en el TB. Parece que la baja expresión de bacterias de la familia *Christensenellaceae* podría constituir un factor de riesgo para presentar la enfermedad<sup>(18)</sup> o que una mayor presencia de bacterias productoras de butirato, por su relación con la producción de BDNF, podría ser un factor protector en personas sanas<sup>(15)</sup>. En cuanto a la aplicación práctica de los estudios revisados, el potencial uso de la microbiota intestinal en el diagnóstico



diferencial de la depresión bipolar y unipolar es un hallazgo destacable que cabe confirmar mediante ECA<sup>(14)</sup>.

Los diversos intentos de manipular la microbiota tanto en estudios animales como en humanos han producido resultados dispares y difíciles de replicar. Esto puede deberse a que la mayoría de las intervenciones se han llevado a cabo en la edad adulta, cuando el cerebro y el sistema inmunológico ya son maduros, en vez de en fases más tempranas del desarrollo<sup>(25)</sup>. La marcada heterogeneidad de los estudios observacionales y la falta de control de variables de confusión dificultan conocer mejor este tema. Los ensayos clínicos con probióticos para el tratamiento del TB son aún reducidos, pero las mejoras descritas en aspectos concretos de la enfermedad resultan prometedoras. En general, la tolerabilidad de los probióticos fue buena y se asoció con escasos efectos secundarios. Por tanto, seguir investigando la modulación del eje microbiota-intestino-cerebro puede ser una estrategia útil para optimizar el tratamiento del TB.

## EJE INTESTINO-CEREBRO EN LA ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es el trastorno psicótico más relevante por su prevalencia y porque se asocia con una carga de enfermedad, discapacidad y mortalidad prematura significativas. La esquizofrenia suele debutar en la segunda o tercera décadas de la vida y se manifiesta clínicamente con síntomas psicóticos, como ideas delirantes y alucinaciones, típicamente auditivas. Aunque su etiopa-

togenia exacta se desconoce, un volumen creciente de investigación sugiere que los mecanismos implicados están regulados en parte por el eje microbiota-intestino-cerebro<sup>(26, 27)</sup>.

La microbiota intestinal desempeña un papel clave para regular la homeostasis del sistema inmune, así como el desarrollo y el funcionamiento del SNC. Se piensa que los cambios en la composición de la microbiota intestinal y sus metabolitos pueden activar el sistema inmune y ocasionar alteraciones en el desarrollo cerebral, daño neuronal y apoptosis, favoreciendo la aparición de esta enfermedad<sup>(27)</sup>. La ausencia de un modelo animal de esquizofrenia dificulta establecer con mayor precisión estos mecanismos<sup>(28)</sup>. Los estudios preclínicos que apoyan la conexión entre las alteraciones en el eje microbiota-intestino-cerebro y la esquizofrenia se han revisado anteriormente<sup>(26)</sup> y exceden los límites de este documento.

Un aspecto más relevante para la práctica clínica es que el tratamiento con antipsicóticos se ha asociado de forma consistente con una disminución de la diversidad bacteriana<sup>(29)</sup>. Los antipsicóticos de segunda generación, como olanzapina y risperidona, modulan de forma significativa la composición de la microbiota en humanos<sup>(30, 31)</sup>, aunque existen hallazgos discordantes<sup>(32)</sup>.

## Estudios clínicos observacionales sobre disbiosis intestinal en esquizofrenia

Diversos estudios observacionales han investigado si los pacientes con esquizofrenia presentan diferencias cuanti-

TABLA III. Principales estudios observacionales sobre diferencias taxonómicas en la microbiota intestinal de pacientes con trastornos psicóticos

| REFERENCIA                                                              | MUESTRA           | DIFERENCIAS TAXONÓMICAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Schwarz et al., 2018                                                    | PEP: 28<br>CS: 16 | Familias:<br>PEP ↑ <i>Lactobacillaceae</i> , <i>Halothiobacillaceae</i> ,<br><i>Brucellaceae</i> y <i>Micrococcineae</i> ;<br>↓ <i>Veillonellaceae</i><br>Géneros:<br>PEP ↑ <i>Lactobacillus</i> , <i>Tropheryma</i> , <i>Halothiobacillus</i> ,<br><i>Saccharophagus</i> ,<br><i>Ochrobactrum</i> , <i>Deferribacter</i> y <i>Halorubrum</i> ;<br>↓ <i>Anabaena</i> , <i>Nitrosospira</i> y <i>Gallionella</i> |
| Yuan et al., 2018                                                       | PEP: 41<br>CS: 41 | PEP ↓ <i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> ,<br><i>Lactobacillus spp.</i><br>↑ <i>Clostridium coccoides</i><br><br>Post tratamiento con risperidona (24 semanas):<br>↑ <i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> ;<br>↓ <i>Clostridium coccoides</i> , <i>Lactobacillus spp.</i>                                                                                                   |
| Shen et al., 2018                                                       | EZ: 64<br>CS: 53  | EZ ↑ <i>Proteobacteria</i> (filo)<br><br>↑ <i>Succinivibrio</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Collinsella</i> ,<br><i>Clostridium</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Methanobrevibacter</i><br>(género)<br><br>↓ <i>Blautia</i> , <i>Coprococcus</i> y <i>Roseburia</i> (género)                                                                                                                                          |
| Zheng et al., 2019                                                      | EZ: 63<br>CS: 69  | EZ ↑ <i>Veillonellaceae</i> , <i>Prevotellaceae</i> ,<br><i>Bacteroidaceae</i> , <i>Coriobacteriaceae</i><br><br>↓ <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Norank</i> ,<br><i>Enterobacteriaceae</i>                                                                                                                                                                                               |
| Nguyen et al., 2019                                                     | EZ: 25<br>CS: 25  | EZ ↓ <i>Proteobacteria</i> (filo) <i>Haemophilus</i> , <i>Sutterella</i> ,<br><i>Clostridium</i> (género)<br>↑ <i>Anaerococcus</i> (género)                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| CS: controles sanos; EZ: esquizofrenia; PEP: primer episodio psicótico. |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

tativas y cualitativas en la microbiota intestinal comparados con controles sanos (Tabla III). Dos de ellos se han realizado en pacientes con un primer episodio psicótico (PEP)<sup>(32,33)</sup>. Comparados con los controles sanos, los pacientes con un PEP mostraron un aumento de varias familias de bacterias y una disminución de *Veillonellaceae*, así

como un aumento de varios géneros, incluyendo *Lactobacillus*<sup>(33)</sup>. El subgrupo de pacientes con una mayor disbiosis al inicio del estudio tuvo una peor respuesta al tratamiento con antipsicóticos durante 12 meses. Además, se observó un patrón complejo de asociaciones con cambios en los parámetros clínicos. Por ejemplo, la abundancia de lactobacilos mostró una

correlación directa con los síntomas positivos y una correlación indirecta con la funcionalidad de los pacientes.

En el otro estudio de pacientes con un PEP<sup>(32)</sup>, se observó una disminución significativa en la abundancia de *Bifidobacterium*, *Escherichia coli* y *Lactobacillus*, así como un aumento de *Clostridium coccoides* en las heces de los pacientes, comparadas con las de los controles sanos. El tratamiento durante 24 semanas con risperidona se asoció con un aumento significativo de *Bifidobacterium* y *E. coli*, mientras que la cantidad de *Clostridium coccoides* y *Lactobacillus* disminuyó. Estos resultados están limitados por el diseño abierto del estudio y la falta de seguimiento de los voluntarios sanos.

Tres estudios recientes han analizado la composición de la microbiota intestinal en pacientes con esquizofrenia de evolución crónica<sup>(34-36)</sup>. En todos ellos, la taxonomía de la microbiota intestinal de los pacientes difirió de la de los controles, con numerosos cambios desde el nivel de orden hasta el nivel de especie, cuya exposición detallada aparece en la tabla III. En uno de estos estudios, los pacientes con esquizofrenia presentaron una menor diversidad/riqueza microbiana que los controles sanos, con independencia del tratamiento antipsicótico<sup>(35)</sup>. Además, la gravedad clínica de la esquizofrenia se asoció con el aumento en algunos taxones bacterianos, como *Veillonellaceae*, *Lachnospiraceae*, *Bacteroidaceae*, *Streptococcaceae* y *Ruminococcaceae*<sup>(35)</sup>.

Se ha sugerido que la caracterización de los perfiles de microbiota podría utilizarse como un biomarcador para el diagnóstico de esquizofrenia, si bien los

hallazgos son inconsistentes hasta el momento. En el estudio de Shen et al. (2019)<sup>(34)</sup>, la esquizofrenia se asoció con cambios en *Gammaproteobacteria* a nivel de clase, *Enterobacteriales* a nivel de orden y *Bacteroides fragilis* a nivel de especie. En cambio, para Zheng et al. (2019)<sup>(35)</sup> la combinación de un panel bacteriano que incluye *Aerococcaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Brucellaceae*, *Pasteurellaceae* y *Rikenellaceae* permitiría diferenciar a los pacientes de los controles sanos con una precisión aceptable (valor ROC=0,769).

En resumen, durante un PEP se observan cambios en la composición de la microbiota intestinal<sup>(32,33)</sup> y el tratamiento antipsicótico se asocia con cambios significativos en dicha composición<sup>(32)</sup>. La mayoría de los estudios no han encontrado cambios relevantes en la diversidad/riqueza bacteriana de las heces de los pacientes, aunque sí diferencias significativas en la abundancia de taxones bacterianos específicos comparativamente con los controles. Estos hallazgos difieren notablemente entre los estudios. Por ejemplo, se han descrito tanto aumentos<sup>(32)</sup> como disminuciones<sup>(36)</sup> significativas del filo *Proteobacteria*. También existen hallazgos contradictorios a nivel de familia. Así, los pacientes con un PEP han mostrado una disminución de *Veillonellaceae*<sup>(33)</sup>, mientras que esta familia se encontraría aumentada en pacientes crónicos<sup>(35)</sup>. Un resultado consistente es la elevación significativa de lactobacilos en la microbiota intestinal de los pacientes<sup>(37)</sup>, que incluso se ha asociado con la gravedad clínica en algunos estudios<sup>(33)</sup>. Es interesante que también se haya encontrado una mayor abundancia de lac-

tobacilos en la microbiota orofaríngea de pacientes con esquizofrenia<sup>(38)</sup>.

Estos resultados inconsistentes podrían ser el resultado de la notable heterogeneidad entre los estudios y de diversas limitaciones metodológicas<sup>(39)</sup>. La más relevante es que el reducido tamaño muestral en todos los estudios observacionales complica la detección de diferencias significativas. En segundo lugar, el diseño transversal de todos los estudios impide establecer relaciones de causalidad. En tercer lugar, las muestras de pacientes difieren en la edad, los criterios de selección, el estado clínico y los tratamientos. La inmensa mayoría de los pacientes reclutados reciben antipsicóticos, cuyo impacto en la composición de la microbiota intestinal no siempre se controla. En cuarto lugar, no todos los estudios excluyen o controlan el efecto de otros factores de confusión, como la dieta, el tabaco y el síndrome metabólico, que se sabe influyen en la microbiota. Así, la información sobre la dieta y otros hábitos de salud de los pacientes no suele registrarse. En quinto lugar, la secuenciación metagenómica 16S rRNA es el método analítico más utilizado, pero no el único, para caracterizar la microbiota intestinal. Esta variabilidad conlleva que los análisis se realicen a niveles taxonómicos seleccionados (familia, género y especie), con el resultado de perfiles taxonómicos diferentes, lo que impide la comparación entre los estudios.

En resumen, la investigación realizada hasta la fecha no permite identificar un patrón de microbiota intestinal específico de la esquizofrenia. Los estudios son aún escasos y con hallazgos muy discrepan-

tes. Diversos problemas metodológicos complican determinar si los cambios en la microbiota intestinal se asocian con una vulnerabilidad para la enfermedad o son el resultado del tratamiento o de otros factores ambientales<sup>(40)</sup>.

## Ensayos clínicos basados en la modulación de la microbiota intestinal en esquizofrenia

Se ha realizado un total de cuatro ensayos clínicos: tres con probióticos<sup>(41-43)</sup> y uno con prebióticos<sup>(44)</sup> (Tabla IV). Se trata de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con enmascaramiento doble, con la salvedad de un estudio abierto<sup>(43)</sup>. En todos los casos, los probióticos y prebióticos se administraron como suplementos coadyuvantes al tratamiento con fármacos antipsicóticos, que recibían todos los pacientes. Los cuatro ensayos reclutaron pacientes con esquizofrenia y ninguno se centró en el PEP. La mayoría de los casos fueron pacientes ambulatorios, aunque la muestra de un ensayo incluyó algunos pacientes hospitalizados<sup>(42)</sup>. Los detalles específicos sobre los pre/probióticos empleados y los principales resultados aparecen en la tabla IV.

En un estudio pionero, Dickerson et al. (2014)<sup>(41)</sup> reclutaron adultos con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, con síntomas psicóticos de intensidad moderada-grave, que fueron asignados a recibir una combinación de dos cepas de probióticos (n=33) o placebo (n=32) durante 14 semanas.

La suplementación con probióticos no fue más eficaz que el placebo para

TABLA IV. Ensayos clínicos con probióticos y prebióticos en esquizofrenia

| REFERENCIA                                                                                        | MUESTRA | INTERVENCIÓN                                                                                                                                                            | DISEÑO Y DURACIÓN ENSAYO               | HALLAZGOS                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dickerson et al., 2014                                                                            | EZ: 65  | <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG y <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12                                                                                                  | ECA<br>14 semanas                      | Mejoría significativa de molestias digestivas<br><br>Sin cambios en: síntomas positivos y negativos, puntuación total de la PANSS |
| Ghaderi et al., 2018                                                                              | EZ: 60  | Vitamina D combinada con probióticos: <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> | ECA<br>12 semanas                      | Mejoría significativa en síntomas negativos y PANSS total, sin cambios en los síntomas positivos                                  |
| Okubo et al., 2019                                                                                | EZ: 29  | <i>Bifidobacterium breve</i> A-1                                                                                                                                        | Abierto sin grupo control<br>4 semanas | Mejoría significativa de los síntomas de ansiedad y depresión                                                                     |
| Kao et al., 2019                                                                                  | EZ: 39  | Prebiótico B-GOS®                                                                                                                                                       | ECA<br>24 semanas (cruzado)            | Mejoría cognitiva (global y tareas ejecutivas)                                                                                    |
| ECA: ensayo clínico aleatorizado; EZ: esquizofrenia; PANSS: positive and negative syndrome scale. |         |                                                                                                                                                                         |                                        |                                                                                                                                   |

mejorar los síntomas positivos y negativos de esquizofrenia, como tampoco la puntuación total en la escala PANSS. Sin embargo, los pacientes que tomaron el probiótico presentaron de una forma significativa menos quejas sobre molestias digestivas durante el ensayo. Este hallazgo es relevante ya que los problemas de funcionamiento digestivo, como el estreñimiento, son efectos secundarios frecuentes del tratamiento con antipsicóticos. No obstante, esta mejoría no se evaluó de una forma estandarizada.

En análisis posteriores de esta misma muestra<sup>(45,46)</sup> se vio que la administración de los probióticos se asoció con

un aumento de los niveles de BDNF en suero<sup>(45)</sup>. Además, los varones que habían tomado probióticos tenían niveles significativamente menores de anticuerpos de tipo IgG para *Candida albicans* y se observó una tendencia a la mejoría de los síntomas positivos en los varones que eran seronegativos para *C. albicans*<sup>(46)</sup>. Según esto, la mejoría en el funcionamiento intestinal se debería a que los probióticos empleados regulan el sobrecrecimiento de esta levadura. De forma conjunta, el reducido tamaño muestral y su naturaleza exploratoria limita la interpretación de los resultados de estos tres estudios realizados por el mismo equipo<sup>(44-46)</sup>.

En un segundo ECA de 12 semanas con una muestra de pacientes hospitalizados y ambulatorios (n=60), Ghaderi et al. (2018)<sup>(42)</sup> encontraron que la combinación de vitamina D (50.000 UI cada dos semanas) y un cóctel de cuatro probióticos fue más eficaz que el placebo para mejorar los síntomas negativos de esquizofrenia y la puntuación total en la escala PANSS, pero no así los síntomas positivos.

En un estudio abierto sin grupo control que completaron 29 pacientes con esquizofrenia<sup>(43)</sup>, la suplementación con la cepa *Bifidobacterium breve* A-1 durante 4 semanas se asoció con una reducción significativa de los síntomas de ansiedad y depresión evaluados mediante la escala HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) y la dimensión clínica de ansiedad/depresión de la escala PANSS. Sin embargo, la eficacia en los síntomas positivos y negativos de esquizofrenia no se analizó. Además, los pacientes respondedores presentaban menos síntomas negativos medidos con la escala BPRS, una menor ingesta de productos lácteos y una mayor abundancia relativa de *Parabacteroides* en la microflora intestinal que los que no respondieron al probiótico. Estos hallazgos sugieren que la suplementación con probióticos podría quizá personalizarse en pacientes con esquizofrenia, pero antes es necesario confirmarlos mediante un ECA para excluir un posible efecto placebo.

El único estudio realizado con prebióticos<sup>(44)</sup> fue un ECA de 24 semanas con diseño cruzado con el prebiótico B-GOS y/o placebo durante 12 semanas. La medida principal de eficacia en este estudio

de prueba de concepto fue la mejoría cognitiva evaluada mediante la batería BACS (*Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*). Los pacientes estaban clínicamente estables y se requería que presentaran una disfunción cognitiva de al menos media desviación estándar. La suplementación con el prebiótico se asoció con una mejoría en el score global de la batería BACS y más específicamente en tareas ejecutivas, pero no en memoria verbal ni en fluidez verbal. No se evaluó la eficacia del probiótico en los síntomas de esquizofrenia.

En resumen, los resultados disponibles son discrepantes, aunque existen algunos indicios de que la suplementación podría mejorar algunos síntomas de la esquizofrenia, así como problemas digestivos asociados. Los dos ECA con probióticos muestran resultados inconsistentes en cuanto a su eficacia para mejorar los síntomas psicóticos de la esquizofrenia. Mientras que la suplementación solo con probióticos fue ineficaz<sup>(41)</sup>, la combinación con vitamina D lo fue superior al placebo<sup>(42)</sup>. No obstante, es complicado discernir cuál de los dos suplementos es el responsable de estos resultados. Algunos autores han sugerido que podría deberse a la acción de la vitamina D en el sistema nervioso central<sup>(47)</sup>. Los resultados inconsistentes pueden deberse además al tamaño reducido de las muestras y a la heterogeneidad clínica propia de la esquizofrenia. Por otra parte, un ensayo abierto sugiere que la suplementación con probióticos se asocia con una reducción en los síntomas de ansiedad y depresión asociados con la esquizofrenia, si bien se necesita realizar un ECA que lo confirme<sup>(43)</sup>.

Finalmente, un prebiótico se asoció con un efecto procognitivo<sup>(44)</sup>. Este hallazgo novedoso es relevante porque no se dispone de fármacos eficaces para el tratamiento de la disfunción cognitiva asociada a la esquizofrenia. En general, la tolerabilidad de los probióticos y prebióticos fue aceptable y similar a la del placebo.

Pese a estos resultados prometedores, en la actualidad no se dispone de pruebas suficientes que apoyen la eficacia de estas intervenciones. Antes de recomendar la utilización de probióticos y prebióticos con finalidad terapéutica en la práctica clínica es necesario realizar más ensayos<sup>(40,47)</sup>.

## FUTURAS INVESTIGACIONES EN LOS TRASTORNOS MENTALES GRAVES

La evidencia científica sobre el papel del eje microbiota-intestino-cerebro en los TMG ha aumentado de forma progresiva en los últimos años. Sin embargo, el volumen de investigación es inferior al alcanzado en los trastornos depresivos y del espectro autista (véanse los capítulos correspondientes). Avanzar en el conocimiento científico en este campo presenta retos considerables, pero también oportunidades. El reto principal es la traslación de los hallazgos de los estudios preclínicos a la práctica clínica. La posibilidad de establecer mejor las bases biológicas de los TMG e identificar nuevas dianas para tratamientos eficaces son dos oportunidades clave.

Hasta la fecha los perfiles específicos de microbiota intestinal en los TMG no se

han podido caracterizar de forma consistente. Esta hipotética disbiosis encajaría bien con algunas hipótesis etiopatogénicas de los TMG, como la disfunción inmunoinflamatoria y las alteraciones en la neuroplasticidad<sup>(40)</sup>. En los próximos estudios observacionales será necesario controlar una serie de factores de confusión, como el tratamiento antipsicótico, las comorbilidades con enfermedades cardiovasculares y metabólicas, así como la dieta y otros hábitos de vida, para esclarecer si las alteraciones en la microbiota intestinal representan un fenómeno vinculado de forma primaria con la etiopatogenia del TMG o son secundarias a otros factores<sup>(39)</sup>.

Los ensayos clínicos basados en estrategias de modulación del eje microbiota-intestino-cerebro son aún escasos, sus hallazgos son inconsistentes y se han centrado por el momento en probióticos y, en menor medida, prebióticos. No se han realizado ensayos con trasplante fecal en TMG. Para determinar la utilidad terapéutica de estas intervenciones se plantea la necesidad de realizar más ensayos clínicos, con muestras mayores de pacientes con TMG, que incluyan algunos casos sin medicación, un registro riguroso de los hábitos saludables y la utilización en tándem de biomarcadores de imagen cerebral<sup>(48)</sup>. En el contexto de la medicina personalizada, la estratificación de las muestras de pacientes mediante el uso de biomarcadores y el estadiaje clínico son herramientas prometedoras para identificar qué pacientes pueden obtener el máximo beneficio de la modulación de la microbiota con finalidad terapéutica<sup>(49)</sup>.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Dickerson F, Severance E, Yolken R. The microbiome, immunity, and schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Behav Immun*. 2017;62:46-52. doi:10.1016/j.bbi.2016.12.010
2. Severance EG, Gressitt KL, Stallings CR, et al. Discordant patterns of bacterial translocation markers and implications for innate immune imbalances in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;148(1-3):130-137. doi:10.1016/j.schres.2013.05.018
3. Scott KA, Ida M, Peterson VL, et al. Revisiting Metchnikoff: Age-related alterations in microbiota-gut-brain axis in the mouse. *Brain Behav Immun*. 2017;65:20-32. doi:10.1016/j.bbi.2017.02.004
4. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *BioEssays*. 2011;33(8):574-581. doi:10.1002/bies.201100024
5. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C.  $\gamma$ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol*. 2012;113(2):411-417. doi:10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x
6. Tseng P-T, Zeng B-S, Chen Y-W, Wu M-K, Wu C-K, Lin P-Y. A meta-analysis and systematic review of the comorbidity between irritable bowel syndrome and bipolar disorder. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(33):e4617. doi:10.1097/MD.0000000000004617
7. Yolken R, Adamos M, Katsafanas E, et al. Individuals hospitalized with acute mania have increased exposure to antimicrobial medications. *Bipolar Disord*. 2016;18(5):404-409. doi:10.1111/bdi.12416
8. Köhler O, Petersen L, Mors O, et al. Infections and exposure to anti-infective agents and the risk of severe mental disorders: a nationwide study. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135(2):97-105. doi:10.1111/acps.12671
9. Cusotto S, Strain CR, Fouhy F, et al. Differential effects of psychotropic drugs on microbiome composition and gastrointestinal function. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019;236(5):1671-1685. doi:10.1007/s00213-018-5006-5
10. Ait-Belgnaoui A, Colom A, Braniste V, et al. Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(4):510-520. doi:10.1111/nmo.12295
11. Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. 2011;141(2):599-609. doi:10.1053/j.gastro.2011.04.052
12. O'Sullivan E, Barrett E, Grenham S, et al. BDNF expression in the hippocampus of maternally separated rats: Does *Bifidobacterium breve* 6330 alter BDNF levels? *Benef Microbes*. 2011;2(3):199-207. doi:10.3920/BM2011.0015
13. Liang S, Wang T, Hu X, et al. Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience*. 2015;310:561-577. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.09.033
14. Zheng P, Yang J, Li Y, et al. Gut Microbial Signatures Can Discriminate Unipolar from Bipolar Depression. *Adv Sci*. 2020;7(7). doi:10.1002/adv.201902862
15. Hu S, Li A, Huang T, et al. Gut Microbiota Changes in Patients with Bipolar Depression. *Adv Sci*. 2019;6(14). doi:10.1002/adv.201900752
16. Lu Q, Lai J, Lu H, et al. Gut Microbiota in Bipolar Depression and Its Relationship to Brain Function: An Advanced Exploration. *Front Psychiatry*. 2019;10. doi:10.3389/fpsy.2019.00784
17. Painold A, Mörk S, Kashofer K, et al. A step ahead: Exploring the gut microbiota in inpatients with bipolar disorder during a depressive episode. *Bipolar Disord*. 2019;21(1):40-49. doi:10.1111/bdi.12682
18. Vinberg M, Ottesen NM, Meluken I, et al. Remitted affective disorders and high familial risk of affective disorders associate with aberrant intestinal microbiota. *Acta Psychiatr Scand*. 2019;139(2):174-184. doi:10.1111/acps.12976
19. Flowers S, Evans S, Ward K, McInnis M, Ellingrod V. Interaction Between Atypical Antipsychotics and the Gut Microbiome in a Bipolar Disease Cohort. *Pharmacotherapy*. 2017;37(3). doi:10.1111/ijlh.12426
20. Evans SJ, Bassis CM, Hein R, et al. The gut microbiome composition associates with bipolar disorder and illness severity. *J Psychiatr*



- Res. 2017;87:23-29. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.12.007
21. Reininghaus EZ, Wetzlmair LC, Fellendorf FT, et al. Probiotic treatment in individuals with euthymic bipolar disorder: A pilot-study on clinical changes and compliance. *Neuropsychobiology*. 2020;79(1):71-79. doi:10.1159/000493867
  22. Reininghaus EZ, Wetzlmair LC, Fellendorf FT, et al. The impact of probiotic supplements on cognitive parameters in euthymic individuals with bipolar disorder: A pilot study. *Neuropsychobiology*. 2020;79(1):63-70. doi:10.1159/000492537
  23. Dickerson F, Adamos M, Katsafanas E, et al. Adjunctive probiotic microorganisms to prevent rehospitalization in patients with acute mania: A randomized controlled trial. *Bipolar Disord*. 2018;20(7):614-621. doi:10.1111/bdi.12652
  24. Eslami Shahrabaki M, Sabouri S, Sabahi A, et al. The Efficacy of Probiotics for Treatment of Bipolar Disorder-Type 1: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Iran J Psychiatry*. 2020;15(1). doi:10.18502/ijps.v15i1.2435
  25. Rios AC, Maurya PK, Pedrini M, et al. Microbiota abnormalities and the therapeutic potential of probiotics in the treatment of mood disorders. *Rev Neurosci*. 2017;28(7):739-749. doi:10.1515/revneuro-2017-0001
  26. Caso J, Balanzá-Martínez V, Palomo T, et al. The Microbiota and Gut-Brain Axis: Contributions to the Immunopathogenesis of Schizophrenia. *Curr Pharm Des*. 2016;22(40):6122-6133. doi:10.2174/1381612822666160906160911
  27. Yuan X, Kang Y, Zhuo C, et al. The gut microbiota promotes the pathogenesis of schizophrenia via multiple pathways. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;512(2):373-380. doi:10.1016/j.bbrc.2019.02.152
  28. Golofast B, Vales K. The connection between microbiome and schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;108:712-31. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.12.011
  29. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. 2018; 555(7698):623-8. https://doi.org/10.1038/nature25979
  30. Flowers SA, Baxter NT, Ward KM, et al. Effects of atypical antipsychotic treatment and resistant starch supplementation on gut microbiome composition in a cohort of patients with bipolar disorder or schizophrenia. *Pharmacotherapy*. 2019; 39:161-70. doi: 10.1002/phar.2214
  31. Bahr SM, Tyler BC, Wooldridge N, et al. Use of the second-generation antipsychotic, risperidone, and secondary weight gain are associated with an altered gut microbiota in children. *Transl Psychiatry*. 2015; 5: e652. doi: 10.1038/tp.2015.135
  32. Yuan X, Zhang P, Wang Y, et al. Changes in metabolism and microbiota after 24-week risperidone treatment in drug naïve, normal weight patients with first episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2018; 201:299-306. doi: 10.1016/j.schres.2018.05.017
  33. Schwarz E, Maukonen J, Hyytiäinen T, et al. Analysis of microbiota in first episode psychosis identifies preliminary associations with symptom severity and treatment response. *Schizophr Res*. 2018; 192: 398-403. doi: 10.1016/j.schres.2017.04.017
  34. Shen Y, Xu J, Li Z, et al. Analysis of gut microbiota diversity and auxiliary diagnosis as a biomarker in patients with schizophrenia: a cross-sectional study. *Schizophr Res*. 2018; 197:470-7. doi: 10.1016/j.schres.2018.01.002
  35. Zheng P, Zeng B, Liu M, et al. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice. *Sci Adv*. 2019; 5: eaau8317. doi: 10.1126/sciadv.aau8317
  36. Nguyen TT, Kosciolk T, Maldonado Y, et al. Differences in gut microbiome composition between persons with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects. *Schizophr Res*. 2019; 204: 23-29. doi: 10.1016/j.schres.2018.09.014
  37. Nguyen TT, Hathaway H, Kosciolk T, et al. Gut microbiome in serious mental illnesses: A systematic review and critical evaluation [published online ahead of print, 2019 Sep 5]. *Schizophr Res*. 2019;S0920-9964(19)30382-2. doi:10.1016/j.schres.2019.08.026
  38. Volken RH, Severance EG, Sabuncuyan S, et al. Metagenomic sequencing indicates that the oropharyngeal phageome of individuals with schizophrenia differs from that of controls. *Schizophr Bull*. 2015; 41:1153-1161.
  39. Macedo e Cordeiro T, Zhang X, Graubics K et al. Microbiome and Schizophrenia: Current Eviden-

- ce and Future Challenges. *Curr Behav Neurosci Rep* 2020; 7, 51–61. <https://doi.org/10.1007/s40473-020-00206-5>
40. Szeligowski T, Yun AL, Lennox BR, et al. The Gut Microbiome and Schizophrenia: The Current State of the Field and Clinical Applications. *Front Psychiatry* 2020;11:156.
  41. Dickerson FB, Stallings C, Origoni A, et al. Effect of probiotic supplementation on schizophrenia symptoms and association with gastrointestinal functioning: a randomized, placebo controlled trial. *Prim Care Companion CNS Disord* 2014; 16: PCC.13m01579. doi: 10.4088/PCC.13m01579
  42. Ghaderi A, Banafshe HR, Mirhosseini N, et al. Clinical and metabolic response to vitamin D plus probiotic in schizophrenia patients. *BMC Psychiatry* 2019; 19:77. doi: 10.1186/s12888-019-2059-x
  43. Okubo R, Koga M, Katsumata N, et al. Effect of *Bifidobacterium breve* A-1 on anxiety and depressive symptoms in schizophrenia: a proof-of-concept study. *J Affect Disord* 2018; 245:377–385. doi: 10.1016/j.jad.2018.11.011
  44. Kao AC-C, Safarikova J, Marquardt T, et al. Pro-cognitive effect of a prebiotic in psychosis: a double blind placebo controlled cross-over study. *Schizophr Res* 2019; 208:460–61. doi: 10.1016/j.schres.2019.03.003
  45. Tomasik J, Yolken RH, Bahn S, et al. Immunomodulatory effects of probiotic supplementation in schizophrenia patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Biomark Insights* 2015; 10: 47–54.
  46. Severance EG, Gressitt KL, Stallings CR, et al. Probiotic normalization of *Candida albicans* in schizophrenia: a randomized, placebo-controlled, longitudinal pilot study. *Brain Behav Immun* 2017; 62:41–45.
  47. Minichino A, Brondino N, Solmi M, et al. The gut-microbiome as a target for the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of add-on strategies. *Schizophr Res*. 2020; S0920-9964(20)30101-8. doi:10.1016/j.schres.2020.02.012.
  48. Kelly JR, Minuto C, Cryan JF, et al. The role of the gutmicrobiome in the development of schizophrenia. [published online ahead of print, 2020 Apr 23]. *Schizophr Res* 2020; S0920-9964(20)30086-4. doi:10.1016/j.schres.2020.02.010
  49. Balanzá-Martínez V, Shansis FM, Tatay-Man-teiga A, et al. Diet and Neurocognition in Mood Disorders - an Overview of the Overlooked [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. *Curr Pharm Des*. 2020;10.2174/138161282666200318152530. doi:10.2174/138161282666200318152530

# PROBIÓTICOS EN ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

Luis Fernando Agüera Ortiz, Luisa Fernanda Goez Sodupe

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades mentales más prevalentes actualmente son los trastornos de ansiedad y los depresivos. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, la depresión es la principal causa de discapacidad en el mundo y se calcula que afecta a más de 300 millones de personas. En cuanto a la ansiedad, encuestas poblacionales han estimado que más de un 33% de la población podría presentar un trastorno de ansiedad a lo largo de la vida.

La depresión es considerada como un proceso multifactorial y su desarrollo depende de un amplio grupo de factores de riesgo, sin que hasta el momento haya sido posible establecer la totalidad de estos ni las múltiples interacciones existentes entre ellos.

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5), el trastorno depresivo mayor se diagnostica cuando una persona experimenta la mayoría de los siguientes síntomas durante al menos 2 semanas: depresión, anhedonía, culpa excesiva, ideación suicida, cambios en el apetito y el sueño, retraso psicomotor, poca concentración y fatiga. Entre estos criterios, el estado de ánimo deprimido o la anhedonía (o ambos) deben estar presentes para el diagnóstico<sup>(1)</sup>.

La ansiedad se define como un estado emocional desagradable en el que hay sensación subjetiva de peligro, malestar, tensión o aprensión, acompañado de una descarga neurovegetativa, sin que se identifique una causa aparente. Por el contrario, en el miedo hay una respuesta fisiológica similar a la ansiedad, pero se diferencia en que hay una causa, un peligro real, consciente y externo<sup>(2)</sup>.

Existe un sistema neuronal establecido tempranamente en la filogenia, que es responsable de preservar la vida a través de reacciones de lucha o de huida, de la alimentación y la actividad sexual, que a la vez están vinculadas con emociones como cólera, miedo, ansiedad y afecto. El sistema límbico se ha identificado como la estructura responsable de estas reacciones comandada y coordinada por la amígdala y el locus ceruleus.

Hasta el momento actual, no se ha encontrado ningún tipo de análisis clínico o de imagen específico para el diagnóstico de las patologías vinculadas a la ansiedad o la depresión, pero sí se ha demostrado una relación entre esta última y el déficit de determinados neurotransmisores, de anomalías neuroanatómicas y de alteraciones en el sistema inmune y endocrino, que sugieren las bases neurofisiológicas de estos trastornos.

La mayor parte de los tratamientos biológicos para la ansiedad y la depresión se basan en psicofármacos, cuyos posibles efectos secundarios interfieren en la adecuada adherencia, lo que predispone a recaídas frecuentes y presencia de sintomatología residual. La evidencia clínica actual indica que las estrategias farmacológicas son efectivas en trastornos depresivos graves, pero no lo son tanto en los trastornos afectivos más leves, siendo estos últimos los que presentan mayor prevalencia. Por lo anterior, es motivo de investigación en los últimos años la búsqueda de estrategias terapéuticas complementarias, que influyan en los síntomas a través de los factores ambientales. A este respecto, se ha planteado la microbiota intestinal como una importante vía de intervención<sup>(3)</sup>.

La microbiota intestinal está conformada por millones de microorganismos de diferentes especies, de los cuales en su mayoría son bacterias, virus, bacteriófagos y hongos, que intervienen en funciones fisiológicas como la digestión, nutrición, crecimiento, inflamación, inmunidad y la protección frente a patógenos, entre otras. Se cree que las bacterias productoras de butirato y ácido láctico, son beneficiosas para el huésped a través de propiedades antiinflamatorias, antitumorígenicas y antipatogénicas.

La alteración del balance entre la flora comensal y la patógena se denomina disbiosis. Se ha demostrado que la disbiosis puede perjudicar la salud física y mental<sup>(4)</sup>. Teniendo en cuenta esta premisa, se han desarrollado numerosos estudios clínicos que tienen como objetivo establecer el rol de la microbiota en

la aparición de diversas patologías y en su potencial terapéutico.

Los probióticos son microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, producen un efecto beneficioso en la salud y el bienestar del huésped. Los prebióticos son carbohidratos no digeribles cuya ingestión induce el crecimiento de microorganismos beneficiosos, y los simbióticos, asociación de los dos anteriores. Recientemente se ha utilizado el término “psicobióticos” a los probióticos que inciden de manera positiva en la salud mental. Los probióticos que se han estudiado más ampliamente son: *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus johnsonii*, *Bifidobacterium* y *Saccharomyces boulardii*<sup>(5)</sup>.

La modificación de la microbiota intestinal puede realizarse mediante la nutrición o a través de probióticos o prebióticos administrados en presentaciones farmacéuticas. Por ejemplo, han demostrado efectos positivos sobre la ansiedad en diferentes estudios algunos que pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, los cuales no poseen cadenas de lipopolisacáridos proinflamatorios por lo que su propagación no dispara reacciones inflamatorias. Con la presencia de estas bacterias, el sistema inmunológico aprende a desarrollar adecuadas respuestas inmunológicas al identificar elementos proinflamatorios como antigénicos<sup>(6)</sup>.

Existen especies con efectos negativos, como *Escherichia coli*, *Fusobacterium nucleatum* o *Ruminococcus gnavus* que deben prevenirse y/o limitarse por su acción patógena<sup>(7)</sup>. La acción del *Clostridium*

inhibe la dopamina beta-hidroxilasa (que convierte dopamina en el neurotransmisor noradrenalina a nivel cerebral) y por tanto, ejerce un efecto pernicioso que debe ser evitado.

## RELACIÓN ENTRE MICROBIOTA Y SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso entérico y el sistema nervioso central están conectados mediante el eje intestino-cerebro a través de una comunicación bidireccional neurohumoral, que relaciona la función intestinal con los centros cognitivos y emocionales del cerebro e involucra los sistemas nervioso, endocrino e inmune.

Existen varias vías de comunicación implicadas: nervios descendentes del sistema nervioso autónomo, vías aferentes parasimpáticas vagales y el sistema nervioso del epitelio capilar intestinal<sup>(8)</sup>. Esta conexión tiene lugar fundamentalmente a través del nervio vago, que transmite la información de los nutrientes que llegan al tracto gastrointestinal y regula el comportamiento alimentario.

Algunas bacterias de la microbiota intestinal son capaces de metabolizar nutrientes para producir neurotransmisores como la serotonina, la dopamina, la noradrenalina y el ácido gamma-amino butírico (GABA), los cuales pueden activar los terminales vagales. Estos neurotransmisores derivados del intestino son funcionalmente diferentes a los derivados del cerebro. Por tanto, la microbiota intestinal es capaz de interactuar con el sistema nervioso central, produciendo y

degradando neurotransmisores. Así mismo, puede producir otros metabolitos y proteger la barrera intestinal.

El cerebro por su parte también puede modificar la microbiota y sus funciones. A través de las neuronas motoras vagales, que inervan casi todas las neuronas entéricas, y por la vía humoral envía mensajeros químicos, como citocinas y glucocorticoides que regulan la fisiología intestinal. Varios estudios han demostrado que la presencia de un evento estresante, principalmente a edades tempranas, puede modificar la composición de la microbiota promoviendo la traslocación de especies, incrementando las que inducen inflamación (como algunas cepas de *Clostridium*) y disminuyendo la cantidad de bacterias antiinflamatorias como *Lactobacillus*<sup>(9)</sup>.

Se ha postulado la relevancia de la microbiota en el desarrollo del cerebro. En un estudio en el que se utilizaron altas dosis de antibióticos en ratones posteriormente al destete, se encontró una relación positiva entre la modificación de la microbiota, con alteraciones cerebrales y de comportamiento<sup>(10)</sup>.

Numerosos estudios realizados en ratones han demostrado que la activación de aferentes vagales del tracto gastrointestinal por hormonas intestinales, citocinas y señales microbianas, producen alteraciones neurocomportamentales. Como ejemplo se ha citado que el probiótico *Lactobacillus rhamnosus* puede disminuir la respuesta corticoidea inducida por estrés, y por ende, la ansiedad y depresión. Se sugiere que este probiótico puede modular el sistema GABAérgico en ratones, mediante cambios en la trans-

cripción de subunidades de los receptores GABA, modulando la respuesta a eventos estresores<sup>(11)</sup>.

Estudios realizados en seres humanos adultos parecen reproducir los hallazgos encontrados en los realizados en roedores. En un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en voluntarios sanos, se les suministró durante 30 días *Lactobacillus helveticus* R0052 y *Bifidobacterium longum* R0175, obteniendo una disminución del nivel de cortisol urinario y una disminución de la respuesta psicológica al estrés<sup>(12)</sup>.

## EJE MICROBIOTA-INTESTINO-CEREBRO EN ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

Es conocido hace tiempo que la respuesta al estrés psicológico implica la liberación de acetilcolina, noradrenalina y glucocorticoides a través del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. La liberación de glucocorticoides y de acetilcolina altera la unión entre las células epiteliales que constituyen la barrera intestinal, aumentando su permeabilidad. Esto facilita que bacterias patógenas y sus toxinas atraviesen esta barrera con la consiguiente respuesta inflamatoria sistémica, manifestada por elevación de marcadores inflamatorios: proteína C reactiva, citocinas inflamatorias (como el factor de necrosis tumoral, interleucina 1, interleucina 6) y estrés oxidativo<sup>(13)</sup>. Cuando estas señales proinflamatorias llegan al cerebro (vía humoral, neuronal o celular), se activa el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, restaurando la homeostasis.

Este circuito se inicia en el núcleo paraventricular hipotalámico (PVN), que sintetiza y libera el factor liberador de corticotropina (CRF) el cual estimula a la hipófisis anterior para liberar la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) a la circulación sistémica. La ACTH a su vez, estimula a la corteza suprarrenal para liberar glucocorticoides que inhiben la liberación de CRF, estableciendo un circuito de retroalimentación negativa y de esta manera, se reduce la inflamación intestinal<sup>(14)</sup>. Esta cascada de reacciones metabólicas al estrés agudo, es una respuesta adaptativa transitoria. Sin embargo en el estrés crónico, la inflamación e hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal es prolongada, agravando la permeabilidad de la barrera intestinal y haciendo que el sistema inflamatorio sea insensible a las señales inhibitorias de los glucocorticoides interrumpiendo la retroalimentación negativa de los mismos<sup>(15)</sup>.

Los pacientes diagnosticados de trastorno depresivo mayor presentan frecuentemente un incremento de la permeabilidad intestinal y una elevación sérica de anticuerpos antilipopolisacáridos (presentes en la membrana celular de bacterias gram negativas). La administración sistémica de bajas dosis de lipopolisacáridos puede inducir a trastornos del humor al alterar la actividad neuronal del sistema límbico incrementando la actividad de la amígdala<sup>(16)</sup>.

En 2004, Sudo et al.<sup>(17)</sup> en un estudio pivotal realizado en roedores criados en medio estéril y libres de bacterias, observaron que presentaban reacciones fisiológicas exageradas frente al estrés comparados con los controles, encontrando

relación entre ausencia de gérmenes y una exagerada respuesta endocrina al estrés, postulando una asociación entre la modulación enterobacteriana y la ansiedad.

Al comparar la microbiota de personas sanas con la de pacientes con trastorno depresivo mayor, se ha encontrado que tienen un perfil diferente. Las que presentan la enfermedad tienen niveles disminuidos de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Faecalibacterium* e incremento de las especies *Clostridium*, *Streptococcus*, *Klebsiella* y *Oscillibacter*<sup>(18)</sup>. Se ha postulado que este cambio en la composición de la microbiota produce alteración de la regulación fisiológica del huésped.

Se ha demostrado ampliamente la asociación entre el trastorno depresivo mayor y la activación de marcadores inflamatorios mediados por inmunidad celular, en ausencia de una clara lesión inflamatoria. Parece ser que la inflamación y la activación de la inmunidad celular en la depresión es el resultado de la translocación intestinal de enterobacterias gram negativas debido al incremento de la permeabilidad intestinal. Maes et al. han reportado una elevada respuesta humoral de anticuerpos IgM e IgA frente a lipopolisacáridos y endotoxinas de enterobacterias gram negativas<sup>(19)</sup>.

Investigaciones recientes han puesto en el punto de mira la importancia de la microbiota intestinal en la salud humana, tras la aparición de publicaciones que indican que la administración oral de probióticos puede influir sobre la respuesta inflamatoria sistémica y por lo tanto, modular la respuesta frente a situaciones de estrés. Asimismo, existe evidencia clínica

que sugiere que los probióticos pueden mejorar el humor y la sintomatología ansiosa, en pacientes con fatiga crónica y síndrome de intestino irritable<sup>(20)</sup>.

Se ha descubierto que algunos componentes de la microbiota intestinal tienen capacidad para influir en el estado de ánimo y modificar el comportamiento en algunos aspectos, como la respuesta a la ansiedad, al reducir los marcadores inflamatorios, inhibir la activación vagal, regular los mecanismos del estrés, promover la síntesis de ácidos grasos de cadena corta y aumentar la disponibilidad de serotonina<sup>(21)</sup>.

## TRATAMIENTO CON PROBIÓTICOS DE LOS PROBLEMAS DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

La insuficiente respuesta a los anti-depresivos en un determinado número de casos lleva a la búsqueda de tratamientos alternativos o complementarios, también como una vía de evitación de la polifarmacia. La evidencia creciente del papel de la microbiota en la salud mental conduce al paso lógico del ensayo de intervenciones basadas en la misma para abordar estos problemas. De hecho, en 2001, la Organización Mundial de la Salud publicó un informe que indica los beneficios para la salud de los suplementos probióticos, y en 2005, se publicó el primer trabajo que proponía el uso de probióticos como tratamiento complementario para la depresión mayor<sup>(22)</sup>.

La evidencia de los posibles beneficios terapéuticos de los probióticos para

la salud mental se basó inicialmente en estudios en animales. Un estudio en ratas encontró que el tratamiento con *Bifidobacteria infantis* aumentó significativamente el triptófano, un precursor serotoninérgico, en el plasma sanguíneo<sup>(23)</sup>. También disminuyó los marcadores inflamatorios, como el interferón- $\gamma$ , el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina (IL)-6. Este hallazgo es consistente con el modelo inflamatorio de depresión que lo conceptualiza como un trastorno que implica una respuesta inflamatoria excesiva.

Desde entonces, el campo ha crecido constantemente con un aumento importante en las publicaciones. En 2013, se acuñó el término “psicobiótico” para definir los suplementos probióticos usados para el tratamiento de problemas de salud mental<sup>(24)</sup>.

De forma sintética, los principales hallazgos encontrados respecto a la acción de los probióticos con interés en la ansiedad y depresión son los siguientes:

- Intervienen en procesos cognitivos y emocionales.
- Tienen efectos sistémicos sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y en la respuesta inflamatoria y de glucocorticoides al estrés, con disminución de la concentración de citocinas pro inflamatorias al regular la secreción de corticosteroides.
- Inciden en neurotransmisores como el GABA y el glutamato que controlan el balance excitación-inhibición. Disminuyen la transmisión gabaérgica de hipocampo y amígdala, pero incrementan su expresión en cíngulo y área prefrontal.

- Ejercen efecto sobre proteínas como el factor neurotrófico neuronal, que interviene en procesos de memoria y se encuentra disminuido en ansiedad y depresión.

Los probióticos presentan una nueva y prometedora opción en el tratamiento de los trastornos mentales como la ansiedad y la depresión. Tanto los estudios en animales como en humanos han demostrado su potencial terapéutico, aunque debe aun ser estudiado de forma más extensa<sup>(25)</sup>. En la última década, se han publicado varios ensayos aleatorios que investigaron el efecto de los suplementos probióticos sobre los síntomas depresivos y de ansiedad, así como varias revisiones sistemáticas de estos ensayos de los que daremos cuenta en este capítulo. Los distintos metaanálisis que se han ocupado del tema refieren la enorme heterogeneidad de las muestras, mediciones y cepas estudiadas, con la característica común de estos estudios metaanalíticos del rechazo de un importante número de trabajos potenciales para la realización del cálculo estadístico, incluyendo generalmente para el metaanálisis un 5% de los estudios inicialmente seleccionados.

## VENTAJAS DE LOS PROBIÓTICOS COMO TRATAMIENTO FRENTE A LOS PSICOFÁRMACOS

El tratamiento con probióticos tiene una serie de ventajas potenciales. Los probióticos son generalmente muy seguros y con pocos efectos secundarios, salvo en individuos inmunodeprimidos<sup>(26)</sup>.



Esto contrasta con la frecuencia con la que ocurren efectos adversos en los fármacos antidepresivos habituales que, aunque sean en su mayoría leves o transitorios, aparecen en alrededor del 40-60% de los pacientes.

El uso de psicofármacos se asocia con el estigma ligado a las enfermedades mentales y sus tratamientos. Este estigma puede provenir tanto del entorno del enfermo como del propio paciente, que puede sentir temor a ser percibido como emocionalmente débil o a la posibilidad de desarrollar dependencia. Este estigma, del que los probióticos están mucho más exentos<sup>(27)</sup>, tienen una clara influencia en la adherencia a tratamientos que son imprescindibles para la resolución de su enfermedad<sup>(28)</sup>.

## PROBIÓTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ANSIEDAD

El hecho de que los síntomas de ansiedad están con frecuencia relacionados con la función intestinal (por ejemplo, malestar estomacal, náuseas o diarrea), ha llevado a explorar el papel de la microbiota en este trastorno. Los problemas intestinales que cursan con dolor, también lo suelen hacer con síntomas elevados de ansiedad<sup>(29)</sup>. Además, la ansiedad con frecuencia ocurre junto con trastornos gastrointestinales crónicos, como el síndrome del intestino irritable, la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa<sup>(30)</sup>, todos los cuales también están relacionados con la disfunción de la microbiota. También se ha encontrado que el uso de antibióticos,

que puede reducir profundamente la diversidad bacteriana intestinal, aumenta el riesgo de desarrollar un trastorno de ansiedad más adelante en la vida<sup>(31)</sup>.

Varias revisiones recientes han resumido la literatura publicada sobre los probióticos y la ansiedad. Los probióticos parecen ser capaces de reducir el comportamiento similar a la ansiedad en los animales, aunque el impacto de los probióticos sobre la ansiedad en los humanos es menos seguro, con revisiones narrativas recientes que llegan a conclusiones diferentes<sup>(25, 32, 33)</sup>.

Respecto a los estudios con modelos animales de ansiedad, un interesante metaanálisis publicado por Reis et al.<sup>(34)</sup> incluyó 22 trabajos de entre 469 potenciales, con un total de 743 animales. Los análisis de subgrupos revelaron que la administración de probióticos redujo significativamente el comportamiento similar a la ansiedad en ratones enfermos, con un tamaño del efecto medio. Se seleccionaron cuatro probióticos para análisis de subgrupos adicionales basados en su utilización en múltiples ensayos: *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Lactobacillus plantarum* (cuatro grupos experimentales cada uno) y la combinación de *Lactobacillus rhamnosus* y *Lactobacillus helveticus* (cinco grupos experimentales). De ellos, el que demostró mayor evidencia ansiolítica fue *Lactobacillus rhamnosus*.

Los estudios que utilizan probióticos y prebióticos en seres humanos han arrojado resultados variables, varios de ellos beneficiosos.

En un estudio randomizado doble ciego, controlado con placebo llevado a cabo

en 86 estudiantes sanos (de los cuales 76,5% eran mujeres, con edad promedio de 20,59 años), se suministraron durante 28 días probióticos con cuatro diferentes cantidades de unidades formadoras de colonias versus placebo. Se analizó mediante una encuesta inicial y otra final, la presencia de sintomatología afectiva y ansiosa. Se concluyó al final del estudio que los participantes a quienes se les suministró el suplemento con probióticos, presentaron mejoría en sintomatología ansiosa, mejoría del estado anímico y sensación de disminución de las preocupaciones. Además, se demostraron diferencias significativas, según el número de unidades formadoras de colonias suministradas. Los hallazgos del estudio sugieren que los probióticos tienen una utilidad terapéutica para el tratamiento de la ansiedad<sup>(35)</sup>.

En otro estudio, la mezcla probiótica de *L. helveticus* y *B. longum* administrada a voluntarios humanos sanos durante un mes alivió la angustia psicológica en comparación con un grupo de control, igualando los resultados positivos observados en ratas<sup>(12)</sup>. La alta ingesta del prebiótico trans-GOS administrado a pacientes con síndrome del intestino irritable durante 12 semanas mejoró significativamente las puntuaciones de evaluación global subjetiva y las puntuaciones de ansiedad en comparación con el tratamiento con placebo<sup>(36)</sup>.

De los 369 estudios clínicos con humanos que analizó el metaanálisis de Reis et al., solo 14 entraron en el cálculo final. Ocho estudios evaluaron el efecto de la administración de probióticos en muestras sanas, mientras que seis estudios lo

hicieron con muestras clínicas.

Solo tres de los 14 estudios incluidos (que abarcan 1527 individuos) encontraron que los probióticos redujeron significativamente los síntomas de ansiedad. En general, los probióticos no produjeron efectos ansiolíticos significativos en este metaanálisis. Los análisis de subgrupos tampoco observaron efectos probióticos diferentes entre participantes humanos sanos o enfermos. Estos hallazgos contrastan con las conclusiones de dos revisiones cualitativas recientes citadas, que indicaron que los probióticos pueden tener propiedades ansiolíticas<sup>(25, 32)</sup>.

En términos de los regímenes específicos de suplementos probióticos empleados, los 14 ensayos humanos estudiados en este metaanálisis se caracterizaron por un nivel tan alto de heterogeneidad entre estudios que se impidieron análisis más detallados de especies probióticas individuales.

Un importante trabajo publicado con posterioridad a este metaanálisis estudió un amplio grupo de sujetos usando una cepa específica con potencialidad en el tratamiento de la ansiedad y el estrés, *Lactobacillus plantarum* DR7<sup>(37)</sup>.

Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo diseñado para evaluar las propiedades de *Lactobacillus plantarum* DR7 en adultos con estrés. Ciento once adultos con estrés fueron reclutados en base a niveles de estrés moderados utilizando el cuestionario PSS-10. El consumo de DR7 (1 × 10<sup>9</sup> UFC/día) durante 12 semanas redujo los síntomas de estrés, ansiedad y los puntajes psíquicos totales, evaluados por

el cuestionario DASS-42. A las 8 semanas, el nivel de cortisol en plasma se redujo entre los sujetos a los que se les administró DR7 en comparación con el placebo, así como el nivel de citocinas proinflamatorias plasmáticas, tales como interferón  $\gamma$  y factor transformante de crecimiento  $\alpha$ , aumentando adicionalmente las citocinas antiinflamatorias plasmáticas, tales como la interleucina 10.

La administración de DR7 mejoró más las funciones cognitivas y de memoria en los adultos mayores de 30 años en comparación con los más jóvenes. La administración de DR7 mejoró la vía de la serotonina, como pudo observarse mediante una expresión reducida de la dopamina  $\beta$ -hidroxilasa (DBH), la tirosina hidroxilasa (TH), la indolamina 2,3-dioxigenasa y la triptófano 2,3-dioxigenasa en plasma, acompañadas de una mayor expresión de triptófano hidroxilasa-2 y de 5-hidroxi-triptamina receptor-6. Adicionalmente se observó una estabilización de la vía de la dopamina observada a través de expresiones estabilizadas de la TH y la DBH al cabo de 12 semanas en comparación con el placebo. Estos resultados indicaron que DR7 cumple el requisito de ser una cepa probiótica según la recomendación de la FAO/OMS y podría ser aplicable como una estrategia natural para mejorar las funciones psicológicas, la salud cognitiva y la memoria en adultos estresados.

En conjunto, la administración de *L. plantarum* DR7 en adultos con estrés produjo una reducción de los síntomas de estrés y ansiedad, acompañado de una mejora de varias funciones cognitivas y de memoria, y niveles reducidos de cortisol plasmático y de citocinas proinflamato-

rias. El estudio también mostró que el DR7 pudo haber ejercido estos efectos a través de mecanismos que implican la regulación al alza de las vías de la serotonina y la estabilización de las vías de la dopamina a lo largo del eje intestino-cerebro.

En conclusión, si bien la administración de probióticos reduce el comportamiento similar a la ansiedad en roedores, el estado actual de la investigación clínica respalda solo parcialmente a los probióticos como un tratamiento eficaz para la ansiedad. *Lactobacillus rhamnosus* ha sido identificada inicialmente como una especie probiótica ansiolítica candidata por estudios preclínicos y clínicos. El candidato más reciente y de mayor potencialidad que se ha destacado respecto a los efectos ansiolíticos es *Lactobacillus plantarum* DR7. Es necesario continuar la investigación de estas u otras cepas, incluyendo dosis más altas y una mayor duración del tratamiento.

## PROBIÓTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

La acción de los probióticos sobre el estado de ánimo ha sido objeto de numerosos estudios que se han extractado en algunos metaanálisis. Estos trabajos se han realizado tanto en modelos animales de depresión como en humanos. El problema con los primeros es la aplicabilidad de los resultados a las personas que sufren enfermedades depresivas. Por su parte, la mayor dificultad de los estudios en humanos es su heterogeneidad, tanto de las cepas utilizadas, dosis

o duración del tratamiento, como de los propios sujetos incluidos, especialmente por el hecho de que algunos trabajos estudian la mejoría del ánimo en personas no enfermas de depresión (estudiando mejoría del ánimo o reducción del riesgo de depresión) y otros en pacientes con enfermedad depresiva diagnosticada con criterios operativos estandarizados.

Como punto de partida, en estudios realizados en roedores, se ha identificado que el uso de probióticos puede incrementar niveles de triptófano en plasma, reducir concentraciones de serotonina del córtex frontal y de metabolitos dopaminérgicos corticales, y por lo tanto, disminuir la sintomatología depresiva<sup>(23)</sup>. De otro lado, en un experimento realizado en roedores libres de gérmenes, se les trasplantó flora intestinal de pacientes diagnosticados de trastorno depresivo mayor y se observó que desarrollaron comportamientos depresivos<sup>(38)</sup>.

Varios estudios han investigado las propiedades de los suplementos probióticos que influirían en el estado de ánimo en personas sin un diagnóstico clínico de depresión, y han encontrado que pueden reducir los sentimientos de depresión y ansiedad, el estrés y la reactividad cognitiva al estado de ánimo triste, como será reseñado más adelante. La información aportada por estos estudios respalda la evidencia preclínica de que los probióticos pueden ser beneficiosos para el tratamiento del estado de ánimo bajo. Sin embargo, para que los probióticos se consideren una opción de tratamiento viable para los trastornos afectivos, se necesita evidencia de ensayos clínicos en poblaciones de pacientes bien definidas.

Por ejemplo, el metaanálisis realizado por Huang et al.<sup>(39)</sup> incluyó en su estudio un número inicial de 96 trabajos, pero solo cinco cumplieron los requisitos para ser introducidos en los cálculos estadísticos y solo uno incluía pacientes deprimidos. El metaanálisis mostró que los probióticos disminuyeron significativamente la puntuación de las escalas de depresión aplicadas, tanto en la población sana como en pacientes con trastorno depresivo mayor. Curiosamente, los probióticos tuvieron un efecto en la población menor de 60 años, pero no en las personas mayores de 65 años.

Nikolova et al.<sup>(40)</sup> realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de 484 artículos, de los que solo tres cumplieron los criterios de inclusión, con un total de 229 individuos. De estos tres trabajos, en dos se administraron probióticos como tratamiento complementario a los antidepressivos y en uno se hizo como tratamiento independiente. Al eliminar este último estudio del metaanálisis debido al grado de heterogeneidad clínica que añadía, hubo un efecto positivo general de los probióticos sobre los síntomas depresivos. Los autores concluyen que actualmente hay una evidencia limitada de la eficacia de los probióticos en la depresión, aunque puede haber un efecto beneficioso de los probióticos sobre los síntomas depresivos cuando se administran junto a los antidepressivos.

Nadeem et al.<sup>(41)</sup> han publicado una interesante revisión narrativa de las revisiones sistemáticas publicadas hasta la fecha. Los autores comienzan con la inclusión de 566 trabajos de potencial interés, pero solo logran incluir en el aná-

lisis final a siete estudios. Tres de estas revisiones habían realizado un metaanálisis, de los cuales, dos concluyeron que los probióticos mejoraron los síntomas depresivos en la población de la muestra. De las cuatro revisiones que realizaron análisis cualitativos, tres revisiones concluyeron que los probióticos tienen el potencial de ser utilizados como tratamiento. Así, esta revisión de revisiones encuentra hallazgos tanto positivos como negativos, pero generalmente favorables. Los trabajos analizados más importantes son los que siguen.

El estudio realizado por Ng et al.<sup>(42)</sup>, encontró que el efecto general de los probióticos es estadísticamente no significativo para un conjunto combinado de datos de individuos deprimidos y sanos. Sin embargo, un análisis adicional de subgrupos realizado sugiere que los probióticos pueden producir mejoras significativas en el estado de ánimo de las personas con síntomas depresivos preexistentes. Estos resultados difieren significativamente de los hallazgos del metaanálisis previo realizado por Huang et al.<sup>(39)</sup> anteriormente citado que recogió datos de cinco ensayos clínicos aleatorizados y encontró que los efectos de los probióticos en el estado de ánimo son estadísticamente significativos en personas sanas y enfermas. El estudio de Ng et al. fue evaluado como de alta calidad de evidencia.

El metaanálisis realizado por McKean et al.<sup>(43)</sup> tuvo resultados positivos, concluyendo que los probióticos pueden reducir significativamente los síntomas psicológicos de ansiedad, depresión y estrés en individuos sanos. Sin embargo,

su metaanálisis tuvo un alto nivel de heterogeneidad.

Wallace et al.<sup>(27)</sup> realizaron una síntesis cualitativa de 10 ensayos clínicos y clasificaron sus resultados como efectos sobre el estado de ánimo, efectos sobre el estrés y la ansiedad, y como efectos sobre la cognición. La mayoría de los estudios encontraron resultados positivos con probióticos con unos efectos más significativos sobre los síntomas de ansiedad que son comórbidos con la depresión.

Wang et al.<sup>(25)</sup> evaluaron los efectos de los probióticos sobre el sistema nervioso central (SNC) en humanos y animales, e incluyeron un total de 38 estudios únicos para síntesis cualitativa. Quince de estos estudios incluyeron humanos, 12 de los cuales midiendo síntomas depresivos. Según sus análisis cualitativos, concluyeron que *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus rhamnosus* y *Lactobacillus casei* fueron los más efectivos para mejorar los síntomas.

En su revisión sistemática, Pirbaglou et al.<sup>(32)</sup> llegaron a la conclusión de que la suplementación con probióticos tuvo un impacto positivo en la reducción de la ansiedad y los síntomas depresivos, con una calidad de evidencia moderada.

Aunque existen diferencias en las conclusiones entre los estudios, la evidencia de alta calidad más reciente sugiere a los autores que los probióticos pueden producir efectos significativos en personas con síntomas depresivos preexistentes, mientras que el efecto sobre los síntomas del estado de ánimo es menos significativo en poblaciones más saludables. De

nuevo, las discrepancias entre los resultados pueden explicarse posiblemente por las diferencias en las características de la muestra, las diferencias en las características de los microbiomas, la variedad de cepas probióticas utilizadas como intervención y su duración de uso, y otras características basales.

El potencial uso en depresión resistente o con respuesta parcial es otra de las alternativas en el uso de probióticos que se han planteado recientemente. Se ha postulado que la disbiosis intestinal podría estar implicada en la resistencia a tratamientos. Así, un estudio piloto<sup>(44)</sup> usó una combinación de probióticos con orotato de magnesio como tratamiento adyuvante a ISRS en pacientes con depresión resistente. Tras 8 semanas dos tercios de los pacientes habían mejorado de forma significativa. En el estudio de seguimiento a 16 semanas, esos mismos pacientes habían recaído tras la supresión del probiótico. Pese a ser un estudio piloto con un número reducido de casos, este trabajo abre una interesante posibilidad en un problema clínico frecuente como es la resistencia al tratamiento antidepressivo.

## UNA AVENIDA TERAPÉUTICA PROMETEDORA: EL TRASPLANTE FECAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN Y LA ANSIEDAD

Un novedoso tratamiento biológico para los trastornos relacionados con el microbioma intestinal son los trasplantes de microbiota fecal (TMF). El TMF es

un procedimiento que transfiere microbios intestinales de la materia fecal de un donante sano al tracto intestinal del receptor para promover un microbioma más saludable. Los TMF han tenido éxito en el tratamiento de infecciones resistentes a los antibióticos y han demostrado ser prometedores para mejorar algunas enfermedades neurológicas o psiquiátricas comórbidas con afecciones del tracto gastrointestinal que comparten una etiología común que involucra la disbiosis intestinal.

Por ejemplo, los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen tasas más altas de depresión y ansiedad en comparación con los controles sanos. Tanto los pacientes con depresión como con enfermedad inflamatoria intestinal tienen microbiomas intestinales significativamente diferentes en comparación con los controles sanos<sup>(45)</sup>. Adicionalmente, el uso de antibióticos se correlaciona con un mayor riesgo de depresión ulterior, ansiedad y síndrome del intestino irritable<sup>(46)</sup>. Por lo tanto, dado que el microbioma intestinal parece regular la actividad inmune a través de varios mecanismos, es natural preguntarse si los TMF podrían ser un método efectivo para promover la salud mental al mejorar el estado inmune a través del microbioma intestinal. En apoyo de la idea de que el cambio en la composición del microbioma intestinal afecta la salud mental, un trabajo demostró que los ratones que recibieron TMF de pacientes con depresión mostraron comportamientos más depresivos en comparación con los ratones que recibieron TMF de individuos de control sanos<sup>(47)</sup>. Un tratamiento biológico como el TMF re-

sulta especialmente interesante ya que las terapias psicológicas habituales han conseguido unos limitados beneficios a largo plazo para las personas con depresión comórbida y enfermedad inflamatoria intestinal<sup>(48)</sup>.

estar asentadas y varios de los resultados positivos en el campo terapéutico invitan a continuar en la senda de la investigación de los compuestos pre y probióticos en el tratamiento de trastornos comunes como son la ansiedad y la depresión.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

A estas alturas del conocimiento es posible afirmar que la microbiota intestinal desempeña un papel significativo en el funcionamiento del SNC –incluyendo las funciones mentales– y que las intervenciones terapéuticas basadas en el mismo, como es el uso de probióticos, probablemente sean relevantes para el tratamiento de los problemas psíquicos. Debido a las diferencias en las características de la muestra, las combinaciones de intervención probiótica, la duración de los ensayos, las dosis y las escalas de valoración, no se pueden extraer aún conclusiones definitivas. Los estudios deben incluir muestras de participantes que coincidan con los controles en sus características basales, incluido las características del microbioma, para confirmar el papel de los probióticos en los síntomas psiquiátricos. Además, los estudios deben evaluar los beneficios de cepas específicas, ya que los efectos pueden estar ligados a una cepa determinada, así como explorar los posibles usos terapéuticos del trasplante de microbiota fecal en el tratamiento de enfermedades mentales. En cualquier caso, las bases científicas del papel del eje intestino-cerebro en las enfermedades psiquiátricas empiezan a

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Kaplan HI, Sadock BJ. Synopsis of Psychiatry. 11 ed. USA 2016.
3. Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun*. 2014;38:1-12. Epub 2013/12/29. doi: 10.1016/j.bbi.2013.12.015. PubMed PMID: 24370461; PubMed Central PMCID: PMC4062078.
4. Collins SM, Kassam Z, Bercik P. The adoptive transfer of behavioral phenotype via the intestinal microbiota: experimental evidence and clinical implications. *Curr Opin Microbiol*. 2013;16(3):240-5. Epub 2013/07/13. doi: 10.1016/j.mib.2013.06.004. PubMed PMID: 23845749.
5. Saad N, Delattre C, Urdaci M, Schmitter JM, Bressolier P. An overview of the last advances in probiotic and prebiotic field. *LWT - Food Science and Technology*. 2013;50(1):1-16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2012.05.014>.
6. Sansonetti PJ, Medzhitov R. Learning tolerance while fighting ignorance. *Cell*. 2009;138(3):416-20. Epub 2009/08/12. doi: 10.1016/j.cell.2009.07.024. PubMed PMID: 19665961.
7. Cepeda-Vidal V, Mondragón-Portocarrero A, Lamas A, Miranda J, Cepeda A. Empleo de prebióticos y probióticos en el manejo de la ansiedad. *Farmacéuticos comunitarios*. 2019;11(2):30-40.
8. Kim JS, de La Serre CB. Diet, gut microbiota composition and feeding behavior. *Physiol Behav*. 2018;192:177-81. Epub 2018/04/02. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.03.026. PubMed PMID: 29605585.



9. Galley JD, Nelson MC, Yu Z, Dowd SE, Walter J, Kumar PS, et al. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota. *BMC Microbiol.* 2014;14:189. Epub 2014/07/17. doi: 10.1186/1471-2180-14-189. PubMed PMID: 25028050; PubMed Central PMCID: PMC4105248.
10. Desbonnet L, Clarke G, Traplin A, O'Sullivan O, Crispie F, Moloney RD, et al. Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behaviour. *Brain Behav Immun.* 2015;48:165-73. Epub 2015/04/14. doi: 10.1016/j.bbi.2015.04.004. PubMed PMID: 25866195.
11. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(38):16050-5. Epub 2011/08/31. doi: 10.1073/pnas.1102999108. PubMed PMID: 21876150; PubMed Central PMCID: PMC3179073.
12. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr.* 2011;105(5):755-64. Epub 2010/10/27. doi: 10.1017/S0007114510004319. PubMed PMID: 20974015.
13. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, Kraus T, Haack M, Morag A, et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(5):445-52. Epub 2001/05/16. doi: 10.1001/archpsyc.58.5.445. PubMed PMID: 11343523.
14. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29(2):201-17. Epub 2005/02/08. doi: 10.1016/j.pnpbp.2004.11.003. PubMed PMID: 15694227.
15. de Punder K, Pruimboom L. Stress induces endotoxemia and low-grade inflammation by increasing barrier permeability. *Front Immunol.* 2015;6:223. Epub 2015/06/02. doi: 10.3389/fimmu.2015.00223. PubMed PMID: 26029209; PubMed Central PMCID: PMC4432792.
16. Engler H, Doenlen R, Engler A, Riether C, Prager G, Niemi MB, et al. Acute amygdaloid response to systemic inflammation. *Brain Behav Immun.* 2011;25(7):1384-92. Epub 2011/04/28. doi: 10.1016/j.bbi.2011.04.005. PubMed PMID: 21521653.
17. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol.* 2004;558(Pt 1):263-75. Epub 2004/05/11. doi: 10.1113/jphysiol.2004.063388. PubMed PMID: 15133062; PubMed Central PMCID: PMC1664925.
18. Rong H, Xie XH, Zhao J, Lai WT, Wang MB, Xu D, et al. Similarly in depression, nuances of gut microbiota: Evidences from a shotgun metagenomics sequencing study on major depressive disorder versus bipolar disorder with current major depressive episode patients. *J Psychiatr Res.* 2019;113:90-9. Epub 2019/03/31. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.03.017. PubMed PMID: 30927646.
19. Maes M, Kubera M, Leunis JC, Berk M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J Affect Disord.* 2012;141(1):55-62. Epub 2012/03/14. doi: 10.1016/j.jad.2012.02.023. PubMed PMID: 22410503.
20. Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog.* 2009;1(1):6. Epub 2009/04/03. doi: 10.1186/1757-4749-1-6. PubMed PMID: 19338686; PubMed Central PMCID: PMC2664325.
21. Macedo D, Filho A, Soares de Sousa CN, Quevedo J, Barichello T, Junior HVN, et al. Antidepressants, antimicrobials or both? Gut microbiota dysbiosis in depression and possible implications of the antimicrobial effects of antidepressant drugs for antidepressant effectiveness. *J Affect Disord.* 2017;208:22-32. Epub 2016/10/17. doi: 10.1016/j.jad.2016.09.012. PubMed PMID: 27744123.
22. Logan AC, Katzman M. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Med Hypotheses.* 2005;64(3):533-8. Epub 2004/12/25. doi: 10.1016/j.mehy.2004.08.019. PubMed PMID: 15617861.
23. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacteria*



- infantis: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res.* 2008;43(2):164-74. Epub 2008/05/06. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.03.009. PubMed PMID: 18456279.
24. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry.* 2013;74(10):720-6. Epub 2013/06/14. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.05.001. PubMed PMID: 23759244.
  25. Wang H, Lee IS, Braun C, Enck P. Effect of Probiotics on Central Nervous System Functions in Animals and Humans: A Systematic Review. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(4):589-605. Epub 2016/07/15. doi: 10.5056/jnm16018. PubMed PMID: 27413138; PubMed Central PMCID: PMC45056568.
  26. Didari T, Solki S, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(2):227-39. doi: 10.1517/14740338.2014.872627.
  27. Wallace CJK, Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Annals of General Psychiatry.* 2017;16(1):14. doi: 10.1186/s12991-017-0138-2.
  28. Castaldelli-Maia JM, Scomparini LB, Andrade AGd, Bhugra D, de Toledo Ferraz Alves TC, D'Elia G. Perceptions of and Attitudes Toward Antidepressants: Stigma Attached to Their Use-A Review. *The Journal of Nervous and Mental Disease.* 2011;199(11):866-71. doi: 10.1097/NMD.0b013e3182388950. PubMed PMID: 00005053-201111000-00009.
  29. Walter SA, Jones MP, Talley NJ, Kjellström L, Nyhlin H, Andreasson AN, et al. Abdominal pain is associated with anxiety and depression scores in a sample of the general adult population with no signs of organic gastrointestinal disease. *Neurogastroenterology & Motility.* 2013;25(9):741-e576. doi: 10.1111/nmo.12155.
  30. Fond G, Loundou A, Hamdani N, Boukouaci W, Dargel A, Oliveira J, et al. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.* 2014;264(8):651-60. doi: 10.1007/s00406-014-0502-z.
  31. Bruch JD. Intestinal infection associated with future onset of an anxiety disorder: Results of a nationally representative study. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2016;57:222-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.05.014>.
  32. Pirbaglou M, Katz J, de Souza RJ, Stearns JC, Motamed M, Ritvo P. Probiotic supplementation can positively affect anxiety and depressive symptoms: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutr Res.* 2016;36(9):889-98. Epub 2016/09/17. doi: 10.1016/j.nutres.2016.06.009. PubMed PMID: 27632908.
  33. Romijn AR, Rucklidge JJ. Systematic review of evidence to support the theory of psychobiotics. *Nutrition Reviews.* 2015;73(10):675-93. doi: 10.1093/nutrit/nuv025.
  34. Reis DJ, Ilardi SS, Punt SEW. The anxiolytic effect of probiotics: A systematic review and meta-analysis of the clinical and preclinical literature. *PloS one.* 2018;13(6):e0199041. Epub 2018/06/21. doi: 10.1371/journal.pone.0199041. PubMed PMID: 29924822; PubMed Central PMCID: PMC6010276.
  35. Tran N, Zhebrak M, Yacoub C, Pelletier J, Hawley D. The gut-brain relationship: Investigating the effect of multispecies probiotics on anxiety in a randomized placebo-controlled trial of healthy young adults. *J Affect Disord.* 2019;252:271-7. Epub 2019/04/17. doi: 10.1016/j.jad.2019.04.043. PubMed PMID: 30991255.
  36. Silk DBa, Davis A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2009;29(5):508-18. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03911.x.
  37. Chong HX, Yusoff NAA, Hor YY, Lew LC, Jaafar MH, Choi SB, et al. *Lactobacillus plantarum* DR7 alleviates stress and anxiety in adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Benef Microbes.* 2019;10(4):355-73. Epub 2019/03/19. doi: 10.3920/bm2018.0135. PubMed PMID: 30882244.
  38. Kelly JR, Borre Y, C OB, Patterson E, El Aidy S, Deane J, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res.* 2016;82:109-18. Epub 2016/08/05. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.07.019. PubMed PMID: 27491067.

39. Huang R, Wang K, Hu J. Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2016;8(8). Epub 2016/08/12. doi: 10.3390/nu8080483. PubMed PMID: 27509521; PubMed Central PMCID: PMC4997396.
40. Nikolova V, Zaidi SY, Young AH, Cleare AJ, Stone JM. Gut feeling: randomized controlled trials of probiotics for the treatment of clinical depression: Systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2019;9:2045125319859963. Epub 2019/07/03. doi: 10.1177/2045125319859963. PubMed PMID: 31263542; PubMed Central PMCID: PMC6595633.
41. Nadeem I, Rahman MZ, Ad-Dab'bagh Y, Akhtar M. Effect of probiotic interventions on depressive symptoms: A narrative review evaluating systematic reviews. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(4):154-62. Epub 2018/12/01. doi: 10.1111/pcn.12804. PubMed PMID: 30499231.
42. Ng QX, Peters C, Ho CYX, Lim DY, Yeo WS. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *J Affect Disord*. 2018;228:13-9. Epub 2017/12/05. doi: 10.1016/j.jad.2017.11.063. PubMed PMID: 29197739.
43. McKean J, Naug H, Nikbakht E, Amiet B, Colson N. Probiotics and Subclinical Psychological Symptoms in Healthy Participants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Altern Complement Med*. 2017;23(4):249-58. Epub 2016/11/15. doi: 10.1089/acm.2016.0023. PubMed PMID: 27841940.
44. Bambling M, Edwards SC, Hall S, Vitetta L. A combination of probiotics and magnesium orotate attenuate depression in a small SSRI resistant cohort: an intestinal anti-inflammatory response is suggested. *Inflammopharmacology*. 2017;25(2):271-4. Epub 2017/02/06. doi: 10.1007/s10787-017-0311-x. PubMed PMID: 28155119.
45. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*. 2012;13(9):R79. Epub 2012/09/28. doi: 10.1186/gb-2012-13-9-r79. PubMed PMID: 23013615; PubMed Central PMCID: PMC3506950.
46. Lurie I, Yang YX, Haynes K, Mamtani R, Boursi B. Antibiotic exposure and the risk for depression, anxiety, or psychosis: a nested case-control study. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(11):1522-8. Epub 2015/11/19. doi: 10.4088/JCP.15m09961. PubMed PMID: 26580313.
47. Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry*. 2016;21(6):786-96. Epub 2016/04/14. doi: 10.1038/mp.2016.44. PubMed PMID: 27067014.
48. Gracie DJ, Irvine AJ, Sood R, Mikocka-Walus A, Hamlin PJ, Ford AC. Effect of psychological therapy on disease activity, psychological comorbidity, and quality of life in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(3):189-99. Epub 2017/04/14. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30206-0. PubMed PMID: 28404134.

# TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO Y OTROS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Manuel Martín Carrasco

## TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

El trastorno por estrés posttraumático (TEPT) puede constituir un paradigma de la compleja interacción entre el estrés, la respuesta inflamatoria y la microbiota intestinal. El diagnóstico de TEPT se basa en la historia de exposición a un trauma grave y la presencia de síntomas como recuerdo repetido intrusivo del episodio traumático o sus circunstancias, conductas de evitación y alteraciones persistentes del estado de ánimo, el funcionamiento cognitivo o el nivel de alerta. Pese a la extensa investigación realizada, se desconoce la fisiopatología subyacente y no existen marcadores biológicos bien caracterizados, lo que contribuye a las carencias que se encuentran tanto a nivel de diagnóstico como de tratamiento<sup>(31)</sup>. No obstante, la investigación mencionada también ha mostrado que el TEPT suele ir acompañado de enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo II, enfermedades autoinmunes y mortalidad temprana, junto con disregulaciones interrelacionadas en el metabolismo, la inflamación, el sistema inmunológico y la función mitocondrial, un panorama que sugiere la presencia de un trastorno sistémico y no exclusivamente psicológico<sup>(35)</sup>.

De hecho, la elevación de los marcadores de tipo inflamatorio e inmunológico se encuentra entre las alteraciones biológicas más frecuentemente halladas en el TEPT, especialmente del interferón gamma, interleucinas 6 y 1-beta, proteína C reactiva y el factor de necrosis tumoral alfa, incluso tras controlar variables como la edad, índice de masa corporal, tabaquismo, traumas en la infancia, depresión, comorbilidad somática y uso de medicación<sup>(39)</sup>. Aunque la mayoría de los estudios tratan sobre marcadores inflamatorios en plasma, existen también evidencias de la presencia de respuesta inflamatoria elevada en el sistema nervioso central. Algunos autores han llegado incluso a plantear que el TEPT estaría mejor catalogado como un trastorno metabólico o inmunológico<sup>(23)</sup>.

Se desconoce si las alteraciones inflamatorias encontradas en el TEPT son un factor predisponente o una consecuencia de la exposición al trauma, o bien el resultado de las dos<sup>(38)</sup>. Por ejemplo, un estudio prospectivo de factores de resiliencia en miembros del ejército encontró que la presencia de niveles altos de proteína C reactiva se asociaba a la aparición de síntomas de TEPT. Por otra parte, se dispone de datos bien contrastados que indican que los niveles altos de citoci-

nas proinflamatorias y bajos de cortisol predisponen a las personas a desarrollar un TEPT, y que esa predisposición puede tener un origen temprano en el desarrollo personal, ya que el trauma infantil precisamente contribuye a un estado proinflamatorio y con bajo nivel de cortisol en la edad adulta<sup>(5)</sup>.

Las alteraciones del microbioma intestinal y el deterioro de la barrera intestinal también pueden generar respuestas inflamatorias anómalas, tanto a nivel periférico como cerebral<sup>(6)</sup>. En el sentido contrario, el estrés puede cambiar el microbioma intestinal e incluso promover la activación de genes de virulencia en *Escherichia coli* y *Pseudomonas*. Además, la primera etapa de la vida es un período crítico en muchos sentidos; durante el mismo, el microbioma intestinal interacciona con los sistemas neurológico e inmune del huésped para definir su homeostasis en distintos niveles, de forma que la alteración inducida por el estrés en la microbiota intestinal al principio de la vida puede provocar consecuencias inmunes duraderas y aumentar el riesgo de desarrollar trastornos relacionados con el estrés más adelante en la vida<sup>(30)</sup>. Ejemplo de ello puede ser el hallazgo de una tasa superior de TEPT en sujetos con enfermedad inflamatoria intestinal crónica, especialmente en la enfermedad de Crohn, comparados con sujetos afectados de colon irritable<sup>(49)</sup>.

No obstante, pese a que una regulación inmunológica inadecuada y la respuesta inflamatoria elevada pueden ser factores de riesgo para el TEPT, y que la microbiota intestinal juega un papel importante en la modulación de ambas, se

desconoce la relación directa entre la microbiota intestinal y el estrés en humanos, y específicamente en el caso de sujetos TEPT, aunque existen ya algunos trabajos de gran interés<sup>(7)</sup>.

Por ejemplo, un estudio observacional informó un aumento del estrés y una reducción de la abundancia de lactobacterias en heces (incluyendo *Lactobacillus*) en estudiantes universitarios durante la época de exámenes<sup>(28)</sup>. En otro estudio similar en estudiantes de medicina, la administración de leche fermentada con *Lactobacillus casei* mejoró la respuesta al estrés medida por los niveles de cortisol en saliva y la diversidad de la microbiota intestinal<sup>(25)</sup>.

En cuanto al TEPT, un estudio investigó la microbiota intestinal en una muestra sudafricana de sujetos con TEPT (n=18) comparada con otra de sujetos sanos expuestos a trauma (n=12), con el objetivo de identificar diferencias en la diversidad o en abundancia de la microbiota intestinal entre ambos grupos<sup>(21)</sup>. Aunque no se encontraron diferencias en cuanto a la diversidad de especies, la disminución de la abundancia total de los filum *Actinobacteria*, *Lentisphaerae* y *Verrucomicrobia* se asoció significativamente con puntajes más altos de la escala CAPS (The Clinician Administered Posttraumatic Stress Disorder Scale).

Otro trabajo investigó los vínculos entre la microbiota intestinal y la cognición en la cirrosis hepática en 93 veteranos de guerra, con o sin TEPT y/o encefalopatía hepática. El trastorno de estrés postraumático se asocia con cirrosis en veteranos y los resultados terapéuticos son pobres. En la cirrosis hay una alteración del eje intestino-hígado-cerebro debido a la ence-

falopatía hepática (EH), pero se pretendía valorar el impacto adicional del TEPT. Los resultados indican que un TEPT en veteranos con cirrosis se asoció con un bajo rendimiento cognitivo. Esto se asoció con una diversidad microbiana intestinal más baja en el TEPT con mayor presencia de *Enterococcus* y *Escherichia/Shigella*, y disminución de taxones beneficiosos pertenecientes a *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae*, a pesar de tener en cuenta la encefalopatía hepática, el uso de fármacos psicoactivos o la gravedad de la enfermedad hepática. Los autores sugieren que, dada la mala respuesta a las terapias actuales para el TEPT, el empleo de pre y probióticos podría beneficiar el eje cerebro-intestino alterado en estos pacientes<sup>(2)</sup>.

Finalmente, Gocan et al.<sup>(19)</sup> realizaron un estudio observacional en el que administraron un preparado de soja fermentado específico a 10 soldados afectados de TEPT resistente al tratamiento durante un período de tres meses, posteriormente ampliado a otros seis meses, y apreciaron una normalización de la cadena hormonal esteroidea, junto con una mejoría clínica del TEPT medido con la CAPS.

En conjunto, estas evidencias han despertado un gran interés y ya existen estudios con muestras más amplias en curso de los que se esperan datos esclarecedores de la relación entre TPET y la microbiota intestinal, que abran paso a ensayos clínicos rigurosos<sup>(8)</sup>.

## ANOREXIA NERVIOSA

La anorexia nerviosa (AN) es un trastorno grave, caracterizado por una des-

nutrición significativa (índice de masa corporal por debajo de  $18,5 \text{ kg m}^{-2}$ ) con indiferencia a las consecuencias de esta, un miedo intenso a aumentar de peso y una imagen alterada del propio cuerpo. Ocurre principalmente en mujeres adolescentes o jóvenes, con una prevalencia estimada del 1,4% en mujeres y del 0,2% en hombres, y una incidencia al alza<sup>(18)</sup>. La anorexia nerviosa tiene la tasa de mortalidad más alta de cualquier enfermedad psiquiátrica, con una tasa de mortalidad estandarizada  $> 5$  (proporción de muertes observadas en pacientes anoréxicos a muertes esperadas en la población general)<sup>(9)</sup>. Se pueden distinguir dos subtipos de AN: el tipo restrictivo (donde los pacientes limitan su ingesta de alimentos para disminuir el peso corporal) y el tipo purgativo (donde los pacientes emplean los vómitos autoinducidos o la ingesta de laxantes para contrarrestar la ingesta de alimentos). La AN se presenta asociada con frecuencia a otros trastornos psiquiátricos, como ansiedad o depresión<sup>(34)</sup>. El tratamiento de la anorexia nerviosa se basa actualmente en una combinación de enfoques psicológicos, psicofarmacológicos –especialmente para tratar la comorbilidad y la rehabilitación nutritiva. La restauración del peso es de importancia crítica para el proceso de curación. De hecho, un IMC más alto se correlaciona con mejor evolución y previene la depresión y las secuelas somáticas graves, incluida la osteoporosis y la infertilidad<sup>(20)</sup>.

Desafortunadamente, la etiología y la fisiopatología de esta enfermedad siguen sin conocerse bien, y se adolece de tratamientos que aborden los factores causales de la AN. Como consecuen-

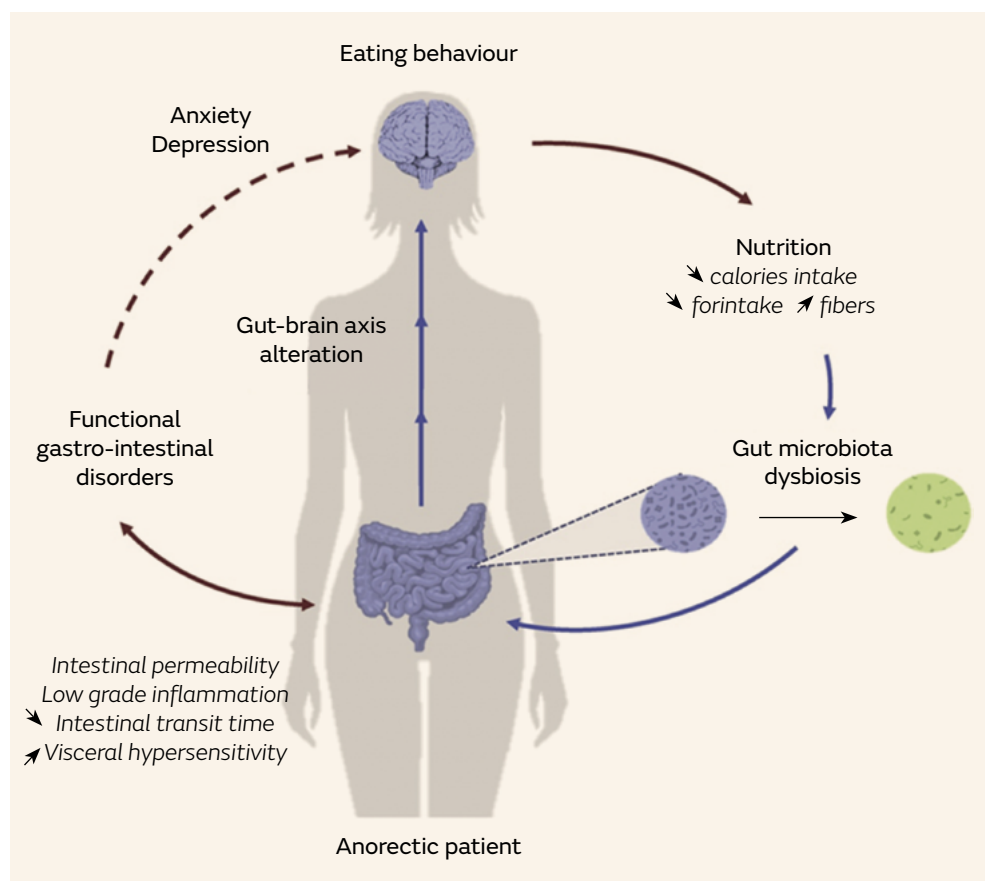


FIGURA 1.

cia, la eficacia actual del tratamiento es limitada, y el 40% de las personas afectadas siguen mostrando sintomatología relevante después de 10 años de tratamiento<sup>(44)</sup>. Por otra parte, la realimentación es incómoda y angustiante para los pacientes y, a menudo, no puede restaurar una composición saludable de grasa corporal.

Las recomendaciones actuales de tratamiento para la AN respaldan el uso de dietas altas en calorías como parte esencial de la rehabilitación nutricional,

comúnmente lograda al elevar el contenido calórico de la ingesta<sup>(10)</sup>. Sin embargo, en contraste con este enfoque clásico, hay datos que sugieren la importancia de las dietas equilibradas y ricas en fibra, y la restauración del microbioma intestinal. En efecto, la AN manifiesta como el microbioma intestinal tiene un papel en la regulación del estado de ánimo, el comportamiento, el apetito, la sintomatología gastrointestinal y el metabolismo de los nutrientes, características todas del cuadro clínico de esta entidad<sup>(9)</sup>.

Numerosos estudios han encontrado profundas diferencias en la composición microbiana intestinal de las personas con AN y bajo peso y sujetos normales, aunque con una gran variabilidad y poca especificidad en los resultados, de forma que los resultados resultan poco específicos y podrían atribuirse tanto al propio trastorno –que se caracteriza por el desequilibrio dietético para reducir el nivel calórico– como a la “rehabilitación” nutricional llevada a cabo con el enfoque convencional<sup>(45)</sup>.

Entre los hallazgos más destacables, podemos mencionar la disminución en sujetos con AN de la bacteria que degrada la mucina, *Akkermansia muciniphila* del filum *Verrucomicrobia*, que se perfila como un probiótico de nueva generación, o la elevación de *Methanobrevibacter smithii*, que elimina el exceso de hidrógeno de la fermentación bacteriana de los polisacáridos<sup>(47)</sup>.

Aun aceptando que la AN produce disbiosis intestinal, no está claro en qué medida esta contribuye a la sintomatología característica de la AN, como la pérdida de peso y otras manifestaciones psicopatológicas. Para profundizar en este dilema, se llevó a cabo un experimento en el que se reconstituyó el microbioma de ratones libres de gérmenes a partir de la microbiota de cuatro pacientes con AN de tipo restrictivo (ratones AN) o cuatro individuos de control sanos (ratones CS), y se examinaron los efectos sobre el aumento de peso y las características de comportamiento. En comparación con los ratones CN, los ratones AN mostraron una disminución en el aumento de peso corporal, concomitante con una ingesta

reducida de alimentos. La relación de eficiencia alimentaria (aumento de peso corporal/ingesta de alimentos) también fue significativamente menor en ratones AN que en ratones CN, lo que sugiere que la disminución del apetito y la capacidad de convertir los alimentos ingeridos en unidades de sustancia corporal pueden contribuir a un aumento de peso deficiente. Tanto el comportamiento relacionado con la ansiedad como el comportamiento compulsivo –medido por una prueba de enterramiento de canicas– aumentaron solo en ratones AN pero no en ratones CN. Los niveles de serotonina en el tronco encefálico de los ratones AN fueron más bajos que los de ratones CN. Además, la ausencia del género *Bacteroides* mostró la mayor correlación con el número de canicas enterradas entre todos los géneros identificados. La administración de *Bacteroides vulgatus* revirtió el comportamiento compulsivo, pero no pudo ejercer ningún efecto sustancial sobre el peso corporal. En conjunto, estos resultados indican que la disbiosis específica de la AN puede contribuir tanto a la pérdida de peso como a otras manifestaciones psicopatológicas en la AN.

En humanos, se ha informado de resultados positivos sobre el peso o la restauración de la diversidad microbiana con intervenciones regeneradoras del microbioma intestinal –en este caso el trasplante fecal– en determinados casos clínicos de sujetos con AN<sup>(12,42)</sup>. Sin embargo, la falta de datos sobre la eficacia clínica de otras intervenciones en la AN, como la administración de pre o probióticos, es abrumadora hasta el momento.



## TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

Previamente considerado como un trastorno de ansiedad, el desarrollo del DSM-5 llevó a la creación de una nueva sección de Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y otros trastornos relacionados. El TOC es un trastorno a menudo crónico e incapacitante que surge habitualmente en la adolescencia tardía o en la edad adulta temprana. Se caracteriza por la presencia de pensamientos repetitivos, intrusivos, impulsos o imágenes mentales que causan ansiedad (obsesiones), típicamente combinados con comportamientos repetitivos ritualizados (compulsiones) destinados a reducir la angustia, de acuerdo con unas reglas que deben aplicarse rígidamente<sup>(1)</sup>.

El TOC tiene una prevalencia estimada del 1-2%, y su mecanismo fisiopatológico sigue siendo en gran medida desconocido. Las teorías que sugieren la presencia de un desequilibrio entre sistemas de neurotransmisión, especialmente de tipo serotoninérgico y dopaminérgico, se basan en gran medida en la observación empírica de que el tratamiento con agentes serotoninérgicos mejora la sintomatología. Sin embargo, dado que entre el 40-60% de los pacientes con TOC no responden a los tratamientos de primera línea como los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o la terapia cognitivo-conductual, las carencias de estos modelos son evidentes<sup>(4)</sup>. Un modelo integrador propuesto por Pauls et al.<sup>(40)</sup> sugiere que las personas con TOC pueden ser genéticamente vulnerables al impacto de factores ambientales que pueden desencadenar la modificación

de la expresión de los sistemas de neurotransmisores a través de mecanismos epigenéticos, lo que resulta en desequilibrios específicos entre los bucles directos e indirectos del circuito cortico-estriatal-talámico-cortical (CSTC).

Aunque ya no está clasificado como un trastorno de ansiedad, la ansiedad sigue siendo una característica predominante del TOC. Como resultado, gran parte de los estudios básicos sobre la ansiedad y el microbioma intestinal también podrían ser aplicables al TOC. Por ejemplo, lo que conocemos de las bases neurobiológicas del TOC postula que reequilibrar ciertos neurotransmisores (serotonina, dopamina y glutamato) explica los efectos terapéuticos de las terapias farmacológicas convencionales (es decir, ISRS y potenciación con agentes antipsicóticos). Es conocido que la microbiota intestinal es una fuente de estos neurotransmisores, y la disbiosis intestinal puede afectar a su producción<sup>(16)</sup>. También hay numerosas evidencias de la relación de la alteración del eje hipotálamo-hipofisario y del sistema inmunitario en el TOC, y de nuevo, el microbioma también está implicado en las alteraciones de estos sistemas<sup>(50)</sup>.

Numerosos estudios sugieren que un proceso inflamatorio debido a una infección aguda o crónica o una respuesta inmune postinfecciosa puede estar involucrada en la patogenia del TOC. Por otra parte, hace dos décadas, se descubrió que un trastorno similar al TOC en niños estaba asociado con infecciones estreptocócicas, y se acuñó el término PANDAS (*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with*



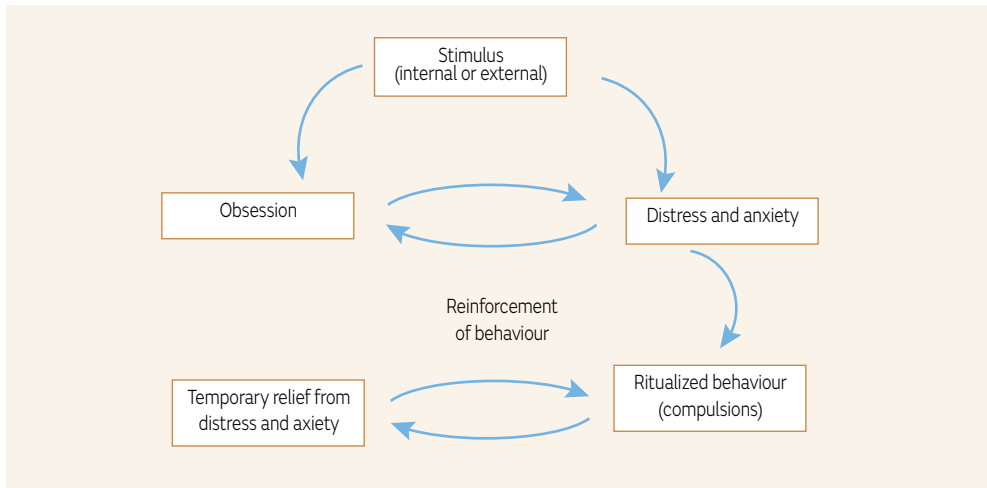


FIGURA 2.

*Streptococcus*) para describir este fenómeno. La fisiopatología se atribuye a una reactividad cruzada entre anticuerpos antiestreptocócicos y proteínas de los ganglios basales, aunque el mecanismo específico todavía está bajo investigación. Pese al tiempo transcurrido, no se reconoce como un trastorno específico, y de hecho se ha desarrollado un nuevo concepto denominado PANS (*Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome*), destacando el hecho de que varios agentes patógenos, y no solo *Streptococcus* podrían estar involucrados<sup>(11)</sup>. Por otra parte, se ha informado de la existencia de alteraciones en la microbiota de niños afectados de PANDAS/PANS<sup>(43)</sup>.

Otro punto de conexión entre el TOC y las alteraciones en el microbioma lo ofrece la elevada asociación entre enfermedades intestinales y el TOC. La asociación entre la enfermedad inflamatoria intestinal y los trastornos de ansiedad y depresivos es conocida, pero la relación con el TOC es igualmente importante. Aunque

un estudio no encontró diferencias entre la prevalencia de TOC entre sujetos con síndrome de colon irritable (SCI) o controles sanos<sup>(53)</sup>, otro trabajo informó que el 74,2% de una muestra de sujetos con SCI tenía un trastorno depresivo o ansioso, incluyendo TOC<sup>(37)</sup>.

Dos estudios más recientes han examinado la presencia de trastornos psiquiátricos en pacientes con trastornos intestinales funcionales (TIF). Uno de ellos informó que el 85% de la muestra los presentaba; el diagnóstico más frecuente fue distimia (25%), seguido de TOC (20%)<sup>(15)</sup>. Otro estudio<sup>(48)</sup> investigó la prevalencia de presencia de diagnóstico psiquiátrico en 135 pacientes con TIF. De los 135 pacientes, 42 (32,3%) tenían dispepsia funcional, 52 (40,0%) tenían síndrome de intestino irritable, 21 (16,2%) tenían distensión abdominal y 20 (15,4%) tenían estreñimiento funcional. El 46,9% de los pacientes presentaba al menos un diagnóstico psiquiátrico, mientras que otro 26,2% tenían síntomas ansiosos relevan-

tes. Se apreció una asociación entre trastornos del espectro obsesivo-compulsivo y estreñimiento funcional y síndrome del intestino irritable ( $p < 0,05$ ).

Otros trabajos sugieren que, a la inversa, el SCI y otros trastornos intestinales funcionales también pueden ser más prevalentes en sujetos con TOC. Por ejemplo, un estudio informó un aumento de la prevalencia de SCI en su muestra de TOC ( $n = 37$ ) (35,1%) en comparación con controles no psiquiátricos comparables por sexo y edad ( $n = 40$ , 2,5%,  $p = .00002$ ) (Masand et al., 2006), un resultado similar al de otro trabajo, en el que tanto la gravedad de los síntomas gastrointestinales (GSRS, *Gastrointestinal Symptom Rating Scale*) total; TOC =  $8,67 \pm 6,72$  frente a los controles =  $2,32 \pm 2,12$ ) como la prevalencia del SCI (TOC = 47,6%; controles = 4,5%) fue mayor en los pacientes con TOC ( $n=21$ ) que en los controles ( $n=22$ )<sup>(51)</sup>. No obstante, otro estudio encontró una alta frecuencia de síntomas de SCI en pacientes con trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno depresivo mayor, aunque la frecuencia de los síntomas del SCI en pacientes con trastorno de ansiedad social, fobia específica y trastorno obsesivo compulsivo fue comparable a las tasas encontradas en muestras comunitarias (Gros et al., 2009). Finalmente, otro trabajo reportó en una muestra de niños con trastornos del espectro autista que los casos con problemas intestinales (estreñimiento y diarrea) eran más propensos a tener comportamientos repetitivos y compulsivos y un diagnóstico previo de TOC<sup>(41)</sup>, lo que ha sido corroborado en otro trabajo más reciente<sup>(32)</sup>.

En cuanto a estudios específicos sobre el eje intestino-cerebro relacionados con el TOC, un estudio en ratones comparó la composición del microbioma intestinal de ratones con fenotipo obsesivo –presencia natural de comportamientos estereotipados– y controles normales, y encontró que la composición microbiana general de los animales con fenotipo obsesivo era significativamente diferente de la de los controles, de forma que el fenotipo normal mostró una mayor carga de *Prevotella* y *Anaeroplasma*, mientras que el fenotipo obsesivo tenía mayor carga de *Desulfovermiculus*, *Aestuariispira*, *Peptococcus* y *Holdemanella*<sup>(46)</sup>. También es interesante un trabajo que emplea el probiótico *L. rhamnosus* en ratones. En el mismo, Kantak et al.<sup>(24)</sup> emplearon un modelo animal de TOC induciendo comportamientos obsesivos en ratones con el agente RU24969, un agonista del receptor 5-HT1A/1B. En un primer experimento, los ratones fueron tratados con el probiótico, fluoxetina o solución salina durante 2 o 4 semanas, y se les administró posteriormente una inyección de RU24969, apreciándose una reducción en los comportamientos estereotipados en los ratones que tomaron el probiótico o fluoxetina. En un estudio en ratas empleando otro modelo de TOC –la administración del agonista dopaminérgico D2/D3 quinpirol– se tradujo en cambios en varias comunidades de bacterias pertenecientes al orden *Clostridiales* (clase *Clostridia*, filum *Firmicutes*), y especialmente en las familias *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae*<sup>(27)</sup>.

En cuanto a estudios en humanos, comienza también a haber evidencias

interesantes. En humanos sanos, la administración de probióticos *L. helveticus* y *B. longum* durante 30 días redujo la subescala de síntomas obsesivos de la escala Hopkins Symptom Checklist<sup>(36)</sup>. También se ha observado que la aplicación de estimulación cerebral profunda en un paciente con TOC disminuía los síntomas de colon irritable<sup>(29)</sup>, y otro estudio de caso comunicó la reducción de síntomas obsesivos y conductas autoagresivas tras la administración de *Saccharomyces boulardii* en un niño con un trastorno del espectro autista<sup>(26)</sup>.

Por último, dos estudios recientes han analizado las diferencias entre el microbioma de sujetos con TOC y controles normales. En el primero de ellos<sup>(52)</sup>, el objetivo era comparar el perfil del microbioma intestinal (mediante análisis de taxones e índices de diversidad  $\beta$  y  $\alpha$ ), y marcadores inflamatorios de pacientes ambulatorios con TOC (n=21) y una muestra de controles apareados por sexo y edad (n=22), a partir de muestras de heces y plasma, respectivamente. En comparación con los controles, el grupo de TOC presentó menor variedad de especies y menor abundancia relativa de tres géneros productores de butirato (*Oscillospira*, *Odoribacter* y *Anaerostipes*). Los marcadores inflamatorios estaban significativamente elevados en el grupo de TOC.

En el otro estudio, realizado en nuestro país, se comparó el microbioma orofaríngeo y fecal de una muestra de pacientes diagnosticados de TOC (n=32) y una muestra apareada por sexo y edad de sujetos normales (n=32). Las muestras de heces de la muestra de TOC mostra-

ron una tendencia hacia una diversidad bacteriana más baja, así como un aumento de la abundancia relativa de *Rikenellaceae*, particularmente del género *Alistipes*, y una abundancia relativa más baja de *Prevotellaceae*, y de dos géneros dentro de *Lachnospiraceae*: *Agathobacter* y *Coprococcus*. Sin embargo, no se observó una relación *Bacteroidetes* a *Firmicutes* diferente entre los casos y los controles del TOC. El análisis de la composición del microbioma orofaríngeo mostró una relación más baja de *Fusobacteria* a *Actinobacteria* en los casos de TOC. En conclusión, se apreció un desequilibrio en el microbioma intestinal y orofaríngeo de los casos de TOC, y, en el caso de las muestras fecales, un aumento de bacterias de la familia *Rikenellaceae*, asociada con inflamación intestinal, y una disminución de bacterias del género *Coprococcus*, asociado con la síntesis de DOPAC (el ácido 3,4-dihidroxifenilacético [DOPAC] es un metabolito del neurotransmisor dopamina).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abramowitz JS, Taylor S, McKay D. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet*. 2009; 374: 491-499.
2. Acharya C, Bajaj JS. Altered Microbiome in Patients with Cirrhosis and Complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17:307-321.
3. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatr* 2011; 68: 724-731.
4. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. *World J Biol Psychiatry* 2008; 9: 248-312.

5. Baumeister D, Akhtar R, Ciufolini S, Pariante CM, Mondelli V. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- $\alpha$ . *Mol Psychiatry* 2016; 21: 642-649.
6. Bersani FS, Mellon, SH, Lindqvist D, Kang JI, Rampersaud R, Somvanshi PR, et al. Novel Pharmacological Targets for Combat PTSD-Metabolism, Inflammation, The Gut Microbiome, and Mitochondrial Dysfunction. *Mil Med* 2020; 185(Supl 1): 311-318.
7. Brenner LA, Stearns-Yoder KA, Hoffberg AS, Penzenik ME, Starosta AJ, Hernández TD, et al. Growing literature but limited evidence: A systematic review regarding prebiotic and probiotic interventions for those with traumatic brain injury and/or posttraumatic stress disorder. *Brain Behav Immun*. 2017; 65: 57-67.
8. Brenner LA, Hoisington AJ, Stearns-Yoder KA, Stamper, CE, Heinze JD, Postolache TT, et al. Military-Related Exposures, Social Determinants of Health, and Dysbiosis: The United States-Veteran Microbiome Project (US-VMP). *Front Cell Infect Microbiol*. 2018; 8:400.
9. Breton J, Déchelotte P, Ribet D. Intestinal microbiota and Anorexia Nervosa. *Clin Nutr Exp* 2019; 28: 11-21.
10. Bulik CM, Flatt R, Abbaspour A, Carroll I. Reconceptualizing anorexia nervosa. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019; 73:518-525.
11. Chiarello F, Spitoni S, Hollander E, Matucci Cerinic M, Pallanti S. An expert opinion on PANDAS/PANS: highlights and controversies. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017; 21: 91-98.
12. de Clercq NC, Frissen MN, Davids M, Groen AK, Nieuwdorp M. Weight Gain after Fecal Microbiota Transplantation in a Patient with Recurrent Underweight following Clinical Recovery from Anorexia Nervosa. *Psychother Psychosom* 2019; 88: 58-60.
13. Domenech L, Willis JR, Alemany M, Morell M, Real E, Escaramis G, et al. Changes in the stool and oropharyngeal microbiome in obsessive-compulsive disorder. *MedRxiv* 2020; 2020.05.26.20113779; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.26.20113779> (preprint).
14. Eraly SA, Nievergelt CM, Maihofer AX, Barkauskas DA, Biswas N, Agorastos A, et al. Assessment of plasma C-reactive protein as a biomarker of posttraumatic stress disorder risk. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 423-31.
15. Fakhraei B, Firouzabadi A, Farjam M, Fattahi M, Kazemi M, Nainiet M al. Frequency of different psychiatric disorders in patients with functional bowel disorders: a short report. *Ann Colorectal Res* 2015; 3(2):e27621.
16. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci* 2013; 36: 305- 312.
17. Freestone PPE, Sandrini SM, Haigh RD, Lyte M. Microbial endocrinology: how stress influences susceptibility to infection. *Trends Microbiol* 2008; 16:55-64.
18. Galmiche M, Déchelotte P, Lambert G, Tavolacci M (2019) Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review. *Am J Clin Nutr* 2019, 109:1402-1413.
19. Gocan AG, Bachg D, Schindler AE, Rohr UD. Balancing steroidal hormone cascade in treatment-resistant veteran soldiers with PTSD using a fermented soy product (FSWW08): a pilot study. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2012; 10: 301-314.
20. Gorwood P, Blanchet-Collet C, Chartrel N, Duclos J, Dechelotte P, Hanachi M, et al. New insights in anorexia nervosa. *Front Neurosci* 2016; 10: 256
21. Hemmings S, Malan-Müller S, van den Heuvel LL, Demmitt BA, Stanislawski MA, Smith DG, et al. The Microbiome in Posttraumatic Stress Disorder and Trauma-Exposed Controls: An Exploratory Study. *Psychosom Med* 2017; 79:936-946.
22. Hata T, Miyata N, Takakura S, Yoshihara K, Asano Y, Kimura-Todani T, et al. The Gut Microbiome Derived From Anorexia Nervosa Patients Impairs Weight Gain and Behavioral Performance in Female Mice. *Endocrinology* 2019; 160: 2441-2452.
23. Hori H, Kim Y. Inflammation and post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019; 73:143-153.
24. Kantak PA, Bobrow DN, Nyby JG. Obsessive-compulsive like behaviors in house mice are attenuated by a probiotic (*Lactobacillus rhamnosus* GG). *Behav Pharmacol* 2014; 25: 71-79.
25. Kato-Kataoka A, Nishida K, Takada M, Kawai M, Kikuchi-Hayakawa H, Suda K, et al. Fermented

- milk containing lactobacillus casei strain shirota preserves the diversity of the gut microbiota and relieves abdominal dysfunction in healthy medical students exposed to academic stress. *Appl Environ Microbiol* 2016; 82:3649–3658
26. Kobliner V, Mumper E, Baker SM. Reduction in Obsessive Compulsive Disorder and Self-Injurious Behavior With *Saccharomyces boulardii* in a Child with Autism: A Case Report. *Integr Med (Encinitas)* 2018; 17: 38–41.
  27. Jung TD, Jung PS, Raveendran L, Farbod Y, Dvorkin-Gheva A, Sakic B et al. Changes in gut microbiota during development of compulsive checking and locomotor sensitization induced by chronic treatment with the dopamine agonist quinpirole. *Behav Pharmacol.* 2018; 29: 211–224.
  28. Knowles SR, Nelson EA, Palombo EA. Investigating the role of perceived stress on bacterial flora activity and salivary cortisol secretion: a possible mechanism underlying susceptibility to illness. *Biol Psychol* 2008; 77:132–137.
  29. Langguth B, Sturm K, Wetter TC, Lange M, Gabriels L, Mayer EA et al. Deep Brain Stimulation for Obsessive Compulsive Disorder Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in a Single Patient. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 3: 1371–1374.
  30. Leclercq S, Forsythe P, Bienenstock J. Posttraumatic Stress Disorder: Does the Gut Microbiome Hold the Key? *Can J Psychiatry* 2016; 61: 204–213.
  31. Malikowska-Racia N, Salat K. Recent advances in the neurobiology of posttraumatic stress disorder: a review of possible mechanisms underlying an effective pharmacotherapy. *Pharmacol Res* 2019; 142: 30–49.
  32. Marler S, Ferguson BJ, Lee EB, Peters B, Williams KC, McDonnell E et al. Association of Rigid-Compulsive Behavior with Functional Constipation in Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2017; 47: 1673–1681.
  33. Masand PS, Keuthen NJ, Gupta S, Virk, S, Yu-Siao B, Kaplan D. Prevalence of irritable bowel syndrome in obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectr.* 2006; 11: 21–25.
  34. Marucci S, Ragione LD, De Iaco G, Mococchi T, Vicini M, Guastamacchia E et al. Anorexia Nervosa and Comorbid Psychopathology. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2018;18: 316–324.
  35. Mellon SH, Gautam A, Hammamieh R, Jett M, Wolkowitz OM. Metabolism, metabolomics, and inflammation in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2018; 83: 866–875.
  36. Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, Desor D, Javelot H, Rougeot C. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes.* 2011; 2:256–261.
  37. Modabbernia MJ, Mansour-Ghanaei F, Imani A, Mirsafa-Moghaddam SA, Sedigh-Rahimabadi M, Yousefi-Mashhour M, et al. Anxiety-depressive disorders among irritable bowel syndrome patients in Guilan, Iran. *BMC Res Notes.* 2012; 5:112.
  38. Neylan TC, O'Donovan A. Inflammation and PTSD. *PTSD Res Q* 2019; 29: 1–10.
  39. Passos IC, Vasconcelos-Moreno MP, Costa LG, Kunz M, Brietzke E, Quevedo J et al. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Lancet Psychiatry* 2015; 2:1002–1012.
  40. Pauls DL, Abramovitch A, Rauch SL, Geller DA. Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nat Rev Neurosci.* 2014; 15: 410–424.
  41. Peters B, Williams KC, Gorrindo P, et al. Rigid-compulsive behaviors are associated with mixed bowel symptoms in autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2014; 44: 1425–1432.
  42. Prochazkova P, Roubalova R, Dvorak J, Tlaskalova-Hogenova H, Cermakova M, Tomasova P, et al. Microbiota, Microbial Metabolites, and Barrier Function in a Patient with Anorexia Nervosa after Fecal Microbiota Transplantation. *Microorganisms* 2019; 10, 7:9.
  43. Quagliarello A, Del Chierico F, Russo A, Reddel S, Conte G, Lopetuso LR et al. Gut Microbiota Profiling and Gut-Brain Crosstalk in Children Affected by Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome and Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections. *Front Microbiol* 2018; 9: 675.
  44. Rigaud D, Pennacchio H, Bizeul C, Reveillard V, Verges B. Outcome in AN adult patients: a 13-year follow-up in 484 patients. *Diabetes Metab* 2011;37: 305–311

45. Ruusunen A, Rocks T, Jacka F, Loughman A. The gut microbiome in anorexia nervosa: relevance for nutritional rehabilitation. *Psychopharmacology (Berl)* 2019; 236: 1545-1558.
46. Scheepers IM, Cryan JF, Bastiaanssen TFS, Rea K, Clarke G, Jaspan HB et al. Natural compulsive-like behaviour in the deer mouse (*Peromyscus maniculatus bairdii*) is associated with altered gut microbiota composition. *Eur J Neurosci*. 2020; 51(6):1419-1427.
47. Schwensen HF, Kan C, Treasure J, Højby N, Sjögren M. A systematic review of studies on the faecal microbiota in anorexia nervosa: future research may need to include microbiota from the small intestine. *Eat Weight Disord* 2018; 23: 399-418.
48. Stasi C, Nisita C, Cortopassi S, Corretti G, D, De Bortoli N et al. Subthreshold Psychiatric Psychopathology in Functional Gastrointestinal Disorders: Can It Be the Bridge between Gastroenterology and Psychiatry?. *Gastroenterol Res Pract*. 2017; 2017:1953435.
49. Taft TH, Bedell A, Craven MR, Guadagnoli L, Quinton S, Hanauer SB. Assessment of Post-traumatic Stress in a US Cohort of Inflammatory Bowel Disease Patients. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25:1577-1585.
50. Turna J, Grosman Kaplan K, Anglin R, Van Ameringen M. "What's bugging the gut in OCD?" A review of the gut microbiome in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety*. 2016; 33: 171-178.
51. Turna J, Grosman Kaplan K, Patterson B, Bercik P, Anglin R, Soreni N, et al. Higher prevalence of irritable bowel syndrome and greater gastrointestinal symptoms in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res*. 2019; 118: 1-6.
52. Turna J, Grosman Kaplan K, Anglin R, Patterson B, Soreni N, Bercik P, et al. The gut microbiome and inflammation in obsessive-compulsive disorder patients compared to age- and sex-matched controls: a pilot study. *Acta Psychiatr Scand*. 2020; 10.1111/acps.13175. doi:10.1111/acps.13175.
53. Woodman CL, Breen K, Noyes R Jr, Moss, C., Fagerholm R, Yagla SJ, et al. The relationship between irritable bowel syndrome and psychiatric illness. A family study. *Psychosomatics*. 1998; 39: 45-54.

# DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE LA MICROBIOTA Y EL USO DE PROBIÓTICOS/PREBIÓTICOS EN PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS Y PSIQUIÁTRICAS

1. La microbiota autóctona (conjunto de microorganismos que colonizan de forma estable la epidermis y los conductos y cavidades corporales que se comunican con el exterior) establece una relación mutualista con el hospedador. Las numerosas funciones beneficiosas de la microbiota permiten nuestra existencia y el mantenimiento de la salud. La microbiota intestinal, la más numerosa, presenta importantes capacidades protectoras y metabólicas, e interacciona con los sistemas homeostáticos (el inmunitario, el nervioso y el endocrino), permitiendo su desarrollo y funcionamiento. Esta microbiota se va modificando a lo largo de la vida, estando muy influenciada por factores ambientales y de estilo de vida, como por ejemplo la dieta. Actualmente es aceptado que la alteración de la microbiota, la denominada disbiosis, es la causa de numerosas enfermedades, entre las que se incluyen las mentales.
2. Los probióticos son “microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del hospedador” (definición dada por la FAO y la OMS en 2001). Posteriormente, esta definición, ampliamente aceptada por la comunidad científica mundial, ha sido recogida y perfilada en los consensos de la actual SEMIPyP y de la “International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics” (ISAPP). Los probióticos son microorganismos que, generalmente forman parte de la microbiota intestinal, y por tanto se consideran seguros, siendo esta característica un requisito imprescindible para su uso. Los efectos beneficiosos de los probióticos son cepa dependiente (no se pueden generalizar a toda la especie), teniéndose

que haber demostrado científicamente en humanos la dosis, tipo de población y la indicación concreta de sus beneficios.

Los prebióticos han sido definidos como “ingredientes alimentarios no digeribles que benefician al hospedador mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de uno o un número limitado de bacterias intestinales, mejorando la salud del hospedador”. En 2015, la SEMiPyP publicó un documento de consenso, incidiendo en la necesidad de evidencia científica de estos efectos beneficiosos en la salud humana. Los prebióticos modulan la microbiota intestinal, mejorando sus funciones, así como las del organismo.

3. El eje microbiota-intestino-cerebro es un ejemplo clave del papel de la microbiota en la salud del individuo, al constituirse como consecuencia de la interacción entre los microorganismos intestinales y los sistemas homeostáticos (el nervioso, el endocrino y el inmunitario). Todos los mediadores generados en esta comunicación a nivel intestinal (metabolitos microbianos, hormonas, neurotransmisores y citoquinas) van a repercutir en la homeostasis del intestino, pero también van a alcanzar (por vía nerviosa y sanguínea) a otros órganos, y especialmente al sistema nervioso central, incidiendo en su metabolismo y funcionamiento. El eje microbiota-intestino-cerebro, que es bidireccional, permite explicar el papel de la microbiota en la conducta, las emociones y el control del estrés, y como todo ello afecta también a los microorganismos intestinales. Este eje se desarrolla y modifica a lo largo de toda la vida de cada persona, lo que va a estar influenciado por factores genéticos, pero fundamentalmente por los ambientales y de estilo de vida como la dieta, el ejercicio, las relaciones sociales, y la ingestión de fármacos, entre otros. Las alteraciones en el eje se asocian con múltiples enfermedades, que tienen como base estados de estrés oxidativo e inflamatorio, que afectan a todos los componentes de esa red de comunicaciones que constituyen dicho eje. En esta oxidación-inflamación parece incidir de forma muy importante la microbiota.
4. El papel de la microbiota en la homeostasis es complejo, con implicaciones que van desde la regulación del sistema inmune, el metabolismo de neurotransmisores, la biodisponibilidad de fármacos o el desarrollo de neurotoxinas que favorezcan o agraven un proceso morboso neurológico en el caso de disbiosis intestinal.
5. Existe una asociación entre la alteración en la composición de la microbiota intestinal y el desarrollo de diversas enfermedades neurológicas.



Esta asociación puede ser bidireccional, es decir, los procesos morbosos que inducen enfermedades neurológicas pueden alterar la composición de la microbiota; pero no se puede descartar el proceso inverso, que la alteración de la microbiota juegue un papel en la etiopatogenia de algunas enfermedades neurodegenerativas o disímunes, siendo este papel causal objeto de debate actualmente.

6. Los posibles efectos beneficiosos de los probióticos no se han establecido de manera concluyente en ninguna enfermedad neurológica, con lo que no se pueden establecer, a fecha de la presente revisión, recomendaciones de su uso como terapias sintomáticas, para la prevención o para la modificación del curso de enfermedades neurológicas de índole neurodegenerativa o disímune. No obstante, esta ausencia de evidencia de las terapias probióticas como terapia, no exime que la investigación del papel de la microbiota pueda establecer nuevos mecanismos en la patogenia de las enfermedades neurológicas y el establecimiento de nuevas dianas terapéuticas en el futuro.
7. Las funciones mentales están influidas por la microbiota intestinal. Las emociones, la conducta y la cognición están reguladas por neurotransmisores. Algunas bacterias de la microbiota intestinal son capaces de metabolizar nutrientes para producir neurotransmisores. Por tanto, la microbiota intestinal es capaz de interactuar con el sistema nervioso central y con los síntomas mentales.
8. Existe una asociación demostrada entre la disbiosis y varias enfermedades mentales. Esta asociación es más evidente en las personas con enfermedad mental y trastornos gastrointestinales asociados. Se han encontrado asociaciones de disbiosis con trastornos de inicio en la infancia como el autismo, los trastornos por déficit de atención, los trastornos obsesivo compulsivos, la esquizofrenia y el trastorno bipolar, entre otros.
9. Algunos indicios apuntan a que la suplementación con probióticos podría mejorar síntomas de personas con trastornos del espectro autista, déficit de atención, trastorno obsesivo compulsivo y otros trastornos mentales. Los datos aún son muy preliminares, y es necesario realizar más estudios con muestras más amplias y adecuada metodología.
10. Es necesario identificar las dianas de actuación en la microbiota, especialmente en la intestinal, para poder desarrollar probióticos y pre-

bióticos específicos y eficaces para las diferentes alteraciones neurológicas y psiquiátricas, los cuales deben ser validados en estudios de intervención, bien diseñados, para grupos concretos de pacientes. Entre los retos futuros, estaría la propuesta de protocolos estandarizados para aumentar la reproducibilidad de resultados y permitir la obtención de conclusiones definitivas sobre la aplicación de los probióticos y prebióticos en tales patologías. La toma de decisiones en la práctica clínica para el empleo de probióticos y/o prebióticos debe basarse en una combinación de evidencia científica y conocimiento práctico, por lo que se recomienda el uso de guías de práctica clínica elaboradas conjuntamente por distintos profesionales de la salud. Esto contribuirá a optimizar una atención sanitaria individualizada, integral, de calidad, efectiva y segura.



Síguenos en redes:



[www.neuraxpharm.es](http://www.neuraxpharm.es)



**NEURAXPHARM®**

Tu especialista en SNC