

Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado
Programa de Posgrado de Especialidades Médicas



“Rol de la Microbiota Intestinal en la Función Cognitiva de los Adultos Mayores”

Trabajo final de graduación sometido a la consideración del comité de la
Especialidad de Geriátría y Gerontología para optar por el grado y título de
Especialista en Geriátría y Gerontología

Sustentante:

Josué Alberto López Espinoza

Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología Dr. Raúl Blanco Cervantes
San José, Costa Rica, 2024

Dedicatoria

A Diego, por su compañía, ánimo y paciencia. Mi apoyo incondicional durante todo este camino. Gracias por creer en mí, incluso cuando yo dudaba, por tus palabras de ánimo en los momentos difíciles y por celebrar conmigo cada pequeño logro.

A mi familia, por su amor incondicional y su apoyo constante a lo largo de este viaje académico. Su sacrificio y confianza en mí han sido la base sobre la cual he construido mis sueños.

A Gaby, Nan, Edu y Natty, mis queridas amigas, por ser una fuente inagotable de alegría. Gracias por estar siempre a mi lado, por las risas compartidas, los momentos de desahogo y los consejos sinceros. Su amistad ha sido un faro de luz en los días más oscuros y un motivo constante para seguir adelante.

A todos ustedes, con cariño y gratitud.

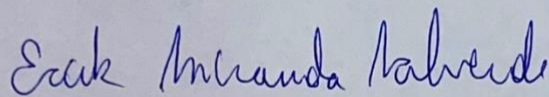
Agradecimientos

Mi agradecimiento a todos los pacientes geriátricos por su confianza y generosidad, su contribución no solo me ha enriquecido académicamente, sino que me han enseñado lecciones invaluable sobre la vida, la resiliencia y la gratitud.

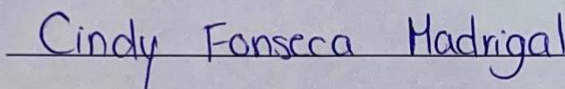
Al Dr. Erick Miranda, Dr. Daniel Valerio, Dr. Gustavo Leandro, Dra. Victoria Arguedas, Dra. Cindy Fonseca, Dra. Isabel Barrientos, Dra. Yendry Moreno y a la Dra. Kimberly Arce, quienes han contribuido de manera significativa en mi formación académica. Su exigencia con la mejora constante y el no conformismo han hecho que sean mi ejemplo por seguir como profesional.

Y, por último, al Hospital Nacional de Geriátrica y Gerontología y a la Universidad de Costa Rica por fomentar un ambiente de aprendizaje riguroso y por proporcionar los recursos necesarios para mi desarrollo académico.

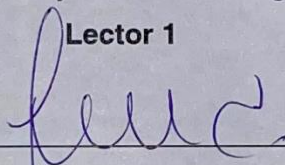
"Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Geriatría y Gerontología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Geriatría y Gerontología"



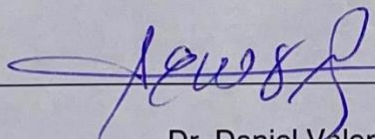
Dr. Erick Miranda Valverde
Tutor



Dra. Cindy Fonseca Madrigal
Lector 1

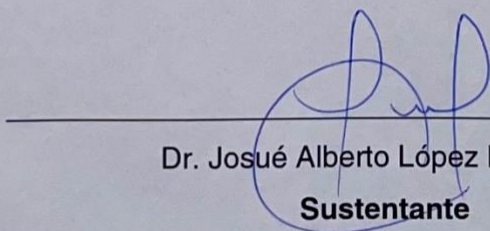


Dra. Yeadry Moreno Cordero
Lector 2



Dr. Daniel Valerio Aguilar

Coordinador del Programa de Posgrado en la Especialidad en Geriatría y Gerontología



Dr. Josué Alberto López Espinoza
Sustentante

Certificación de la Revisión Filológica

San José, 23 de mayo de 2024

Señores

Universidad de Costa Rica

Sistema de Estudios de Posgrado

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Estimados señores:

El suscrito da fe de que el documento titulado “Rol de la Microbiota Intestinal en la Función Cognitiva de los Adultos Mayores”, escrito por el estudiante Josué Alberto López Espinoza, fue sometido a revisión filológica en diferentes niveles textuales, a saber, redacción, acentuación, coherencia, cohesión, puntuación, además de correcciones en las citas y referencias.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'José Sánchez Jiménez'. The signature is written in a cursive style with a vertical line on the left side.

José Sánchez Jiménez

Filólogo

Inscripción: 94-730

Céd. 8 0056 0091



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Josué Alberto López Espinoza, con cédula de identidad 2 0676 0829, en mi condición de autor del TFG titulado Rol de la Microbiota Intestinal en la Función Cognitiva de los Adultos Mayores

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Índice General

DEDICATORIA.....	II
AGRADECIMIENTOS.....	III
CARTA DE APROBACIÓN DEL COMITÉ ASESOR.....	IV
CERTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN FILOLÓGICA.....	V
AUTORIZACIÓN DE DIGITALIZACIÓN.....	VI
ÍNDICE DE FIGURAS.....	IX
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
ABREVIATURAS	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVOS.....	6
OBJETIVO PRINCIPAL:.....	6
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	6
JUSTIFICACIÓN.....	7
METODOLOGÍA.....	8
MARCO TEÓRICO	9
CAPÍTULO 1. CONCEPTO DE MICROBIOTA INTESTINAL.....	9
COMPOSICIÓN ESTRUCTURAL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL.....	10
<i>Intestino delgado</i>	10
<i>Colon</i>	11
CAPÍTULO II. FACTORES QUE AFECTAN LA MICROBIOTA INTESTINAL.....	14
VÍA DE NACIMIENTO.....	14
PROBIÓTICOS.....	15
ESTRÉS	17
CICLO CIRCADIANO	18
EXPOSICIÓN OCUPACIONAL Y AMBIENTAL.....	19
DIETA.....	20
CAPITULO III. RELACIÓN ENTRE MICROBIOTA INTESTINAL Y CEREBRO.....	21
EJE INTESTINO MICROBIOTA CEREBRO	22
SEÑALIZACIÓN QUÍMICA ENTRE EL INTESTINO Y EL CEREBRO	22

CAPÍTULO IV. RELACIÓN ENTRE MICROBIOTA INTESTINAL Y FUNCIÓN COGNITIVA	26
MICROBIOTA INTESTINAL Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	26
MICROBIOTA INTESTINAL Y ENFERMEDAD DE PARKINSON	27
MICROBIOTA INTESTINAL Y DEPRESIÓN	27
CAPÍTULO V. SUPLEMENTACIÓN CON PROBIÓTICOS	29
SUPLEMENTACIÓN PRECLÍNICA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	29
SUPLEMENTACIÓN CLÍNICA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	30
SUPLEMENTACIÓN PRECLÍNICA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	30
SUPLEMENTACIÓN CLÍNICA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	31
SUPLEMENTACIÓN PRECLÍNICA EN LA DEPRESIÓN	31
SUPLEMENTACIÓN CLÍNICA EN LA DEPRESIÓN.....	32
CONCLUSIONES	33
RECOMENDACIONES.....	35
BIBLIOGRAFÍA	36

Índice de figuras

Figura 1. Composición del microbioma humano, según la ubicación en el TGI ...	13
Figura 2. Eje intestino microbiota cerebro	25

Resumen

La microbiota intestinal, una comunidad compleja de microorganismos que reside en el tracto gastrointestinal, ha emergido como un factor crucial en la salud humana, influyendo no solo en la digestión y el metabolismo, sino también en la función cognitiva.

En los adultos mayores, el equilibrio de esta microbiota puede desempeñar un papel significativo en el mantenimiento de la salud cerebral y la prevención del deterioro cognitivo.

Diversos estudios han demostrado que la microbiota intestinal se comunica con el cerebro a través del eje intestino-cerebro, un sistema bidireccional que incluye vías neurales, endocrinas e inmunológicas. Esta interacción puede afectar la neuroinflamación, la neurogénesis y la integridad de la barrera hematoencefálica, todos factores cruciales para la función cognitiva.

El envejecimiento está asociado con cambios en la composición y diversidad de la microbiota intestinal. Estas alteraciones pueden resultar en un aumento de bacterias patógenas y una disminución de bacterias beneficiosas, lo que contribuye a un estado inflamatorio crónico de bajo grado, conocido como "inflammaging". Esta inflamación sistémica puede afectar negativamente la función cognitiva y está vinculada con enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer o la enfermedad de Parkinson.

Intervenciones dietéticas, prebióticas y probióticas han mostrado potencial para modular la microbiota intestinal y por ende mejorar la salud cognitiva en los adultos mayores.

Abstract

The gut microbiota, a complex community of microorganisms residing in the gastrointestinal tract, has emerged as a crucial factor in human health, influencing not only digestion and metabolism, but also cognitive function.

In older adults, the balance of this microbiota may play a significant role in maintaining brain health and preventing cognitive decline.

Various studies have shown that the intestinal microbiota communicates with the brain through the gut-brain axis, a bidirectional system that includes neural, endocrine, and immunological pathways. This interaction can affect neuroinflammation, neurogenesis, and blood-brain barrier integrity, all crucial factors for cognitive function.

Aging is associated with changes in the composition and diversity of the intestinal microbiota. These alterations can result in an increase in pathogenic bacteria and a decrease in beneficial bacteria, contributing to a chronic low-grade inflammatory state, known as “inflammaging.” This systemic inflammation can negatively affect cognitive function and is linked to neurodegenerative diseases such as Alzheimer's or Parkinson's disease.

Dietary, prebiotic, and probiotic interventions have shown potential to modulate the gut microbiota and thereby improve cognitive health in older adults.

Abreviaturas

ACTH: hormona adrenocorticotrópica

AGCC: ácidos grasos de cadena corta

BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro

CEE: células enteroendocrinas

CRH: hormona liberadora de corticotropina

DA: dopamina

EA: enfermedad de Alzheimer

EHAD: escala Hospitalaria de ansiedad y depresión

EHHS: eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal

FOS: fructooligosacáridos

GABA: ácido γ -aminobutírico

GLP1: hormona péptido similar al glucagón 1

GOS: galactooligosacáridos

NA: noradrenalina

NMDA: N-metil-D-aspartato

PANSS: escala de síndrome positivo y negativo

PD: enfermedad de Parkinson

PUFA: ácidos grasos poliinsaturados

SNE: sistema nervioso entérico

SNC: sistema nervioso central

TEA: trastorno del espectro autista

TEPT: trastorno estrés post traumático

TGI: tracto gastrointestinal

5-HT: serotonina

Introducción

Más de 100 billones de microorganismos simbióticos viven sobre y dentro de los seres humanos y desempeñan un papel importante en la salud y la enfermedad. La microbiota humana, especialmente la intestinal, ha sido considerada incluso un “órgano esencial”, que porta aproximadamente 150 veces más genes que los que se encuentran en todo el genoma humano (1).

En el contexto del envejecimiento, el deterioro cognitivo es una preocupación significativa debido a su impacto en la calidad de vida del adulto mayor y sus implicaciones para la salud pública. La prevalencia de enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, y el aumento de la esperanza de vida, han subrayado la necesidad de comprender mejor los factores que influyen en la salud cognitiva durante la vejez. En este sentido, la microbiota intestinal se ha propuesto como un modulador potencial del envejecimiento cerebral y la función cognitiva.

Diversos estudios han demostrado que la composición y la diversidad de la microbiota intestinal cambian con la edad, y estas alteraciones se han asociado con una serie de condiciones relacionadas con el envejecimiento, incluida la inflamación crónica, la fragilidad y el deterioro cognitivo. La interacción bidireccional entre el intestino y el cerebro, conocida como el eje intestino–cerebro, sugiere que los metabolitos producidos por la microbiota, como los ácidos grasos de cadena corta, neurotransmisores y productos microbianos, pueden influir en la función cerebral y, por ende, en la cognición (2–5).

La presente revisión se centra en explorar la relación entre la microbiota intestinal y la función cognitiva en el adulto mayor. A través de una revisión exhaustiva de la literatura, se busca dilucidar los mecanismos mediante los cuales la microbiota intestinal puede afectar la salud cognitiva y evaluar las posibles estrategias para

modificar la microbiota con el fin de mejorar la función cognitiva en esta población vulnerable.

Objetivos

Objetivo principal:

Investigar la relación entre la composición de la microbiota intestinal y el deterioro cognitivo en adultos mayores.

Objetivos específicos:

1. Identificar los mecanismos biológicos que relacionan la microbiota intestinal con el sistema nervioso central.
2. Evaluar cómo los cambios en la microbiota intestinal pueden influir en la función cerebral y el riesgo de enfermedades neurodegenerativas.
3. Analizar si las intervenciones dietéticas y terapias destinadas a modular la microbiota intestinal influyen sobre la progresión del deterioro cognitivo.

Justificación

La microbiota intestinal desempeña un papel crucial en la regulación del sistema inmunológico, la inflamación y la producción de metabolitos que pueden influir en la función cerebral. La comprensión de estos mecanismos puede brindar información sobre cómo la microbiota afecta la neurocognición (6).

Las enfermedades neurodegenerativas como por ejemplo la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson representan una carga significativa para la salud pública y la calidad de vida del adulto mayor, la falta de tratamientos efectivos y la creciente prevalencia de estas enfermedades hacen que la investigación en este campo sea esencial (7).

En los últimos años ha habido un creciente interés en la microbiota intestinal y su impacto en la salud, numerosos estudios han demostrado que la composición de la microbiota está relacionada con una variedad de condiciones médicas, incluidas las enfermedades neurodegenerativas (7).

Si se confirma la relación entre la microbiota y la neurocognición, podría haber oportunidades para desarrollar terapias dirigidas a la microbiota para prevenir, ralentizar o tratar enfermedades neurodegenerativas (8,9).

Metodología

El presente trabajo de revisión bibliográfica es de tipo narrativo, basado en literatura internacional sobre la evidencia de la microbiota intestinal en el deterioro cognitivo del adulto mayor. Se consultaron las bases de datos médicas Pubmed, the Cochrane Library, SIBDI (UCR), Scielo y BINASSS, aplicando una estrategia de búsqueda con palabras claves como: “microbiota intestinal”, “eje intestino cerebro”, “probióticos y prebióticos”, “envejecimiento y microbiota intestinal”, “enfermedad de Alzheimer y microbiota intestinal”, “enfermedad de Parkinson y microbiota intestinal”. Además, se definió como rango de búsqueda publicaciones de los últimos 14 años, de 2010 al 2023. Se buscaron los artículos enlistados por esta estrategia de búsqueda y se seleccionaron aquellos que se consideraron relevantes para este trabajo.

Marco Teórico

Capítulo 1. Concepto de Microbiota intestinal

La microbiota intestinal es el conjunto de microorganismos que residen en el tracto gastrointestinal. La microbiota humana sana consta de más de 30 billones de microorganismos por persona, incluidos principalmente virus, bacterias y levaduras. Los microbios humanos residen en la piel, la cavidad bucal, el tracto gastrointestinal (TGI), respiratorio y genitourinario, y representan entre el 1 y el 3% de nuestro peso corporal total. El TGI humano contiene comunidades microbianas relativamente ricas y complejas en individuos sanos. Los microbios intestinales albergan genes (microbioma) que codifican miles de enzimas y metabolitos microbianos. Estas vías metabólicas y compuestos microbianos facilitan la digestión y asimilación de los nutrientes de la dieta, al tiempo que fomentan la maduración y el funcionamiento adecuado de los sistemas inmunológico y nervioso (3,10).

Generalmente se cree que el desarrollo de la microbiota comienza desde el nacimiento, aunque este dogma es cuestionado por un número limitado de estudios en los que se detectaron microbios en los tejidos del útero, como la placenta. Después del nacimiento, el tracto gastrointestinal se coloniza rápidamente (2).

El modo de parto también parece afectar la composición de la microbiota, ya que la microbiota de los neonatos nacidos por vía vaginal contiene una gran abundancia de lactobacilos durante los primeros días, un reflejo de la alta carga de lactobacilos en la flora vaginal. Por el contrario, la microbiota de los neonatos nacidos por cesárea se agota, y se retrasa la colonización de bacteroides, pero colonizado por anaerobios facultativos como especies de clostridios (2).

La lactancia materna parece desempeñar un papel importante en la formación del microbioma en las primeras etapas de la vida, con predominio de bifidobacterias y especies de bacteroides en lactantes amamantados. La lactancia materna parece tener efectos a largo plazo sobre el microbioma y sobre el sistema inmunológico y

el tracto gastrointestinal. El microbioma infantil y adolescente se enriquece en especies de bifidobacterias. A diferencia de los microbiomas infantiles, el microbioma adulto es más estable, y está moldeado más por el entorno que por la genética. A medida que los humanos envejecen, la diversidad microbiana aumenta constantemente en individuos sanos (3).

Alrededor de los 2 a los 5 años de edad, la composición, diversidad y capacidades funcionales de la microbiota infantil se parecen a las de la microbiota adulta. Aunque, en la edad adulta, la composición de la microbiota intestinal es relativamente estable, sigue sujeta a perturbaciones por acontecimientos vitales. En personas mayores de 65 años, la comunidad microbiana cambia, con una mayor abundancia de filo Bacteroidetes y clostridio, por el contrario, un estudio observó que la microbiota de una cohorte joven y una población de edad avanzada (70 años) eran relativamente comparables, mientras que la diversidad de la microbiota de una cohorte de centenarios se redujo significativamente. La microbiota centenaria también exhibió diferencias específicas de grupo, como un aumento en la abundancia de anaerobios facultativos (p. ej. *Escherichia coli*) y reordenamiento del perfil de los productores de butirato. En la población de edad avanzada, se ha identificado una relación significativa entre la diversidad y las condiciones de vida, como la vivienda comunitaria o el cuidado residencial a largo plazo (2).

Composición estructural de la microbiota intestinal

El tracto gastrointestinal humano es un sistema complejo que comienza en el esófago y termina en el ano; la mayoría de los datos obtenidos hasta la fecha provienen de la microbiota del colon distal debido a las consideraciones prácticas de la recolección de muestras (3).

Intestino delgado

El intestino delgado está formado por el duodeno, el yeyuno y el íleon, y es el lugar donde se produce la mayor parte de la digestión y absorción de nutrientes. El duodeno es la porción del intestino delgado por donde ingresa el bolo alimenticio

desde el estómago, y las sales biliares de la vesícula biliar junto con las enzimas pancreáticas inician la digestión. El epitelio intestinal del yeyuno y el íleon es responsable de la absorción de nutrientes. El metabolismo favorece el metabolismo simple de azúcares y aminoácidos, por lo que el intestino delgado está dominado por anaerobios facultativos que se dividen rápidamente, como las proteobacterias y lactobacilos. A medida que el intestino delgado avanza distalmente en el íleon, la composición microbiana se vuelve más compleja y se acerca a la del colon en términos de diversidad y riqueza. El duodeno albergaba géneros similares a los del estómago, mientras que el íleon terminal exhibió una composición más cercana a la del colon. Estos hallazgos demuestran perfiles de composición microbiana únicos a lo largo del intestino delgado (2,3) (ver figura 1).

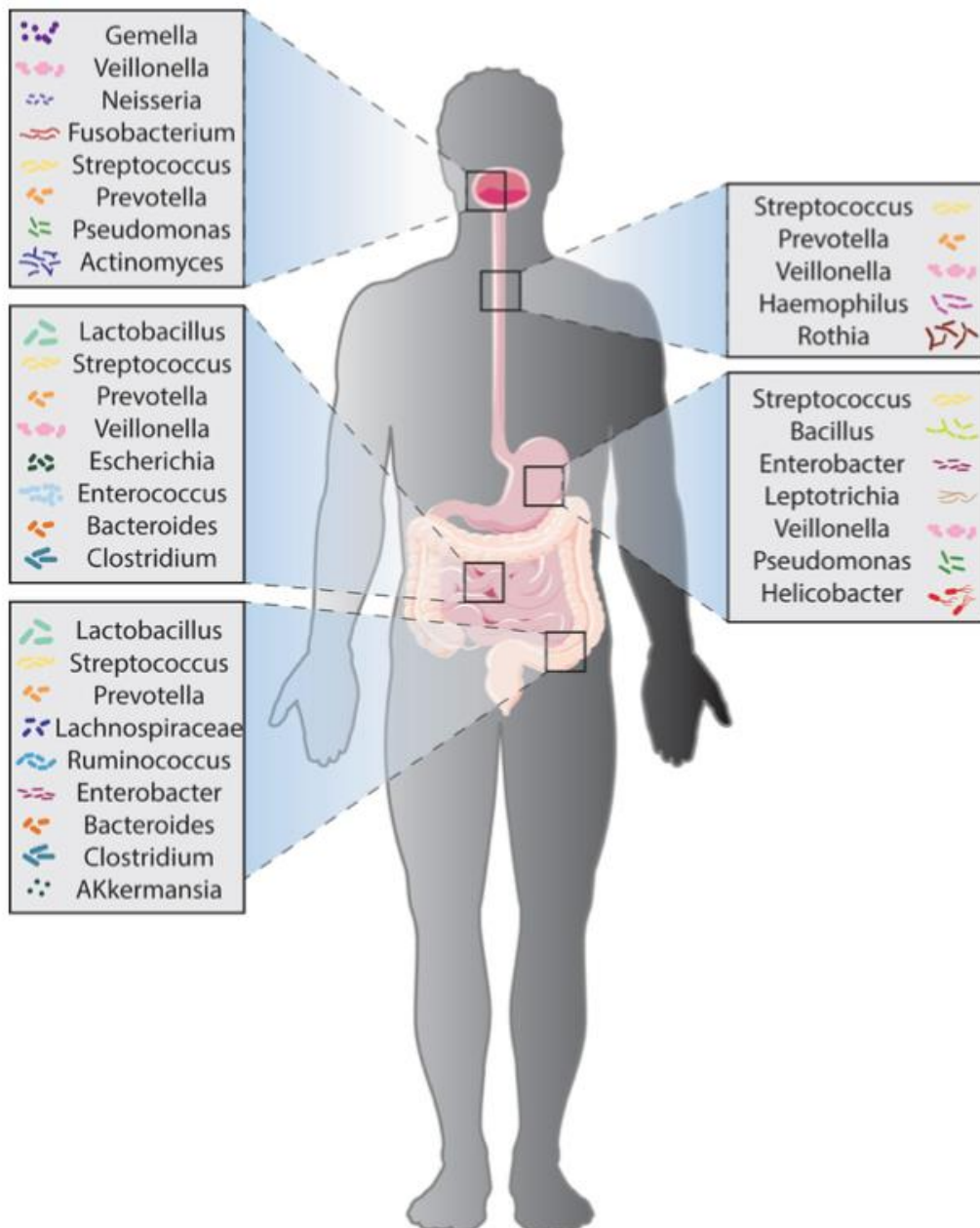
Colon

El colon está formado por el ciego, el colon ascendente, el transverso, el descendente, el sigmoide y el recto. Es el lugar donde se absorben el agua y los minerales, y se produce la fermentación de carbohidratos complejos. Los alimentos complejos que no han sido digeridos por el huésped llegan al colon y alimentan la microbiota colónica. El colon humano sano produce una abundancia relativamente rica de microbios, y estas comunidades son muy diversas. Los filos bacterianos predominantes en el colon en el ser humano sano son: Bacteroidetes, Firmicutes, Verrucomicrobia, Proteobacterias, y Actinobacterias. Se han observado pocas diferencias entre el colon ascendente y descendente en términos de composición del microbioma (3).

Una diferencia importante entre el intestino delgado y el grueso es la estructura de la capa mucosa. En el colon, el moco forma una capa estratificada más definida que en el intestino delgado. La capa mucosa del colon consiste en una capa mucosa interna, que excluye físicamente las bacterias y contiene efectores inmunes que se dirigen a la microbiota. Por el contrario, la capa mucosa externa está suelta y sirve como lugar de colonización para numerosos microbios. Debido a la composición estructural del colon, se ha observado que las bacterias se organizan a lo largo del eje transversal del colon, desde la luz hasta la mucosa. Los microbios que priorizan

los almidones y nutrientes de la dieta residen dentro de la luz del colon. Organismos que pueden utilizar mucina como *Akkermansia*, *Ruminococcus*, y *algobacteroides* residen dentro de la capa mucosa intestinal externa. Además de las fuentes de nutrientes, existen gradientes de oxígeno desde la luz intestinal hasta la mucosa y descienden por el colon, con los consiguientes efectos sobre la composición microbiana del colon (3) (ver figura 1).

Figura 1. Composición del microbioma humano, según la ubicación en el TGI



Fuente: Ruan W, et al. (3)

Capítulo II. Factores que afectan la microbiota intestinal

Gran parte del enfoque inicial sobre la microbiota se ha centrado en la comprensión de su impacto en las enfermedades, lo que llevó al concepto de disbiosis o cambios en la estructura normal de la microbiota intestinal. Los cambios en la microbiota están influenciados por la dieta, los antibióticos, el nivel socioeconómico y la geografía. Sin embargo, aún no está claro si estos cambios en la composición de la microbiota son causa o consecuencia de la alteración y enfermedad de la función epitelial. Una de las características de un microbioma sano es su resiliencia, su capacidad para volver a un estado de equilibrio y su resistencia a perturbaciones. Se cree que la variación del microbioma entre los individuos está impulsada por procesos ecológicos que dan forma a varios ecosistemas. En lugar de una comunidad idealizada de microbios, un microbioma saludable puede caracterizarse por un conjunto compartido de módulos o funciones metabólicas (1,11,12).

Vía de nacimiento

Durante mucho tiempo se ha asumido que, según el “dogma del útero estéril”, el feto humano es estéril hasta el parto y los microbios comienzan a colonizar el tracto gastrointestinal humano después del nacimiento, pero algunos estudios indican el comienzo de la colonización de la microbiota infantil en el útero. Esta colonización por *Escherichia coli*, *Enterococo faecium*, y *Estafilococo epidermidis* podría estar asociada con su translocación desde el intestino de la madre a través del torrente sanguíneo y la placenta. La microbiota observada en la placenta y el líquido amniótico se caracterizan por una baja riqueza y diversidad con predominio de proteobacterias (13–15).

El factor crítico que afecta la colonización del tracto gastrointestinal de los recién nacidos es el modo de parto. Durante las últimas décadas, a pesar de la falta de recomendaciones médicas, el número de cesáreas a nivel mundial ha aumentado. En algunos países, más del 50% de los nacimientos se producen de esta forma. Los estudios han demostrado que la composición de la microbiota intestinal en los bebés nacidos por vía vaginal parece ser similar a la de la microbiota vaginal materna:

domina lactobacilos, seguido por especies de *Serratia* y *Prevotella*, la mayoría de las cuales son bacterias anaeróbicas. La cesárea conduce a un desequilibrio de la microbiota intestinal infantil y a una disminución de la diversidad. Debido a la falta de oportunidad de encontrar la microbiota vaginal materna, el ambiente hospitalario y la piel de la madre constituyen su primer contacto. Como resultado, los patógenos (enterococo, enterobacteria, y *Klebsiella*) procedentes del entorno hospitalario se han encontrado en sus intestinos. La microbiota intestinal del lactante nacido mediante cesárea contiene una menor abundancia de Bifidobacterias, Bacteroides, Estafilococos, *Corynebacterium*, y *Propionibacterium*. Por lo tanto, la colonización transgénica parece ser importante para la salud y el desarrollo del bebé debido al adecuado desarrollo del metabolismo, el sistema inmunológico y el cerebro en las siguientes etapas de la vida (1,16,17).

El método de alimentación también puede influir en el desarrollo de cepas bacterianas específicas en la microbiota del bebé, por ejemplo *Bifidobacteria lactis*, al utilizar oligosacáridos en la leche materna, compite con *E. coli* y *Clostridium perfringens*. Por lo tanto, es esencial realizar más investigaciones sobre la suplementación con probióticos, prebióticos y simbióticos en la dieta infantil para garantizar una colonización óptima del intestino del bebé por los microbios (1,16,17).

También existe una idea que indica una asociación entre el estrés, la microbiota vaginal de una mujer embarazada y el desarrollo del sistema nervioso de su bebé. La exposición de las mujeres embarazadas al estrés podría influir en el desarrollo del sistema nervioso de sus hijos al cambiar la composición de la microbiota vaginal. Esto provoca alteraciones en el desarrollo del microbioma intestinal en un recién nacido, afectando así no sólo el funcionamiento y desarrollo del sistema digestivo, sino también los sistemas nervioso e inmunológico (1,16,17).

Probióticos

Actualmente, un número creciente de datos indican que los probióticos son la forma de tratamiento de trastornos mentales, neurológicos y del desarrollo en los que se ha demostrado una mayor permeabilidad intestinal. El modo de acción de los

microorganismos probióticos incluye, entre otros, la regulación del sistema inmunológico, la producción de AGCC o el apoyo a la integridad de la barrera intestinal. Varios estudios revelaron la diversidad y especificidad de las cepas probióticas al afectar el cerebro. Según el metaanálisis de Huang et al., entre las personas con depresión, la ingesta de probióticos alivió significativamente sus síntomas. En el estudio de Messaoudi et al., con la participación de un grupo de voluntarios humanos sanos, se demostró que tomar probióticos que contienen *Lactobacillus helveticus* y *B. lactis* durante 30 días alivió los síntomas de depresión y ansiedad, reflejados en las tasas reducidas de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (EHAD), en comparación con el grupo de control de personas que tomaron placebo. Además, también se observaron efectos positivos de la ingesta de probióticos en niños con TEA. La suplementación con probióticos en niños con TEA puede disminuir la inflamación y aliviar los trastornos del comportamiento (13,18,19).

Hay investigaciones limitadas sobre los efectos de los probióticos en esquizofrenia. Sin embargo, cabe señalar que Severance et al. indicó en pacientes con esquizofrenia una asociación entre la inflamación gastrointestinal y la activación inmune asociada a antígenos alimentarios. Además, en la investigación realizada por Ghaderi et al., se ha revelado que la administración de vitamina D a pacientes con esquizofrenia durante 12 semanas en combinación con cepas probióticas dieron como resultado efectos beneficiosos en la puntuación general y total de la PANSS (Escala de Síndrome Positivo y Negativo) (13,18,19).

Una cuestión interesante planteada recientemente por los científicos es el impacto de los probióticos en la mejora del estado de ánimo durante la COVID-19. Los probióticos, además de restablecer el equilibrio intestinal, reducen el riesgo de colonización del intestino por patógenos oportunistas. Según Rogers et al., la infección por COVID-19 podría provocar un trastorno de estrés postraumático (TEPT). La disbiosis de la microbiota intestinal afectada por la infección por SARS-CoV-2 conduce a un transporte inadecuado de nutrientes intestinales. Gu et al. mostró el crecimiento del número de patógenos oportunistas como *Estreptococo*,

Rothia, Veillonella, Yactinomices con una disminución simultánea en la cantidad de simbiontes útiles en pacientes con COVID-19 y H1N1 en comparación con pacientes sanos. Por lo tanto, los estudios que demuestran suplementos probióticos y su impacto en el estado de ánimo deprimido causado por COVID-19 podrían resultar muy útiles. También cabe señalar que existen algunas limitaciones en la suplementación con probióticos; por ejemplo, no se recomiendan para pacientes inmunocomprometidos tratados con corticosteroides. Aunque no existen ordenanzas aprobadas a nivel mundial sobre la suplementación con probióticos en pacientes con COVID-19, los probióticos podrían potencialmente encontrar aplicación en la prevención y la terapia complementaria de esta enfermedad (13,18,19).

Estrés

Varias revisiones también han demostrado una relación entre el estrés y los cambios en la cantidad y composición de la microbiota intestinal. En los seres humanos, se ha demostrado que el estrés provoca una disminución radical en el número de especies de lactobacilos y bifidobacterias, mientras que la cantidad de bacterias del género clostridio aumentó. Sin embargo, potencialmente debido a la producción y secreción de catecolaminas, adrenalina y noradrenalina, el número de cepas patógenas y no patógenas de E. coli aumentó.

La mayoría de teorías psicológicas muestran una clara relación entre el estrés y el riesgo de desarrollar un trastorno o enfermedad mental. Por ejemplo, se ha demostrado una asociación significativa entre los trastornos causados por estímulos estresantes, especialmente aquellos con efectos a largo plazo, y la depresión. Diversos factores estresantes, especialmente durante la infancia, aumentan el riesgo de desarrollar enfermedades mentales, incluidos trastornos afectivos y de ansiedad. La disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (EHHS) es de gran importancia en el mecanismo de este fenómeno. Está relacionado con el aumento en la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH). La arginina vasopresina, secretada junto con la CRH en situaciones de estrés, actúa de forma sinérgica. Gracias al descubrimiento de las direcciones y mecanismos de la

actividad de la CRH, ha aumentado el conocimiento sobre el papel del sistema endocrino en la etiopatogenia de la depresión y cómo actúan los antidepresivos. La CRH juega un papel vital en la respuesta del cuerpo a los estímulos de estrés, aumenta la secreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y cortisol. Además, presenta fuertes efectos psicotrópicos, entre los cuales las reacciones predominantes son ansiedad y reacciones depresivas y alteraciones en la regulación del sueño y la nutrición. En la depresión, también se observa disfunción de la transmisión serotoninérgica, así como aumento de la actividad y desregulación del eje límbico-hipotalámico-hipófisis-suprarrenal. Estos fenómenos probablemente desempeñan un papel importante en su patogénesis; por lo tanto, esta relación parece conectar las hipótesis de depresión previamente separadas: la serotonina y los glucocorticoides. Son los conceptos patogénicos biológicos más populares de los trastornos afectivos, que indican en el curso de la depresión una deficiencia de los siguientes neurotransmisores como las catecolaminas: noradrenalina (NA), dopamina (DA) y serotonina (5-HT). En los últimos años, también se ha demostrado que en los trastornos afectivos, además de alteraciones en el campo de los neurotransmisores y las neurohormonas, se producen cambios estructurales específicos en el sistema nervioso central. Estos cambios afectan principalmente al hipocampo y a las estructuras de la corteza prefrontal, y consisten en la reducción del número de células y el debilitamiento de los procesos de neurogénesis y plasticidad neuronal (20,21).

Ciclo Circadiano

Un aspecto interesante es también la conexión entre la microbiota intestinal y el ciclo circadiano del huésped. El ritmo circadiano es un ritmo intrínseco que existe en la mayoría de los organismos y organiza diferentes procesos que ocurren en todo el cuerpo. El sistema de reloj circadiano comprende un reloj circadiano central, ubicado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, y relojes circadianos periféricos, ubicados en tejidos como el intestino, el páncreas, el corazón, el hígado, los músculos esqueléticos y los riñones. La microbiota intestinal tiene fluctuaciones diurnas que pueden verse afectadas por el cambio de fase, el trabajo por turnos, la

luz, el sueño, la nutrición dietética y el estrés. Galera et al. demostró que la exposición incluso durante 2 horas a un factor de estrés social, puede afectar a las poblaciones microbianas de la mucosa colónica. Los cambios incluyeron la disminución de la abundancia relativa y absoluta del género lactobacilo, que tiene funciones inmunomoduladoras en el colon y acción probiótica en el tratamiento de la inflamación. Algunos investigadores indicaron que los trastornos psiquiátricos y metabólicos están asociados con el ritmo circadiano. Debido a la interrupción del sistema del reloj circadiano, las señales cerebrales arrastran el reloj periférico del intestino y luego causan disbiosis de la microbiota intestinal, translocación de bacterias y el desarrollo de inflamación con un mayor riesgo de enfermedades metabólicas (20,21).

Exposición ocupacional y ambiental

Debido al hecho de que las personas pasan la mayor parte de su vida trabajando, la exposición ocupacional a riesgos químicos, físicos y biológicos presentes en el lugar de trabajo se convierte en un factor importante en la determinación de la microbiota. Según la revisión de Mucci et al., los agentes más peligrosos que provocaron alteraciones en el microbioma de los trabajadores fueron la exposición a agentes biológicos (contacto directo con animales y personal sanitario) y químicos (fluidos metalúrgicos, polvo, pesticidas), tras la presión del trabajo, y el cambio de hábitos nutricionales como consecuencia de largos viajes y condiciones microclimáticas. Por ejemplo, después de un viaje por mar (30 días), el microbioma de los marineros cambió, lo que provocó un aumento en las especies *Streptococcus gordonii* y *Klebsiella pneumoniae*. Según los trabajadores por turnos, se obtuvo un resultado interesante. En las muestras del trabajador del turno de noche, hubo aumento de Firmicutes y Actinobacterias y disminución de Bacteroidetes, mientras que en los trabajadores del turno de día hubo abundancia de *Faecalibacterium*. Estos estudios que indican diferencias en la composición del microbioma y la presencia de géneros específicos podrían servir como biomarcadores en el diagnóstico y seguimiento de la salud de los trabajadores (20,21).

Dieta

Uno de los factores clave que impactan la diversidad y abundancia de la microbiota intestinal y al mismo tiempo generan reacciones inmunológicas es la dieta. Los nutrientes de la dieta, incluidas las vitaminas, los minerales, los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) y los aminoácidos, son cruciales para mantener una estructura y función cerebral saludables. Participan en diversas vías metabólicas, señalización celular, metabolismo de glucosa, lípidos y procesos de síntesis de neurotransmisores. Los AGCC son productos del metabolismo de la microbiota basados en los nutrientes aportados con los alimentos consumidos por el huésped, especialmente la fibra dietética (4,5,22).

Otro ejemplo es la dieta cetogénica, una dieta alta en grasas y baja en carbohidratos que modula el cuerpo hacia el metabolismo de las grasas. Según varios estudios clínicos, una dieta cetogénica mostró un efecto positivo en pacientes con EA al dilucidar el nivel alto de cetonas en sangre, lo que mejoró la cognición y la memoria. Curiosamente, también existe la hipótesis de que en la microbiota fecal las proporciones de Firmicutes y Bacteroidetes difieren entre humanos obesos y delgados (4,5,22).

Capítulo III. Relación entre Microbiota Intestinal y Cerebro

Todos los animales, incluidos los humanos, evolucionaron en íntima asociación con comunidades microbianas, compuestas por bacterias, arqueas, hongos y virus. Estas colecciones de microorganismos, denominadas microbiota, habitan en casi todas las superficies corporales expuestas al medio ambiente, y la comunidad del tracto gastrointestinal (es decir, la microbiota intestinal) representa la mayor densidad y abundancia absoluta de microorganismos en el cuerpo humano. En lugar de ser pasajeros pasivos en nuestros cuerpos, una investigación considerable ha revelado la importancia crucial de la microbiota intestinal para el funcionamiento de nuestro sistema inmunológico, metabolismo e incluso el desarrollo de varios órganos.

Las comunidades bacterianas intestinales son entidades dinámicas que pueden cambiar tanto en composición como en actividad a lo largo de nuestras vidas y en respuesta a factores del huésped, como la edad y la genética, y a los factores ambientales cambiantes, el principal de ellos es la dieta.

Las bacterias encontradas en la microbiota intestinal igualan el número de células humanas en el cuerpo y se estima que el repertorio genético que se encuentra en el microbioma intestinal colectivo incluye la asombrosa cifra de 232 millones de genes, que amplían enormemente el potencial metabólico de los humanos (la microbiota tiene una capacidad metabólica equivalente a la del hígado humano). La microbiota intestinal actúa como filtro y reóstato biológico para detectar, modificar y sintonizar grandes cantidades de señales químicas del medio ambiente que luego circulan por todo el cuerpo. Como tal, las comunidades de bacterias intestinales se encuentran en la intersección del huésped y el medio ambiente y pueden influir directamente en la salud humana (7,14,22–24).

Eje intestino microbiota cerebro

El eje intestino-microbiota-cerebro se refiere a la red de conexiones que involucran múltiples sistemas biológicos y que permite la comunicación bidireccional entre las bacterias intestinales y el cerebro, y es crucial para mantener homeostasis del sistema gastrointestinal, nervioso central y microbiano de los animales. Las vías de comunicación en estas redes biológicas incluyen señalización tanto directa como indirecta a través de transmisores químicos, vías neuronales y el sistema inmunológico. Dados los muchos sistemas biológicos involucrados, es probable que múltiples mecanismos y vías actúen en conjunto para mediar diversos aspectos de la patogénesis de la enfermedad (6,20,21,25).

Señalización química entre el intestino y el cerebro

La microbiota intestinal puede ayudar a modular la homeostasis y el comportamiento en su huésped a través de la comunicación química con el sistema nervioso, incluida la señalización tanto "directa" como "indirecta" (17,26,27).

Como ejemplo de señalización directa, los AGCC, lípidos producidos por microorganismos intestinales mediante la fermentación de fibra dietética que pueden actuar sobre el SNC regulando neuroplasticidad, epigenética y expresión génica, y el sistema inmunológico (17,26,27).

Los AGCC pueden afectar las enfermedades y el comportamiento. Por ejemplo, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), fue alterado en ratones mediante la administración aguda y exógena de butirato de sodio. En el mismo estudio, la administración crónica de butirato de sodio exógeno durante 28 días resultó en una disminución significativa de los comportamientos similares a la depresión en ratones (6).

La microbiota también influye en el sistema nervioso y en el comportamiento a través de señales químicas indirectas, como se puede observar en la regulación microbiana del sistema neuroendocrino. Los microorganismos intestinales pueden afectar el apetito y las conductas alimentarias de su huésped al modular la

producción de señales endocrinas de las células enteroendocrinas (CEE) en el epitelio intestinal, incluida la producción de la hormona péptido similar al glucagón 1 (GLP1). Los ratones que carecen de una microbiota endógena, denominados ratones libres de gérmenes, comen menos que los ratones convencionales con una microbiota intacta, y tanto los ratones tratados con antibióticos producen menos GLP1 que sus homólogos colonizados convencionalmente, lo que demuestra que la microbiota intestinal puede afectar este comportamiento mediado endocrino. (22)

Los microorganismos intestinales son capaces de sintetizar neurotransmisores por sí mismos y pueden inducir la producción de neurotransmisores por parte de sus huéspedes. Por ejemplo, varios microorganismos como bacteroides y bifidobacterias, son conocidos por producir el neurotransmisor ácido γ -aminobutírico (GABA) (17,26,27).

Las bacterias también son importantes en la producción del neurotransmisor serotonina (5-hidroxitriptamina (5-HT)), la producción y secreción de 5-HT por las CEE se ve afectada por metabolitos microbianos que incluyen indol, AGCC, ácidos biliares secundarios, α -tocoferol, para-aminobenzoato y tiramina (17,26,27).

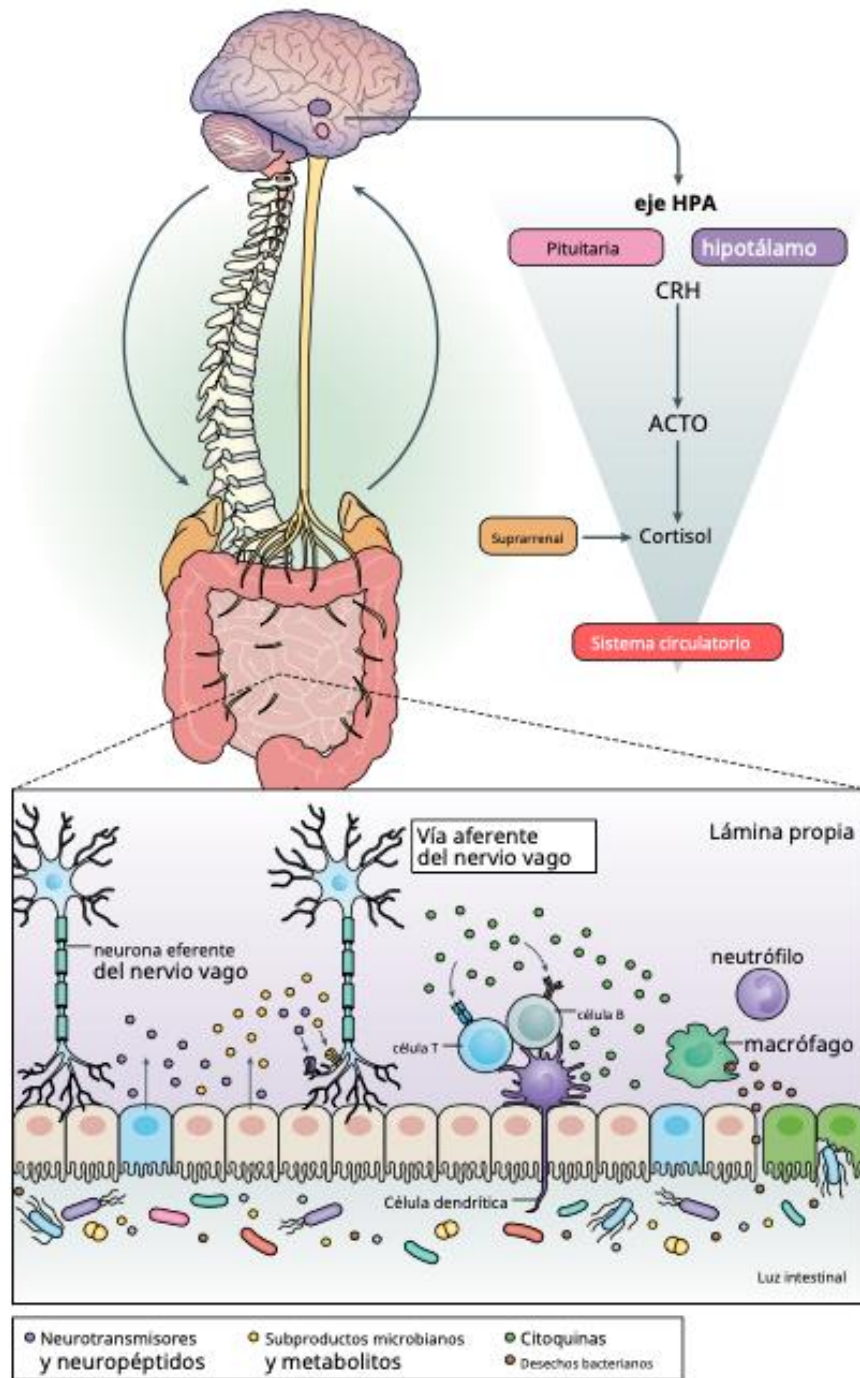
Las vías de comunicación involucran el sistema nervioso autónomo (por ejemplo, el sistema nervioso entérico y el nervio vago), el sistema neuroendocrino, el EHHS, el sistema inmunológico y las vías metabólicas. Dentro del intestino, la microbiota puede producir compuestos neuroactivos como neurotransmisores (por ejemplo, GABA, noradrenalina, dopamina y 5-HT), aminoácidos (como tiramina y triptófano) y metabolitos microbianos (tal como ácidos grasos de cadena corta y 4-etilfenilsulfato). Estos metabolitos pueden viajar a través de la circulación portal para interactuar con el sistema inmunológico del huésped, influir en el metabolismo y/o afectar las células neuronales locales del sistema nervioso entérico y las vías aferentes del nervio vago que envían señales directamente al cerebro. La microbiota intestinal también puede influir en la integridad de la barrera intestinal que controla el paso de moléculas de señalización desde la luz intestinal a la lámina propia, que contiene células inmunes y extremos terminales de las neuronas del sistema

nervioso entérico, o a la circulación portal. La integridad de la barrera intestinal puede verse alterada en algunas afecciones neuropsiquiátricas, como la ansiedad, el trastorno del espectro autista y la depresión. Dentro del sistema nervioso, el estrés puede activar la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal que involucra a las neuronas del hipotálamo que secretan hormonas CRH en el cerebro o la circulación portal, lo que desencadena la liberación de ACTH, que luego inicia la síntesis y liberación de cortisol. El cortisol regula las respuestas de señalización neuroinmune que, a su vez, afectan la integridad de la barrera intestinal. Las hormonas del estrés, los inmunomoduladores y los neurotransmisores del SNC pueden activar las células neuronales del sistema nervioso entérico y las vías aferentes del nervio vago, lo que puede cambiar el entorno intestinal y alterar la composición de la microbiota (ver figura 2) (22).

En general, la capacidad de la microbiota para llevar a cabo procesos metabólicos como la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y la amilólisis se reduce en los ancianos, mientras que la actividad proteolítica aumenta. Dada la creciente evidencia sobre el papel de los AGCC como mediadores metabólicos e inmunes clave, se postuló que la disminución de los AGCC puede fomentar el proceso de envejecimiento inflamatorio en el intestino de las personas de edad avanzada (3).

También hay cada vez más evidencia de que la microbiota intestinal influye en las interacciones cerebro intestino en diferentes momentos (desde los primeros años de vida hasta la neurodegeneración), así como en diferentes niveles (desde la luz intestinal hasta el SNC). La importancia del impacto de la microbiota en el cerebro fue lo que conllevó al término "eje cerebro-intestino-microbiota" (28).

Figura 2. Eje intestino microbiota cerebro



Fuente: Adaptado de Morais L, et al. (22)

Capítulo IV. Relación entre microbiota intestinal y función cognitiva

En los ancianos, la hiperestimulación del sistema inmunológico produce un estado de inflamación crónico y leve. Puede estar asociado con un estado inflamatorio persistente de la mucosa intestinal provocado por alteraciones relacionadas con la composición de la microbiota intestinal, caracterizada por su disminución de la diversidad y estabilidad. Esto lleva a la ruptura de la barrera intestinal, un mayor aumento de citoquinas proinflamatorias y productos derivados de bacterias en la circulación, el deterioro de la barrera hematoencefálica y la neuroinflamación (29).

Microbiota intestinal y enfermedad de Alzheimer

La microbiota intestinal puede afectar la función del SNC mediante la síntesis directa de varios neurotransmisores y neuromoduladores como la serotonina, la dopamina o los AGCC. Es importante destacar que la señalización de la microbiota intestinal puede modular la función de las células enterocromafines intestinales, que producen diferentes hormonas y neurotransmisores, incluida la serotonina. Las alteraciones a lo largo del eje cerebro-intestino-microbiota pueden contribuir significativamente a la patogénesis de trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer (EA) (29–32).

La EA es una enfermedad neurodegenerativa crónica con un deterioro progresivo de la función cognitiva y de la memoria. Recientemente, la escasa diversidad de la microbiota intestinal en pacientes con EA ha ganado un interés constante. Seguido de encontrar una patogénesis molecular adicional para la EA. Los nuevos hallazgos sugieren que en la EA intervienen mecanismos autoinmunes e inflamatorios. Los datos sugirieron que los AGCC, como los ácidos butírico, propiónico, acético y los metabolitos microbianos en el colon, redujeron las características neuropatológicas de la EA y otras enfermedades neurodegenerativas al proporcionar fuentes de energía alternativas al cerebro. Además, los AGCC seleccionados pueden modular la neuroinflamación, un mecanismo importante del curso temprano y preclínico de la EA. (29–32).

Microbiota intestinal y enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (PD) es un trastorno neurodegenerativo asociado con la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en sustancia negra y agregación intracelular anormal de α -sinucleína. El deterioro motor y la patología cerebral característica no aparecen como síntomas hasta una fase bastante avanzada de la enfermedad. Por otro lado, la disfunción intestinal, como inflamación, retraso en el vaciamiento gástrico, estreñimiento, tiempo de tránsito intestinal prolongado con defecación incompleta, ocurre años antes del inicio del deterioro motor (10,20,33).

También se ha informado de disbiosis en la microbiota intestinal en la PD. Disminución de *Prevotella* en muestras de heces de pacientes con PD, junto con un aumento de lactobacilos se asocian con niveles más bajos de grelina, una hormona intestinal que mantiene la función normal de la dopamina. Un estudio observó un agotamiento de bacterias antiinflamatorias, como el género *Blautia*, *Rosaburia*, y *Coprococo* en muestras de heces de pacientes con PD, junto con una reducción en lactocobacterias. Se supone que este cambio del fenotipo predominantemente antiinflamatorio hacia el fenotipo proinflamatorio de la microbiota intestinal contribuye al aumento de la permeabilidad intestinal y a la disminución de la función de la dopamina (10,20,33).

Además, se encontró una abundancia significativamente reducida de bacterias productoras de AGCC (butirato, acetato, propionato) en pacientes con PD (10,20,33).

Microbiota intestinal y depresión

Aunque la depresión es un trastorno crónico complejo del estado de ánimo asociado con diversos factores etiológicos, existe una creciente evidencia científica de que el trastorno de la microbiota intestinal está implicado en su fisiopatología.

El trasplante de microbiota fecal realizado a partir de pacientes que padecían depresión en ratas a las que previamente se les había eliminado toda la microbiota,

dio como resultado un comportamiento similar a la depresión, lo que sugiere que el trasplante del microbioma anormal podría conducir a la "transmisión" de la depresión. Los estudios clínicos indicaron que la microbiota intestinal de los pacientes deprimidos difiere significativamente de la de los sujetos sanos. Los antibióticos también pueden destruir importantes microorganismos intestinales y, por tanto, inducir una disfunción digestiva-cerebral, lo que puede provocar una mayor incidencia de diversas enfermedades, incluidos trastornos mentales como la depresión (17,21,33,34).

La disfunción de la señal de GABA, un importante neurotransmisor inhibitor del SNC, se asocia con ansiedad y depresión. Lactobacilos y bifidobacterias son capaces de metabolizar el glutamato a GABA. Además, los patógenos y sus metabolitos pueden inducir inflamación cerebral a través de la circulación y reacciones en cascada de citoquinas, que afectan aún más los diversos procesos cerebrales involucrados en el estado de ánimo y el comportamiento. Los probióticos y prebióticos ejercieron efectos beneficiosos como terapia adyuvante en los trastornos del estado de ánimo mediante la regulación de marcadores inflamatorios, la neurotransmisión de serotonina, GABA y BDNF y la reducción de la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (17,21,33,34).

Capítulo V. Suplementación con Probióticos

Suplementación preclínica en la enfermedad de Alzheimer

Se ha demostrado que BDNF y NMDA desempeñan un papel fundamental en la neuroplasticidad, cuya pérdida es un importante indicador de la etiología de la EA. Los niveles de GABA y glutamina aumentan con la administración a largo plazo de especies de lactobacilos y bifidobacterias a ratas envejecidas, mejorando la memoria de tareas específicas (29–32).

Se han realizado intentos para desentrañar los efectos de diferentes cepas de probióticos en la EA. Kobayashi et al. observaron los efectos antiinflamatorios de *Bifidobacteria breve A1* y mejora de la disfunción cognitiva en ratones con EA. Nimgampalle y Kuna mostraron que *Lactobacillus plantarum* redujo la carga de β amiloide y aumentó el nivel de acetilcolina en la corteza y el hipocampo, con una memoria espacial mejorada en ratones con EA. Además, Bonfilli et al. informó que la formulación probiótica SLAB51 (bifidobacterias y Lactobacilos) disminuyó las agregaciones de β amiloide e influyó positivamente en los niveles de citoquinas inflamatorias, previniendo la aparición y retrasando la progresión de la EA en la etapa temprana. Se descubrió que estas cepas probióticas restauraban la plasticidad sináptica, seguida de una disminución en la activación microglía y un aumento del BDNF, mejorando la función cognitiva y el aprendizaje espacial. Otro estudio encontró que el fermento de *B. lactis*, y *B. largo* atenuó los déficits de aprendizaje y el estrés oxidativo y mejoró la memoria espacial (29–32).

Estos hallazgos indican un posible papel de cepas probióticas específicas en la mejora de la memoria y la función cognitiva (29–32).

Suplementación clínica en la enfermedad de Alzheimer

La proporción de firmicutes y bacteroidetes se ha convertido en un indicador de la salud de la microbiota intestinal. Se ha demostrado que los pacientes con EA han disminuido los niveles de firmicutes junto con un aumento de bacteroidetes. Eskelinen et al. informaron (estudio de seguimiento de 21 años de 1409 voluntarios, de entre 65 y 79 años) que tomar de 3 a 5 tazas de café al día reducía el riesgo de desarrollar EA. El efecto neuroprotector del café podría atribuirse a la actividad antioxidante de los polifenoles y al aumento de las fibras de las semillas de café que modifica la proporción de firmicutes y bacteroidetes, lo que reduce la inflamación. Sin embargo, aún falta evidencia sobre el resultado beneficioso de los probióticos en pacientes con EA (29–32).

A pesar de la evidencia actual que respalda los beneficios para la salud, se necesitan ensayos clínicos aleatorios a gran escala y a largo plazo para postular el papel curativo de los probióticos en pacientes con EA (29–32).

Suplementación preclínica en la enfermedad de Parkinson

Ratones con PD suplementados diariamente con una mezcla de seis cepas probióticas (*B. bifido*, *B. largo*, *L. ramnoso*, *L. plantar*, y *L. lactis*) durante 16 semanas mostraron un mejor equilibrio, marcha y coordinación que persistieron durante 8 semanas. Además, se observó una reducción de la degeneración neuronal dopaminérgica (10,20,33).

La mezcla mejoró la producción de butirato y elevó el nivel de BDNF, que están asociados con el rescate de las neuronas dopaminérgicas. Además, una inhibición de la monoamino oxidasa B contribuyó a la síntesis de dopamina y a la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas. De acuerdo al estudio realizado en un modelo de ratón con PD suplementado con un cóctel de nueve cepas probióticas llamado SLAB51 mostró que la reducción de la pérdida neuronal estaba mediada por la regulación positiva del BDNF. Además, se activó la vía de señalización del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- γ), con efectos

antiinflamatorios y antioxidantes. Se ha informado una reducción de las citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α , con un incremento de la citocina antiinflamatoria IL-10 en ratones con PD tratados con probióticos (10,20,33).

Suplementación clínica en la enfermedad de Parkinson

Varios estudios clínicos informaron efectos beneficiosos de los probióticos en pacientes con PD, especialmente en la lucha contra el estreñimiento, un síntoma común en la PD con una prevalencia de hasta el 70%. El primer ensayo clínico realizado en 2011 destacó que la leche fermentada con *Lactobacillus casei* mejoró la consistencia de las heces, la defecación, la disminución de la inflamación y el dolor abdominal en pacientes con PD que sufren de estreñimiento (10,20,33).

Se encontró que el vaciado gástrico retrasado, también común en pacientes con PD, se acelera después de la administración de *Lactobacillus reuteri*. En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, la suplementación de *L. acidófilo*, *L. fermento*, y *B. bifidola*, durante 12 semanas redujo la expresión de citoquinas proinflamatorias (IL-1, TNF- α), marcadores oxidativos, y aumentó la expresión de factores antiinflamatorios (TGF- β , PPAR- γ). Según Barichella et al., el número de deposiciones espontáneas y totales mejoró en pacientes con PD tratados con probióticos durante 4 semanas (10,20,33).

Suplementación preclínica en la depresión

Los probióticos más probados son: *L. plantar*, *L. casei*, *L. ramnoso*, *B. breve*, *B. infantil* y *B. adolescente*, estos mostraron atenuación de las citocinas proinflamatorias (IL-1 β y TNF- α) y aumento del triptófano (un precursor serotoninérgico), BDNF y GABA, junto con la mitigación de la ansiedad y el comportamiento similar a la depresión (17,21,33,34).

Los efectos de los prebióticos en los trastornos del estado de ánimo se han examinado en mucha menor medida que los probióticos. Sin embargo, estudios realizados con fructooligosacáridos (FOS) y galactooligosacáridos (GOS) corroboraron los efectos de los psicobióticos en la alteración del comportamiento y

la neuroquímica. La suplementación con FOS y GOS, solos o en combinación, produjo resultados antidepresivos (17,21,33,34).

Suplementación clínica en la depresión

Los resultados de los ensayos clínicos sobre los efectos de diferentes cepas de probióticos para mitigar el comportamiento depresivo son inconsistentes. Tres ensayos clínicos demostraron que la suplementación con probióticos no revirtió los déficits de conducta en pacientes con depresión.

En el tratamiento concomitante con antidepresivos, los probióticos mejoraron el estado de ánimo general. Ghorbani et al. informaron la mejora de los síntomas clínicos de depresión cuando se aplicaron probióticos específicos y FOS como terapia adyuvante al fármaco antidepresivo fluoxetina (17,21,33,34).

Conclusiones

La relación entre microbiota intestinal y la función cognitiva en el adulto mayor es un campo de investigación emergente que ofrece prometedoras perspectivas para el entendimiento y tratamiento de los trastornos cognitivos en el adulto mayor. A lo largo de este trabajo de revisión, se han explorado aspectos que destacan la importancia de la microbiota intestinal en la salud cerebral y sus potenciales implicaciones terapéuticas. A continuación, se presentan las principales conclusiones derivadas de la revisión:

1. La comunicación entre la microbiota intestinal y el cerebro se establece a través de múltiples vías, incluyendo el sistema nervioso entérico, el nervio vago, el sistema inmunológico y la producción de metabolitos microbianos. Esta interacción bidireccional, conocida como el eje intestino microbiota cerebro, juega un papel crucial en la modulación de la función cerebral y el comportamiento.
2. El envejecimiento está asociado con cambios en la composición y diversidad de la microbiota intestinal. Estos cambios pueden contribuir al aumento de la inflamación sistémica, la disminución de la función inmunológica y el deterioro de la barrera intestinal, factores que están relacionados con el declive cognitivo en el adulto mayor.
3. Estudios en modelos animales y en humanos han demostrado que las alteraciones en la microbiota intestinal pueden influir en la neuroinflamación, la neurogénesis y la plasticidad sináptica, todos ellos procesos fundamentales para la función cognitiva.
4. La modulación de la microbiota mediante probióticos, prebióticos y cambios dietéticos ha mostrado efectos beneficiosos en la cognición y el comportamiento en diversas investigaciones.
5. La intervención en la microbiota intestinal, ya sea mediante el uso de probióticos, prebióticos, simbióticos o cambios en la dieta, emerge como una estrategia prometedora para prevenir o mitigar el deterioro cognitivo en el adulto mayor. Estas intervenciones pueden mejorar la salud intestinal, reducir

la inflamación y promover la producción de metabolitos beneficiosos para el cerebro.

6. Sin duda, la microbiota anormal está implicada en la etiología y fisiopatología de los trastornos neurodegenerativos, las alteraciones del comportamiento y del estado de ánimo, y es probable que sea el objetivo de futuras terapias. Sin embargo, en consonancia con las diferencias en las preferencias alimentarias, el medio ambiente y el estilo de vida, una cuestión pendiente es definir la microbiota intestinal normal, debido a las diferencias interindividuales y geográficas en la composición de la microbiota intestinal.

Recomendaciones

Con base en los hallazgos y conclusiones de esta revisión sobre la microbiota intestinal y la función cognitiva en el adulto mayor, se proponen las siguientes recomendaciones para futuras investigaciones, prácticas clínicas y políticas de salud:

1. Realizar ensayos clínicos de larga duración y con amplia población para validar los efectos de las intervenciones basadas en la microbiota (probióticos, prebióticos y simbióticos) sobre la función cognitiva en el adulto mayor.
2. Fomentar colaboraciones entre microbiología, neurología, nutrición, psicología y geriatría para abordar la complejidad del eje intestino microbiota cerebro.
3. Incluir evaluaciones de microbiota intestinal como parte de los exámenes médicos regulares en adultos mayores, especialmente aquellos con deterioro cognitivo o en riesgo de enfermedades neurodegenerativas.
4. Integrar el uso de probióticos y prebióticos específicos en los planes de tratamiento para mejorar la salud intestinal y cognitiva.
5. Implementar políticas para el uso prudente y racional de antibióticos, con el fin de prevenir disbiosis y sus posibles efectos negativos sobre la salud cognitiva.
6. Incluir alimentos fermentados como yogur, kéfir, chucrut y kimchi en la dieta diaria para beneficiar la microbiota intestinal.

Bibliografía

1. Wang B, Yao M, Lv L, Ling Z, Li L. The Human Microbiota in Health and Disease. Engineering. Elsevier Ltd. 2017; 3: 71–82.
2. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. Biochemical Journal. Portland Press Ltd. 2017; 474: 1823–36.
3. Ruan W, Engevik MA, Spinler JK, Versalovic J. Healthy Human Gastrointestinal Microbiome: Composition and Function After a Decade of Exploration. Digestive Diseases and Sciences. Springer. 2020; 65: 695–705.
4. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. Signal Transduction and Targeted Therapy. Springer Nature. 2022; 7.
5. Sekirov I, Russell SL, Caetano L, Antunes M, Finlay BB. Gut Microbiota in Health and Disease. 2010. Disponible en: www.prv.org
6. Cryan JF, O KJ, M Cowan CS, Sandhu K V, S Bastiaanssen TF, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. Physiol Rev. 2019; 99:1877–2013. Disponible en: www.prv.org
7. Avelar Rodríguez D, Peña Vélez R, Toro Monjaraz EM, Ramírez Mayans J, Ryan PM. The Gut Microbiota: A Clinically Impactful Factor in Patient Health and Disease. SN Compr Clin Med. 2019;1(3):188–99.
8. Tegegne BA, Kebede B. Probiotics, their prophylactic and therapeutic applications in human health development: A review of the literature. Heliyon. Elsevier Ltd. 2022;8.
9. Zamora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. Nature Publishing Group. 2019;16:35–56.
10. Chavarín Margarita G, Gómez María Del Rocío M. Comunicación bidireccional de la microbiota intestinal en el desarrollo del sistema nervioso central y en la enfermedad de Parkinson. Vol. 22. 2017.
11. Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. Frontiers Media S.A. 2021;11.

12. Conway J, A Duggal N. Ageing of the gut microbiome: Potential influences on immune senescence and inflammaging. *Ageing Research Reviews*. Elsevier Ireland Ltd. 2021;68.
13. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiaro GAD, Gasbarrini A, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1).
14. DeJong EN, Surette MG, Bowdish DME. The Gut Microbiota and Unhealthy Aging: Disentangling Cause from Consequence. *Cell Host and Microbe*. Cell Press. 2020; 28:180–9.
15. Dekaboruah E, Suryavanshi MV, Chettri D, Verma AK. Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. *Arch Microbiol*. 2020;202(8):2147–67.
16. Wang Y, Wang B, Wu J, Jiang X, Tang H, Nielsen OH. Modulation of Gut Microbiota in Pathological States. *Engineering*. Elsevier Ltd. 2017; 3:83–9.
17. Madhogaria B, Bhowmik P, Kundu A. Correlation between human gut microbiome and diseases. *Infectious Medicine*. Elsevier B.V. 2022; 1:180–91.
18. Kesavelu D, Jog P. Current understanding of antibiotic-associated dysbiosis and approaches for its management. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. SAGE Publications Ltd. 2023;10.
19. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nature Neuroscience*. Nature Publishing Group. 2017;20:145–55.
20. Liu L, Wang H, Chen X, Xie P. Gut microbiota: A new insight into neurological diseases. *Chinese Medical Journal*. Lippincott Williams and Wilkins. 2023; 136:1261–77.
21. Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Psychiatric Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI. 2022;23.
22. Morais LH, Schreiber HL, Mazmanian SK. The gut microbiota–brain axis in behaviour and brain disorders. *Nature Reviews Microbiology*. Nature Research. 2021; 19:241–55.

23. Qu L, Li Y, Liu F, Fang Y, He J, Ma J, et al. Microbiota-Gut-Brain Axis Dysregulation in Alzheimer's Disease: Multi-Pathway Effects and Therapeutic Potential. *Aging Dis.* 2023;0.
24. Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, Wang S, Singh R, Kavanagh K, et al. Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. *Nutrition and Healthy Aging.* IOS Press. 2018;4:267–85.
25. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Research.* Elsevier B.V. 2018; 1693:128–33.
26. Qian XH, Xie RY, Liu XL, Chen S Di, Tang HD. Mechanisms of Short-Chain Fatty Acids Derived from Gut Microbiota in Alzheimer's Disease. *Aging and Disease.* International Society on Aging and Disease. 2022; 13:1252–66.
27. Gómez-Eguílaz M, Ramón-Trapero JL, Pérez-Martínez L, Blanco JR. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Rev Neurol.* 2019;68. Disponible en: www.neurologia.com
28. Kowalski K, Mulak A. Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25(1):48–60.
29. Kesika P, Suganthy N, Sivamaruthi BS, Chaiyasut C. Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease. *Life Sciences.* Elsevier Inc. 2021;264.
30. Kowalski K, Mulak A. Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25(1):48–60.
31. Megur A, Baltriukienė D, Bukelskienė V, Burokas A. The microbiota–gut–brain axis and Alzheimer's disease: Neuroinflammation is to blame? *Nutrients.* MDPI AG. 2021; 13:1–24.
32. Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease.* IOS Press. 2017; 58:1–15.
33. Roy Sarkar S, Banerjee S. Gut microbiota in neurodegenerative disorders. *Journal of Neuroimmunology.* Elsevier B.V. 2019; 328:98–104.
34. Skonieczna-żydecka K, Marlicz W, Misera A, Koulaouzidis A, Łoniewski I. Microbiome—the missing link in the gut-brain axis: Focus on its role in gastrointestinal and mental health. *Journal of Clinical Medicine.* MDPI. 2018;7.

