



Facultad de **Medicina**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Evidencia actual sobre la relación entre la
microbiota intestinal (MI) y las
enfermedades neurodegenerativas

Current evidence on the relationship
between gut microbiota (GM) and
neurodegenerative diseases

Autor/a: Sara Cuerno Muñoz

Director/es: Emilio Pariente Rodrigo
Carmen Ramos Barrón

Santander, Mayo 2024

ÍNDICE

1.	RESUMEN / ABSTRACT	4
2.	PALABRAS CLAVE	5
3.	OBJETIVOS	5
4.	METODOLOGÍA	6
4.1	LA REVISIÓN NARRATIVA (RN) COMO MÉTODO DE TRABAJO	6
4.2	ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA	6
4.3	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	7
4.4	ANÁLISIS DE LA CALIDAD DE LAS REFERENCIAS	7
4.5	UTILIZACIÓN DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL	8
4.6	CONFLICTO DE INTERESES	8
5.	CONTENIDO DE LA REVISIÓN	9
5.1	GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS	9
5.2	INTRODUCCIÓN	12
5.2.1	Composición “normal” de la microbiota	12
5.2.2	Cambios de la microbiota con la edad	14
5.2.3	Función de la microbiota intestinal	15
5.2.4	Importancia de la microbiota y su relación con enfermedades	15
5.3	RELACIÓN EJE MICROBIOTA- INTESTINO-CEREBRO	17
5.3.1	Sistema nervioso	17
5.3.2	Sistema inmunitario	18
5.3.3	Vía neuroendocrina (eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal)	18
5.3.4	Vía metabólica	19
5.4	ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS: ALZHEIMER Y PARKINSON 22	
5.4.1	Disbiosis en las enfermedades neurodegenerativas	22
5.4.2	Enfermedad de Alzheimer	23
5.4.2.1	Fisiopatología	23
5.4.2.2	Mecanismos y vías implicadas en la relación entre la MI y la EA	25
5.4.3	Enfermedad de Parkinson	26
5.4.3.1	Etiopatogenia y clínica de la EP	27
5.4.3.2	Mecanismos y vías implicadas en la relación entre la MI y la EP	28
5.5	TERAPIAS BASADAS EN LA MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA	30
5.5.1	Probióticos, prebióticos y simbióticos	30
5.5.1.1	Beneficios en la enfermedad de Alzheimer	31
5.5.1.2	Beneficios en la enfermedad de Parkinson	32
5.5.1.3	Limitaciones e inconvenientes del uso	32
5.5.2	Trasplante de la microbiota fecal	33

5.5.2.1 Limitaciones del TMF	35
5.5.3 Ejercicio	35
5.5.4 Dieta	35
6. ANALISIS DE LA REVISIÓN	36
6.1 LIMITACIONES DE LA REVISIÓN	36
6.2 PUNTOS DE INTERÉS	37
7. CONCLUSIONES	37
8. BIBLIOGRAFIA.....	38
9. ANEXOS.....	45
9.1 ANEXO I.....	45
9.2 ANEXO II.....	46
9.3 ANEXO III.....	47
10. AGRADECIMIENTOS	48

1. RESUMEN / ABSTRACT

INTRODUCCIÓN

La microbiota intestinal (MI) está constituida por millones de bacterias que mantienen una relación simbiótica con el huésped. Sin embargo, cuando se altera la homeostasis, hay un riesgo incrementado de patología. Existe una evidencia creciente del papel de la MI en la patogenia de las enfermedades neurodegenerativas. Su conocimiento abre la posibilidad de desarrollar terapias coadyuvantes en dichas enfermedades.

OBJETIVO

Exponer las interacciones entre la MI y el cerebro, su importancia en la patogenia de las enfermedades neurodegenerativas, y el potencial terapéutico de las terapias basadas en la modulación del microbioma.

METODOLOGÍA

Revisión de la evidencia según la pirámide de Haynes. Análisis de la bibliografía con el software Trinka[®]. Criterios estándar de la Revisión Narrativa.

RESULTADO Y DISCUSIÓN

El documento presenta el conocimiento actualizado sobre la composición de la MI y las principales vías de intercambio de señales entre esta y el Sistema Nervioso Central (SNC), así como la contribución de la disbiosis en el desarrollo de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Finalmente, dentro del tratamiento de dichas enfermedades se analizan las opciones terapéuticas de modulación de la microbiota.

CONCLUSIONES

El área de investigación emergente de la MI está cambiando el paradigma del tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.

INTRODUCTION

The gut microbiota is made up of millions of bacteria that maintain a symbiotic relationship with the host. However, when the homeostasis is disturbed, there is an increased risk of pathology. There is growing evidence of the role of MI in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. Their knowledge opens the possibility of developing adjuvant therapies for such diseases.

OBJECTIVE

To expose the interactions between MI and the brain, their importance in the pathogenesis of neurodegenerative diseases, and the therapeutic potential of therapies based on microbiome modulation.

METHODOLOGY

Review of the evidence according to the Haynes' pyramid. Analysis of the bibliography with the Trinka® software. Standard criteria of the Narrative Review.

RESULTS AND DISCUSSION

The document presents the updated knowledge on the composition of the MI and the main pathways of signal exchange between it and the Central Nervous System (SNC), as well as the contribution of dysbiosis in the development of Alzheimer's and Parkinson's diseases. Finally, within the treatment of these diseases, therapeutic options for modulating the microbiota are analyzed.

CONCLUSIONS

The emerging research area of MI is changing the paradigm for the treatment of neurodegenerative diseases.

2. PALABRAS CLAVE

Microbiota intestinal; Eje microbiota-intestino-cerebro; Enfermedades neurodegenerativas; Terapias basadas en microbiomas; Medicina basada en la evidencia; Revisión.

Intestinal microbiota; Microbiota-Gut-Brain Axis; Neurodegenerative Diseases; Microbiome-based Therapies; Evidence-based Medicine; Review.

3. OBJETIVOS

El hallazgo de fenotipos disbióticos se ha relacionado con diferentes patologías, entre las que se incluyen las enfermedades neurodegenerativas. Hay un creciente cuerpo de evidencia acerca del papel que tienen las variaciones de la MI en la etiopatogenia de dichas enfermedades.

Los objetivos generales de este trabajo han sido presentar, de forma resumida, las relaciones entre la MI y el cerebro, así como evidenciar la relación entre la disbiosis y la aparición de enfermedades neurodegenerativas, en concreto la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP).

Finalmente, un último objetivo ha sido esquematizar los principales resultados observados con las terapias basadas en la modificación del microbioma, tales como los probióticos o el trasplante de microbiota fecal.

4. METODOLOGÍA

4.1 LA REVISIÓN NARRATIVA (RN) COMO MÉTODO DE TRABAJO

La extensión del propósito establecido, que es presentar la evidencia disponible sobre la relación entre la microbiota y las enfermedades neurodegenerativas, fue el principal motivo para seleccionar la Revisión Narrativa (RN) como método de síntesis de información, en lugar de la Revisión Sistemática (RS), la cual se considera más apropiada cuando el objetivo se enfoca en responder una pregunta de investigación específica. Mientras la RS aporta una identificación y evaluación de estudios realizados sobre un aspecto concreto, la RN pretende recopilar el conocimiento actual sobre un tema, identificar la base de ese conocimiento y justificar futuras investigaciones.

4.2 ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Se han establecido unos criterios de relevancia y priorización en la selección de artículos con el objetivo de aplicar el rigor metodológico de la RS, de forma que se consiga una mayor calidad de la RN.

En este sentido, para la identificación de los estudios que han formado parte del análisis, se ha decidido seguir el modelo de la Pirámide de Haynes, que se muestra en la *figura 1*. En este modelo los recursos están ordenados en sentido ascendente según el grado de procesamiento de la información. Así, para profundizar en cualquier aspecto, el criterio seguido ha sido comenzar por el nivel superior, donde se encuentran las herramientas point of care y entre ellas, UpToDate, descendiendo progresivamente hacia el nivel medio, que corresponde a las revisiones sistemáticas en PubMed y la Cochrane Database.



Figura 1: Pirámide de Haynes (1)

La búsqueda de trabajos incluibles en la RN fue realizada según los siguientes criterios:

- Descriptores del tesoro de la US National Library of Medicine (Medical Subject Headings, MeSH). Entre ellos se combinaron con la utilización de los operadores booleanos “AND” y “OR”. Palabras clave generales han sido “Gut microbiota”, “Microbiota-Gut-Brain Axis”, “Neurodegenerative diseases”, “Alzheimer’s disease”, “Parkinson’s disease” y “Probiotics”.
- La recopilación de información se ha hecho a partir de los siguientes buscadores: UptoDate, Clinical Key, National Guidelines Clearinghouse, Cochrane, y PubMed.

El acceso a las bases de datos fue facilitado a través de la Biblioteca de la Universidad de Cantabria y la Biblioteca Virtual Marquesa de Pelayo.

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

La búsqueda de las palabras clave “gut microbiota AND neurodegenerative diseases” en PubMed, que accede a la bases de datos MEDLINE, arroja 1800 resultados. Por esta razón, para acotar la búsqueda, se han incluido una serie de criterios de inclusión y exclusión.

Los siguientes criterios de inclusión han sido aplicados a modo de filtro en los diferentes buscadores:

- Fecha de publicación: últimos 10 años
- Tipo de estudio: revisión o revisión sistemática
- Lenguaje: inglés o español

Se ha preferido seleccionar trabajos del presente año (2024) y los cinco años previos para reflejar la última evidencia disponible. No obstante, se han incluido artículos de años anteriores si la información aportada era relevante.

Han sido criterios de exclusión los preprints, dado que no cuentan con una revisión por pares, la información redundante o trabajos del primer escalón de la pirámide de Haynes, con una baja aportación en términos de evidencia.

Tras revisar más de 200 publicaciones, fueron seleccionadas finalmente 82, que son las reseñadas en el apartado de Referencias.

4.4 ANÁLISIS DE LA CALIDAD DE LAS REFERENCIAS

En la fase final de la elaboración del documento se realizó un análisis de calidad de las referencias mediante el software de utilización gratuito Trinká® (<https://www.trinka.ai/es/>).

Dicho análisis arrojó un resultado (89% de citas adecuadas, 5.5% de citas “no-estándar”, 5.5% de citas de publicaciones “antiguas”) que fue utilizado como

mecanismo de control de calidad, realizándose los cambios pertinentes. En un segundo análisis, el porcentaje de citas adecuadas subió al 92%.

Respecto al tipo de publicación y en orden decreciente de evidencia, hay un notable predominio de revisiones (de las cuales 5 son RS, y 2 tienen el formato de RN), 2 son estudios aleatorizados, y un pequeño porcentaje son casos o series de casos.

El 59% de las referencias son publicaciones de menos de 5 años de antigüedad, y de ellas, el 25% son publicaciones de 2023.

4.5 UTILIZACIÓN DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

La autora declara que no ha utilizado la Inteligencia Artificial para el desarrollo o la redacción de esta Revisión Narrativa.

4.6 CONFLICTO DE INTERESES

Tanto los directores como la autora declaran que no tienen ningún conflicto de interés en relación con la presente Revisión.

5. CONTENIDO DE LA REVISIÓN

5.1 GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS

AGCC: Ácidos grasos de cadena corta. Son pequeños ácidos monocarboxílicos orgánicos con una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono, productos de la hidrólisis de polisacáridos por parte de las bacterias de la microbiota intestinal. Los más abundantes son el acetato (C2), el propionato (C3) y el butirato (C4).

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro, o neurotrofina. Está ampliamente expresada en el SNC, estimula la supervivencia neuronal, el crecimiento y diferenciación de nuevas neuronas, así como la sinapsis entre ellas.

Calprotectina: Es una proteína que se encuentra en el interior de los neutrófilos principalmente, aunque también aparece en monocitos, macrófagos y otras células inmunitarias. Es una proteína estrechamente asociada al proceso inflamatorio, y su detección en heces puede tener valor diagnóstico en la sospecha de una enfermedad inflamatoria intestinal.

CD14: Antígeno de membrana de células del sistema inmune y de la microglía. Primer receptor de reconocimiento de patrones descrito. Su función principal es actuar como co-receptor (junto con el receptor tipo Toll TLR4) para la detección del lipopolisacárido bacteriano (LPS) y mediar en la fagocitosis fibrilar de A β .

Citoquinas: Son un grupo de proteínas solubles que actúan principalmente como mensajeras del sistema inmunológico. Son producidas por diversas células del sistema inmunitario, y desempeñan un papel crucial en la regulación y la coordinación de las respuestas inmunitarias del cuerpo.

Colonocitos: Son las células que recubren el epitelio del intestino grueso, de forma similar a los enterocitos en el intestino delgado. Su función principal es la de hacer barrera y evitar que los patógenos pasen a la circulación, aunque también desempeñan un importante papel en la absorción de agua, electrolitos y AGCC.

Ghrelin: Es una hormona sintetizada en el estómago que estimula la secreción de la hormona del crecimiento (growth hormone, GH) en la hipófisis. Su principal función consiste en regular el peso corporal y la ingesta, pues su acción sobre neuronas hipotalámicas desencadena un aumento del apetito (efecto orexigénico).

Inflamasoma NRLP3: Es un complejo proteico localizado en el citoplasma de las células que se forma en respuesta a señales de peligro o daño. Una vez detecta la señal de peligro, desencadena una respuesta inflamatoria que proporciona una defensa inmunitaria. Su disfunción se relaciona con enfermedades inflamatorias como la EA.

Inflammaging: Término que hace referencia a un paradigma ampliamente aceptado según el cual el envejecimiento se acompaña de un aumento crónico de bajo grado de ciertas respuestas proinflamatorias. Es el resultado a largo

plazo de la estimulación fisiológica crónica del sistema inmunitario, con consecuencias perjudiciales. A diferencia de la inflamación aguda, el inflamming se caracteriza por una disminución relativa de la inmunidad adaptativa y de las respuestas T-helper 2, y se asocia con un aumento de la inmunidad innata por parte de las células del linaje fagocítico mononuclear.

LPS: El lipopolisacárido o endotoxina es el componente principal de la membrana externa de la pared celular de bacterias gram negativas. Su presencia confiere a la bacteria la capacidad patogénica, desempeñando una importante función en la activación del sistema inmune.

Microglía: son las células del sistema nervioso central que actúan como células del sistema inmunológico. Sus funciones principales son la defensa inmunitaria y la fagocitación de elementos potencialmente dañinos.

PAMP: Patrones moleculares asociados a patógenos. Son pequeñas secuencias moleculares que se repiten en grupos de patógenos, permitiendo ser reconocidos por los receptores del organismo.

Plasticidad sináptica: Es un mecanismo por medio del cual se produce un cambio en la intensidad o número de las conexiones sinápticas, permitiendo la adaptación a los cambios en el entorno. Este proceso es dinámico, y es fundamental para el aprendizaje y la memoria.

Polifenoles: Son compuestos químicos que se encuentran en alimentos de origen vegetal. Estos compuestos tienen propiedades antioxidantes, que ayudan a neutralizar los radicales libres y reducen el estrés oxidativo en el cerebro. Además, tienen propiedades antiinflamatorias y antiamiloidogénicas, por lo que son neuroprotectores.

Proteínas G: Son una familia de proteínas transductores de señales que facilitan la comunicación entre el receptor y una o varias proteínas efectoras, requiriendo para su activación la unión de GTP.

TAU: Es un miembro importante de la familia MAP (proteínas asociadas a los microtúbulos). Se une a los dímeros de tubulina que constituyen los microtúbulos, participando en su asociación-disociación, lo que otorga una dinámica esencial en el transporte neuronal.

Tecnologías multiómicas: Son enfoques integrativos que combinan múltiples "omics", es decir, múltiples campos de estudio biológicos como genómica (ADN), transcriptómica (ARN), proteómica (proteínas), o metabolómica (metabolitos), entre otros. Estas tecnologías permiten analizar simultáneamente diferentes aspectos moleculares, lo que proporciona una comprensión más detallada de su funcionamiento.

TLRs: Receptores Tipo Toll. Constituyen una familia de proteínas que forman parte del sistema inmune innato, pues son moléculas clave en el reconocimiento de patrones moleculares expresado por agentes infecciosos, los PAMP.

Treg: Célula T reguladora. Las células T reguladoras son un subgrupo de linfocitos T que regulan o suprimen a otras células del sistema inmunitario,

controlando así las respuestas inmunitarias excesivas y previniendo la aparición de enfermedades autoinmunes.

TREM2: Es el receptor desencadenante expresado en células mieloides 2. Es una proteína expresada en las células mieloides, que incluyen las células microgliales y macrófagos. Desempeña un papel en la regulación de la respuesta inmune y la eliminación de desechos celulares mediante fagocitosis, por lo que tiene un papel importante en la neuroprotección.

Quimioquina: Las quimioquinas (o quimiocinas) son un tipo de citoquinas de pequeño tamaño, con papeles en la respuesta inflamatoria y la quimiotaxis de fagocitos.

5.2 INTRODUCCIÓN

La microbiota intestinal (MI) se define como la agrupación de microorganismos presentes en un entorno definido. El término microbioma, por su parte, incluye a los microorganismos presentes, a sus correspondientes genes y a las condiciones ambientales en las que se encuentran (2).

La microbiota humana se refiere al conjunto de microorganismos que residen de forma habitual en casi la totalidad del cuerpo humano, cambiando su composición según la zona que se encuentre colonizada. La mayor proporción de ellos se ubica en el intestino y más concretamente en el colon, por lo que es de esperar que sea el lugar donde haya mayor diversidad (3).

La heterogeneidad de la microbiota que se puede encontrar en un individuo depende de múltiples factores como el tipo de parto, edad gestacional, alimentación, exposición a antibióticos, etc. Los recién nacidos por parto vaginal tienen una microbiota similar a la presente en la vagina materna, mientras que la microbiota de los nacidos mediante cesárea se asemeja a perfiles propios de la piel o del ambiente. Los antibióticos, incluidos los administrados a la madre, alteran la adquisición de la MI. La microbiota de los recién nacidos alimentados con lactancia materna exclusiva muestra dominancia de microorganismos beneficiosos, como las *bifidobacterias*, en comparación con los recién nacidos alimentados con fórmulas (4).

El desarrollo de una microbiota que posea los microorganismos en proporciones adecuadas es fundamental para mantener el estado de salud y la ausencia de enfermedad. Una MI sana suele ser muy diversa y, por el contrario, la falta de heterogeneidad parece contribuir al desarrollo de diversas enfermedades como la obesidad, las enfermedades inflamatorias intestinales y las enfermedades neurodegenerativas.

El desarrollo del Proyecto Microbioma Humano ha promovido el estudio en profundidad de la MI. La aplicación de la secuenciación del gen metagenómico y del ARN ribosómico 16S ha permitido el estudio de la diversidad, lo que nos permite entender con precisión la composición y función de la MI (5).

5.2.1 Composición “normal” de la microbiota

La composición depende de múltiples factores como sexo, el índice de masa corporal (IMC), la dieta o la actividad física entre otros. De este modo, la variabilidad interindividual es tal que, hablar de una microbiota “normal” es correcto sólo en parte. En este sentido, hoy en día se sabe que en la microbiota de un individuo sano hay un predominio de determinados filos, en concreto *Bacteroidetes* y *Firmicutes*.

Se calcula que solo en el colon habitan alrededor de 10^{14} bacterias, las cuales pertenecen en su mayoría al Dominio Bacteria. El Dominio Bacteria supone más del 95% y se compone principalmente de dos filos: *Bacteroidetes*, que incluye los géneros *Bacteroides* y *Prevotella* y supone aproximadamente el 30%, y el filo *Firmicutes*, que incluye los géneros *Clostridium*, *Enterococcus* y *Lactobacillus*, y supone el 65% del dominio Bacteria. *Proteobacterias*, *Verrucomicrobia*, y

Actinobacterias completan el 5% restante junto con algunas especies del dominio Arquea. La composición habitual del adulto se muestra en la siguiente figura:

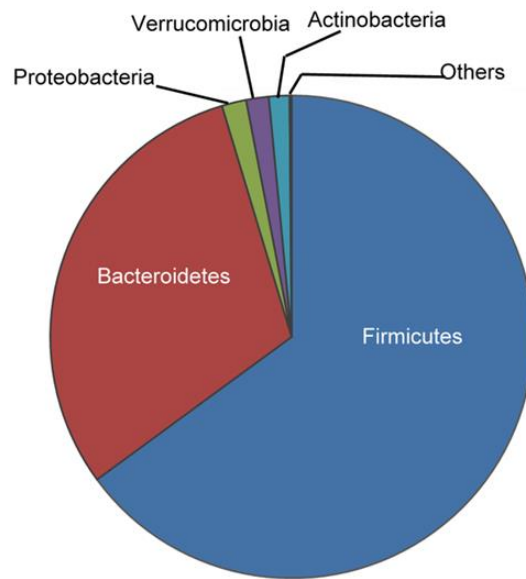


Figura 2: Composición de la microbiota intestinal (6)

La microbiota del tracto gastrointestinal exhibe características específicas que varían según la región analizada (*figura 3*). La composición en el intestino delgado difiere notablemente de la del intestino grueso, observándose un aumento en la concentración microbiana al avanzar por el tracto digestivo en sentido descendente.

En el estómago e intestino delgado se registra una significativa disminución en el número de bacterias. En esta sección, la mayoría de los microorganismos presentes son eliminados por las secreciones digestivas, especialmente el ácido clorhídrico (HCl). Además, la peristalsis limita las oportunidades de replicación bacteriana al mover el contenido a través del intestino delgado en un plazo de 3 a 10 horas, impidiendo una colonización estable. La población bacteriana en el intestino delgado también está regulada por funciones inmunes antimicrobianas, incluyendo la inmunoglobulina y proteínas antimicrobianas presentes en las secreciones pancreáticas. Estos mecanismos combinados del huésped evitan que las densidades de población en el duodeno y el yeyuno proximal excedan las 10^4 bacterias cultivables por mililitro en individuos sanos (7).

En contraste, el intestino grueso se caracteriza por un tránsito más lento y una menor producción de secreciones, lo que propicia la proliferación de un gran número de bacterias. En esta sección predomina la presencia de anaerobios. Es en este tramo donde se produce una colonización significativa, estimándose que contiene 10^{10-11} microorganismos/ml de contenido. Este segmento es fundamental, pues en él se produce la denominada homeostasis intestinal, donde la gran variedad de microorganismos que hay impide que se produzcan cambios como respuesta a agentes externos.

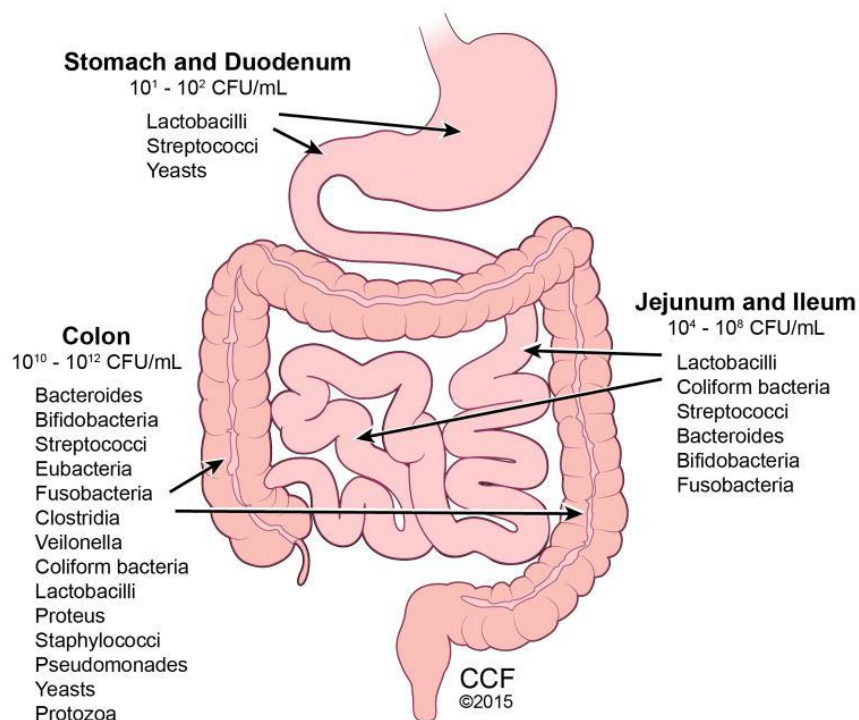


Figura 3: Variación en el número de bacterias a lo largo del tracto digestivo (8)

5.2.2 Cambios de la microbiota con la edad

La composición de la MI sufre una transformación durante las primeras etapas del desarrollo humano y está influenciada por la dieta. La dieta de un recién nacido comprende leche materna y fórmula, su microbioma tiene una diversidad mínima y está enriquecido en genes que facilitan la utilización del lactato. En torno a los 3 años, la composición bacteriana se asemeja a la de un adulto y permanece estable hasta la vejez. Es decir, la microbiota del recién nacido dominada por *Bifidobacterium* cambia con el tiempo a una propia del adulto compuesta por *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. Esta distribución permanece bastante estable durante la edad adulta salvo en caso de perturbaciones, como cambios dietéticos a largo plazo o uso repetido de antibióticos (8).

Con la llegada de la senescencia se inicia un nuevo periodo de cambio. La disminución de la dentición, la función salival, la digestión y el tiempo de tránsito intestinal pueden afectar la MI con el envejecimiento. Existen diferencias notables en la MI de las personas de edad avanzada en comparación con los adultos jóvenes, predominando proporciones relativas de *Bacteroidetes* en los ancianos en comparación con cantidades más altas de *Firmicutes* en los adultos jóvenes (8).

El envejecimiento se asocia a pérdida de diversidad microbiana y variaciones en los niveles de algunos microorganismos. Los cambios se correlacionan con un incremento del estado inflamatorio y una disminución de la capacidad de producir respuestas inmunitarias adaptativas. Los niveles de microorganismos con capacidad antiinflamatoria, como *Faecalibacterium prausnitzii*, y otros microorganismos beneficiosos como las *bifidobacterias*, están disminuidos. La

modulación del microbioma o la administración de algunos de estos microorganismos podría contribuir a frenar el declive fisiológico relacionado con el envejecimiento (4).

5.2.3 Función de la microbiota intestinal

La MI cumple múltiples funciones importantes. En primer lugar, mantiene el correcto funcionamiento del intestino, asegurando un pH adecuado, una peristalsis intestinal apropiada y un ritmo regular de evacuación intestinal. Además, se han descrito una serie de funciones esenciales: nutrición y metabolismo, función de protección y función trófica.

Función metabólica: La microbiota metaboliza los restos de alimentos que no son digeribles, además del moco endógeno. En este ámbito, la MI realiza dos funciones: la fermentación de los hidratos de carbono de la dieta no digeribles y el aporte al organismo de nutrientes esenciales como vitaminas y aminoácidos. En el proceso de fermentación, se producen ácidos grasos de cadena corta (acetato, butirato y propionato), que son la principal fuente de energía para los colonocitos (*glosario*). Las bacterias del filo *Bacteroidetes* generan gran cantidad de propionato, mientras que aquellas pertenecientes al filo de *Firmicutes* secretan altos niveles de butirato. El ácido butírico desempeña el papel más importante en la nutrición de los colonocitos, y, además, es un factor importante para estimular su crecimiento y diferenciación (9).

Funciones de protección: Además, la microbiota impide la colonización del intestino por parte de bacterias patógenas, así como la proliferación de los microorganismos oportunistas que se encuentran en el intestino. Para ello, segrega sustancias antimicrobianas conocidas como bacteriocinas, y compiten con otras bacterias por los nutrientes o el espacio, protegiendo así contra la penetración de patógenos (7). Esta acción se conoce como efecto barrera.

Funciones tróficas: Adicionalmente, los microorganismos estimulan la proliferación, la diferenciación de las células epiteliales y el mantenimiento de las uniones intercelulares estrechas. De este modo, la MI contribuye a fortalecer la función del epitelio como barrera física frente a la entrada de agentes exógenos. Por lo tanto, los microorganismos intestinales suponen un elemento fundamental de la barrera intestinal (4,10).

5.2.4 Importancia de la microbiota y su relación con enfermedades

El conocimiento de nuestro microbioma se ha visto recientemente ampliado gracias a las técnicas de secuenciación masiva, lo que ha permitido conocer la enorme capacidad metabólica de la MI. De hecho, en la actualidad se considera a la microbiota como un “órgano” imprescindible para la vida y el mantenimiento del estado de salud (10).

La disbiosis es un concepto que engloba todo cambio en la composición o número de microorganismos que constituyen la flora intestinal. Así como la disbiosis se ha relacionado con la enfermedad inflamatoria intestinal, con el avance de las investigaciones se ha visto que los productos metabólicos de la MI no solo regulan la respuesta inmune en el intestino, sino en muchos otros

órganos como el hígado, los pulmones, el sistema cardiovascular o el SNC. De este modo, se han descrito una serie de ejes (*figura 4*) que relacionan la disbiosis con patologías en otros órganos como son: eje intestino-pulmón, intestino-hígado o intestino-cerebro, entre otros (11).

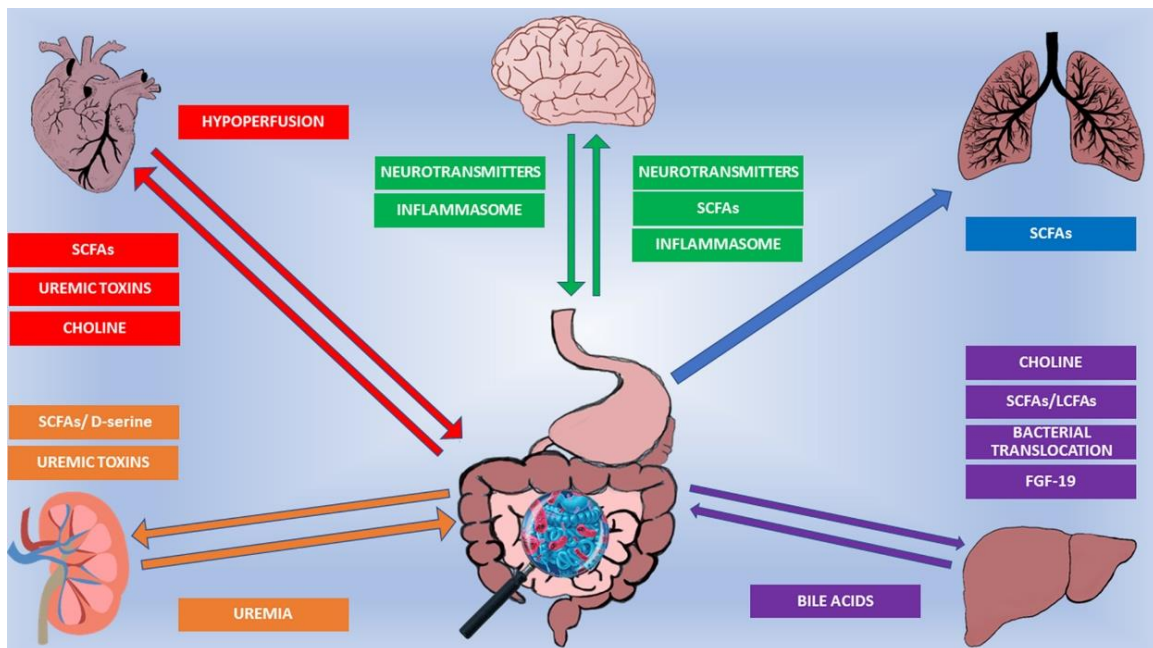


Figura 4: Esquema de los diferentes ejes intestino-órgano (12)

Se han establecido asociaciones entre la MI y un número cada vez mayor de enfermedades y síndromes (*figura 5*), entre las cuales destacan la enfermedad inflamatoria intestinal, la diabetes tipo 2, la obesidad, y las enfermedades neurodegenerativas, siendo estas últimas las que se abordan en la Revisión.

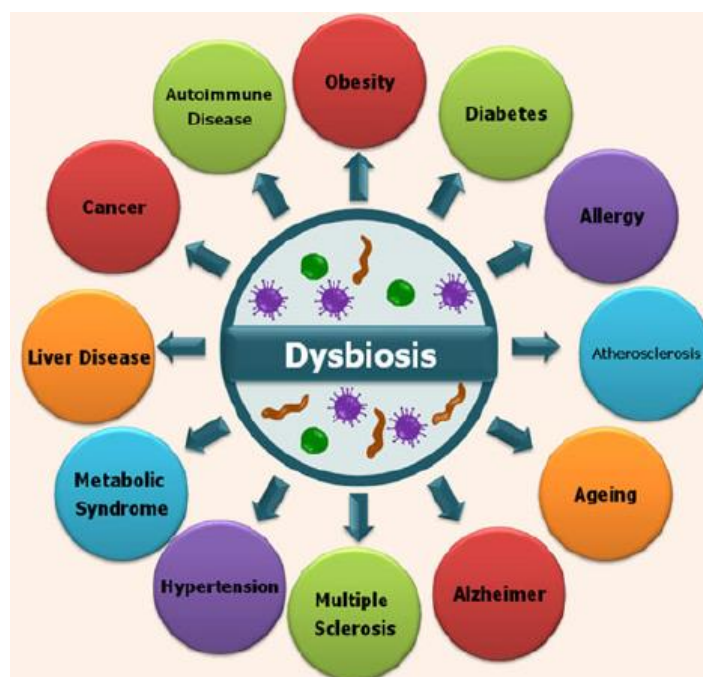


Figura 5 : Implicaciones patogénicas de la disbiosis (13)

5.3 RELACIÓN EJE MICROBIOTA- INTESTINO-CEREBRO

La relación bidireccional entre la MI y el cerebro, conocida como “Eje microbiota-intestino-cerebro”, está constituida por varias vías aferentes y eferentes, e involucra la señalización metabólica, inmune, neuronal y endocrina. En esta relación hay aspectos que aún hoy son desconocidos (14).

5.3.1 Sistema nervioso

El intercambio de información se produce tanto por vía nerviosa mediante neurotransmisores, como por vía sanguínea (hormonas, citoquinas, metabolitos...), y en él participan el SNC, el sistema nervioso autónomo (SNA), el sistema nervioso entérico (SNE), los sistemas neuroendocrino, neuroinmunitario, y la microbiota (15).

Ya sea mediante la estimulación de las vías aferentes del nervio vago, a través de la producción de metabolitos, o mediante interacciones con el sistema inmune, la microbiota es capaz de modular la actividad cerebral. Del mismo modo, desde el SNC se emiten señales que repercuten sobre la microbiota.

El SNE constituye una red neuronal compuesta por alrededor de 100 millones de neuronas motoras, interneuronas y neuronas sensoriales que se extienden a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. El SNE forma parte intrínseca del sistema nervioso autónomo, y las células enteroendocrinas desempeñan el papel de sensores luminales que vigilan la disponibilidad de nutrientes y la presencia de sustancias químicas y toxinas. Estas neuronas son autónomas y poseen la capacidad de regular la motilidad, la homeostasis de los líquidos y el flujo sanguíneo, además de facilitar el intercambio de información en tiempo real entre las células del epitelio intestinal, el sistema inmunológico y el SNC. Las aferencias del SNE transmiten estímulos generados por la microbiota al cerebro a través del nervio vago (16).

El nervio vago representa la vía principal para el intercambio de información entre el intestino y el cerebro. La comunicación se realiza mediante neuronas sensitivas que captan información en el intestino y la envían al SNC, y neuronas eferentes motoras que transmiten la información de vuelta al intestino. Las sustancias que no pueden atravesar la barrera hematoencefálica estimulan las neuronas sensitivas del SNE conectadas al nervio vago, facilitando la transmisión final de la información al SNC. El nervio vago puede transmitir señales inmunitarias periféricas al SNC, desencadenando una respuesta antiinflamatoria. Los quimiorreceptores y mecanorreceptores presentes en las aferencias vagales tienen la capacidad de responder a estímulos de naturaleza mecánica, química y hormonal generados por la MI, transmitiendo esta información al SNC (16).

Además, la MI puede inducir la secreción de hormonas circulatorias que pueden cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) y posteriormente afectar a las células del SNC, sin requerir la vía vagal, como se detallará más adelante.

5.3.2 Sistema inmunitario

En el eje microbiota-intestino-cerebro está asimismo implicado el sistema inmune. La MI tiene un papel crucial a la hora de guiar el desarrollo del sistema inmunológico y preparar la respuesta inmune del huésped. Los mediadores de señalización inmunitaria, incluidas las citoquinas (*glosario*), las quimioquinas (*glosario*) y los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, *glosario*), pueden facilitar la comunicación entre la MI y el cerebro a través de vías directas e indirectas (16).

Existe una sólida evidencia de que la MI regula de forma ascendente la inflamación local y sistémica. La presencia de lipopolisacáridos (LPS, *glosario*) constituyentes de la membrana de bacterias patógenas gramnegativas que conforman la microbiota estimulan el sistema inmune. El LPS es una endotoxina bacteriana que es capaz de producir una respuesta inflamatoria mediante liberación de citoquinas proinflamatorias. El LPS actúa como agonista de los receptores tipo Toll 4 (Toll-like receptors, TLR, *glosario*) de la microglía (*glosario*), lo que activa a estas células, pertenecientes al sistema inmune innato. Esta activación se traduce en un aumento de la producción de citoquinas inflamatorias que atraviesan la BHE. Estas citoquinas son capaces de actuar sobre receptores neuronales alterando las señales del SNC. La estimulación excesiva del sistema inmune innato resultante de una disbiosis intestinal puede producir inflamación sistémica y/o del SNC y, de esta forma, contribuir al desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas (17).

Por otra parte, la microbiota juega un papel importante en la maduración, diferenciación y activación de la microglía, y lo hace a través de metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC, *glosario*). La microglía está implicada en procesos neurofisiológicos de gran importancia, entre los que se incluyen el mantenimiento de la integridad de la BHE, el desarrollo neuronal, la neurotransmisión y la activación del sistema inmunitario del SNC. A pesar de que la microglía se encuentra protegida por la BHE, se ve influenciada por factores externos al SNC como pueden ser metabolitos microbianos, especialmente aquellos derivados del triptófano que tienen la capacidad de atravesar esa barrera (18).

5.3.3 Vía neuroendocrina (eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal)

La MI actúa sobre el sistema neuroendocrino del cerebro, en particular sobre el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS), y, de este modo, puede influir potencialmente sobre el aprendizaje, la memoria, la alimentación, la obesidad, así como sobre ciertos comportamientos, incluidos los sexuales y sociales. Han sido implicadas, entre otras, la modulación de la secreción hormonal y la producción directa de metabolitos bacterianos, concretamente los AGCC, neurotransmisores y el triptófano (19).

La microbiota puede regular la liberación de cortisol, así como los niveles sanguíneos de cortisol pueden también alterar el perfil de la microbiota, evidenciándose el sentido bidireccional de la comunicación. Las células epiteliales, que desempeñan una función antiinflamatoria y endocrina, también están implicadas en la síntesis de glucocorticoides, y tanto su síntesis como la

expresión de sus receptores puede verse modificada por la composición de la MI. Las citoquinas (*glosario*) producidas por las células inmunitarias intestinales pueden regular funciones cerebrales activando el eje HHS y liberando cortisol (19).

El estrés, tanto físico como psicológico, afecta de forma importante tanto a la microbiota como a la permeabilidad, produciendo una alteración que facilita el paso hacia la sangre de partes de bacterias o toxinas. De esta forma se genera una “cascada de inflamación”, que puede tener un impacto negativo en el funcionamiento del sistema nervioso. En el estrés se encuentra implicado el eje HHS y la consecuente producción de glucocorticoides, como el cortisol.

La MI contribuye a una adecuada regulación del eje HHS (de hecho, animales libres de gérmenes presentan una respuesta exagerada del eje a las situaciones de estrés). La presencia de una microbiota equilibrada se asocia con una respuesta más adaptativa al estrés, mientras que desequilibrios pueden contribuir a la disfunción del eje HHS y a la aparición de trastornos relacionados con el estrés (20).

5.3.4 Vía metabólica

En esta vía se incluyen neurohormonas intestinales como la serotonina (5-HT), las catecolaminas, la dopamina o el ácido gamma-aminobutírico (GABA), así como algunas implicadas en el control de la ingesta. También en esta vía participan los AGCC.

La microbiota puede producir o contribuir a la síntesis de moléculas neuroactivas como GABA, los metabolitos del triptófano, 5-HT, norepinefrina y dopamina. El triptófano es un aminoácido esencial y es el precursor de la serotonina. La microbiota metaboliza el triptófano de la dieta y lo transforma en 3-indol acético. Se ha descubierto que los compuestos del indol desempeñan funciones importantes sobre el ciclo celular, la barrera mucosa y la regulación del sistema inmune. En concreto, promueven la diferenciación de las células T reguladoras (Treg, *glosario*). En líneas generales, los indoles pueden atravesar la BHE y suprimir la actividad proinflamatoria, pudiendo tener estas sustancias un papel muy importante en ciertas enfermedades del SNC, incluida la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Alzheimer (21).

Por otra parte, diversos estudios han sugerido que especies del género *Escherichia* y *Enterococcus* son capaces de producir serotonina tanto de manera directa como de forma indirecta, mediante la producción de AGCC. La influencia de la microbiota en la síntesis de serotonina resulta especialmente relevante, dado que hasta un 90% de este neurotransmisor, fundamental para funciones tanto centrales como periféricas, se produce en el intestino. En el SNC, la serotonina desempeña un papel crucial en la regulación del estado de ánimo, el apetito y las funciones cognitivas, mientras que, en el intestino, regula la inflamación y la motilidad. La microbiota intestinal puede estar implicada tanto en la disminución de los niveles de serotonina (al metabolizar el triptófano, su precursor), como en su aumento al estimular la expresión de genes del hospedador, como la triptófano 1 hidroxilasa, involucrada en su síntesis, posiblemente a través del efecto estimulador de los AGCC (4).

Ácidos grasos de cadena corta

Una de las funciones más conocidas de la microbiota es la hidrólisis de polisacáridos, generadora de AGCC. Los AGCC son los principales productos de la fermentación anaeróbica de polisacáridos no digeribles como la fibra dietética y el almidón resistente, producidos por la microbiota en el intestino grueso (18).

La mayoría de los AGCC producidos en el intestino (en torno al 95%), se absorben rápidamente a través de la mucosa intestinal, o los colonocitos (*glosario*) los utilizan como fuente de energía, produciendo por lo tanto beneficios a nivel local. Los AGCC tienen un impacto positivo en el entorno intestinal, pudiendo actuar comunicándose con las células epiteliales y el SNE. Dentro del SNE, los AGCC participan en la proliferación y diferenciación de las células epiteliales y en la expresión genética, entre otras funciones. Pueden inducir modificaciones epigenéticas, influir en la neurotransmisión y regular la inflamación (12). Otros efectos locales descritos son el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal, la producción de moco, la protección contra la inflamación, y la reducción del riesgo de cáncer colorrectal (18).

Cada vez hay una mayor evidencia de que los AGCC pueden ser transportados a la circulación y distribuidos a través de la sangre, produciendo efectos sistémicos en órganos distales al intestino. Como mecanismos implicados, se han sugerido la unión a receptores acoplados a la proteína G (*glosario*) y la inhibición de la actividad de la histona deacetilasa (HDAC), promoviendo así la acetilación de los residuos de lisina en varias poblaciones celulares. Se detallan a continuación algunos procesos en los que se ha demostrado la participación de los AGCC a nivel periférico:

Regulación de la ingesta

Estos AGCC pueden atravesar la BHE, pudiendo intervenir en la producción de péptidos anorexígenos, así como regular los niveles de GABA, glutamato o glutamina (18). Los AGCC tienen influencia sobre las células enteroendocrinas y el sistema inmune de la mucosa intestinal activando la producción de otros péptidos como las hormonas intestinales, pudiendo influir en la regulación de la ingesta. Se ha demostrado recientemente que el acetato producido por la microbiota podría estimular la secreción del péptido ghrelina (*glosario*) y consecuentemente aumentar el apetito (19).

Respuesta inmunológica

Uno de los efectos mejor documentados de los AGCC es sobre el sistema inmunológico. En particular, se ha demostrado que los AGCC desempeñan un papel importante en la regulación de la activación, el reclutamiento y la diferenciación de las células inmunitarias, incluidas las células T reguladoras (Treg, *glosario*), para promover respuestas inmunitarias antiinflamatorias.

Las Treg son un subgrupo de células T CD4 + pertenecientes al grupo de células inmunosupresoras que favorecen el mantenimiento de la tolerancia inmunitaria. Suprimen diversas patologías inmunitarias mediante la producción

de citoquinas inhibitoras, como el factor de crecimiento transformante β (Transforming growth factor, TGF- β) y la interleucina-10 (IL-10) (22).

El acetato, el propionato y el butirato pueden favorecer selectivamente el desarrollo de células T colaboradoras Th 1 y células efectoras Th17 o por el contrario estimular la producción de Treg, dependiendo del entorno de citoquinas y del contexto inmunológico (23). Además, el butirato actúa sobre las células T de forma indirecta a través de macrófagos y células dendríticas (CD), condicionando de esta manera a las CD para promover la diferenciación y expansión de Tregs (24).

Neuromodulación

En el SNC, los AGCC reducen la neuroinflamación por varios mecanismos: modulan la morfología y función de las células gliales, así como los niveles de factores neurotróficos, aumentan la neurogénesis, contribuyen a la biosíntesis de serotonina y mejoran la homeostasis y función neuronal.

La acetilación de histonas parece modular las células gliales de forma antiinflamatoria y neuroprotectora. Por otra parte, se ha demostrado que los AGCC pueden modular los niveles de neurotransmisores y factores neurotróficos. En particular, regulan los niveles de expresión de triptófano 5-hidroxilasa 1, la enzima involucrada en la síntesis de serotonina, y tirosina hidroxilasa, que participa en un paso limitante de la biosíntesis de dopamina, noradrenalina y adrenalina. Por tanto, los AGCC tienen efectos sobre la neuroquímica cerebral (18).

Teniendo en cuenta el papel de la microglía en la configuración de las redes neuronales y la influencia de la microbiota en este proceso, los AGCC podrían proporcionar nuevos métodos para modular la alteración de la inmunidad cerebral que subyace a los trastornos neurodegenerativos y del neurodesarrollo.

Disminución del estrés oxidativo

Finalmente, se han encontrado evidencias de que los AGCC intervienen disminuyendo el daño oxidativo, ya que son capaces de reducir la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (25). Hay estudios que han demostrado que el tratamiento con AGCC puede activar mecanismos antioxidantes celulares y regular negativamente los mediadores proinflamatorios. Los AGCC tienen un efecto inhibitor sobre la formación del inflammasoma NLRP3 (*glosario*), asociada con la activación de la señalización de oxidantes. Además, el butirato en particular juega un papel importante al inducir la ciclooxigenasa (COX) y lipoxigenasa (LOX), disminuir la activación del factor nuclear (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas, NF-kB) y reducir la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), lo que contribuye a la homeostasis redox. Por lo tanto, los AGCC pueden servir como agentes terapéuticos en el envejecimiento saludable y en enfermedades cuya fisiopatología está relacionada con el estrés oxidativo, tales como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y las enfermedades neurodegenerativas (26).

Aunque todos estos componentes del eje microbiota-intestino-cerebro se estudien por separado en la literatura, en la realidad hay una interrelación entre todas las vías de modo que unas influyen sobre las otras, como se representa en el Anexo I.

5.4 ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS: ALZHEIMER Y PARKINSON

5.4.1 Disbiosis en las enfermedades neurodegenerativas

La evolución del sistema nervioso se caracteriza por la destacada influencia de las células microgliales, cuya función inmunológica resulta esencial en la eliminación de conexiones sinápticas excesivas. Esta acción es fundamental para la maduración y el refinamiento de los circuitos y conexiones. En consecuencia, el control de la función inmune innata se revela como un elemento imprescindible en el desarrollo cerebral, y se ha sugerido que la MI desempeña un papel clave en la funcionalidad del sistema inmunológico imbricado en el SNC (15).

La disbiosis facilita el desarrollo de estados inflamatorios tanto a nivel local como sistémico, resultando en una alteración de la integridad de la barrera epitelial intestinal. Esto conlleva la liberación de hormonas, metabolitos microbianos y componentes que atraviesan la barrera hematoencefálica, llegando al cerebro. Además, la disbiosis incrementa la permeabilidad del parénquima cerebral, lo que podría desencadenar la neuroinflamación y disfunción en las células neuronales y la microglía.

La neuroinflamación influye de forma significativa en la función cerebral. La alteración de la MI causada por el uso de antibióticos u otros factores, desencadena respuestas inmunitarias alteradas a nivel sistémico, especialmente hacia un perfil proinflamatorio. Este fenómeno se extiende al SNC, que se vuelve más susceptible a respuestas inflamatorias intensificadas. Se ha sugerido que la disbiosis puede desempeñar un papel crucial en la aparición y progresión de diversos trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica.

Los factores neurotróficos desempeñan funciones básicas en el crecimiento, supervivencia, diferenciación neuronal y formación de sinapsis en el SNC. Asimismo, juegan un papel destacado en los procesos de aprendizaje y memoria. Se ha evidenciado que los AGCC generados por la MI actúan como inductores de la producción de estos factores neurotróficos. Por lo tanto, la disbiosis puede afectar negativamente tanto al desarrollo del sistema neuronal como a la función de memoria (18).

En los últimos años se ha producido un aumento notable de investigaciones sobre la microbiota y su relación con las enfermedades neurodegenerativas, especialmente la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

5.4.2 Enfermedad de Alzheimer

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología degenerativa que afecta al SNC y se distingue por una pérdida gradual de la función cognitiva. Esta enfermedad supone la forma más común de demencia. La EA provoca un deterioro progresivo de las neuronas y conduce a la alteración de funciones cognitivas como la memoria, el lenguaje y el razonamiento.

La clínica de la EA es progresiva, comienza con un estado asintomático, en el que se van produciendo los cambios cerebrales de forma silente, incluso 20 años antes de iniciar los síntomas. Posteriormente, los síntomas comienzan con un deterioro cognitivo leve, lapsos de memoria, olvido de eventos recientes y pequeños cambios conductuales o del estado de ánimo. Finalmente, la etapa más avanzada de la enfermedad se caracteriza por un deterioro importante de las funciones cognitivas y conductuales (27).

5.4.2.1 Fisiopatología

Desde el punto de vista fisiopatológico, la EA se caracteriza por la acumulación progresiva de β -amiloide extracelular ($A\beta$), seguida de la formación de proteína tau (*glosario*) hiperfosforilada intracelular, que da lugar a la aparición de placas y ovillos neurofibrilares (Neurofibrillary tangles, NFT), respectivamente. Estas placas son reconocidas como material extraño por el cerebro, lo que inicia una respuesta inflamatoria e inmune mediante la activación de la microglía y la liberación de citoquinas (*glosario*), que eventualmente conducen a la neurodegeneración, pérdida de sinapsis y muerte celular (28). La pérdida de sinapsis y neuronas ocasiona respuestas reducidas a muchos neurotransmisores que controlan la memoria, el razonamiento, el pensamiento abstracto y provocan la atrofia cerebral (27).

Por otra parte, $A\beta$ ha sido reconocido recientemente como péptido con propiedades antimicrobianas, por lo que cuando hay una infección se produce más amiloide. Se ha sugerido que las neuronas infectadas por espiroquetas y otros patógenos como *chlamidia* y *herpes virus tipo 1* tienen más depósito de $A\beta$ y NFT. Por lo tanto, la infección persistente no tratada podría ser una de las causas de la EA.

Las placas amiloides están compuestas principalmente por péptidos $A\beta$ obtenidos de la proteína transmembrana precursora de amiloide (Amiloid precursor protein, APP) mediante la escisión enzimática a través de secretasas (α , β y γ). El paso principal en la generación de placa $A\beta$ es la escisión de la APP por la β -secretasa (29). Esta proteína transmembrana está implicada en diversos procesos fisiológicos como el desarrollo neuronal, la señalización o el transporte intracelular. Sin embargo, cuando es escindida se crean péptidos $A\beta$ de diferentes longitudes, entre los más destacables el $A\beta_{40}$, y los péptidos $A\beta_{42}$, menos abundantes pero más neurotóxicos, que forman el núcleo de la placa. Esos péptidos pueden agregarse para formar oligómeros, protofibrillas y fibrillas que se depositan en placas seniles, siendo las formas intermedias las más neurotóxicas (30).

La proteína tau también está implicada en la patogenia de la EA. En muchas de las enfermedades neurodegenerativas conocidas como "taupatías", las formas anormalmente fosforiladas de la proteína tau se agregan en filamentos. La proteína tau se considera hiperfosforilada cuando presenta uniones a fosfato en mayores cantidades que en cerebros adultos fisiológicos. En general, esta proteína se encuentra tres o cuatro veces más fosforilada en los cerebros de pacientes con EA que en cerebros sanos. Este proceso es causado por una desregulación de las quinasas y fosfatasas que actúan sobre dicha proteína (28).

Esta tau hiperfosforilada forma NFT, se deposita en el citoplasma y ya no puede realizar su función fisiológica, que es mantener la estructura de la célula. Además, este depósito afecta a la función celular normal, como es la transmisión sináptica, el transporte axonal y la transducción de señales, por lo que la célula se degenera gradualmente (29).

El sistema colinérgico desempeña un papel crucial en los procesos cognitivos. Las neuronas colinérgicas localizadas en el núcleo basal de Meynert tienen una afinidad selectiva por depósitos de placa amiloide y NFT. Por ello, experimentan eventualmente una degeneración, lo cual contribuye a un deterioro adicional de la función cognitiva. La deficiencia colinérgica también afecta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, generando un transporte incorrecto de metabolitos y obstaculizando la eliminación de la placa amiloide, lo que agrava la progresión de la enfermedad (29).

La neuroinflamación juega un papel central en la patogénesis de la EA. La inflamación aguda tiene un papel protector en la defensa contra lesiones cerebrales como la presencia de placa A β , mientras que la inflamación crónica contribuye al deterioro neurológico en la EA.

En edades tempranas el funcionamiento de la microglía es correcto, y se activa a través de CD14 (*glosario*) y TLR, promoviendo la fagocitosis y la eliminación de amiloide. La eliminación fisiológica de A β , de hecho, es muy eficaz en las primeras etapas de la EA.

Mientras que en edades tempranas la microglía promueve la fagocitosis y la eliminación de amiloide, con el paso de los años y la acumulación de lesiones cerebrales por traumatismos o infecciones, se produce el "inflammaging" (*glosario*). La microglía pasa al fenotipo proinflamatorio, y ante cualquier evento, como puede ser el depósito de β -amiloide, se potencia mucho más esa inflamación. La estimulación microglial excesiva y el aumento de la señalización neuroinflamatoria a través de NF- κ B, citoquinas proinflamatorias y factores estresantes oxidativos conducen a la muerte de las células neuronales y gliales (29,31).

La activación persistente de la microglía impide su capacidad de eliminar la placa, pero mantiene su habilidad de liberar citoquinas proinflamatorias, generando un desequilibrio entre las citoquinas pro y antiinflamatorias. Estas citoquinas proinflamatorias pueden afectar a las espinas dendríticas y también influir en el aclaramiento de A β por parte de la microglía. Cuando las neuronas y las células gliales interactúan con estas citoquinas proinflamatorias, expresan iNOS, lo que intensifica la síntesis de óxido nítrico (NO). Esto eleva la capacidad

del péptido para agregarse y lo vuelve más potente para suprimir la plasticidad sináptica (*glosario*) (29).

Otra consecuencia de la neuroinflamación es la regulación negativa del receptor desencadenante expresado en las células mieloides 2 (triggering receptor expressed in microglial/myeloid cells-2, TREM2, *glosario*) lo que perjudica aún más la fagocitosis y conduce a la acumulación de A β 42 (31,32).

5.4.2.2 Mecanismos y vías implicadas en la relación entre la MI y la EA

Varios mecanismos que directa o indirectamente pueden inducir neuroinflamación han sido descritos en la relación entre la MI y la EA. Entre ellos se pueden señalar la liberación de LPS (*glosario*) y proteínas amiloides, y una producción incrementada de NO.

A) Liberación de LPS y proteínas amiloides

Se ha propuesto la hipótesis de que ciertos componentes de la MI liberan cantidades significativas de LPS y proteínas amiloides. Estas sustancias pueden penetrar directamente la barrera hematoencefálica, que podría estar comprometida debido al envejecimiento o enfermedad. Asimismo, podrían ejercer un efecto indirecto mediante la acción de citoquinas u otras moléculas proinflamatorias de menor tamaño, contribuyendo al desarrollo de la EA. En este contexto, se han establecido los beneficios de un microbioma saludable para frenar la EA y la correlación de la disbiosis con la progresión de la enfermedad (33), como se puede apreciar en la figura del Anexo II.

Se ha comparado la microbiota de los pacientes que padecen EA y pacientes sanos. Se observó que la microbiota de los pacientes con EA disminuía en su diversidad y, además, su composición era distinta con respecto a los pacientes control. En particular, se ha observado una reducción significativa en los niveles de las bacterias *Firmicutes* y *Bifidobacterium*, mientras que las bacterias *Bacteroidetes* incrementaron en número.

Las bacterias del género *Bifidobacterium* se relacionan con una disminución de la permeabilidad intestinal, así como un aumento de las propiedades antiinflamatorias. Por su parte, el filo *Bacteroidetes* se compone de bacterias gram negativas, cuyo componente principal de su membrana externa es el LPS, con una acción activadora de la microglía. Dichos cambios en la MI podrían ocasionar una respuesta inflamatoria amplificada y un aumento de la permeabilidad intestinal, lo que permitiría a los metabolitos bacterianos llegar al cerebro y producir neuroinflamación. En consonancia, se ha demostrado que los niveles de LPS eran mayores en las muestras de los pacientes con EA en comparación con las muestras de individuos control (34).

La MI constituye una fuente significativa de amiloides, destacándose el producido por *Escherichia coli* como el amiloide bacteriano más estudiado. La producción de estas proteínas amiloides contribuye a la formación de biopelículas y a la resistencia bacteriana contra factores físicos o inmunológicos. Los amiloides bacterianos pueden actuar como inductores de plegamiento de la proteína priónica y potenciar la agregación de amiloide nativo.

A pesar de las diferencias en la estructura primaria entre los amiloides bacterianos y los del SNC, comparten similitudes en su estructura terciaria. La exposición a proteínas amiloides bacterianas en el intestino puede desencadenar la preparación del sistema inmunológico y, como consecuencia, facilitar la respuesta inmune frente a la producción endógena de amiloide neuronal en el cerebro. De este modo, los productos de la MI pueden sensibilizar a las microglías, potenciando la respuesta inflamatoria en el SNC, lo que a su vez resulta en una función microglial patológica, mayor neurotoxicidad y una disminución en la eliminación del amiloide (31).

Por otra parte, se ha visto que la disbiosis podría causar la acumulación de APP intestinal desde las primeras etapas de la EA. El proceso de inflamación intestinal se acompaña de un aumento en la concentración de calprotectina en las heces. Esta pequeña proteína tiene secuencias de aminoácidos intrínsecamente amiloidogénicas que pueden formar oligómeros y fibrillas de amiloide, que se parecen mucho a los polipéptidos amiloides. Los niveles de calprotectina aumentan significativamente en el líquido cefalorraquídeo y el cerebro de los pacientes con EA, lo que promueve su agregación amiloide y coagregación con A β . En un estudio, se encontró un nivel elevado de calprotectina fecal en casi el 70% de los pacientes con EA, y se asumió que podría trasladarse a la circulación y contribuir a la neuroinflamación (31).

Además, la acumulación aberrante de A β en las neuronas mientéricas y la activación de la inmunidad innata intestinal aparecen antes del inicio de la neuroinflamación del SNC en ratones con EA (35). Esto último plantea la hipótesis de que la acumulación de A β en el intestino precede a la del cerebro. Sin embargo, son necesarias más investigaciones destinadas a aclarar la relación entre la DI, la acumulación de A β intestinal y la aparición de EA.

B) Producción incrementada de óxido nítrico

Una sobreproducción de NO ha sido asimismo descrita como un mecanismo que potencialmente puede ocasionar neuroinflamación. El NO puede interactuar con el superóxido para generar radicales peroxinitrito, moléculas altamente reactivas que dañan a las células desencadenando una respuesta inflamatoria. Además, el NO se relaciona con un aumento de la permeabilidad de la BHE (36).

Las *bifidobacterias* y los *lactobacilos* convierten el nitrito y el nitrato en NO. Los bacilos intestinales y *Streptomyces* también pueden sintetizar NO mediante su NO sintetasa (NOS). La alteración en la actividad de cualquiera de estos microorganismos intestinales, junto con el aumento de la ingesta de nitratos, puede provocar una sobreproducción de NO, lo que puede causar degeneración axonal, neuroinflamación y trastornos neurodegenerativos (29).

5.4.3 Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno degenerativo cerebral en frecuencia, y afecta en torno a 1-2 de cada 1000 de personas en todo el mundo, siendo especialmente prevalente en la población de edad avanzada. Es una enfermedad crónica y lentamente progresiva, con un desarrollo de síntomas que progresan durante años. Su patogenia no se conoce por completo, estando

implicados tanto factores genéticos como ambientales. La EP se caracteriza principalmente por síntomas motores, en especial la rigidez, acinesia y temblor, que constituyen la triada sintomática más característica de la enfermedad, aunque también se acompaña de síntomas no motores.

Desde un punto de vista funcional, la falta de dopamina en el estriado produce una serie de alteraciones en los circuitos de los ganglios basales, que relacionan el caudado, el globo pálido, el núcleo subtalámico y el tálamo. La consecuencia final es una hiperactividad del núcleo subtalámico que activa el globo pálido interno, el cual ejerce una acción inhibitoria sobre el tálamo, resultando en la pérdida de la facilitación del movimiento que ejercen en condiciones fisiológicas las proyecciones tálamo-corticales. Todo ello es la causa de la pérdida o dificultad de movimiento que presentan estos pacientes (37).

El principal sustrato patológico de la enfermedad es la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, que se encuentra en la pars compacta de la misma, lo que produce una despigmentación. Estas neuronas liberan dopamina al estriado, lo que provoca una disminución del contenido de dopamina en el mismo, que es responsable de los signos y síntomas motores de la enfermedad. Por otra parte, el hallazgo histológico más característico es la presencia de cuerpos de Lewy, inclusiones citoplasmáticas formadas por agregados intraneuronales de la α -sinucleína (α -syn) (14).

Durante un tiempo se pensó que los cuerpos de Lewy sólo se depositaban en la sustancia negra. En los últimos años, se ha conocido que en la EP, además del mesencéfalo, los cuerpos de Lewy aparecen distribuidos por diversas estructuras del SNC y SNP, debido a la capacidad de estos agregados de propagarse.

5.4.3.1 Etiopatogenia y clínica de la EP

Hasta en un 90%, los casos son esporádicos, de causa desconocida. En el 10% restante se reconoce una causa genética, habiéndose descrito genes de herencia autosómica dominante (LRRK2, SNCA) o recesiva (PARKIN, PINK-1, DJ-1). DJ-1, descrito como oncogene en 1997, se asocia a formas muy tempranas de EP, por debajo de los 40-50 años (38,39).

A nivel molecular, los mecanismos patogénicos sólo se conocen parcialmente, y no se ha podido demostrar ninguna hipótesis. Se conoce que el punto clave es la formación de fibrillas y agregados de α -syn (cuerpos de Lewy), que de alguna manera ejercen un efecto tóxico sobre la célula, producen una disfunción mitocondrial y un aumento del estrés oxidativo, y conducen a la degeneración neuronal (40).

La α -syn es una proteína tipo príon que se comporta igual que el amiloide en la EA, estimulando al sistema inmunitario, que intenta fagocitar dicha proteína. De este modo, los componentes bacterianos podrían estar vinculados con el incorrecto plegamiento de la α -syn, así como con la inflamación, el estrés oxidativo y la toxicidad celular característica asociada con la EP. Al igual que ocurre en EA, las proteínas bacterianas procedentes de la microbiota pueden ser reconocidas por los receptores tipo Toll-like, que tienen la capacidad de modular el sistema inmunológico, desencadenar una respuesta inflamatoria y activar la

microglía. El resultado final es una intensificada respuesta inflamatoria ante α -syn que contribuye a la patogenia de la EP (41).

Específicamente, se ha documentado que la neuroinflamación en la EP se asocia con una regulación positiva de la señalización del receptor toll-like 2 (TLR2) y la activación de la microglía. También se ha descubierto que TLR2 desempeña un papel importante en la regulación de la integridad de la barrera intestinal y activa las células microgliales en el SNC. Además, recientemente, se ha demostrado que es posible un transporte bidireccional de α -syn dentro y fuera del cerebro a través de la barrera hematoencefálica, por lo que la inflamación inducida por LPS podría aumentar la absorción de α -syn por parte del cerebro al alterar la barrera hematoencefálica (41).

Los patólogos alemanes Braak y Braak propusieron un estadiaje de las lesiones según la distribución creciente de los cuerpos de Lewy en el cerebro de los pacientes con EP, que cursaría en paralelo a las manifestaciones clínicas (42):

- Estadios 1 y 2 de Braak: los cuerpos de Lewy se encuentran en estructuras bajas del tronco del encéfalo: en el plexo nervioso autónomo, en bulbo raquídeo, en el nervio vago, en el bulbo olfatorio y en la protuberancia. En estas etapas el paciente presenta manifestaciones no motoras, como hiposmia y disfunción autónoma (estreñimiento, hipotensión...) y trastornos de sueño REM. Estas alteraciones pueden preceder en años a la aparición de síntomas motores.
- Estadios 3 y 4 de Braak: los cuerpos de Lewy afectan a las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra mesencefálica. Aparecen las manifestaciones motoras típicas de la enfermedad: temblor, rigidez, dificultad para caminar. El temblor es de reposo y afecta típicamente a manos y piernas de forma asimétrica y distal.
- Estadios 5 y 6 de Braak: la afectación se extiende a la corteza cerebral. Aparece en estas etapas avanzadas el deterioro cognitivo y demencia. También en esta fase hay síntomas disautonómicos como estreñimiento, trastorno control de esfínteres e hipotensión ortostática.

Esta evolución se basa en la hipótesis priónica (40), descrita a partir de la observación de la capacidad de la proteína α -syn de propagarse a las neuronas vecinas. Además, al propagarse contribuye a que la α -syn de la neurona sana se pliegue de forma defectuosa y se agregue. No obstante, esta progresión de la enfermedad no ha sido demostrada fehacientemente y podría no ser igual en todos los pacientes con EP.

5.4.3.2 Mecanismos y vías implicadas en la relación entre la MI y la EP

En los últimos años, la secuenciación de la MI ha revelado cambios en la microbiota de los pacientes con EP respecto a los individuos controles. La disbiosis ya está presente en pacientes no tratados con EP de inicio temprano y sin tratamiento previo, con lo cual se descartan los fármacos como posible causa de la alteración de la MI.

Se ha registrado una abundancia relativa de *enterobacterias* en las heces de pacientes con EP, que está fuertemente correlacionada con la gravedad de la inestabilidad postural y las dificultades de la marcha. Además, se ha identificado una mayor abundancia de *Lactobacillaceae*, asociada a niveles más bajos de la hormona intestinal ghrelina (*glosario*), que participa en la regulación de la actividad de la dopamina nigroestriatal (43). Otros autores sostienen que *Lactobacillaceae* desempeña un papel en la secreción de α -sinucleína, un sello distintivo en la patogénesis de la EP (44).

Por otra parte, diferentes estudios han demostrado una menor abundancia de *Prevotellaceae*, que participa en la síntesis de mucina en la capa mucosa intestinal. Por lo tanto, una menor abundancia de esta especie puede conducir a una disminución de la síntesis de mucina y un aumento de la permeabilidad intestinal, lo que resulta en una mayor exposición a antígenos bacterianos y endotoxinas, que pueden desencadenar una expresión excesiva de α -syn en el colon e incluso en el cerebro (14).

Además, el microbioma de los pacientes con EP se caracteriza por una menor cantidad de bacterias productoras de butirato y una mayor abundancia de proteobacterias proinflamatorias, que pueden desencadenar un plegamiento incorrecto de α -syn inducido por la inflamación (45).

Se han relacionado los cambios en la MI con la aparición tanto de síntomas motores como no motores. Con respecto a los síntomas motores, la abundancia de *Lactobacillus* se correlaciona con el grado de deterioro de la función motora, mientras que la mayor cantidad de la familia *Enterobacteriaceae* se correlaciona con la inestabilidad postural, las dificultades para caminar y los síntomas acinético-rígidos. Además de los síntomas motores, los recuentos bajos de *Bacteroides fragilis* se han relacionado con el deterioro de la motivación/actividad, mientras que una elevada presencia de *Bifidobacterium* se correlaciona con alucinaciones/delirios (46).

En la mayoría de los pacientes con EP se observan síntomas gastrointestinales, que incluyen hipersalivación, disfagia, estreñimiento, náuseas y alteración de los hábitos intestinales. Las investigaciones realizadas en pacientes con EP y modelos animales indican la presencia de lesión neuronal y glial dentro del SNE que puede justificar estos síntomas. Varios grupos de investigación han informado el hallazgo de degeneración atrófica de las neuronas en el plexo mientérico y el plexo submucoso con depósitos localizados de α -syn.

En base a este hallazgo, dado que los síntomas gastrointestinales se dan con anterioridad a los motores, se ha teorizado que el tracto gastrointestinal podría ser el lugar de inicio de la patología. Hay también estudios experimentales en animales que apoyan esta hipótesis, ya que demostró que inyectando la α -syn anormal (mal plegada) en el estómago de modelos animales, esta α -syn era captada por el nervio vago, ascendía y formaba cuerpos de Lewy en el tronco del encéfalo y en la corteza cerebral. Además, se ha reportado que una vagotomía troncular realizada por un úlcus gástrico parece asociarse a un menor riesgo de desarrollar EP (47). Debido a su alta inervación, el aparato digestivo podría constituir una vía de propagación de la α -syn al cerebro (48).

Por otra parte, dada la frecuencia de hiposmia en pacientes con EP y la presencia de α -syn agregada en dicho nivel, se ha sugerido que en un contexto de microbiota nasal alterada, la toxina de la bacteria podría llegar al SNC desde el bulbo olfatorio. Sin embargo, no se han podido demostrar diferencias significativas en la microbiota nasal (44).

Sorprendentemente, la MI está alterada en pacientes con trastorno idiopático de la conducta del sueño con movimientos oculares rápidos, y esta alteración tiene una tendencia similar a la de los pacientes con EP, e incluso ya está presente en sus familiares de primer grado. Esto sugiere que en la fase prodrómica de la EP ya se han producido cambios en la MI. Se trata de una observación de especial interés, tanto por facilitar un diagnóstico precoz de la EP (46), como por la posibilidad de introducir cambios específicos en el microbioma que teóricamente evitarían un posterior desarrollo de la enfermedad.

5.5 TERAPIAS BASADAS EN LA MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA

En la atención a los pacientes con enfermedades neurodegenerativas, las terapias de regulación o modulación de la MI están despertando un interés creciente. Esto es debido a una evidencia en aumento de las conexiones entre la MI y el sistema inmune, y, en entornos patogénicos, de la relación de la MI con neurotoxinas y respuestas inflamatorias. A pesar de ello, la validez de estas terapias aún no se ha confirmado completamente, ya que hay pocos ensayos clínicos relevantes, muchos de ellos con muestras pequeñas y cortos períodos de seguimiento (14).

5.5.1 Probióticos, prebióticos y simbióticos

Los probióticos consisten en cepas vivas de microorganismos cuidadosamente seleccionados que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren beneficios para la salud del huésped. Estos probióticos proporcionan una variedad de efectos positivos en los seres humanos, destacándose principalmente por su capacidad para influir en el desarrollo equilibrado de la microbiota, manteniendo una proporción adecuada entre patógenos y bacterias necesarias para el funcionamiento óptimo del cuerpo. Entre los usos clínicos más reconocidos de los probióticos se encuentra su capacidad para prevenir complicaciones derivadas del uso de antibióticos en pacientes hospitalizados, logrando reducir hasta en un 50 % las infecciones por *C. difficile* (49). Además, los probióticos contribuyen a la recuperación de las uniones estrechas entre las células epiteliales, lo que disminuye la permeabilidad intestinal, previene la migración de bacterias y reduce la inflamación causada por los LPS (19).

Los microorganismos comercializados como probióticos son fundamentalmente las bacterias *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* y el hongo *Saccharomyces boulardi*. En el Anexo III se presenta una lista no exhaustiva de cepas utilizadas y nombres comerciales.

Los prebióticos se definen como un componente alimentario no viable que confiere un beneficio para la salud del huésped asociado con la modulación de la microbiota. Se pueden usar como alternativa a los probióticos o como apoyo adicional a los mismos (50). Los prebióticos promueven el crecimiento de

diversas bacterias intestinales autóctonas, lo que les confiere un gran potencial para alterar la MI. Sin embargo, estas alteraciones se producen a nivel de cepas y especies individuales y no son fáciles de prever de antemano (50).

El uso de prebióticos incrementa la presencia de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* en el tracto gastrointestinal. Estas bacterias generan efectos positivos que incluyen la reducción de citoquinas proinflamatorias circulantes. Además, promueven la producción de AGCC, aumentan la expresión de proteínas de unión estrecha y mejoran la función de barrera intestinal (19).

Los simbióticos poseen propiedades tanto probióticas como prebióticas y fueron diseñados para abordar posibles desafíos en la supervivencia de los probióticos en el tracto gastrointestinal. De esta manera, una combinación apropiada de ambos componentes en un solo producto debería asegurar un efecto superior en comparación con la actividad de un probiótico o prebiótico individualmente. Dado que los probióticos son principalmente activos en el intestino delgado y grueso, mientras que los prebióticos muestran su efecto principalmente en el intestino grueso, la combinación de ambos puede generar un efecto sinérgico (50).

5.5.1.1 Beneficios en la enfermedad de Alzheimer

Si bien hay evidencia de que los probióticos tienen efectos antiinflamatorios, efectos antioxidantes y mejoran la función cognitiva, los mecanismos específicos a través de los cuales actúan no se conocen en detalle.

Los efectos beneficiosos de la suplementación con probióticos incluyen la inducción de la inmunomodulación, la protección contra el estrés fisiológico, el antagonismo de patógenos y la mejora de la función de barrera epitelial intestinal (51).

Se ha comprobado que los probióticos y prebióticos fomentan el crecimiento de *Bifidobacterium* y frenan el desarrollo de *Enterobacteriaceae*, lo que resulta en una mejora de las respuestas inmunitarias adaptativas y una disminución de las respuestas inflamatorias. Asimismo, se ha demostrado la efectividad de los probióticos en la regulación de desequilibrios en la MI, así como en la prevención o mitigación de trastornos cognitivos o emocionales (52).

El efecto mejor estudiado se corresponde con la acción de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, pues se ha demostrado que su uso puede reducir un estado de inflamación crónica, restaurar la función de eliminar proteínas anormales (como los amiloides) y la disfunción sináptica, procesos que causan neurodegeneración y la pérdida neuronal (53).

Un estudio sobre ratones con un modelo de EA tratados con probióticos en una etapa temprana de la enfermedad mostró una reducción significativa de las citoquinas inflamatorias, así como una disminución del deterioro cognitivo y de la acumulación de agregados de A β (18). En otro estudio, los ratones tratados con probióticos mostraron una mayor memoria espacial y cantidades significativamente menores de placas en el hipocampo (54).

Aunque la experiencia en humanos es limitada, se ha observado que los pacientes con EA que recibieron probióticos mostraron una mejoría en la función cognitiva, con un incremento en la puntuación del Mini-Mental test (MMSE) (55).

5.5.1.2 Beneficios en la enfermedad de Parkinson

En el tratamiento de la EP, los probióticos pueden contribuir a la estabilización de síntomas de ansiedad y depresión, la disminución de complicaciones gastrointestinales, el mantenimiento de la integridad de las células epiteliales intestinales, la regulación del sistema inmunitario y a la inhibición del crecimiento de bacterias perjudiciales (14).

Las preparaciones que contienen *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* parecen reducir significativamente el dolor abdominal en estos pacientes (56). Por otra parte, se ha demostrado que el tratamiento con probióticos durante 12 semanas regula negativamente la expresión genética del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la interleucina-1 (IL-1) y la IL- 8 en pacientes con EP (57).

En un estudio con ratones se observó que la administración oral diaria de probióticos durante 16 semanas tuvo efectos neuroprotectores y ralentizó el deterioro progresivo de las funciones motoras (58). Además, la tinción inmunohistoquímica mostró mayor número de neuronas de dopamina conservadas en el grupo tratado con probióticos, lo que parece apoyar un efecto neuroprotector. Por otra parte, se observó que la administración de probióticos puede aliviar significativamente los trastornos del equilibrio, la coordinación y la marcha (58).

La investigación sobre prebióticos y simbióticos es menos extensa. Algunos estudios sugieren que las fibras prebióticas que producen butirato pueden ser beneficiosas para individuos con EP (59). Se ha observado que el estreñimiento en pacientes con EP puede mejorar con la ingesta diaria de leche fermentada que contiene fibra prebiótica y varias cepas de probióticos (60).

5.5.1.3 Limitaciones e inconvenientes del uso

A pesar del número creciente de estudios en los que se ha demostrado el efecto beneficioso y seguro de los probióticos, es fundamental destacar que pueden tener efectos adversos, especialmente en algunas poblaciones vulnerables (se muestran en la *figura 6*), como las mujeres embarazadas, los pacientes inmunodeprimidos, trasplantados o con ciertas cardiopatías.

Population	Examples
Immunosuppressed	anti-rejection medication after stem cell or solid organ transplant, injectable immunosuppressive drugs for autoimmune disease, or corticosteroids (greater than ½ mg per kg body weight or prednisone or its equivalent); chemotherapy or radiation
Structural heart disease	Valve abnormality or replacement, history of endocarditis
Inpatient	
Pregnant	
Potential for translocation of probiotic across bowel wall	Presence of an active bowel leak, acute abdomen, active intestinal disease including colitis, or significant bowel dysfunction; presence of neutropenia or anticipation of neutropenia after chemotherapy; radiation therapy

Figura 6. Poblaciones potencialmente en riesgo según la FDA (61).

Se han registrado casos de infecciones sistémicas tras la toma de probióticos, entre las cuales destacan casos de fungemia tras la toma de *Saccharomyces boulardii*, sepsis asociada a *S.boulardii* y *Lactobacillus*, y endocarditis debidos a los probióticos *Lactobacillus* y *Streptococcus* (62).

Por otra parte, se han descrito casos de isquemia intestinal por un aumento de demanda de oxígeno en pacientes con toma de probióticos en un contexto previo de reducción del flujo sanguíneo. Otros efectos metabólicos adversos incluyen la desconjugación de sales biliares y casos de acidosis láctica. Finalmente, se han informado síntomas gastrointestinales menores, como calambres abdominales, náuseas, heces blandas, flatulencias y alteraciones del gusto.

Si bien se ha avanzado considerablemente en la investigación de estos productos, aún persiste la falta de claridad sobre las combinaciones óptimas de microorganismos, dosificación, caracterización funcional y estructural de los productos, así como los mecanismos de acción comunes que generan sus efectos beneficiosos, entre otros aspectos. Para asegurar su aplicación clínica, es imprescindible investigar su eficacia, bioequivalencia, seguridad y métodos de administración adecuados.

Los probióticos deben ser considerados como parte de un enfoque terapéutico integral de las enfermedades neurodegenerativas, junto a la medicación y los ajustes en el estilo de vida (53).

5.5.2 Trasplante de la microbiota fecal

Habida cuenta de que los probióticos y los prebióticos se han asociado con ciertas mejorías clínicas en la EA y la EP, cabe conjeturar que corregir las anomalías de la MI puede ser un objetivo en el tratamiento de estas enfermedades. Dado que el trasplante de microbiota fecal (TMF) implica

modificaciones más amplias en el microbioma que las que pueden lograr los probióticos, este procedimiento podría ser incluso más efectivo.

En el TMF se transfiere la MI de un donante sano al tracto intestinal del receptor, normalmente mediante endoscopia duodenal o colonoscopia, normalizando la estructura y función de la comunidad microbiana intestinal. Después de realizar el TMF, las cepas microbianas del donante participan en la colonización de la MI del receptor y persisten durante al menos tres meses. En el tratamiento de la infección por *C.difficile* se han reportado tasas de éxito superiores al 90% (63).

Las compatibilidades entre donante y receptor son vitales para el establecimiento exitoso de las cepas microbianas del donante en el intestino del receptor. Por otro lado, el TMF puede tener algunos riesgos potenciales, como la propagación de enfermedades transmisibles, diarrea, dolor abdominal o fiebre (19).

En cuanto a la EA, el TMF tiene un efecto positivo a través de sus efectos antiinflamatorios, regulando el depósito de A β , la plasticidad sináptica (*glosario*), los AGCC y la acetilación de histonas (64). Los ratones con un modelo de la enfermedad de EA que recibieron TMF de donantes de tipo salvaje mostraron mejoras notables en la función cognitiva, una reducción en la acumulación de placas de A β y una disminución de los niveles de A β solubles en comparación con los ratones con enfermedad no tratados. Además, se observó una regulación positiva en las proteínas asociadas con la plasticidad sináptica, junto con un aumento significativo de butirato (65).

Se han publicado estudios en humanos (66,67) que demuestran, al igual que en murinos, la mejora cognitiva y de los síntomas de EA de pacientes inicialmente sometidos a TMF para tratar infecciones por *Clostridium difficile*. Esta mejora de los síntomas se mantuvo al menos durante los 6 meses siguientes.

En cuanto a la EP, se ha observado que los ratones que recibieron TMF, en comparación con los controles, mostraron una mejora en la función motora, un aumento en los niveles de dopamina y 5-HT en el cuerpo estriado, y una reducción en la pérdida de neuronas dopaminérgicas y la neuroinflamación (68). El análisis del microbioma intestinal reveló que, antes del TMF, los ratones con un modelo inducido de EP tenían una menor presencia de *Firmicutes* y una mayor presencia de *Proteobacterias* en comparación con los controles. El TMF en estos ratones redujo parcialmente la abundancia de *Proteobacterias* a niveles cercanos a los de los ratones sin EP (68).

En humanos, si bien las series de casos disponibles se realizaron con un escaso número de participantes, hay resultados de interés. En 2019 se publicó un estudio en el que se demostró que un paciente de 71 años, sometido a un TMF para tratar el estreñimiento crónico asociado a la EP, experimentó un alivio casi inmediato de los síntomas de estreñimiento, así como del temblor en extremidades inferiores (69). En una serie de 6 pacientes con EP a los que se les administró TMF, la mayoría mostró en las 4 semanas posteriores al tratamiento una mejoría en los síntomas motores y no motores relacionados con la EP, con unos efectos secundarios mínimos (70).

5.5.2.1 Limitaciones del TMF

Hay numerosas incertidumbres relacionadas con esta técnica. En primer lugar, las heces trasplantadas contienen no solo la microbiota objetivo, sino también virus, hongos y metabolitos nocivos, que pueden incrementar el riesgo de infección durante el trasplante, especialmente en poblaciones inmunocomprometidas. En segundo lugar, el TMF, al contener múltiples microorganismos, dificulta la identificación de mecanismos terapéuticos a nivel molecular y el desarrollo de enfoques terapéuticos dirigidos a la microbiota. Por último, se necesitan más ensayos clínicos para determinar si los microorganismos fecales trasplantados serán rechazados por el receptor y si producirán efectos estables y a largo plazo (71).

A pesar de estas limitaciones, la evidencia disponible hasta el momento analizada en esta Revisión apunta a la modificación de la MI mediante el TMF como un tratamiento con un potencial papel en la EA y la EP.

5.5.3 Ejercicio

El ejercicio aeróbico a lo largo de la vida se asocia con una mejor función cognitiva y un menor riesgo de demencia. El ejercicio también aumenta los enzimas antioxidantes, las citoquinas antiinflamatorias y las proteínas antiapoptóticas, lo que reduce la inflamación (72,73).

El ejercicio aeróbico mejora la diversidad microbiana y la permeabilidad de la barrera intestinal en humanos. El BDNF (*glosario*) se eleva con el ejercicio y se ha demostrado que regula las proteínas de las uniones estrechas del tubo digestivo, que son fundamentales para mantener la integridad epitelial, reduciendo así la translocación de endotoxinas proinflamatorias a la circulación (74).

Se ha demostrado que el ejercicio ejerce un efecto neuroprotector a través de las hormonas que libera, que pueden prevenir déficits motores. La irisina es una hormona que se libera al torrente sanguíneo después del ejercicio. Se ha descubierto que esta hormona puede cruzar la barrera hematoencefálica y se ha planteado la posibilidad de que la irisina tiene la capacidad de aumentar la diversidad de la MI (75), lo que conduce a la atenuación de los síntomas motores de la EP a través del eje microbiota-intestino-cerebro (76).

Por otra parte, se ha comparado ratones con EA que no hicieron ejercicio con respecto a otro grupo que sí hicieron ejercicio, y se ha encontrado una disminución significativa en el número de placas de A β en los ratones con EA después de una intervención basada en el ejercicio (77).

Finalmente, se ha visto que el ejercicio aumenta positivamente las bacterias productoras de AGCC, concretamente se asocia a mayor abundancia de *Firmicutes*, que se han relacionado con la función de la memoria (78).

5.5.4 Dieta

La dieta mediterránea, en contraposición a la occidental, está basada en la ingesta de cereales no refinados, legumbres, frutas, pescado, y una menor

ingesta de grasas, azúcares y carnes rojas. Esta alimentación beneficia enormemente al cerebro al reducir la inflamación y el estrés oxidativo, promover la neurogénesis y mejorar la conectividad entre neuronas. Esto se relaciona con una mejor composición de la MI y mayor diversidad de esta, que produce una disminución de la permeabilidad e inflamación intestinal (78).

La dieta mediterránea se asocia a una mayor cantidad de bacterias fermentadoras de fibra, lo que conlleva un aumento de la producción de AGCC. Además, esta dieta es rica en polifenoles (*glosario*), que se encuentran en alimentos vegetales y frutas. Estos polifenoles protegen contra las lesiones neurotóxicas y mejoran las funciones cognitivas (79).

Por otra parte, los alimentos típicos de una dieta mediterránea son ricos en fibra. Se ha demostrado que los β -glucanos, fibras solubles que se encuentran en cereales como la avena y la cebada, modulan la microbiota y la cognición en varios modelos de roedores. Los ratones suplementados con β -glucano demostraron mejoras en la memoria, que se correlacionaron con una restauración de la microbiota beneficiosa y disminución de la MI relacionada con la inflamación (80).

Además, intervenciones dietéticas enriquecidas con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 regulan positivamente la microbiota intestinal. Un modelo animal de ratón sometido a estrés recibió una dieta enriquecida en omega-3, que previno deterioros de la memoria, normalizó la disminución del BDNF (*glosario*) del hipocampo y atenuó los cambios en la composición microbiana en comparación con una dieta de control (81).

En base a lo conocido, se puede mantener la recomendación de consumo de la dieta mediterránea. Sin embargo, la evidencia disponible acerca de sus efectos sobre la MI, y a través de ella, sobre el SNC, está lejos de permitir la indicación de dicha dieta con la intención de reducir las complicaciones cognitivas a largo plazo.

6. ANALISIS DE LA REVISIÓN

6.1 LIMITACIONES DE LA REVISIÓN

Esta Revisión tiene una limitación importante, que es el riesgo de una rápida desactualización, consecuencia tanto del interés creciente que suscita este tema, como de la velocidad en el desarrollo de nuevas tecnologías.

Por otra parte, la mayor parte de la información disponible se ha obtenido a partir de estudios que mostraron una cierta heterogeneidad, y unos tamaños muestrales reducidos. Además, los estudios han sido realizados en diferentes países, con distintas constituciones genéticas, y variados factores culturales y ambientales, tales como los hábitos de alimentación. Es probable por tanto la presencia de sesgos.

Por último, esta Revisión se enfrenta a la complejidad de su contenido, donde se imbrican aspectos clínicos, parámetros de laboratorio, y el nivel molecular, lo cual ha dificultado la esquematización.

6.2 PUNTOS DE INTERÉS

Cabe señalar el esfuerzo realizado para sintetizar la información más actualizada y relevante hasta el momento de un campo de conocimiento novedoso y extenso. Por otro lado, la aportación de un Glosario pretende facilitar la lectura del documento, y el uso de un software específico para analizar la bibliografía avala la calidad técnica de la Revisión.

7. CONCLUSIONES

La microbiota realiza una función esencial en el mantenimiento de la salud. De hecho, el desarrollo cerebral depende de la diversidad de la MI, ya que se establece una conexión bidireccional microbiota-cerebro mediante múltiples vías como la vía neuronal, inmune o endocrina.

Los cambios en la microbiota observados en pacientes con EA y EP sugieren la existencia de una relación entre ambos, mediada principalmente por una neuroinflamación crónica. El nexo entre la MI y las enfermedades neurodegenerativas es un área emergente de investigación. En un futuro próximo, es probable que las diversas “omics” (tecnologías multiómicas, *glosario*) mejoren su efectividad clínica junto a una reducción en sus costes, facilitando un uso más extenso.

En base a lo revisado, se perfilan unas líneas de investigación en los próximos años que parecen ir dirigidas a (i) demostrar de forma consistente la relación entre una disbiosis y el empeoramiento de la enfermedad neurodegenerativa, (ii) evidenciar mediante ensayos aleatorizados las mejoras de los síntomas cognitivos (y su persistencia) de los pacientes tratados con terapias de modulación de la MI, y (iii) identificar marcadores o fenotipos microbianos que actuarían en la enfermedad neurodegenerativa, como factores de riesgo a nivel individual, o como indicadores de progresión y de respuesta al tratamiento.

Todo parece apuntar a un próximo cambio significativo en el paradigma del manejo de los pacientes con enfermedades neurodegenerativas, en concreto la EA y la EP.

8. BIBLIOGRAFIA

1. DiCenso A. Accessing preappraised evidence: fine-tuning the 5S model into a 6S model. *Ann Intern Med.* 2009 Sep 15;151(6):JC3. doi: 10.7326/0003-4819-151-6-200909150-02002
2. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome.* 2015 Dec;3(1). doi: 10.1186/s40168-015-0094-5
3. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. Vol. 12, *Frontiers in Neuroscience.* Frontiers Media S.A.; 2018. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. doi: 10.3389/fnins.2018.00049
4. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Gut microbes and health. Vol. 44, *Gastroenterología y Hepatología.* Ediciones Doyma, S.L.; 2021. p. 519–35. doi: 10.1016/j.gastrohep.2021.01.009
5. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S, Blottière HM, Raes J, et al. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut.* 2013 Jan;62(1):146–58. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301805
6. Yang X, Xie L, Li Y, Wei C. More than 9,000,000 unique genes in human gut bacterial community: Estimating gene numbers inside a human body. *PLoS One.* 2009 Jun 29;4(6). doi: 10.1371/journal.pone.0006074
7. Miller BM, Liou MJ, Lee JY, Bäumlér AJ. The longitudinal and cross-sectional heterogeneity of the intestinal microbiota. Vol. 63, *Current Opinion in Microbiology.* Elsevier Ltd; 2021. p. 221–30. doi: 10.1016/j.mib.2021.08.004
8. Cresci GA, Bawden E. Gut microbiome: What we do and don't know. Vol. 30, *Nutrition in Clinical Practice.* SAGE Publications Inc.; 2015. p. 734–46. doi: 10.1177/0884533615609899
9. Fan L, Liu B, Han Z, Ren W. Insights into host-microbe interaction: What can we do for the swine industry? *Animal Nutrition.* 2021 Mar 1;7(1):17–23. doi: 10.1016/j.aninu.2020.10.003
10. del Campo-Moreno R, Alarcón-Cavero T, D'Auria G, Delgado-Palacio S, Ferrer-Martínez M. Microbiota and Human Health: characterization techniques and transference. Vol. 36, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* Elsevier Doyma; 2018. p. 241–5. doi: 10.1016/j.eimc.2017.02.007
11. Guo Y, Chen X, Gong P, Li G, Yao W, Yang W. The Gut–Organ–Axis Concept: Advances the Application of Gut-on-Chip Technology. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 17;24(4):4089. doi: 10.3390/ijms24044089
12. Corriero A, Gadaleta RM, Puntillo F, Inchingolo F, Moschetta A, Brienza N. The central role of the gut in intensive care. Vol. 26, *Critical Care.* BioMed Central Ltd; 2022. doi: 10.1186/s13054-022-04259-8
13. Appanna VD. Dysbiosis, Probiotics, and Prebiotics: In Diseases and Health. In: *Human Microbes - The Power Within.* Springer Singapore; 2018. p. 81–122. doi: 10.1007/978-981-10-7684-8_3

14. Zhu X, Li B, Lou P, Dai T, Chen Y, Zhuge A, et al. The Relationship Between the Gut Microbiome and Neurodegenerative Diseases. *Neurosci Bull.* 2021 Oct;37(10):1510–22. doi: 10.1007/s12264-021-00730-8
15. Saxami G, Kerezoudi EN, Eliopoulos C, Arapoglou D, Kyriacou A. The Gut-Organ Axis within the Human Body: Gut Dysbiosis and the Role of Prebiotics. *Life (Basel).* 2023 Oct 8;13(10). doi: 10.3390/life13102023
16. Gubert C, Gasparotto J, Morais LH, Morais LH. Convergent pathways of the gut microbiota-brain axis and neurodegenerative disorders. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2022 May 16;10. doi: 10.1093/gastro/goac017
17. Pineda-Cortes JC. El Microbioma y las enfermedades neurodegenerativas del Sistema Nervioso Central. *REVISTA BIOMÉDICA.* 2017 Feb 2;28(1). doi: 10.32776/revbiomed.v28i1.555
18. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. Vol. 11, *Frontiers in Endocrinology.* Frontiers Media S.A.; 2020. doi: 10.3389/fendo.2020.00025
19. Asadi A, Shadab Mehr N, Mohamadi MH, Shokri F, Heidary M, Sadeghifard N, et al. Obesity and gut–microbiota–brain axis: A narrative review. *J Clin Lab Anal.* 2022 May 1;36(5). doi: 10.1002/jcla.24420
20. Clark A, Mach N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: A systematic review for athletes. Vol. 13, *Journal of the International Society of Sports Nutrition.* BioMed Central Ltd.; 2016. doi: 10.1186/s12970-016-0155-6
21. Sun LJ, Li JN, Nie YZ. Gut hormones in microbiota-gut-brain cross-talk. Vol. 133, *Chinese Medical Journal.* Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 826–33. doi: 10.1097/CM9.0000000000000706
22. Du HX, Yue SY, Niu D, Liu C, Zhang LG, Chen J, et al. Gut Microflora Modulates Th17/Treg Cell Differentiation in Experimental Autoimmune Prostatitis via the Short-Chain Fatty Acid Propionate. *Front Immunol.* 2022 Jul 4;13. doi: 10.3389/fimmu.2022.915218
23. Park J, Kim M, Kang SG, Jannasch AH, Cooper B, Patterson J, et al. Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR–S6K pathway. *Mucosal Immunol.* 2015 Jan;8(1):80–93. doi: 10.1038/mi.2014.44
24. Chun J, Toldi G. The Impact of Short-Chain Fatty Acids on Neonatal Regulatory T Cells. *Nutrients.* 2022 Sep 6;14(18):3670. doi: 10.3390/nu14183670
25. Luca M, Mauro M Di, Mauro M Di, Luca A. Gut microbiota in Alzheimer’s disease, depression, and type 2 diabetes mellitus: The role of oxidative stress. Vol. 2019, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* Hindawi Limited; 2019. doi: 10.1155/2019/4730539
26. González-Bosch C, Boorman E, Zunszain PA, Mann GE. Short-chain fatty acids as modulators of redox signaling in health and disease. Vol. 47, *Redox Biology.* Elsevier B.V.; 2021. doi: 10.1016/j.redox.2021.102165

27. Simão DO, Vieira VS, Tosatti JAG, Gomes KB. Lipids, Gut Microbiota, and the Complex Relationship with Alzheimer's Disease: A Narrative Review. Vol. 15, *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023. doi: 10.3390/nu15214661
28. Jouanne M, Rault S, Voisin-Chiret AS. Tau protein aggregation in Alzheimer's disease: An attractive target for the development of novel therapeutic agents. Vol. 139, *European Journal of Medicinal Chemistry*. Elsevier Masson SAS; 2017. p. 153–67. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.07.070
29. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuroparmacol*. 2020 May 28;18(11):1106–25. doi: 10.2174/1570159x18666200528142429
30. Chen GF, Xu TH, Yan Y, Zhou YR, Jiang Y, Melcher K, et al. Amyloid beta: Structure, biology and structure-based therapeutic development. Vol. 38, *Acta Pharmacologica Sinica*. Nature Publishing Group; 2017. p. 1205–35. doi: 10.1038/aps.2017.28
31. Kowalski K, Mulak A. Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019 Jan 1;25(1):48–60. doi: 10.5056/jnm18087
32. D'Argenio V, Sarnataro D. Microbiome influence in the pathogenesis of prion and alzheimer's diseases. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 1;20(19). doi: 10.3390/ijms20194704
33. Mancuso C, Santangelo R. Alzheimer's disease and gut microbiota modifications: The long way between preclinical studies and clinical evidence. Vol. 129, *Pharmacological Research*. Academic Press; 2018. p. 329–36. doi: 10.1016/j.phrs.2017.12.009
34. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1). doi: 10.1038/s41598-017-13601-y
35. Liu S, Gao J, Zhu M, Liu K, Zhang HL. Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for Pathogenesis and Treatment. *Mol Neurobiol*. 2020 Dec 23;57(12):5026–43. doi: 10.1007/s12035-020-02073-3
36. Justo AFO, Suemoto CK. The modulation of neuroinflammation by inducible nitric oxide synthase. *J Cell Commun Signal*. 2022 Jun 15;16(2):155–8. doi: 10.1007/s12079-021-00663-x
37. Martínez-Fernández. R, Gasca-Salas C. C, Sánchez-Ferro Á, Ángel Obeso J. ACTUALIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2016 May;27(3):363–79. doi: 10.1016/j.rmcl.2016.06.010
38. Vetchinova AS, Kapkaeva MR, Ivanov M V., Kutukova KA, Mudzhiri NM, Frumkina LE, et al. Mitochondrial Dysfunction in Dopaminergic Neurons Derived from Patients with LRRK2- and SNCA-Associated Genetic Forms of Parkinson's Disease. *Curr Issues Mol Biol*. 2023 Oct 17;45(10):8395–411. doi: 10.3390/cimb45100529
39. Hauser DN, Hastings TG. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease and monogenic parkinsonism. *Neurobiol Dis*. 2013 Mar;51:35–42. doi: 10.1016/j.nbd.2012.10.011

40. Mehra S, Sahay S, Maji SK. Review α -Synuclein misfolding and aggregation: Implications in Parkinson's disease pathogenesis. 2019; doi: 10.1016/j.bbapap.2019.03.001
41. Mulak A. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol*. 2015 Oct;21(37):10609. doi: 10.3748/wjg.v21.i37.10609
42. Braak H, Tredici K Del, Rüb U, De Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24:197–211.
43. Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Movement Disorders*. 2015 Mar 5;30(3):350–8. doi: 10.1002/mds.26069
44. Proano AC, Viteri JA, Orozco EN, Calle MA, Costa SC, Reyes D V., et al. Gut Microbiota and Its Repercussion in Parkinson's Disease: A Systematic Review in Occidental Patients. Vol. 15, *Neurology International*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023. p. 750–63. doi: 10.3390/neurolint15020047
45. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, Voigt RM, Naqib A, Forsyth CB, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2015 Sep 16;30(10):1351–60. doi: 10.1002/mds.26307
46. Zhang X, Tang B, Guo J. Parkinson's disease and gut microbiota: from clinical to mechanistic and therapeutic studies. *Transl Neurodegener*. 2023 Dec; doi: 10.1186/s40035-023-00392-8
47. Liu B, Fang F, Pedersen NL, Tillander A, Ludvigsson JF, Ekbom A, et al. Vagotomy and Parkinson disease. *Neurology*. 2017 May 23;88(21):1996–2002. doi: 10.1212/WNL.0000000000003961
48. Fasano A, Visanji NP, Liu LWC, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2015 Jun;14(6):625–39. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00007-1
49. Shen NT, Maw A, Tmanova LL, Pino A, Ancy K, Crawford C V., et al. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents Clostridium difficile Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology*. 2017 Jun;152(8):1889-1900.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.003
50. Markowiak P, Ślizewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. Vol. 9, *Nutrients*. MDPI AG; 2017. doi: 10.3390/nu9091021
51. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med*. 2019 May 6;25(5):716–29. doi: 10.1038/s41591-019-0439-x
52. Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2019 Dec 22;16(1):108. doi: 10.1186/s12974-019-1494-4
53. Ojha S, Patil N, Jain M, Kole C, Kaushik P. Probiotics for Neurodegenerative Diseases: A Systemic Review. *Microorganisms*. 2023 Apr 20;11(4):1083. doi: 10.3390/microorganisms11041083

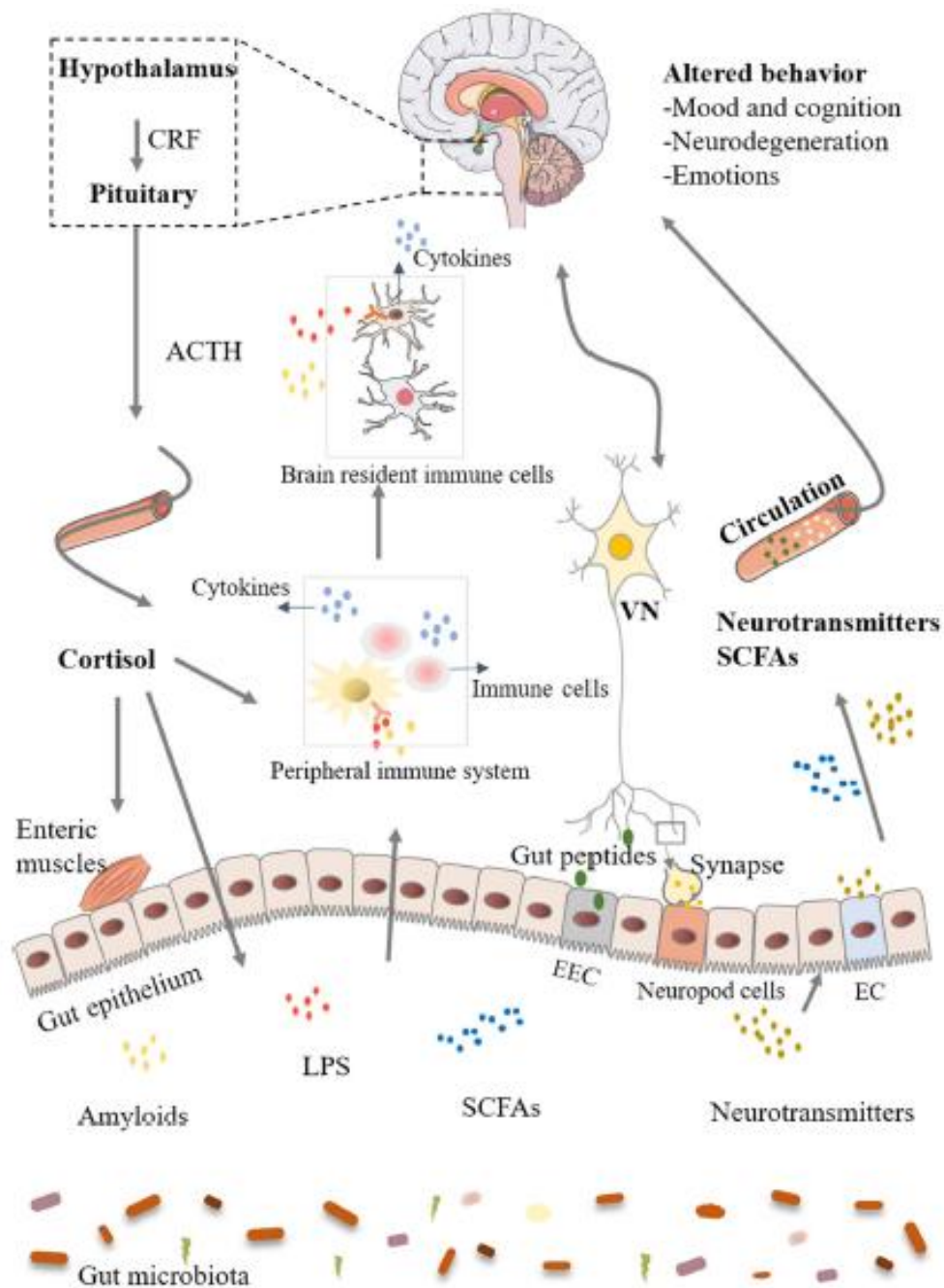
54. Abraham D, Feher J, Scuderi GL, Szabo D, Dobolyi A, Cservenak M, et al. Exercise and probiotics attenuate the development of Alzheimer's disease in transgenic mice: Role of microbiome. *Exp Gerontol*. 2019 Jan;115:122–31. doi: 10.1016/j.exger.2018.12.005
55. Leblhuber F, Egger M, Schuetz B, Fuchs D. Commentary: Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Front Aging Neurosci*. 2018 Mar 6;10. doi: 10.3389/fnagi.2018.00054
56. Georgescu D, Ancusa O, Georgescu L, Ionita I, Reisz D. Nonmotor gastrointestinal disorders in older patients with Parkinson's disease: is there hope? *Clin Interv Aging*. 2016 Nov;Volume 11:1601–8. doi: 10.2147/CIA.S106284
57. Borzabadi S, Oryan S, Eidi A, Aghadavod E, Daneshvar Kakhaki R, Tamtaji OR, et al. The Effects of Probiotic Supplementation on Gene Expression Related to Inflammation, Insulin and Lipid in Patients with Parkinson's Disease: A Randomized, Double-blind, PlaceboControlled Trial. *Arch Iran Med*. 2018 Jul 1;21(7):289–95.
58. Hsieh TH, Kuo CW, Hsieh KH, Shieh MJ, Peng CW, Chen YC, et al. Probiotics Alleviate the Progressive Deterioration of Motor Functions in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Brain Sci*. 2020 Apr 1;10(4):206. doi: 10.3390/brainsci10040206
59. Varesi A, Campagnoli LIM, Fahmideh F, Pierella E, Romeo M, Ricevuti G, et al. The Interplay between Gut Microbiota and Parkinson's Disease: Implications on Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 14;23(20):12289. doi: 10.3390/ijms232012289
60. Barichella M, Pacchetti C, Bolliri C, Cassani E, Iorio L, Pusani C, et al. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease. *Neurology*. 2016 Sep 20;87(12):1274–80. doi: 10.1212/WNL.0000000000003127
61. Doron S, Snyderman DR. Risk and Safety of Probiotics. *Clinical Infectious Diseases*. 2015 May 15;60(suppl_2):S129–34. doi: 10.1093/cid/civ085
62. Oliveira G, González-Molero I. Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. *Endocrinología y Nutrición*. 2016 Nov;63(9):482–94. doi: 10.1016/j.endonu.2016.07.006
63. Li YT, Cai HF, Wang ZH, Xu J, Fang JY. Systematic review with meta-analysis: long-term outcomes of faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Feb;43(4):445–57. doi: 10.1111/apt.13492
64. Xiang W, Xiang H, Wang J, Jiang Y, Pan C, Ji B, et al. Fecal microbiota transplantation: a novel strategy for treating Alzheimer's disease. *Front Microbiol*. 2023 Nov 16;14. doi: 10.3389/fmicb.2023.1281233
65. Matheson JAT, Holsinger RMD. The Role of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Neurodegenerative Diseases: A Review. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2023. doi: 10.3390/ijms24021001
66. Park SH, Lee JH, Shin J, Kim JS, Cha B, Lee S, et al. Cognitive function improvement after fecal microbiota transplantation in Alzheimer's dementia patient: a case report. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(10):1739–44. doi: 10.1080/03007995.2021.1957807

67. Hazan S. Rapid improvement in Alzheimer's disease symptoms following fecal microbiota transplantation: a case report. *Journal of International Medical Research*. 2020 Jun 1;48(6). doi: 10.1177/0300060520925930
68. Sun MF, Zhu YL, Zhou ZL, Jia XB, Xu YD, Yang Q, et al. Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: Gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF- α signaling pathway. *Brain Behav Immun*. 2018 May;70:48–60. doi: 10.1016/j.bbi.2018.02.005
69. Huang H, Xu H, Luo Q, He J, Li M, Chen H, et al. Fecal microbiota transplantation to treat Parkinson's disease with constipation. *Medicine*. 2019 Jun;98(26):e16163. doi: 10.1097/MD.00000000000016163
70. Segal A, Zlotnik Y, Moyal-Atias K, Abuhasira R, Ifergane G. Fecal microbiota transplant as a potential treatment for Parkinson's disease – A case series. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021 Aug;207:106791. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106791
71. Zhang W, Ye Y, Song J, Sang T, Xia T, Xie L, et al. Research Progress of Microbiota-Gut-Brain Axis in Parkinson's Disease. *J Integr Neurosci*. 2023 Oct 30;22(6):157. doi: 10.31083/j.jin2206157
72. Blondell SJ, Hammersley-Mather R, Veerman JL. Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health*. 2014 Dec 27;14(1):510. doi: 10.1186/1471-2458-14-510
73. Packer N, Hoffman-Goetz L. Exercise Training Reduces Inflammatory Mediators in the Intestinal Tract of Healthy Older Adult Mice. *Can J Aging*. 2012 Jun 24;31(2):161–71. doi: 10.1017/S0714980812000104
74. Li C, Cai Y, Yan Z. Brain-derived neurotrophic factor preserves intestinal mucosal barrier function and alters gut microbiota in mice. *Kaohsiung J Med Sci*. 2018 Mar 20;34(3):134–41. doi: 10.1016/j.kjms.2017.11.002
75. Huangfu L, Cai X, Yang J, Wang H, Li Y, Dai Z, et al. Irisin attenuates inflammation in a mouse model of ulcerative colitis by altering the intestinal microbiota. *Exp Ther Med*. 2021 Oct 11;22(6):1433. doi: 10.3892/etm.2021.10868
76. Kam TI, Park H, Chou SC, Van Vranken JG, Mittenbühler MJ, Kim H, et al. Amelioration of pathologic α -synuclein-induced Parkinson's disease by irisin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2022 Sep 6;119(36). doi: 10.1073/pnas.2204835119
77. Abraham D, Feher J, Scuderi GL, Szabo D, Dobolyi A, Cservenak M, et al. Exercise and probiotics attenuate the development of Alzheimer's disease in transgenic mice: Role of microbiome. *Exp Gerontol*. 2019 Jan;115:122–31. doi: 10.1016/j.exger.2018.12.005
78. Koblinsky ND, Power KA, Middleton L, Ferland G, Anderson ND. The Role of the Gut Microbiome in Diet and Exercise Effects on Cognition: A Review of the Intervention Literature. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2023 Feb 24;78(2):195–205. doi: 10.1093/gerona/glac166
79. Figueira I, Garcia G, Pimpão RC, Terrasso AP, Costa I, Almeida AF, et al. Polyphenols journey through blood-brain barrier towards neuronal protection. *Sci Rep*. 2017 Sep 13;7(1):11456. doi: 10.1038/s41598-017-11512-6

80. Xu M, Mo X, Huang H, Chen X, Liu H, Peng Z, et al. Yeast β -glucan alleviates cognitive deficit by regulating gut microbiota and metabolites in A β 1–42-induced AD-like mice. *Int J Biol Macromol*. 2020 Oct;161:258–70. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.05.180
81. Provensi G, Schmidt SD, Boehme M, Bastiaanssen TFS, Rani B, Costa A, et al. Preventing adolescent stress-induced cognitive and microbiome changes by diet. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019 May 7;116(19):9644–51. doi: 10.1073/pnas.1820832116
82. Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2019 May 22;16(1). doi: 10.1186/s12974-019-1494-4

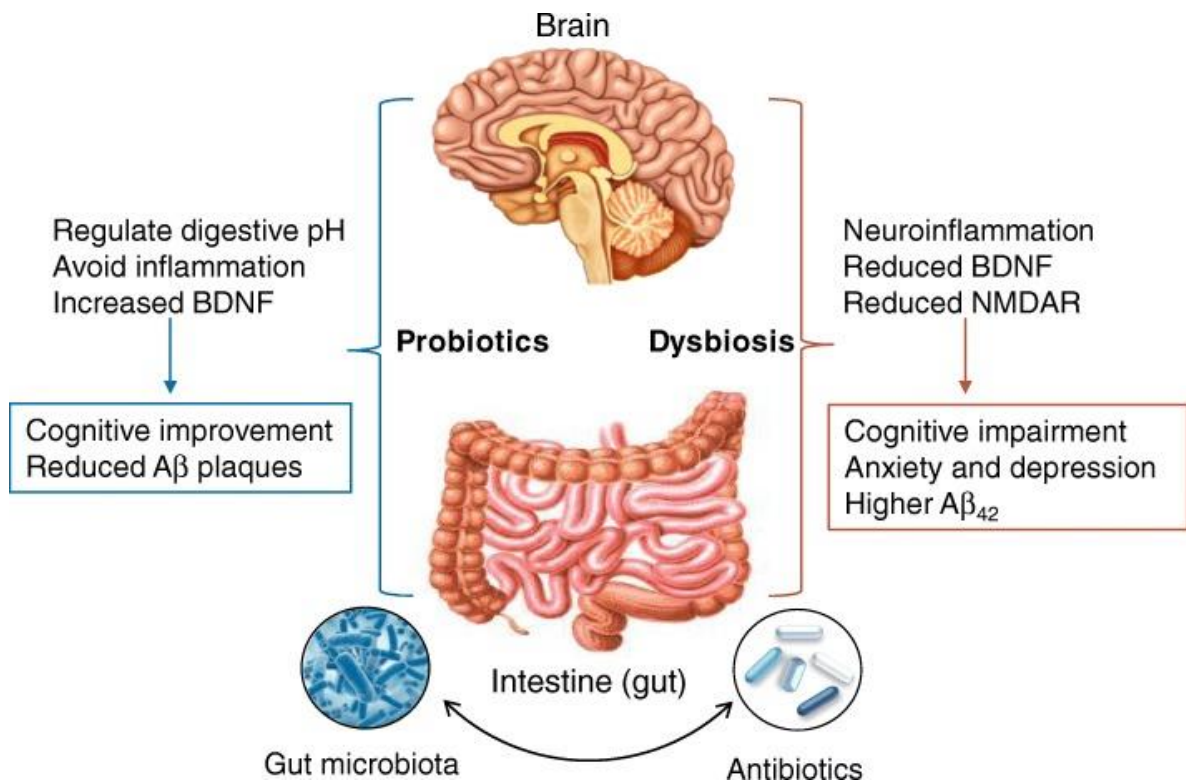
9. ANEXOS

9.1 ANEXO I



La figura ilustra las diversas vías de interacción entre la MI y el cerebro. Este proceso de comunicación bidireccional se efectúa a través de diferentes mecanismos, tales como la vía metabólica que involucra amiloides bacterianos, AGCC y neurotransmisores; la vía neuroendocrina mediante el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal; la vía neurológica directa que implica el nervio vago y el SNE; y la vía inmunológica que abarca el sistema inmune y los LPS (35).

9.2 ANEXO II



La MI es capaz de estabilizar el pH digestivo, reducir la inflamación y aumentar las moléculas neuroprotectoras, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (brain derived neurotrophic factor, BDNF). Estos efectos conducen a una mejor cognición y una reducción de la formación de placa Aβ en modelos animales con EA. Por el contrario, la disbiosis alterada puede inducir neuroinflamación y reducir la expresión de BDNF y del receptor NMDA, lo que provoca deterioro cognitivo, trastornos del estado de ánimo y niveles más altos de Aβ (82)

9.3 ANEXO III

Cepa	Nombre de marca comercial	Fabricante
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN 173 010	Activia	Danone/ Dannon
<i>Bifidobacterium animalis</i> spp. <i>lactis</i> Bb-12		Chr. Hansen
<i>Bifidobacterium breve</i> Yakult	Bifiene	Yakult
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	Align	Procter y Gamble
<i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 (DR10)	Howaru Bifido	Danisco
<i>Bifidobacterium longum</i> BB536		Morinaga Milk Industry
<i>Enterococcus</i> LAB SF 68	Bioflorin	Cerbios-Pharma
<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	Mutaflor	Ardeypharm
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5		Chr. Hansen
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM		Danisco
<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001	Actimel, Dan Active	Danone/ Dannon
<i>Lactobacillus casei</i> CRL431		Chr. Hansen
<i>Lactobacillus casei</i> F19	Cultura	Arla Foods
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	Yakult	Yakult
<i>Lactobacillus johnsonii</i> La1 (Lj1)	LC1	Nestlé
<i>Lactococcus lactis</i> L1A		Norrmeyerier
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299V	Good Belly, ProViva	Next Foods Probi
<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC 55730	Retueri Protectis	Bio Gaia Biologics
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	Lactobacillus reuteri Gastrus	
<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC PTA 6475	Vifit y otros	Valio
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC 53013 (LGG)	Verum	Norrmeyerier
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LB21		
<i>Lactobacillus salivarius</i> UCC118		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (boulardii) lio	Diar Safe, Ultralevure y otros	WrenLaboratories, Biocodex y otros
Mezcla: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 y <i>Lactobacillus casei</i> Lbc80r	Bio K+	Bio K+ International
Mezcla: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 y <i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14	Fem Dophilus	Chr. Hansen
Mezcla: VSL#3 (combinación de una cepa de <i>Streptococcus thermophilus</i> , 4 <i>Lactobacillus</i> spp. y 3 cepas de <i>Bifidobacterium</i> spp)	VSL#3 Vivomixx	Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc. (en España lo comercializa Grifols)
Mezcla: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL60 y <i>Bifidobacterium bifidum</i> CUL 20		
Mezcla: <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 y <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011	A'Biotica y otros	Institut Rosell
Mezcla: <i>Bacillus clausii</i> cepas O/C, NR, SIN y T	Enterogermina	Sanofi-Aventis
Mezcla: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> + <i>Bifidobacterium longum</i> + <i>Pediococcus pentosaceus</i>	Sanogermina Flora Niños	Sanofi-Aventis AB-BIOTICS, SA

Ejemplos de marcas comerciales y fabricantes de probióticos (62).

10. AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a mis tutores del trabajo de fin de grado, Emilio y Carmen, por haber sido tan maravillosos y haberme hecho este final de carrera tan fácil.

Además, quería aprovechar esta ocasión para agradecer a mis padres Jesús y Arni, por ser mi inspiración y ser los mejores padres del mundo. A mi hermana Inés, por ser la persona más importante en mi vida y animarme siempre a continuar.

También quería expresar mi más sincero agradecimiento a mi pareja Jaime, porque ha sido mi apoyo incondicional durante estos 6 años, y por estar en los mejores y peores momentos.

Por último a mis amigos, los de siempre y los de la carrera, sobre todo a Clara, Ana, Paula y David, por crecer conmigo y enseñarme lo que es la verdadera amistad.