

## Eje cerebro intestino microbiota. Importancia en la práctica clínica

Brain gut microbiota axis. Importance in clinical practice

Luis María Bustos-Fernández<sup>1</sup>, Ignacio Hanna-Jairala<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro Médico Bustos-Fernández (CMBF). Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Servicio de Gastroenterología Hospital Alcívar. Guayaquil, Ecuador.

Recibido: 03/02/2022 - Aprobado: 20/06/2022

### RESUMEN

El eje cerebro-intestino-microbiota es un complejo bidireccional que comunica al sistema nervioso central con el aparato digestivo. Las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal se han relacionado con la presencia de enfermedades digestivas y extradigestivas tales como las enfermedades neuropsiquiátricas. La disbiosis predispone a la aparición de alteraciones en la permeabilidad intestinal, lo cual facilita la liberación de neurotransmisores y citoquinas que generan las condiciones propicias para que aparezca un estado conocido como neuroinflamación, que parece ser clave en la fisiopatogenia de las enfermedades neuropsiquiátricas. En virtud de estos datos, la modulación de la microbiota a través de cambios en la dieta, antibióticos y probióticos, podría ser una alternativa útil, no sólo para el tratamiento de enfermedades digestivas sino también de trastornos extra digestivos como las enfermedades neuropsiquiátricas.

**Palabras clave:** Eje microbiota-cerebro-intestino; Disbiosis; Neuropsiquiatría; Síndrome de intestino irritable; Probióticos (fuente: DeCS Bireme).

### ABSTRACT

The brain-gut-microbiota axis is a bidirectional complex that connects the central nervous system with the digestive system. Alterations in the composition of the intestinal microbiota have been linked to the presence of digestive and extradigestive diseases such as neuropsychiatric diseases. Dysbiosis predisposes to the appearance of alterations in intestinal permeability, which facilitates the release of neurotransmitters and cytokines that generate favorable conditions for the appearance of a state known as neuroinflammation, which seems to be key in the physiopathogenesis of neuropsychiatric diseases. Based on these data, the modulation of the microbiota through changes in diet, antibiotics and probiotics could be a useful alternative, not only for the treatment of digestive diseases but also extra-digestive disorders such as neuropsychiatric diseases.

**Palabras clave:** Axis, microbiota-brain-gut; Dysbiosis; Neuropsychiatry; Syndrome, irritable bowel; Probiotics (source: MeSH NLM).

### INTRODUCCIÓN

Las investigaciones científicas que describen una interrelación entre el sistema nervioso central y el aparato digestivo se remontan al año 1795, cuando Robert Whytt desarrolló el concepto de “simpatía nerviosa” para describir los mecanismos que conectaban los órganos internos, y observó que el intestino poseía un suministro abundante de terminaciones neurológicas que dispensaban “energía nerviosa” a través del cuerpo <sup>(1)</sup>.

Más adelante en el siglo XIX se dio forma a este concepto de “simpatía nerviosa”, y el aparato digestivo y más específicamente el estómago, se convirtió en el tema central de hipótesis muy populares, llegando a ser denominado “el gran centro nervioso”, “el sensorio

de la vida orgánica” o “el gran cerebro abdominal”, haciendo alusión a su fuerte influencia en el bienestar físico y emocional del ser humano <sup>(1)</sup>.

Sin embargo, fue en el final de la década del sesenta, cuando a partir del descubrimiento de varios péptidos presentes tanto en el cerebro como en el tracto gastrointestinal, se acuñó por primera vez el término “eje intestino-cerebro”, basándose en el concepto de que el cerebro sería esencial para controlar la función intestinal. Esta interrelación fue explicada a través de la llamada hipótesis APUD (captación y descarboxilación de precursores de amina) que sostenía que las células productoras de aminas y péptidos del sistema nervioso y el aparato digestivo se derivan de un origen común en la cresta neural <sup>(2)</sup>.

Citar como: Bustos-Fernández LM, Hanna-Jairala I. Eje cerebro intestino microbiota. Importancia en la práctica clínica. Rev Gastroenterol Peru. 2022;42(2):106-16. doi: 10.47892/rgp.2022.422.1438

En los últimos años hemos visto un crecimiento exponencial en relación a publicaciones científicas referentes a la microbiota intestinal y a los mecanismos a través de los cuales, cambios en su composición influirían directamente en la aparición de trastornos digestivos y extradigestivos. Estas observaciones han permitido investigar la directa interrelación entre la microbiota intestinal y el funcionamiento del eje intestino-cerebro, constituyéndose en el tercer elemento de este complejo sistema. Es así que existen estudios que sugieren que algunas enfermedades neuropsiquiátricas parecen tener vinculación directa con estados de disbiosis intestinal, así como una mayor incidencia de trastornos digestivos<sup>(2,3)</sup>.

Se han publicado distintos ensayos que demuestran la influencia de la microbiota intestinal sobre el comportamiento cerebral. Es así que existen estudios que demuestran diferencias en la conducta de ratones convencionales y ratones libres de gérmenes que son sometidos a estrés<sup>(4)</sup>.

Así mismo existen trabajos que demuestran que la implementación de cambios en la dieta, el uso de determinados antibióticos, el trasplante de microbiota fecal y la utilización de probióticos producen cambios en la química, el comportamiento y la actividad cerebral<sup>(5-7)</sup>.

En esta revisión abordaremos algunos de los mecanismos fisiopatológicos propuestos en relación a la presencia de disbiosis intestinal como factor predisponente en la aparición y progresión de enfermedades neurológicas y psiquiátricas así como también su relación con los trastornos funcionales gastrointestinales -hoy llamados trastornos de interacción intestino cerebro (TIIC)- y la posibilidad de que las estrategias para la modificación de la composición de la microbiota intestinal pudieran ser un recurso terapéutico para el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas<sup>(8)</sup>.

### **Eje cerebro-intestino-microbiota. Sistema de comunicación bidireccional**

El eje cerebro-intestino-microbiota (ECIM) es un complejo bidireccional que comunica al sistema nervioso central con el aparato digestivo. Se encuentra integrado por el cerebro, la médula espinal, el sistema nervioso autónomo (que incluye el sistema nervioso simpático, parasimpático y entérico) y los sistemas neuroendócrino y neurohumoral. La composición de la microbiota y la permeabilidad intestinal son elementos fundamentales para su óptimo funcionamiento<sup>(3,9)</sup>.

La microbiota intestinal está compuesta por  $10^{13}$  a  $10^{14}$  células microbianas que alcanzan un peso aproximado de 1 kg. Estos microorganismos en un 90% son bacterias, cuyos filotipos predominantes son

Firmicutes y Bacteroidetes; el 10% restante se reparte principalmente entre Actinobacterias y Proteobacterias y en menor proporción entre Verrucomicrobias, Fusobacterias, Cianobacterias y microorganismos no bacterianos como virus, arqueas y levaduras. Así mismo, la microbiota intestinal está integrada por aproximadamente 600000 genes microbianos que se conocen con el nombre de microbioma<sup>(10)</sup>.

El equilibrio en la composición de la microbiota intestinal se conoce como eubiosis y es una condición indispensable para la correcta ejecución de sus funciones; cuando este equilibrio se rompe se produce el estado de disbiosis que se relaciona con la aparición de enfermedades intestinales y extraintestinales<sup>(10,11)</sup>.

La microbiota intestinal tiene cuatro funciones principales. La función metabólica se relaciona con la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), el equilibrio entre la oxidación de ácidos grasos y la lipogénesis, y la síntesis de vitaminas. La función inmunológica se relaciona con la activación de linfocitos T, la producción de inmunoglobulinas por los linfocitos B, la liberación de citoquinas proinflamatorias e inmunorreguladoras, y la secreción de hormonas, neuropéptidos y neurotransmisores. Estos procesos se producen a partir del reconocimiento de los denominados patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP) a través de los receptores de reconocimiento de patrones<sup>(11-13)</sup>.

Las otras dos funciones principales de la microbiota son la fisiológica y la de barrera. La primera de ellas tiene que ver con el "turnover" o rotación celular, vinculada con el proceso de apoptosis y la segunda se relaciona con el mantenimiento de la función de barrera intestinal que tiene que ver con paso de productos metabólicos, componentes del sistema inmune y hormonas desde la luz intestinal hacia el torrente sanguíneo<sup>(14)</sup>.

Esta función de barrera intestinal parece ser clave en el correcto funcionamiento del ECIM, ya que en estados de disbiosis el intestino se vuelve más permeable y es más permisivo al paso de citoquinas proinflamatorias, toxinas y microorganismos al torrente sanguíneo, lo cual estimula la liberación de hormonas e inmunoglobulinas y la activación de sistemas como el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) con la consecuente producción de cortisol y la activación del sistema vagal, condiciones que se vinculan con la presencia de alteraciones sistémicas como son las enfermedades neuropsiquiátricas<sup>(3,15)</sup>.

### **Síndrome de intestino irritable: modelo de TIIC relacionado con el ECIM**

El síndrome de intestino irritable (SII) puede servir como modelo en relación a la disfunción del ECIM;

se define como un TIIC en el que el dolor abdominal recurrente se asocia con alteraciones en la defecación o cambios en el hábito evacuatorio, siendo la distensión una característica comúnmente asociada <sup>(3,16)</sup>.

El SII parece tener una etiología biopsicosocial y frecuentemente coexiste con trastornos neuropsiquiátricos como depresión y ansiedad. La disbiosis es un elemento clave en la fisiopatogenia del SII y predispone a una alteración de la comunicación intestino-cerebro que se evidencia por la aparición de síntomas y por cambios de parámetros serológicos <sup>(17)</sup>.

Los cambios de la composición de la microbiota en el SII se asocian a un hiperfuncionamiento del eje HPA que se desencadena por el reconocimiento de lipopolisacáridos (LPS) que forman parte de la estructura de algunas especies bacterianas y actúan como PMAP. Esto se traduce en un aumento de la liberación de corticotropina y cortisol, resistencia a glucocorticoides y activación del nervio vago que se asocian con un umbral más bajo de tolerancia al dolor visceral <sup>(3,18)</sup>.

El rol de la disbiosis en el SII también se evidencia al revisar ciertas características del SII postinfeccioso (SII-PI) y el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO). Una gastroenteritis aguda de origen infeccioso representa un factor de riesgo importante para la aparición del SII, esta condición se conoce como SII-PI <sup>(19)</sup>.

En el SII-PI parece haber diferencias significativas de la composición de la microbiota intestinal, que se caracteriza un notable descenso de la concentración de bacterias coliformes, *Lactobacillus* o *Bifidobacterium*; y un incremento de especies de la familia de las *Enterobacteriaceae* <sup>(20)</sup>.

En otro aspecto relacionado al ECIM, el SII-PI se caracteriza por presentar daño de fibras nerviosas del sistema entérico, lo cual se asocia con la liberación de mediadores de inflamación y dolor abdominal prolongado. Por otra parte, se ha evidenciado un riesgo mayor de aparición de SII-PI en individuos con antecedente de experiencias traumáticas, estrés, depresión o ansiedad; lo cual relaciona la coexistencia de esta entidad con alteraciones a nivel del sistema nervioso central <sup>(20)</sup>.

La presencia de sobrepoblaciones microbianas en el intestino delgado también tiene implicación en el funcionamiento del ECIM. A través de estudios de aire espirado se ha observado que el sobrecrecimiento de bacterias productoras de hidrógeno en la luz intestinal se asocia con principalmente con diarrea, mientras que el aumento de microorganismos productores de metano suele asociarse con estreñimiento. La prevalencia de SIBO en los pacientes con SII es más alta que en la

población general, con cifras que oscilan entre el 46 y el 84% de acuerdo a distintos estudios <sup>(21,22)</sup>.

Además de las manifestaciones gastrointestinales, el SIBO se asocia con un aumento de permeabilidad intestinal por una disfunción de la barrera a nivel de las uniones estrechas; esta condición, como se mencionó previamente, es clave en la relación de la disbiosis con la presencia de enfermedades neuropsiquiátricas <sup>(15)</sup>.

Entre las alteraciones serológicas más trascendentes se encuentran la elevación de niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias como IL1ab, IL6 y FNT y el aumento de la producción de péptidos antimicrobianos como la defensina <sup>(3,11)</sup>.

La disbiosis también se ha asociado a cambios en la función metabólica de la microbiota intestinal de los pacientes con SII. Esto se evidencia a través de estudios que demuestran que los niveles posprandiales de AGCC totales, ácido acético, ácido propiónico y el ácido butírico son significativamente más bajos en pacientes con SII que en controles sanos <sup>(11,23)</sup>.

Otro aspecto importante es el rol que cumple la microbiota intestinal en el metabolismo de los ácidos biliares (AB); las bacterias intestinales desconjugan los AB primarios convirtiéndolos en secundarios, en un proceso que debe ser equilibrado <sup>(24)</sup>. La desconjugación excesiva de AB y su absorción completa en el yeyuno con su consecuente disminución en la luz colónica, se relaciona con estreñimiento por aumento del tiempo de tránsito intestinal <sup>(25)</sup>. Así también, el exceso luminal de AB aumenta la secreción de agua y electrolitos, lo que da lugar a la presencia de diarrea <sup>(22,26)</sup>.

## Disbiosis y enfermedades neuropsiquiátricas

En los últimos años se ha observado un aumento de publicaciones científicas que postulan a la disbiosis como un factor implicado en el desarrollo de enfermedades neuropsiquiátricas <sup>(3)</sup>. A continuación revisaremos algunas de las hipótesis fisiopatológicas que respaldan esta asociación.

### Depresión y ansiedad

Es bien conocido que la depresión y los estados de ansiedad pueden ser detonantes de los síntomas atribuidos a los TIIC, sin embargo, también existen pistas que sugieren que cambios en la composición de la microbiota intestinal pueden influir en el equilibrio emocional, poniendo a funcionar el ECIM en sentido contrario <sup>(3)</sup>.

En el año 2017, Liu publicó un modelo conceptual integrador de la relación entre el microbioma y las enfermedades mentales. Según este modelo, un

metaboloma proveniente de una microbiota eubiótica, compuesto por neurotransmisores, triptófano y AGCC como el butirato, está directamente involucrado en mantener el funcionamiento del cerebro sano, pudiendo algunos de sus componentes atravesar la barrera hematoencefálica <sup>(27)</sup>.

El triptófano se transforma en serotonina después de cruzar esta barrera y los AGCC participan directamente en el fortalecimiento de las uniones estrechas de las células de la barrera hematoencefálica y en el desarrollo y funcionamiento adecuados de la microglía <sup>(27)</sup>.

Por otra parte, una microbiota disbiótica, particularmente en relación a la disminución de Bifidobacterias y Lactobacilos, conduce a un aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal, y en consecuencia permite la translocación bacteriana desde de la mucosa intestinal hacia los ganglios linfáticos y el torrente sanguíneo <sup>(3,27)</sup>.

Los LPS de las bacterias translocadas actúan como PAMP, estimulando la producción de citocinas proinflamatorias circulantes (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ), la mismas que causan desregulación del sistema HPA, estimulando la sobreproducción de corticotropina (CRH) y generando resistencia a los glucocorticoides <sup>(3,27)</sup>.

Además, las citocinas proinflamatorias también pueden migrar a través de la barrera hematoencefálica, estimulando una reacción neuroinflamatoria de la microglía que se asocia con la liberación monocitos desde el sistema inmune periférico <sup>(3,27)</sup>.

Esta respuesta inmune también media el efecto de la disfunción entérica inducida por el estrés mediante una vía vagal aferente. La desregulación del sistema HPA y la activación del nervio vago, predisponen a un riesgo alto de trastornos psiquiátricos relacionados con el estrés, particularmente la depresión <sup>(27)</sup>.

Otro aspecto que respalda la relación entre el estrés, la depresión y la microbiota intestinal, son las alteraciones que se muestran en distintos trabajos de investigación en los que parecería que la composición de la microbiota difiere entre los sujetos sanos y los pacientes diagnosticados con depresión, que parecen tener una mayor proporción de *Alistipes*, *Bacteroides* y *Enterobacterias*, y una menor cantidad de *Faecalibacterium* y *Lachnospiras* <sup>(28,29)</sup>.

## Enfermedad de Alzheimer

Múltiples estudios hacen especial énfasis en los depósitos de péptido beta-amiloide (PBA) en el cerebro, como el principal factor predisponente a la aparición de la Enfermedad de Alzheimer (EA) <sup>(30)</sup>.

La relación entre la microbiota intestinal y la EA parece estar vinculada con el rol de la inflamación en esta enfermedad. El cerebro es capaz de iniciar una respuesta inmune frente a diferentes detonantes, principalmente microorganismos patógenos que en determinadas circunstancias se mantienen de forma persistente generando un estado de inflamación crónica denominado “neuroinflamación”, que a su vez puede ser consecuencia de enfermedades neurodegenerativas como la EA <sup>(3,30)</sup>.

El estado de neuroinflamación se caracteriza por la liberación desde la microglía al torrente sanguíneo, de citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa o factor de crecimiento transformante beta; cuya presencia se vincula directamente con el depósito en el cerebro de PBA, que a su vez se relaciona con una disfunción sináptica que provoca la aparición de los síntomas de demencia que se observan en la EA <sup>(30,31)</sup>.

Por otra parte, se ha observado que el PBA por sí solo, es capaz de promover una respuesta proinflamatoria e inducir a un estado de neuroinflamación, que según esta hipótesis sería causa y no consecuencia de enfermedades degenerativas como la EA <sup>(31)</sup>.

La microbiota intestinal puede influir en la aparición de la EA por acción directa, por acción indirecta o por procesos relacionados con el envejecimiento sistema inmune <sup>(31)</sup>.

La acción directa se relaciona con infecciones microbianas. Las alteraciones cerebrales provocadas por disbiosis que en la EA puede ocurrir de muchas formas; la presencia de ciertos patógenos como *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia pneumoniae*, *Herpes virus tipo 1* o inclusive *Helicobacter pylori* en pacientes con EA, se asocia con la elevación de los niveles serológicos de PBA. Además, algunos estudios han demostrado que la disbiosis también puede alterar la producción de neurotransmisores, proteínas y receptores de plasticidad sináptica y serotonina <sup>(31,32)</sup>.

La acción indirecta se refiere principalmente a la conocida “Hipótesis de la higiene de la EA”, que apunta al hecho de que el saneamiento excesivo en los primeros años de vida predispone a determinadas respuestas del sistema inmunológico. Al respecto, se ha observado que la microglía de los animales libres de gérmenes parece ser menos reactiva a los procesos inflamatorios causados por virus y bacterias, y generalmente tiene un menor nivel de respuesta basal <sup>(30,31)</sup>.

La disfunción del sistema inmunológico inducida por una estimulación inadecuada de la inmunidad puede resultar en un aumento riesgo de EA a través de las células T. Algunos estudios sugieren que el

funcionamiento de los linfocitos T reguladores (Tregs), elementos fundamentales de la respuesta inflamatoria mediada por Th1, está alterado en pacientes con EA. Los pacientes con deterioro cognitivo no solo tienen un alto número de células Tregs en comparación con los controles sino también una mayor inmunosupresión inducida por Tregs y un riesgo alto de progresión más rápida de un deterioro cognitivo leve a EA <sup>(31,33)</sup>.

## Autismo

El autismo o trastorno de espectro autista (TEA) es una alteración del desarrollo neurológico que se caracteriza por fallas en la adquisición del lenguaje y la capacidad de sociabilidad. La hipótesis fisiopatológica que relaciona al autismo con la disbiosis intestinal se fundamenta en varios modelos experimentales con animales; por otra parte, existe una alta prevalencia de síntomas gastrointestinales y una aparente diferencia en la composición de la microbiota intestinal cuando se compara con controles <sup>(34,35)</sup>.

Entre el 40 y el 70% de pacientes con TEA refieren síntomas digestivos entre los que destaca la presencia de diarrea, estreñimiento, vómitos, trastornos de alimentación, enfermedad por reflujo gastroesofágico y dolor abdominal <sup>(36)</sup>.

A partir de estos datos de prevalencia se ha planteado la hipótesis de que la presencia de disbiosis y síntomas gastrointestinales en un niño con predisposición genética para TEA puede facilitar la expresión de un fenotipo autista o aumentar la gravedad de los síntomas neuroconductuales; es así que niños con TEA y trastornos gastrointestinales pueden mostrar ansiedad, irritabilidad, y retraimiento social más severos que aquellos sin alteraciones digestivas <sup>(3,35)</sup>.

Los modelos experimentales que correlacionan el TEA con la disbiosis intestinal, se basan en que ratones libres de gérmenes y colonizados con microbiota de pacientes con autismo tienen un comportamiento menos sociable que aquellos colonizados convencionalmente; y que además la colonización de los ratones libres de gérmenes mejora significativamente su capacidad de socialización <sup>(34,37,38)</sup>.

La hipótesis fisiopatológica que relaciona la disbiosis con el autismo involucra a la neuroinflamación y a ciertas alteraciones de la función de barrera intestinal <sup>(35,39)</sup>.

Tal como se expresó anteriormente, la composición de la microbiota es crucial para mantener la integridad de la barrera intestinal, por lo que la disbiosis en pacientes con TEA puede alterar la permeabilidad intestinal y predisponer a la aparición de lo que se conoce como "intestino permeable", permitiendo el paso de bacterias, toxinas como LPS y metabolitos

que activan la respuesta inmune e inducen un estado inflamación sistémica <sup>(35,39,40)</sup>.

Como consecuencia de esta condición, el sistema inmune libera citocinas proinflamatorias que pueden modular el SNC y contribuir a la patogénesis del TEA al influir en las primeras etapas del desarrollo del cerebro, lo cual parece tener relación con la gravedad de los síntomas neuroconductuales de esta entidad <sup>(35,41)</sup>.

Otro aspecto importante de relación entre el TEA y la alteración de la función de barrera tiene que ver con los AGCC, que son mediadores fundamentales en el funcionamiento del ECIM y que, al atravesar la barrera hematoencefálica después de cruzar la barrera intestinal, son capaces de influir directamente sobre la actividad cerebral <sup>(42)</sup>.

Estas conclusiones parten de estudios en los que se evidencia que niveles alterados de AGCC en la materia fecal de personas con TEA se correlacionan directamente con la presencia de trastornos digestivos y dificultades de socialización en estos pacientes <sup>(42)</sup>.

Con respecto a su composición, la microbiota intestinal de los pacientes con TEA parece diferir significativamente con los controles. Tomova publicó un estudio de secuenciación en el que niños autistas mostraron una disminución significativa de la relación Bacteroidetes / Firmicutes y una elevación de la cantidad de *Lactobacillus* spp comparados con niños sin esta patología <sup>(43)</sup>.

Otro estudio conducido por el grupo de Corretti en niños con TEA de entre 2 y 4 años, también encontró un aumento en la proporción de Bacteroidetes, y evidenció un incremento en la proporción de Proteobacterias y una disminución de Actinobacterias. Los investigadores también observaron una disminución significativa de la concentración de *Bifidobacterium longum* y un aumento de los niveles de *Faecalibacterium prausnitzii*, lo cual tiene relación directa con un aumento de la producción de butirato <sup>(44)</sup>.

La disbiosis en el contexto del TEA no parece limitarse a especies bacterianas. La concentración de *Candida albicans* es dos veces mayor al comparar la microbiota de niños autistas con controles. Esto se relaciona con un aumento de la producción de metabolitos tóxicos como el amonio que parecen tener implicación en la conducta de los pacientes con TEA <sup>(35)</sup>.

## Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza por la presencia de estrés oxidativo y el aumento de la producción de radicales libres, lo cual conduce a la pérdida



progresiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra cerebral y el depósito en ésta y en otras regiones del cerebro, de depósitos intracelulares de alfa-sinucleína. Esta proteína es en la actualidad el marcador neuropatológico más importante de esta enfermedad <sup>(45)</sup>.

La EP se presenta clínicamente con alteraciones motoras como temblores, rigidez e inestabilidad muscular; también pueden presentarse síntomas como disfunción olfatoria, dolor neuropático o alteraciones sensoriales y síntomas gastrointestinales como estreñimiento, pérdida de apetito, disfagia, sialorrea o enfermedad por reflujo gastroesofágico <sup>(3,45)</sup>.

La relación fisiopatológica entre la EP y la composición de la microbiota intestinal tiene como elemento principal a la alfa-sinucleína, que es detectada en los plexos submucoso y mientérico del sistema nervioso entérico antes que en la masa encefálica, lo que puede indicar una propagación de esta proteína desde el intestino hacia el cerebro <sup>(3)</sup>.

Los depósitos de  $\alpha$ -sinucleína de la EP podrían comenzar en el sistema nervioso entérico y propagarse al SNC por transmisión trans-sináptica de célula a célula a través del nervio vago; para que esto se produzca debe existir un estado de disbiosis que predispone a una disfunción de barrera intestinal, que deja pasar citocinas proinflamatorias al torrente sanguíneo llegando a producirse un estado de inflamación sistémica <sup>(3,45)</sup>.

El intestino permeable también se relaciona con alteraciones en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Esta disfunción predispone a un estado de neuroinflamación que se manifiesta con la producción de mediadores de inflamación desde la microglia, pérdida de neuronas dopaminérgicas y depósitos de alfa-sinucleína cerebral <sup>(3,45)</sup>.

El desequilibrio del sistema inmunológico del huésped en el contexto de una disbiosis intestinal, podría ser responsable, al menos en parte, de los síntomas motores y no motores de la EP <sup>(3,45)</sup>.

La microbiota intestinal de los pacientes con EP también ha sido secuenciada. La concentración de *Prevotellaceae* en la materia fecal de estos pacientes es casi un 80% menor que en los controles. Por otra parte, el aumento de *Enterobacteriaceae* en la microbiota de los pacientes con EP, parece correlacionarse con la severidad de manifestaciones como la inestabilidad postural y dificultad para caminar de esta patología. Los hallazgos de los estudios sugieren que el microbioma de la EP difiere significativamente de los controles, y que esto se relaciona con el fenotipo motor de esta enfermedad <sup>(46)</sup>.

## Esquizofrenia

La esquizofrenia (EZ) es una enfermedad psiquiátrica que se presenta con síntomas psicóticos, dificultad para lograr un desarrollo social óptimo y pobre calidad de vida. La fisiopatología de la EZ no está absolutamente explicada, y esto no es ajeno a su potencial relación con la composición de la microbiota intestinal, con la que parece tener vinculación como las enfermedades anteriormente descritas, pero con mecanismos menos claros <sup>(47)</sup>.

Las evidencias que sugieren que la disbiosis puede ser un factor predisponente para la aparición de EZ, se basan principalmente en modelos experimentales con animales y en estudios de secuenciación de microbiota intestinal. Los conceptos de neuroinflamación, activación del ECIM y estimulación del sistema inmune, han sido mencionados superficialmente, pero más basados en los mecanismos descritos para otras enfermedades neuropsiquiátricas que con evidencias concluyentes que los vinculen con la EZ de manera concreta <sup>(47,48)</sup>.

Los modelos experimentales con animales parecen dar mayor peso a la hipótesis que la vincula a la disbiosis con esta patología. Zhen publicó un estudio realizado con dos grupos de ratones libres de gérmenes a los que trasplantó materia fecal de pacientes con EZ y de sujetos sanos respectivamente. Los ratones colonizados con muestras de pacientes con EZ mostraron cambios de comportamiento y diferencias significativas en los niveles plasmáticos de ácido gaba amino butírico (GABA), glutamato y glutamina; sustancias cuyos cambios de concentración han sido previamente asociados con esta enfermedad <sup>(49)</sup>.

En cuanto a la secuenciación de microbiota los resultados difieren entre los distintos estudios; aunque el hallazgo que más se repite tiene que ver una mayor concentración de Proteobacterias en este grupo de pacientes, no es posible establecer conclusiones definitivas. Otro aspecto que se repite es la pobre diversidad de especies observada en sujetos con EZ comparados con grupos control <sup>(47)</sup>.

## Alternativas terapéuticas a partir de la manipulación de la microbiota intestinal en SII y trastornos neuropsiquiátricos

La manipulación de la microbiota es una alternativa dirigida a mejorar los síntomas de enfermedades digestivas y extradigestivas cuya fisiopatología se vincula con la presencia de disbiosis intestinal. Además de la implementación de variaciones en la dieta, las estrategias utilizadas con esta finalidad incluyen prebióticos, probióticos, antibióticos y trasplante de TMF <sup>(50)</sup>.

Los prebióticos son ingredientes alimentarios no digeribles que promueven la proliferación de bacterias gastrointestinales.<sup>22,50,51</sup> Se subdividen en disacáridos como la lactulosa, oligosacáridos como los fructooligosacáridos (FOS), los galactooligosacáridos (GOS), los isomalto-oligosacáridos, los xilooligosacáridos, los transgalacto-oligosacáridos (TGOS) y los oligosacáridos de soja, y los polisacáridos como la inulina de fructano, el almidón, la celulosa, la hemicelulosa y la pectina. De forma natural se encuentran en alimentos como cereales, frutas, plátanos, espárragos, alcachofas, tomates, ajo, cebolla, linaza, avena, cebada y trigo. En algunos casos son producidos artificialmente como la lactulosa, GOS, FOS, maltooligosacáridos, ciclodextrinas y lactosacarosa<sup>(22,50,51)</sup>.

Los probióticos son “microorganismos vivos” que, administrados en cantidades adecuadas confieren un efecto beneficioso en la salud del huésped. La administración de probióticos ha demostrado mejorar la función de barrera intestinal, estimular el sistema inmune, producir efectos antibacterianos, modular la motilidad intestinal y reducir dolor visceral<sup>(22,50-52)</sup>.

El antibiótico más utilizado con la intención de modular la calidad de la microbiota intestinal es la rifaximina; es no absorbible, de amplio espectro, se administra por vía oral y se aprobó en el 2015 para el tratamiento de SII con diarrea en dosis de 550 mg tres veces por día durante 2 semanas, siendo bien tolerado y con un perfil de seguridad similar al placebo<sup>(21,51,53)</sup>.

### Síndrome de intestino irritable

Se han publicado algunos estudios utilizando prebióticos en SII, principalmente inulina, TGOS y FOS. En los mismos se ha observado mejoría clínica significativa de síntomas globales, flatulencia y distensión, así como cambios en la composición de la microbiota entre los que se destaca un aumento de la proporción de Bifidobacterias con un consecuente aumento de la producción de AGCC, cuya presencia en el intestino se asocia con mejoría de síntomas en pacientes con SII<sup>(50-52,54)</sup>.

Con respecto a los probióticos, inicialmente se publicaron revisiones sistemáticas y meta-análisis agrupando ensayos que evaluaban la eficacia de distintos probióticos monocepa en el tratamiento de SII. Los resultados mostraban beneficios en cuanto a mejoría global de síntomas y disminución de dolor, distensión y flatulencia<sup>(50,55)</sup>. En el año 2009 se publicó una revisión sistemática que establecía diferencias entre distintas cepas probióticas concluyendo que el *Bifidobacterium infantis* 35624 mejoraba significativamente el dolor abdominal, malestar,

distensión y/o dificultad evacuatoria y que ningún otro probiótico mostraba beneficios significativos en el SII<sup>(56)</sup>. Estas conclusiones no pudieron ser ratificadas en un meta-análisis publicado en el 2017 en el que se observó diferencias significativas en cuanto a mejoría de distensión pero no en cuanto al dolor abdominal en pacientes con SII tratados con *Bifidobacterium infantis* 35624. Sin embargo, en este estudio se observó que la mejoría del dolor abdominal era significativa en aquellos pacientes que utilizaron *Bifidobacterim infantis* 35624 como parte de una fórmula multicepa<sup>(57)</sup>.

En la actualidad existe una tendencia utilizar fórmulas multicepa en detrimento de los probióticos individuales. Un meta-análisis de 2014 que incluyó fórmulas multicepa reportó un número necesario para tratar (NNT) de 7 en cuanto a mejoría global de síntomas en pacientes con SII. También se reportaron diferencias significativas en cuanto a mejoría de dolor abdominal, distensión y flatulencia<sup>(50,58)</sup>.

En el 2018 se publicó un documento internacional de consenso sobre la utilidad de los probióticos en el tratamiento de síntomas gastrointestinales bajos. Esta revisión sistemática que incluyó 70 ensayos controlados aleatorizados, concluyó con un 100% de acuerdo basándose en evidencias de nivel alto, que existen probióticos específicos que reducen significativamente los síntomas generales y el dolor abdominal en pacientes con SII con un perfil de seguridad favorable<sup>(50,59)</sup>.

Se han publicado varios estudios que sugieren que la rifaximina disminuye la respuesta proinflamatoria del huésped a productos bacterianos, restablece la diversidad microbiana de la microbiota y tiene eficacia antibiótica contra el SIBO, que juega un papel importante en el SII<sup>(21,50)</sup>.

Un meta-análisis que incluyó 5 estudios controlados con 1803 pacientes, mostró diferencias significativas con rifaximina en relación a mejoría global de síntomas y dolor abdominal en SII, sin embargo el NNT obtenido en ambos casos fue 10, estadísticamente significativo aunque clínicamente discutible<sup>(50,60)</sup>. En el 2016 se publicó otro meta-análisis que incluyó los mismos estudios, en el que se observó que la mejoría global de síntomas y la distensión abdominal eran significativas después de 10 semanas de seguimiento<sup>(50,61)</sup>.

Existen estudios en donde se utilizó rifaximina en pacientes con constipación, mostrando mejoría de síntomas al ser utilizado como monoterapia o asociada a neomicina<sup>(50,62)</sup>. Se demostró también que la administración de rifaximina reduce la producción de metano y acelera el tránsito colónico<sup>(50,63)</sup>.

En relación al TMF se han publicado 3 meta-análisis evaluando su eficacia como tratamiento de

SII. El primero de ellos realizado por Myneedu incluyó 8 estudios no controlados y 5 ensayos controlados aleatorizados. Si bien en los estudios no controlados se observó mejoría clínica, en los ensayos controlados aleatorizados las diferencias no fueron significativas por lo que los autores concluyeron que el TMF no fue efectivo como tratamiento del SII <sup>(64)</sup>. Estos resultados son parecidos a los obtenidos por Xu que incluyó en el análisis a 254 participantes repartidos en 4 ensayos controlados aleatorizados. Los autores concluyeron que el trasplante no fue beneficioso en relación a la mejoría global de síntomas de SII <sup>(65)</sup>. El último de los meta-análisis publicados fue el de Ianiro que analizó la data de 267 pacientes a partir de 5 ensayos controlados aleatorizados. El análisis global de resultados tampoco mostró diferencias significativas contra placebo en favor del tratamiento <sup>(66)</sup>. Es importante recalcar que los 3 meta-análisis reportaron dificultados para la elaboración debido a la heterogeneidad de los artículos incluidos lo cual impide establecer conclusiones categóricas <sup>(22,64-66)</sup>.

### Enfermedades neuropsiquiátricas

Los probióticos son la alternativa terapéutica más utilizada con la intención de modificar la composición de la microbiota intestinal en pacientes con enfermedades neuropsiquiátricas <sup>(67)</sup>.

En el año 2013, Dinan acuñó el término “Psicobióticos” para referirse a aquellos probióticos con potencial aplicación terapéutica en enfermedades neuropsiquiátricas. Los psicobióticos afectan funciones y conductas relacionadas con el SNC mediadas por el ECIM a través de vías inmunes, humorales, neurales y metabólicas para mejorar no sólo la función gastrointestinal, sino también la depresión y la ansiedad. El uso de esta clase de probióticos parece regular los niveles de neurotransmisores y proteínas tales como GABA, serotonina, glutamato o factor neurotrófico derivado del cerebro, que desempeñan un rol importante en el control del balance neural excitatorio-inhibitorio, el desarrollo de funciones cognitivas y el procesamiento de la memorización y el aprendizaje <sup>(67)</sup>.

Dos de las entidades en las que más se ha estudiado la utilización de probióticos con resultados beneficiosos, son la depresión y la ansiedad. En el año 2019, Liu publicó un meta-análisis en el que se evaluó la eficacia de especies de *Lactobacillus* como monocepa o en combinación con especies de *Bifidobacterium* en el manejo de pacientes con depresión y ansiedad. Los autores incluyeron para el análisis, 23 artículos en los que se utilizó probióticos en el tratamiento de depresión y 22 en el que fueron empleados en sujetos con ansiedad. Los resultados fueron estadísticamente significativos en ambas entidades, disminuyendo las manifestaciones clínicas de ansiedad y depresión en los pacientes que utilizaron probióticos por periodos de entre 8 días y 45 semanas <sup>(68)</sup>.

La EA también es uno de los trastornos neuropsiquiátricos en los que la utilización de probióticos ha mostrado resultados alentadores. En un meta-análisis publicado en el año 2020, el grupo de Deng incluyó 5 ensayos controlados con 297 pacientes con EA, que recibieron probióticos o placebo. El grupo que recibió tratamiento mostró diferencia estadísticamente significativa en relación a mejoría de la capacidad cognitiva. Así mismo, los autores sugieren una posible disminución de procesos de oxidación e inflamación, basándose en una reducción significativa de los niveles plasmáticos de PCR. Las cepas probióticas utilizadas en los estudios evaluados incluyen especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* solos o como parte de fórmulas multicepa <sup>(69)</sup>.

Otra de las enfermedades en las que se ha evaluado la eficacia de los probióticos es el TAE, aunque en esta entidad los resultados no han sido tan favorables. Una revisión sistemática publicada en el año 2019 incluyó 2 ensayos controlados aleatorizados y 4 estudios abiertos que evaluaron el uso de probióticos en niños con TAE; en los ensayos controlados no se observó diferencias significativas en los sujetos que usaron probióticos, en los estudios abiertos los resultados fueron controversiales, dos de los autores encontraron mejoría en relación con el comportamiento y los síntomas gastrointestinales, mientras que los otros dos no reportaron mejoría. Las fórmulas empleadas en los estudios analizados incluyen probióticos mono y multiespecie mayoritariamente con especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* <sup>(70)</sup>.

También es importante mencionar un reciente estudio controlado que incluyó a 35 pacientes con TAE que fueron aleatorizados a recibir *Lactobacillus plantarum* PS128 o placebo durante 28 semanas; en ambos grupos se utilizó adicionalmente una dosis similar de oxitocina desde la semana 16. Los autores reportaron cambios favorables significativos en relación al comportamiento de los sujetos del grupo que recibió el probiótico; los cambios se relacionaron con una mayor proporción de *Eubacterium hallii* en la microbiota intestinal de estos pacientes <sup>(71)</sup>.

El número de publicaciones que evalúan los efectos del uso probióticos en pacientes con EP es bajo, por lo que no es posible obtener conclusiones definitivas. Destaca el estudio publicado por el grupo de Tamtaji que aleatorizó a 60 pacientes con EP en dos grupos; el primero recibió una combinación de *Bifidobacterium bifidum* y tres especies de *Lactobacillus* y al segundo grupo se le administró placebo. Al cabo de 12 semanas se observó una mejoría clínica significativa en los pacientes que recibieron probióticos, así como también cambios favorables en los niveles de PCR cuantitativa <sup>(72)</sup>.

El resto de estudios en los que se reportan resultados favorables con respecto al uso de probióticos en EP, se



refieren a la mejoría de síntomas digestivos como el estreñimiento, o a cambios favorables de parámetros metabólicos relacionados con inflamación y oxidación, tales como niveles de interleucinas o factor de necrosis tumoral<sup>(73-76)</sup>.

Con respecto a la EZ la evidencia disponible con respecto al uso de probióticos es muy limitada y no permite obtener conclusiones categóricas sobre su efectividad. En el 2018 se publicó una revisión sistemática que incluyó 3 estudios controlados aleatorizados en los que se evaluó la eficacia de una combinación de *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* de la cepa Bb12 por 14 semanas en pacientes con EZ. Los resultados no mostraron diferencias significativas con el placebo en cuanto a mejoría sintomática de acuerdo a la escala de síndrome positivo y negativo (PANSS) de la EZ<sup>(77)</sup>.

Posteriormente el grupo de Ghaderi publicó un estudio controlado que incluyó 60 pacientes con EZ que fueron aleatorizados a recibir placebo o una asociación de vitamina D y una mezcla de probióticos compuesta por *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus reuteri* y *Lactobacillus fermentum*. Después de 12 semanas, el grupo que recibió tratamiento experimentó mejoría significativa de los síntomas de acuerdo a PANSS y cambios favorables en los niveles séricos de PCR, glucosa, insulina, triglicéridos y colesterol<sup>(78)</sup>.

## Conclusiones

La importancia de la microbiota intestinal ha sido cada vez mayor en los últimos años y su composición se ha relacionado no sólo con la presencia de enfermedades digestivas sino también con trastornos metabólicos, inmunológicos, cardiovasculares y enfermedades neuropsiquiátricas.

El intestino, a partir de la microbiota y de los cambios en su permeabilidad, es el punto de partida de la respuesta inflamatoria sistémica a través de la liberación de neurotransmisores y citoquinas tanto proinflamatorias como antiinflamatorias.

La incorporación de alternativas para la modulación de la microbiota como modalidad terapéutica, tales como cambios en la dieta, administración de antibióticos y uso probióticos, nos traza nuevas directrices y nos propone un nuevo enfoque en la investigación científica en la búsqueda de nuevos tratamientos para enfermedades digestivas y extradigestivas.

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de interés al momento de la elaboración de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miller I. The gut-brain axis: historical reflections. *Microb Ecol Health Dis.* 2018;29(1):1542921. doi: 10.1080/16512235.2018.1542921.
2. Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:195-219. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4\_9.
3. Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017 Mar;46(1):77-89. doi: 10.1016/j.gtc.2016.09.007.
4. Neufeld K, Kang N, Bienenstock J, Foster J. Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior. *Commun Integr Biol.* 2011 Jul;4(4):492-4. doi: 10.4161/cib.4.4.15702.
5. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, et al. The intestinal microbiota affects central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology.* 2011 Aug;141(2):599-609. doi: 10.1053/j.gastro.2011.04.052.
6. De Palma G, Lynch MD, Lu J, Dang VT, Deng Y, Jury J, et al. Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. *Sci Transl Med.* 2017 Mar 1;9(379):eaaf6397. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf6397.
7. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology.* 2013 Jun;144(7):1394-401. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.043.
8. Drossman D, Hasler W. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1257-1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
9. Barbara G. Mucosal Barrier Defects in Irritable Bowel Syndrome. Who Left the Door Open?. *Am J Gastroenterol.* 2006 Jun;101(6):1295-8. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00667.x.
10. Bäckhed F, Fraser C, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM, et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe.* 2012;12:611-22. doi: 10.1016/j.chom.2012.10.012.
11. Icaza-Chávez M. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista Gastroenterol México.* 2013;78(4):240-248.
12. Delzenne N, Cani P. Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition. *Annu Rev Nutr.* 2011 Aug 21;31:15-31. doi: 10.1146/annurev-nutr-072610-145146.
13. Alarcón P, González M, Castro E. The role of gut microbiota in the regulation of the immune response. *Rev Med Chil.* 2016 Jul;144(7):910-6. doi: 10.4067/S0034-98872016000700013.
14. Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutr Hosp.* 2007;22 supl. 2:14-19.
15. Alam A, Neish A. Role of gut microbiota in intestinal wound healing and barrier function. *Tissue Barriers.* 2018;6(3):1539595. doi: 10.1080/21688370.2018.1539595.
16. Lacy B, Mearin F, Chang L, Chey W, Lembo A, Simren M, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150:1393-1407. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>.
17. Drossman D. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1262-1279. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
18. Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal U, Santos J, Vanner S, Vergnolle N, et al. The Intestinal Microenvironment and Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150:1305-1318. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.028.
19. Barbara G, Grover M, Bercik P, Corsetti M, Ghoshal U, Ohman L, et al. Rome foundation working team report on post-infection irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2019 Jan;156(1):46-58.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.011.
20. Lee Y, Annamalai C, Rao S. Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017 Sep 25;19(11):56. doi: 10.1007/s11894-017-0595-4.

21. Pimentel M. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43 (Suppl 1):37-49. doi: 10.1111/apt.13437.
22. Hanna-Jairala I, Bustos-Fernández L. Microbiota intestinal y estreñimiento. Una puesta al día. *Neurogastro Latam Rev.* 2020;4(3):144-158.
23. Sebastián-Domingo J, Sánchez-Sánchez C. De la flora intestinal al microbioma. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018 Jan;110(1):51-56.
24. Ramírez-Pérez O, Cruz-Ramón V, Chinchilla-López P, Méndez-Sánchez N. The Role of the Gut Microbiota in Bile Acid Metabolism. *Ann Hepatol.* 2017 Nov;16(Suppl. 1: s3-105.):s15-s20. doi: 10.5604/01.3001.0010.5494.
25. Vijayvargiya P, Busciglio I, Burton D, Donato L, Lueke A, Camilleri M. Bile Acid Deficiency in a Subgroup of Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation Based on Biomarkers in Serum and Fecal Samples. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Apr;16(4):522-527. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.039.
26. Peleman C, Camilleri M, Busciglio I, Burton D, Donato L, Zinsmeister AR. Colonic Transit and Bile Acid Synthesis or Excretion in Patients With Irritable Bowel Syndrome-Diarrhea Without Bile Acid Malabsorption. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 May;15(5):720-727.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.11.012.
27. Liu R. The microbiome as a novel paradigm in studying stress and mental health. *Am Psychol.* 2017 Oct;72(7):655-667. doi: 10.1037/amp0000058.
28. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2015 Aug;48:186-94. doi: 10.1016/j.bbi.2015.03.016.
29. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linløkken A, Wilson R, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil.* 2014 Aug;26(8):1155-62. doi: 10.1111/nmo.12378.
30. Kesika P, Suganthi N, Sivamaruthi B, Chaiyasut C. Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease. *Life Sci.* 2021 Jan 1;264:118627. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118627.
31. Angelucci F, Cechova K, Amlerova J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2019 May 22;16(1):108. doi: 10.1186/s12974-019-1494-4.
32. Franceschi F, Ojetti V, Candelli M, Covino M, Cardone S, Potenza A, et al. Microbes and Alzheimer' disease: lessons from *H. pylori* and GUT microbiota. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019 Jan;23(1):426-430. doi: 10.26355/eurrev.201901.16791.
33. Leblhuber F, Steiner K, Schuetz B, Fuchs D, Gostner J. Probiotic Supplementation in Patients with Alzheimer's Dementia - An Explorative Intervention Study. *Curr Alzheimer Res.* 2018;15(12):1106-1113. doi: 10.2174/1389200219666180813144834.
34. Sharon G, Cruz N, Kang D, Gandal M, Wang B, Kim Y, et al. Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell.* 2019;177(6):1600-1618. doi: 10.1016/j.cell.2019.05.004.
35. Fattorusso A, Di Genova L, Dell'Isola G, Mencaroni E, Esposito S. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients.* 2019 Feb 28;11(3):521. doi: 10.3390/nu11030521.
36. Navarro F, Liu Y, Rhoads JM. Can probiotics benefit children with autism spectrum disorders? *World J Gastroenterol.* 2016 Dec 14;22(46):10093-10102. doi: 10.3748/wjg.v22.i46.10093.
37. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian, Y, Björkholm B, Samuelsson A, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Feb 15;108(7):3047-52. doi: 10.1073/pnas.1010529108.
38. McVey Neufeld KA, Mao Y.K, Bienenstock J, Foster J.A, Kunze WA. The microbiome is essential for normal gut intrinsic primary afferent neuron excitability in the mouse. *Neurogastroenterol Motil.* 2013 Feb;25(2):183-e88. doi: 10.1111/nmo.12049.
39. Viggiano D, Ianiro G, Vanella G, Bibbó S, Bruno C, Simeone G, et al. Gut barrier in health and disease: Focus on childhood. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(6):1077-85.
40. Hsiao E, McBride S, Hsien S, Sharon G, Hyde E, McCue T, Codelli J, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell.* 2013 Dec 19;155(7):1451-63. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.024.
41. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah I, Van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav Immun.* 2011 Jan;25(1):40-5. doi: 10.1016/j.bbi.2010.08.003.
42. Li Q, Han Y, Dy A, Hagerman R. The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders. *Front Cell Neurosci.* 2017 Apr 28;11:120. doi: 10.3389/fncel.2017.00120.
43. Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, Bakos J, Vlkova B, Babinska K, et al. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav.* 2015 Jan;138:179-87. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.10.033.
44. Coretti L, Paparo L, Riccio M, Amato F, Cuomo M, Natale A, et al. Gut Microbiota Features in Young Children With Autism Spectrum Disorders. *Front Microbiol.* 2018 Dec 19;9:3146. doi: 10.3389/fmicb.2018.03146.
45. Gazerani P. Probiotics for Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2019 Aug 23;20(17):4121. doi: 10.3390/ijms20174121.
46. Scheperjans F, Aho V, Pereira P, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E. Gut microbiota are related to Parkinson's disease clinical phenotype. *Mov Disord.* 2015 Mar;30(3):350-8. doi: 10.1002/mds.26069.
47. Liu J, Gorbovskaya I, Hahn M, Müller D. The Gut Microbiome in Schizophrenia and the Potential Benefits of Prebiotic and Probiotic Treatment. *Nutrients.* 2021 Mar 31;13(4):1152. doi: 10.3390/nu13041152.
48. Grover S, Patil A, Kaur A, Garg G. Probiotics: A Potential Immunotherapeutic Approach for the Treatment of Schizophrenia. *J Pharm Bioallied Sci.* 2019 Oct-Dec;11(4):321-327. doi: 10.4103/jpbs.JPBS\_47\_19.
49. Zheng P, Zeng B, Liu M, Chen J, Pan J, Han Y, et al. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice *Sci Adv.* 2019 Feb 6;5(2):eaau8317. doi: 10.1126/sciadv.aau8317.
50. Bustos-Fernández LM, Hanna-Jairala I. Tratamiento actual del síndrome de intestino irritable. Una nueva visión basada en la experiencia y la evidencia. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2019;49(4):381-393.
51. Stern E, Brenner DM. Gut Microbiota-Based Therapies for Irritable Bowel Syndrome. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018 Feb 15;9(2):e134. doi: 10.1038/ctg.2018.2.
52. Matthew J, Plummer NT. Part 2: Treatments for Chronic Gastrointestinal Disease and Gut Dysbiosis. *Integr Med (Encinitas).* 2015 Feb;14(1):25-33.
53. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Task Force on the Management of Functional Bowel Disorders. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2014 Aug;109 Suppl 1:S2-26; quiz S27. doi: 10.1038/ajg.2014.187.
54. Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C, Pascua-García R, Santos J. A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. *Adv Ther.* 2018 Mar;35(3):289-310. doi: 10.1007/s12325-018-0673-5.
55. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2009 Feb 16;9:15. doi: 10.1186/1471-230X-9-15.
56. Brenner D, Moeller MJ, Chey WD, Schoenfeld PS. The Utility of Probiotics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol.* 2009 Apr;104(4):1033-49; quiz 1050. doi: 10.1038/ajg.2009.25.

57. Yuan F, Ni H, Asche CV, Kim M, Walayat S, Ren J. Efficacy of *Bifidobacterium infantis* 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a metaanalysis. *Curr Med Res Opin.* 2017 Jul;33(7):1191-1197. doi: 10.1080/03007995.2017.1292230.
58. Ford A, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Efficacy of Prebiotics, Probiotics, and Synbiotics in Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014 Oct;109(10):1547-61; quiz 1546, 1562. doi: 10.1038/ajg.2014.202.
59. Hungin APS, Mitchell CR, Whorwell P, Mulligan C, Cole O, Agréus L, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms - an updated evidence-based international consensus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Apr;47(8):1054-1070. doi: 10.1111/apt.14539.
60. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, Chey WD. The Efficacy and Safety of Rifaximin for the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012 Jan;107(1):28-35; quiz 36. doi: 10.1038/ajg.2011.355.
61. Jun L, Zhu W, Liu W, Wu Y, Wu B. Rifaximin for Irritable Bowel Syndrome A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jan;95(4):e2534. doi: 10.1097/MD.0000000000002534.
62. Pimentel M, Chang C, Chua KS, Mirocha J, DiBaise J, Rao S, et al. Antibiotic treatment of Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci.* 2014 Jun;59(6):1278-85. doi: 10.1007/s10620-014-3157-8.
63. Ghoshal UC, Srivastava D, Misra A. A randomized double-blind placebo-controlled trial showing rifaximin to improve constipation by reducing methane production and accelerating colon transit: A pilot study. *Indian J Gastroenterol.* 2018 Sep;37(5):416-423. doi: 10.1007/s12664-018-0901-6.
64. Myneedu K, Deoker A, Schmulson M, Bashashati M. Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *United European Gastroenterol J.* 2019 Oct;7(8):1033-1041. doi: 10.1177/2050640619866990.
65. Xu D, Chen VL, Steiner CA, Berinstein JA, Eswaran S, Waljee AK, et al. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2019 Jul;114(7):1043-1050. doi: 10.14309/ajg.000000000000198.
66. Ianiro G, Eusebi LH, Black CJ, Gasbarrini A, Cammarota G, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Aug;50(3):240-248. doi: 10.1111/apt.15330.
67. Cheng LH, Liu YW, Wu CC, Wang S, Tsai YC. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *J Food Drug Anal.* 2019 Jul;27(3):632-648. doi: 10.1016/j.jfda.2019.01.002.
68. Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019 Jul;102:13-23. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.03.023.
69. Den H, Dong X, Chen M, Zou Z. Efficacy of probiotics on cognition, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in adults with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment - a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aging (Albany NY).* 2020 Feb 15;12(4):4010-4039. doi: 10.18632/aging.102810.
70. Ng QX, Loke W, Venkatanarayanan N, Lim DY, Soh AYS, Yeo WS. A Systematic Review of the Role of Prebiotics and Probiotics in Autism Spectrum Disorders. *Medicina (Kaunas).* 2019 May 10;55(5):129. doi: 10.3390/medicina55050129.
71. Kong XJ, Liu J, Liu K, Koh M, Sherman H, Liu S, et al. Probiotic and Oxytocin Combination Therapy in Patients with Autism Spectrum Disorder: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pilot Trial. *Nutrients.* 2021 May 5;13(5):1552. doi: 10.3390/nu13051552..
72. Tamtaji O, Taghizadeh M, Kakhaki R, Kouchaki E, Bahmani F, Borzabadi S, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2019 Jun;38(3):1031-1035. doi: 10.1016/j.clnu.2018.05.018.
73. Cassani E, Privitera G, Pezzoli G, Pusani C, Madio C, Iorio L, et al. Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2011 Jun;57(2):117-21.
74. Barichella M, Pacchetti C, Bolliri C, Cassani E, Iorio L, Pusani C, et al. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease: An RCT. *Neurology.* 2016 Sep 20;87(12):1274-80. doi: 10.1212/WNL.0000000000003127.
75. Tan AH, Lim SY, Chong KK, A Manap MAA, Hor JW, Lim JL, et al. Probiotics for Constipation in Parkinson Disease: A Randomized Placebo-Controlled Study. *Neurology.* 2021 Feb 2;96(5):e772-e782. doi: 10.1212/WNL.0000000000010998.
76. Magistrelli L, Amoroso A, Mogna L, Graziano T, Cantello R, Pane M, et al. Probiotics May Have Beneficial Effects in Parkinson's Disease: In vitro Evidence. *Front Immunol.* 2019 May 7;10:969. doi: 10.3389/fimmu.2019.00969.
77. Ng QX, Soh AYS, Venkatanarayanan N, Ho CYX, Lim DY, Yeo WS. A Systematic Review of the Effect of Probiotic Supplementation on Schizophrenia Symptoms. *Neuropsychobiology.* 2019;78(1):1-6. doi: 10.1159/000498862.
78. Ghaderi A, Banafshe HR, Mirhosseini N, Moradi M, Karimi MA, Mehrzad F, et al. Clinical and metabolic response to vitamin D plus probiotic in schizophrenia patients. *BMC Psychiatry.* 2019 Feb 21;19(1):77. doi: 10.1186/s12888-019-2059-x.

#### Correspondencia:

Ignacio Hanna Jairala  
 Hospital Alcívar Centro Médico 1 Piso 2. Cañar 609 y Coronel.  
 Guayaquil, Ecuador,  
 Teléfono: +59342344259  
 E-mail: ihann@hotmail.com