



FUNDACIÓN H. A.
BARCELÓ
FACULTAD DE MEDICINA



TRABAJO FINAL DE INVESTIGACIÓN

CARRERA: LICENCIATURA EN NUTRICIÓN A DISTANCIA

DIRECTOR/A DE LA CARRERA: Guezikaraian, Norma Isabel

NOMBRE Y APELLIDO DEL AUTOR / LOS AUTORES: Caporaletti, Cecilia
Frola, Carolina
Vigil, Aldana

TÍTULO DEL TRABAJO:

El rol de la microbiota en las enfermedades neurodegenerativas y los factores
dietéticos como moduladores de su composición.

SEDE:

Buenos Aires

DIRECTOR/A DE TIF:

Buks, Adriana

ASESOR/ES:

de Navarrete, Eduardo

AÑO DE REALIZACIÓN: 2021

Sede Buenos Aires
Av. Las Heras 1907
Tel./Fax: (011) 4800 0200
📞 (011) 1565193479

Sede La Rioja
Benjamín Matienzo 3177
Tel./Fax: (0380) 4422090 / 4438698
📞 (0380) 154811437

Sede Santo Tomé
Centeno 710
Tel./Fax: (03756) 421622
📞 (03756) 15401364

INDICE

RESUMEN	2
1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. MARCO TEÓRICO.....	6
2.1 ¿Qué es la microbiota?	6
2.2 Prebióticos, probióticos y simbióticos	13
2.3 La microbiota y las enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso central (SNC)	14
2.4 Interacción de los componentes alimentarios y la microbiota.....	15
2.5 Interacción de diferentes dietas y la microbiota	18
3. OBJETIVOS	20
4. METODOLOGIA Y FUENTES DE INFORMACION.....	20
5. DESARROLLO	21
5.1 Influencia de la nutrición sobre la microbiota y cómo afectaría el desarrollo de Parkinson.....	21
5. 3 Influencia de la nutrición sobre la microbiota y cómo afectaría el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer	30
5.6 Influencia nutrición sobre la microbiota y cómo afectaría el desarrollo de esclerosis múltiple	46
6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN	55
6.1 Discusión	55
6.2 Conclusiones	56
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

RESUMEN

Introducción: La microbiota es la comunidad de organismos residentes en el intestino humano. En ella se han identificado unos 9,9 millones de genes microbianos y existe mayor número de células y genes microbianos, que humanos. La microbiota es un ecosistema influenciado por diversos factores, como los hábitos alimentarios, la estacionalidad, el estilo de vida, el estrés, el uso de antibióticos o las enfermedades. Debe respetarse un equilibrio sano entre el huésped y los microorganismos para mantener de forma óptima la barrera intestinal y el sistema inmunológico. En esta revisión bibliográfica se evaluó la influencia de la microbiota sobre el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas y el potencial terapéutico de la alimentación como modulador de la microbiota.

Objetivo: Realizar una revisión bibliográfica sobre la relación entre la microbiota y la enfermedad de Parkinson, Alzheimer y esclerosis múltiple, así como el tratamiento y/o prevención de esos trastornos a través de la modulación de la microbiota mediante la intervención de la dieta.

Metodología: Se consideraron elegibles las investigaciones publicadas entre los años 2015 y 2021. De las 85 publicaciones identificadas por los términos de búsqueda, 40 fueron elegidas para conformar el presente trabajo. Las publicaciones seleccionadas en su mayoría se encuentran en idioma inglés. Los motores de búsqueda fueron: SCIELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (National Library of Medicine, Estados Unidos), Dialnet (Sistema abierto de información de revistas publicadas en castellano, documental, etc.), Science Direct, Scholarpedia, World Wide Science, Biomédica (Revista del Instituto Nacional de Salud), REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y conocimiento científico).

Resultados: En lo que a la salud de la microbiota respecta, se pueden encontrar dos grandes denominadores. En primer lugar, un aumento en la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* se asocia al desarrollo de disbiosis y alteraciones en la permeabilidad intestinal. En segundo lugar, se encuentra una pérdida de diversidad y riqueza de la microbiota asociada a la ingesta de alimentos ultraprocesados, edulcorantes y al consumo elevado de proteína animal. La inclusión de diferentes clases de componentes dietéticos funcionales, como fibras dietéticas, prebióticos, ácidos grasos poliinsaturados y polifenoles, tienen impactos positivos en la salud humana y pueden ser útiles como tratamiento para la disbiosis, pudiendo modificar los factores de riesgo asociados a la neurodegeneración.

Discusión y conclusión: La occidentalización de la dieta, la alta ingesta de aditivos, edulcorantes y colorantes, entre otros, puede reducir la diversidad microbiana intestinal y conducir a una disbiosis, alterando la función de la barrera y permeabilidad intestinal, y la activación anormal de células inmunes, dando lugar a enfermedades crónicas. La dieta mediterránea podría ser una alternativa para modular la diversidad y la estabilidad de la microbiota, así como regular la permeabilidad y actividad de las funciones inmunes del huésped. Modificar los hábitos alimentarios podría prevenir la disbiosis de la microbiota y, en consecuencia, ciertas enfermedades. Los estudios sugieren que la microbiota y sus metabolitos están involucrados en la modulación de conductas y procesos cerebrales, como el comportamiento emocional, la respuesta al estrés, las funciones cognitivas y la bioquímica cerebral. Hasta la fecha, existe evidencia científica limitada con respecto a la influencia directa del microbioma y los trastornos neurológicos. Futuros avances en el conocimiento de las interacciones entre compuestos alimentarios y las bacterias intestinales, conducirán a una mejor comprensión de los efectos positivos y negativos de la alimentación.

Palabras clave

Microbiota, microbioma, disbiosis, Alzheimer, Parkinson, esclerosis múltiple, modulación de la microbiota, y sus respectivas traducciones al inglés.

RESUME

Introduction: The microbiota is the community of organisms residing in the human intestine. Some 9.9 million microbial genes have been identified in it and there is a greater number of microbial cells and genes than human ones. The microbiota is an ecosystem influenced by various factors, such as eating habits, seasonality, lifestyle, stress, the use of antibiotics or diseases. A healthy balance between host and microorganisms must be respected to optimally maintain the intestinal barrier and immune system. In this bibliographic review, the influence of the microbiota on the development of neurodegenerative diseases and the therapeutic potential of diet as a modulator of the microbiota were evaluated.

Objective: To carry out a bibliographic review on the relationship between the microbiota and Parkinson's disease, Alzheimer's and multiple sclerosis, as well as the treatment and/or prevention of these disorders through the modulation of the microbiota through dietary intervention.

Methodology: Research published between 2015 and 2021 was considered eligible. Of the 85 publications identified by the search terms, 40 were chosen to form the present work. Most of the selected publications are in English.

The search engines were: SCIELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (National Library of Medicine, United States), Dialnet (Open information system for journals published in Spanish, documentaries, etc.), Science Direct, Scholarpedia, World Wide Science, Biomédica (Magazine of the National Institute of Health), REDIB (Ibero-American Network of Innovation and Scientific Knowledge).

Results: Regarding the health of the microbiota, two main denominators can be found. First, an increase in the Firmicutes/Bacteroidetes ratio is associated with the development of dysbiosis and changes in intestinal permeability. Second, there is a loss of diversity and richness of the microbiota associated with the intake of ultra-processed foods, sweeteners and high consumption of animal protein. The inclusion of different classes of functional dietary components, such as dietary fibers, prebiotics, polyunsaturated fatty acids and polyphenols, have positive impacts on human health and may be useful as a treatment for dysbiosis, modifying the risk factors associated with neurodegeneration.

Discussion and conclusion: The westernization of the diet, the high intake of additives, sweeteners, dyes, among others, can reduce the intestinal microbial diversity and lead to dysbiosis, altering the function of the intestinal barrier and permeability, and the abnormal activation of immune cells, leading to chronic diseases. The Mediterranean diet could be an alternative to modulate the diversity and stability of the microbiota, as well as regulate the permeability and activity of the immune functions of the human host. Modifying eating habits could prevent dysbiosis of the microbiota and, consequently, certain diseases. Studies suggest that the microbiota and its metabolites are involved in the modulation of behaviors and brain processes, such as emotional behavior, stress response, cognitive functions, and brain biochemistry. To date, there is limited scientific evidence regarding the direct influence of the microbiome and neurological disorders. Future advances in understanding the interactions between dietary compounds and gut bacteria will lead to a better understanding of the positive and negative effects of diet.

Keywords: Microbiota, microbiome, dysbiosis, Alzheimer's, Parkinson's, Multiple Sclerosis, microbiota modulation, and their respective English translations.

RESUMO

Introdução: A microbiota é a comunidade de organismos que residem no intestino humano. Cerca de 9,9 milhões de genes microbianos foram identificados nele e há um número maior de células e genes microbianos do que humanos. A microbiota é um ecossistema influenciado por diversos fatores, como hábitos alimentares, sazonalidade, estilo de vida, estresse, uso de antibióticos ou doenças. Um equilíbrio saudável entre o hospedeiro e os microrganismos deve ser respeitado para manter a barreira intestinal e o sistema imunológico de maneira ideal. Nesta revisão bibliográfica, avaliou-se a influência da microbiota no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e o potencial terapêutico da dieta como moduladora da microbiota.

Objetivo: Realizar uma revisão bibliográfica sobre a relação entre a microbiota e a doença de Parkinson, Alzheimer e esclerose múltipla, bem como o tratamento e/ou prevenção desses distúrbios através da modulação da microbiota através da intervenção dietética.

Metodologia: Foi considerada elegível a pesquisa publicada entre 2015 e 2021. Das 85 publicações identificadas pelos termos de busca, 40 foram escolhidas para compor o presente trabalho. A maioria das publicações selecionadas está em inglês.

Os motores de busca foram: SCIELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (National Library of Medicine, Estados Unidos), Dialnet (Sistema aberto de informação para periódicos publicados em espanhol, documentários, etc.), Science Direct, Scholarpedia, World Wide Science, Biomédica (Revista do Instituto Nacional de Saúde), REDIB (Rede Ibero-Americana de Inovação e Conhecimento Científico).

Resultados: Em relação à saúde da microbiota, podem ser encontrados dois denominadores principais. Primeiro, um aumento na razão Firmicutes/Bacteroidetes está associado ao desenvolvimento de disbiose e alterações na permeabilidade intestinal. Em segundo lugar, há perda de diversidade e riqueza da microbiota associada à ingestão de alimentos ultraprocessados, adoçantes e alto consumo de proteína animal. A inclusão de diferentes classes de componentes dietéticos funcionais, como fibras alimentares, prebióticos, ácidos graxos poliinsaturados e polifenóis, têm impactos positivos na saúde humana e podem ser úteis como tratamento para a disbiose, modificando os fatores de risco associados à neurodegeneração.

Discussão e conclusão: A ocidentalização da dieta, a alta ingestão de aditivos, adoçantes, corantes, entre outros, podem reduzir a diversidade microbiana intestinal e levar à disbiose, alterando a função da barreira e permeabilidade intestinal, e a ativação anormal do sistema imunológico células, levando a doenças crônicas. A dieta mediterrânea pode ser uma alternativa para modular a diversidade e estabilidade da microbiota, bem como regular a permeabilidade e atividade das funções imunes do hospedeiro humano. A modificação dos hábitos alimentares poderia prevenir a disbiose da microbiota e, conseqüentemente, algumas doenças. Estudos sugerem que a microbiota e seus metabólitos estão envolvidos na modulação de comportamentos e processos cerebrais, como comportamento emocional, resposta ao estresse, funções cognitivas e bioquímica cerebral. Até o momento, há evidências científicas limitadas sobre a influência direta do microbioma e distúrbios neurológicos. Futuros avanços na compreensão das interações entre compostos dietéticos e bactérias intestinais levarão a uma melhor compreensão dos efeitos positivos e negativos da dieta.

Palavras chave: Microbiota, microbioma, disbiose, Alzheimer, Parkinson, Esclerose Múltipla, modulação da microbiota e suas respectivas traduções em inglês.

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el papel de la microbiota ha tomado protagonismo en las investigaciones científicas. En el intestino existen millones de neuronas que conforman el sistema nervioso entérico, recientemente se ha sugerido que además de sus ya conocidas funciones metabólicas e inmunitarias, la microbiota también tiene un papel primordial en la comunicación con el sistema nervioso central, influyendo sobre su funcionamiento.

Su participación en el eje intestino-cerebro hace pensar que en caso de existir un desequilibrio en los microorganismos que colonizan el intestino, podría desencadenar, entre otras cosas, procesos inflamatorios, enfermedades gastrointestinales e incluso influir en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

En este trabajo de revisión se recopilaron diferentes estudios referidos a enfermedades neurodegenerativas, como Parkinson, Alzheimer y esclerosis múltiple, y la influencia de la microbiota sobre su desarrollo y, además se valorará cómo, desde la nutrición, se puede trabajar para el mantenimiento de una microbiota sana y prevenir o mejorar dichos trastornos.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 ¿Qué es la microbiota?

La microbiota o flora intestinal está constituida por el conjunto de microorganismos (bacterias, levaduras, hongos, etc.) que habitan en el intestino. Estos microorganismos contribuyen a la absorción de nutrientes y forman un ecosistema que se mantiene en equilibrio entre los diferentes microorganismos que la habitan.

La relación entre el individuo y su flora es de simbiosis: el anfitrión le proporciona hábitat y nutrición, mientras que la microbiota contribuye en el metabolismo y la fisiología del anfitrión.

“Los microbios colonizan la gran mayoría de los espacios en los animales vertebrados (tanto en el exterior como en el interior del cuerpo); consecuentemente, ambos han evolucionado juntos de tal forma que se ha desarrollado una relación estrecha y compleja entre dichos vertebrados como huéspedes, y su microbiota, relación que ha influido en su propio genotipo y, lo que es más importante, en su fenotipo”.¹

La microflora intestinal puede ser considerada como un órgano que se adquiere luego del nacimiento. Al nacer, el intestino del niño es estéril, pero rápidamente es colonizado por la flora vaginal y gastrointestinal de la madre, proceso favorecido principalmente por el tipo de parto vaginal. Luego, con el aporte de la leche materna se favorece el predominio de *Bifidobacterias*. A partir del destete, y mediante la incorporación de alimentos sólidos, se produce una flora de transición que comienza a formar un esbozo de lo que va a ser la del adulto.

Las *Enterobacterias* y las *Bifidobacterias* son las primeras en colonizar el intestino, la composición estará influenciada por el tipo de parto, niveles de higiene, medicamentos utilizados y el tipo de alimentación del recién nacido. En estudios recientes se ha detectado que la microflora de los neonatos alimentados con leche materna está compuesta casi en forma exclusiva por *Bifidobacterias*, mientras que en aquellos que recibieron leche de fórmula se encontraron

también *Bacteroides*, *Enterobacterias* y *Streptococcus*. Asimismo, se ha detectado un menor recuento de bacterias en cultivos realizados en las primeras semanas de vida, en nacidos por cesárea que aquellos por parto vaginal.

La composición de la microbiota es muy variable entre las diferentes personas, existen determinantes genéticos y ambientales (edad, sexo, geografía, consumo de medicación) que influyen directamente sobre su formación. El ecosistema microbiano del intestino incluye especies nativas, las que se adquieren al nacer y durante el primer año, y bacterias de tránsito que son aquellas que se ingieren a través de la alimentación del individuo. La población microbiana del intestino humano incluye unos 100 billones de bacterias de unas 500 a 1.000 especies diferentes.

Las principales familias bacterianas predominantes en la microbiota son:

- *Firmicutes*
- *Bacteroidetes*
- *Proteobacterias*
- *Actinobacterias*

“Los *Firmicutes* son el filo más abundante con una media del 38.8%. Los géneros más abundantes en este filo son *Faecalibacterium* (5.1%), *Lachnospiraceae* (3.2%) y *Roseburia* (2.6%). El segundo filo más abundante y más variable es *Bacteroidetes* (27.8%). Los géneros más abundantes de este filo son *Bacteroides* (13.9%), *Prevotella* (4.4%) y *Alistipes* (2.1%). Las *Actinobacterias* representan el tercer filo más abundante (8.2%), mientras que *Bifidobacterium* (4.5%) y *Collinsella* (1.8%) son las *Actinobacterias* más abundantes. Además, otros filos como *Proteobacteria* (2.1%), *Verrucomicrobia* (1.3%) y *Euryarchaeota* (0.9%) son encontrados en la microbiota. La mayoría de estas bacterias no son dañinas para la salud ya que solamente unas 100 pueden ser perjudiciales. En este sentido, la microbiota también desempeña un papel clave en la salud del huésped mediante la protección contra patógenos, la metabolización de nutrientes y drogas, e influye en la absorción y distribución de las grasas ingeridas en la dieta”.²

La microbiota de un individuo varía a lo largo de su vida. Así, en los primeros años, la microbiota se ve condicionada por el tipo de parto, en este momento predominan las *Bifidobacterias*. Ya en la edad adulta, los estilos de vida, los hábitos dietéticos, entre otros factores, contribuyen a su sustitución por *Bacteroidetes* y *Firmicutes* (Figura 1).

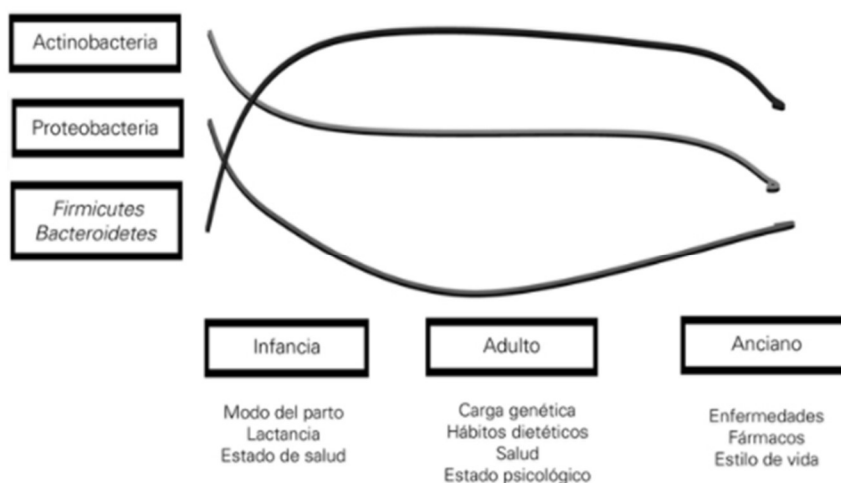


Figura 1. Evolución de la microbiota a lo largo de la vida (Fuente: M. Gómez-Eguílaz, J.L. Ramón-Trapero, L. Pérez-Martínez, J.R. Blanco. *El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones.*)³

Existen diferencias tanto en la concentración como en el tipo de microorganismos que componen la microbiota a lo largo de todo el tracto gastrointestinal.

La prevalencia de determinadas bacterias en las diferentes partes del tracto gastrointestinal se verá afectada por el pH, las propiedades de las bacterias e interacciones entre ellas, la secreción de mucus, nutrientes, etc. (Figura 2).

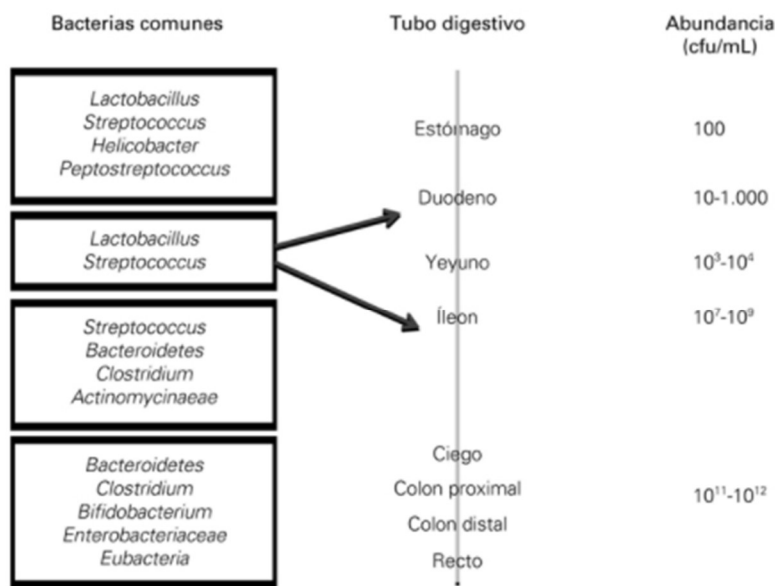


Figura 2. Evolución de la cantidad y de la variedad de la microbiota a lo largo del tracto digestivo (Fuente: M. Gómez-Eguílaz, J.L. Ramón-Trapero, L. Pérez-Martínez, J.R. Blanco. *El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones.*)⁴

Luis Pasteur, en 1885, sugirió por primera vez que la microflora intestinal podría desempeñar un papel esencial en la digestión y metabolismo de los alimentos.

Estos microorganismos que habitan en el intestino, funcionan como mediadores de las funciones metabólicas, fisiológicas e inmunes. Por lo tanto, perturbaciones en este ecosistema pueden provocar diversas enfermedades. Además, la microbiota resulta esencial para la biosíntesis de vitamina K, B12, biotina, ácido fólico y pantoténico. Por otro lado, gracias al proceso de fermentación, participa en la síntesis ácidos grasos de cadena corta como acetato, butirato y propionato.

“Las principales funciones de la microflora intestinal incluyen actividades metabólicas que se traducen en recuperación de energía y nutrientes, y protección del huésped frente a la invasión por microorganismos extraños. Las bacterias intestinales desempeñan un papel esencial en el desarrollo y la homeostasis del sistema inmunitario. Los folículos linfoides de la mucosa

intestinal son áreas principales para la inducción y la regulación del sistema inmune. Por otra parte, se dispone de evidencias que implican a la microbiota en ciertos procesos patológicos, incluyendo el fallo multi-orgánico, el cáncer de colon y la enfermedad inflamatoria intestinal".⁵

2.1.2 Nutrición y microbiota

La alimentación es uno de los principales factores que influye directamente en la estructura y composición de las comunidades microbianas del intestino.

Es evidente cómo la dieta puede alterar el hábitat del microbioma intestinal. Muchos componentes de los alimentos no son del todo absorbidos por el organismo y funcionan como sustratos para la actividad metabólica de la microbiota. Por ejemplo, los hidratos de carbono no digeridos en la dieta son fermentados por la microbiota para producir ácidos grasos de cadena corta.

La pérdida de la diversidad microbiana debido a la disminución del consumo de fibra dietética y aumento del consumo de alimentos ultraprocesados, ricos en grasas saturadas y azúcares simples, que acompañan el estilo de vida actual, tiene fuertes implicaciones en el desarrollo de enfermedades.

De la misma manera, dietas saludables e intervenciones nutricionales específicas podrían ser claves para la restauración de una microbiota saludable, con mayor diversidad y con capacidad para prevenir enfermedades.

En la actualidad, hay suficiente evidencia científica que refuerza la importancia de la dieta para el establecimiento, la estructura y la actividad funcional de la microbiota, así como hay estudios que demuestran el papel de la dieta en determinadas enfermedades a través de sus efectos sobre las comunidades microbianas del intestino.

La modulación de la microbiota a través de la intervención dietética, se ha convertido en una estrategia terapéutica y preventiva emergente para muchas enfermedades. Los probióticos y los prebióticos también serían efectivos para restablecer la diversidad de las bacterias beneficiosas y contribuir a una

microbiota con capacidad de pasar de estados de enfermedad a situaciones más saludables.⁶

2.1.3 Sistema inmune y microbiota

Los efectos de la microbiota sobre el sistema inmune pueden dividirse en dos tipos: resistencia a la colonización por parte de bacterias patógenas y estimulación del sistema inmune.

Las bacterias propias de la microbiota sirven de protección contra el sobrecrecimiento de bacterias patógenas para el ser humano; es decir, limitan la capacidad de proliferación de dichas bacterias, también llamadas oportunistas, por medio de múltiples mecanismos, como la competencia por sitios de adhesión, competencia por nutrientes y a través de la formación de condiciones ambientales hostiles para el crecimiento de patógenos, relacionadas con los cambios de pH.

Por otro lado, la microflora estimula la función del sistema inmune a través de la interacción con la mucosa y el tejido linfoide asociado al intestino (GALT).

“En cuanto a la inmunomodulación o regulación de la respuesta inmune, en el sujeto sano, la microbiota está en simbiosis homeostática con el huésped merced a una barrera epitelial intestinal funcional que contiene altas concentraciones de IgA secretora (IgA S). Esta última, producida por las células plasmáticas localizadas en las placas de Peyer y en la lámina propia, forma complejos con las bacterias comensales, con la microbiota, que están en la luz intestinal y presenta selectivamente los componentes bacterianos a las células dendríticas, las cuales inducen la producción de interleucina 10 (IL-10) antiinflamatoria, que contribuye al cambio de clase de la IgA S a IgA. Todo ello asegura una comunicación efectiva entre la microbiota y el sistema inmune, induciendo un ambiente tolerogénico hacia la microbiota, a la par que estimula la actividad del sistema inmune”.⁷

2.1.4 Eje microbiota-intestino-cerebro

El eje microbiota-intestino-cerebro abarca al SNC, las ramas simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo, el sistema nervioso entérico y los sistemas neuroendocrino y neuroinmune.

Existen numerosos mecanismos por los que la microbiota puede afectar al cerebro, estos incluyen: la activación del nervio vago, la producción de antígenos microbianos y la producción de metabolitos. A través de estas vías de comunicación, el eje controla procesos fisiológicos centrales como la neurotransmisión, la neurogénesis y la neuroinflamación.

El eje microbiota-intestino-cerebro conforma un sistema bidireccional: por un lado, el cerebro puede afectar de manera indirecta la microbiota a través de modificaciones en la secreción gástrica, cambios de la motilidad o permeabilidad intestinal; y en dirección inversa, la microbiota se comunica con el cerebro mediante la estimulación de los receptores aferentes del nervio vago, pudiendo afectar los niveles de GABA y serotonina, que a su vez, afectarán la modulación de la respuesta inmune e incluso, las emociones del individuo.

“Se ha comprobado también la influencia de la microbiota sobre el metabolismo del triptófano, precursor de la 5-HT o serotonina. De esta manera, las bacterias intestinales son moduladores importantes de los niveles de 5-HT y juegan un papel clave en la regulación de los procesos biológicos relacionados con la actividad serotoninérgica. En algunos casos, las bacterias intestinales promueven también la biosíntesis de 5-HT en el hospedero a partir de células enterocromafines del colon, que aportan el neurotransmisor a la mucosa, luz intestinal y plaquetas circulantes.

Estas moléculas neuroactivas producidas por las bacterias intestinales, pueden tener influencia directa sobre el cerebro por medio de la circulación sanguínea, o indirecta, por ejemplo, a través de las células epiteliales intestinales o de las neuronas del sistema entérico.”⁸

En individuos sanos, la microbiota dominante normal es relativamente estable y establece una relación de beneficio mutuo con el anfitrión. Perturbaciones en esta relación sinérgica pueden tener serias consecuencias y potenciar trastornos cerebrales, digestivos y metabólicos.

La evidencia ha mostrado que la microbiota regula de forma ascendente la inflamación local y sistémica, debido a que los lipopolisacáridos (LPS) de bacterias patógenas inducen la síntesis de citoquinas proinflamatorias. La estimulación excesiva del sistema inmune innato resultante de la alteración en la flora intestinal (disbiosis intestinal) y/o el crecimiento excesivo de las bacterias intestinales junto con el aumento de la permeabilidad intestinal, pueden producir inflamación sistémica y/o del SNC. De esta forma, pueden contribuir en la generación de trastornos neurodegenerativos.⁹

“Las bacterias intestinales median una gran diversidad de reacciones que resultan en la producción de metabolitos, tales como ácidos biliares, colina y ácidos grasos de cadena corta (AGCC, denominados generalmente ácidos grasos volátiles), que son esenciales para la salud del hospedador. Los ácidos grasos de cadena corta (principalmente acetato, propionato y butirato) son metabolitos producidos por la microbiota. Se consideran metabolitos neuroactivos que pueden cruzar la barrera hematoencefálica y modular funciones del SNC, el desarrollo cerebral y el comportamiento”.¹⁰

2.2 Prebióticos, probióticos y simbióticos

El uso de probióticos es una de las modalidades de tratamiento que pueden participar en la modulación de la microbiota. Los probióticos desempeñan un papel importante a la hora de proporcionar un equilibrio microbiano normal. Los microorganismos probióticos más utilizados son los lactobacilos, enterococos, bifidobacterias y una mezcla de diferentes bacterias beneficiosas.

Los prebióticos tienen efectos beneficiosos sobre las enfermedades cardiovasculares, la diabetes tipo 2 y el control de la glucemia, el control del apetito, la obesidad, el cáncer, la función inmunológica y la inflamación. El

consumo de fructanos similar a la inulina, también puede ser beneficioso porque estimula los movimientos intestinales al afectar la microflora en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) con estreñimiento. Se ha sugerido que los AGCC resultantes de la fermentación de la fibra dietética podrían tener efectos epigenéticos y neuromoduladores a través de la acetilación de histonas y mejorar las funciones cognitivas de las enfermedades neurodegenerativas y del desarrollo neurológico. No hay estudios que hayan evaluado los efectos de los prebióticos solo en la EP. Sin embargo, los prebióticos podrían considerarse un tratamiento eficaz tanto para el estreñimiento como para las alteraciones gastrointestinales.

Los simbióticos tienen propiedades probióticas y prebióticas. El objetivo principal del uso de este tipo de combinación, es la mejora de la supervivencia de los microorganismos probióticos en el tracto gastrointestinal. La ingesta de simbióticos puede restablecer eficazmente el equilibrio de la microbiota y mejorar las funciones gastrointestinales. La coexistencia de microorganismos prebióticos y probióticos puede ser un enfoque terapéutico para la prevención y el tratamiento de muchas enfermedades, incluida la EP, en términos de la capacidad de regular la composición de la microbiota.

2.3 La microbiota y las enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso central (SNC)

El desarrollo del SNC, el desarrollo morfológico del cerebro, y la adquisición de las diferentes funciones ocurren durante el desarrollo postnatal. La sinapsis neuronal del cerebro comienza después del nacimiento y su densidad aumenta rápidamente para alcanzar sus niveles máximos a los 2 años de edad. En este momento existe hasta un 50% más de sinapsis en comparación con un adulto. Después de esta etapa, el cerebro experimenta un proceso de refinamiento sináptico y eliminación, para reducir el número de sinapsis en la adolescencia, proceso que puede continuar hasta los 30 años de vida.

Este hecho posee profundas implicaciones en la comprensión de como las exposiciones a diferentes agentes en etapas específicas de la vida pueden

provocar cierta plasticidad neuronal. En este sentido, la microbiota del individuo es uno de los diferentes agentes que puede jugar un papel fundamental en los trastornos del neurodesarrollo.¹¹

Se ha demostrado que diversos agentes ambientales e infecciosos como los antibióticos, los neurotransmisores/neuromoduladores intestinales, las fibras vagales sensoriales, las citoquinas y los metabolitos esenciales, transmiten información al sistema nervioso central sobre el estado intestinal. A su vez, el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal, las áreas reguladoras del SNC de saciedad y los neuropéptidos liberados de las fibras nerviosas sensoriales, afectan directamente a la composición de la microbiota a través de la disponibilidad de nutrientes.

Existe evidencia creciente de que estas interacciones influyen en la patogénesis de una serie de trastornos previamente considerados como exclusivamente neurodegenerativos o del ánimo, tales como la depresión, la enfermedad bipolar, los trastornos del espectro autista, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, la esquizofrenia, la esclerosis múltiple y la obesidad; pero que ahora se han relacionado con procesos inflamatorios producidos por bacterias o virus.

2.4 Interacción de los componentes alimentarios y la microbiota

2.4.1 Fibra Soluble

Las fibras solubles son aquellas que son fermentables bajo la acción de las bacterias del intestino, producen monosacáridos, ácidos grasos de cadena corta (butirato, acetato y propionato) y gases.

Estos ácidos grasos son captados por el hígado y son utilizados como sustratos en las diferentes vías metabólicas, también participan en la homeostasis del colon, estimulando la proliferación y diferenciación de células epiteliales, el mantenimiento de la integridad de la mucosa y la disminución de la inflamación.

Los tipos y cantidades de ácidos grasos de cadena corta estarán determinados principalmente por la composición de la microbiota y la cantidad de fibra soluble que se consume.

2.4.2 Proteínas

Los efectos de las proteínas sobre la composición de la microbiota varían según el tipo de proteína. El consumo de proteínas de origen animal, en particular de carnes rojas y productos lácteos, puede conducir a un aumento en la abundancia de bacterias anaeróbicas tolerantes a la bilis como *Bacteroides*, *Alistipes*, y *Bilophila* que inducen la síntesis del compuesto, N-óxido de trimetilamina, conocido por su potencial aterogénico.

También se ha demostrado que el alto consumo de proteínas de origen animal aumentaría el riesgo de desarrollo de enfermedades inflamatorias del intestino.

2.4.3 Grasas

La cantidad y calidad de las grasas de la dieta influyen en la composición de la microbiota. Se ha demostrado que la ingesta elevada de grasas saturadas aumentaría el riesgo a provocar disbiosis aumentando la permeabilidad intestinal.

En cuanto a los ácidos grasos monoinsaturados, como el ácido oleico presente en el aceite de oliva, presenta propiedades cardioprotectoras, antioxidantes y antiinflamatorias.

Por otro lado, el consumo de ácidos grasos poliinsaturados conduce a elevaciones significativas de los AGCC, como butirato y acetato.

2.4.4 Aditivos Alimentarios

Con el desarrollo de los alimentos ultraprocesados, el uso de aditivos alimentarios como edulcorantes no nutritivos, colorantes y emulsionantes ha aumentado significativamente.

Los edulcorantes artificiales se encuentran en gran parte de los alimentos procesados, muchas veces utilizados para ayudar a la estabilidad del alimento, extender su vida útil y mejorar su sabor.

Se ha demostrado que el consumo de estas sustancias podría alterar la microbiota e inducir efectos adversos mediados por la microbiota en el huésped.

A diferencia de otros edulcorantes, la estevia no ha informado cambios en la microbiota. Los emulsionantes dietéticos como las lecitinas podrían aumentar la translocación bacteriana promoviendo la inflamación y alteración de la composición de la microbiota.

2.4.5 Micronutrientes

Los micronutrientes juegan un papel importante en la configuración de la microbiota.

Las vitaminas y minerales son esenciales para la regulación del metabolismo, el crecimiento y diferenciación celular y funciones inmunes. Varias vitaminas, como la B1, B2, B8, K pueden ser sintetizadas en el intestino.

Al igual que las vitaminas, los minerales están involucrados en numerosos procesos fisiológicos bacterianos que afectan a la microbiota.

El hierro es un microelemento clave involucrado como cofactor en proteínas que contienen hierro para reacciones redox, vías metabólicas y cadena de transporte de electrones. La disponibilidad de hierro influye en la composición de la microbiota.

2.4.6 Polifenoles

Los fenólicos y polifenoles dietéticos son compuestos naturales que se encuentran en alimentos como verduras, frutas, cereales, té, café y vino.

Se ha demostrado que algunos polifenoles, como los flavan-3-oles, las proantocianidinas y los taninos hidrolizables (elagitaninos) ejercen tanto efectos prebióticos selectivos como efectos antimicrobianos selectivos contra las bacterias intestinales patógenas: los polifenoles se biotransforman en sus metabolitos por la microbiota, lo que da como resultado una mayor biodisponibilidad de los polifenoles. También modulan la composición de la población microbiana intestinal, principalmente mediante la inhibición de

bacterias patógenas y la estimulación de bacterias beneficiosas. Pudiendo actuar como metabolitos prebióticos y enriquecer las bacterias beneficiosas. Por lo tanto, la interacción entre los polifenoles de la dieta y la microbiota, puede tener un impacto positivo en la salud del huésped humano.

2.5 Interacción de diferentes dietas y la microbiota

2.5.1 Dietas Vegetarianas

En las dietas vegetarianas abunda el consumo de polifenoles, que son abundantes en alimentos de origen vegetal, por lo tanto, se espera que este tipo de dieta influya sobre la modulación de la microbiota.

Otros estudios han evidenciado que las dietas vegetarianas podrían disminuir la diversidad de la microbiota.

Se necesitan más investigaciones científicas para interrelacionar los beneficios de una dieta vegetariana con la microbiota.

2.5.2 Dietas cetogénicas

La dieta cetogénica es una dieta rica en grasas y muy baja en carbohidratos, ha demostrado tener efectos beneficiosos en personas con epilepsia, Alzheimer y esclerosis múltiple.

Este tipo de dieta es controversial ya que se dificulta mantener el peso corporal a largo plazo luego de la pérdida de peso, y por otro lado, tiene un impacto importante sobre los factores cardiovasculares e incluso el desarrollo de hígado graso no alcohólico, a su vez, es una dieta muy restrictiva y puede resultar compleja para su cumplimiento y seguimiento.

La dieta cetogénica trae como resultado una reducción de la ingesta de carbohidratos y conduce a una disminución del contenido de polisacáridos asociado a una disminución de las bacterias beneficiosas de la microbiota como las *Bifidobacterias*.

A pesar de que esta dieta podría tener un impacto positivo sobre muchas enfermedades, los efectos a largo plazo sobre la composición de la microbiota no son positivos.

2.5.3 Dieta Occidental

Se utiliza el término “dieta occidental” para referirse a un hábito alimentario cada vez más extendido, típica de países desarrollados o en vías de desarrollo, que acompaña al estilo de vida en donde la gente trabaja muchas horas y la importancia de la alimentación queda desplazada.

Esta dieta está caracterizada por una alta ingesta de grasas totales, proteína animal, ultraprocesados y azúcares refinados y muy poca ingesta de fibra y vitaminas.

En numerosos estudios se ha demostrado que una combinación de una dieta alta en grasas y azúcares conduce a disbiosis y una microbiota con menor diversidad microbiana.

También se ha sugerido que los efectos perjudiciales de la dieta occidental en la microbiota puede estar relacionado por el consumo de los aditivos alimentarios tan utilizados en los ultraprocesados.

2.5.4 Dieta Mediterránea

El concepto de dieta mediterránea se desarrolló para hacer referencia a los hábitos alimentarios típicos seguidos a principio de 1960 por los habitantes de la cuenca mediterránea.

Esta dieta se centra en el consumo de frutas, verduras, aceite de oliva, nueces, pescados, legumbres y cereales integrales. Se la ha relacionado con una gran cantidad de beneficios para la salud y prevención de muchas enfermedades como diabetes, síndrome metabólico y deterioro cognitivo.

La dieta mediterránea se basa en un consumo regular de ácidos grasos mono y poliinsaturados, polifenoles y antioxidantes, alta ingesta de fibra prebiótica y

carbohidratos de bajo índice glucémico y un mayor consumo de proteínas de origen vegetal que animal.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

- Analizar investigaciones que estudien la influencia de la nutrición sobre la microbiota y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

3.2 Objetivos específicos

- Examinar los trabajos disponibles en adultos sobre la relación entre nutrición, microbiota y enfermedad de Parkinson.
- Examinar los trabajos disponibles en adultos sobre la relación entre nutrición, microbiota y del desarrollo de Alzheimer.
- Examinar los trabajos disponibles en adultos sobre la relación entre nutrición, microbiota y esclerosis múltiple.

4. METODOLOGIA Y FUENTES DE INFORMACION

Se consideraron elegibles las investigaciones publicadas en el periodo comprendido entre los años 2015 y 2021. De las 85 publicaciones identificadas por los términos de búsqueda, 40 fueron elegidas para conformar el presente trabajo.

Los motores de búsqueda fueron: SCIELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (National Library of Medicine, Estados Unidos), Dialnet (Sistema abierto de información de revistas publicadas en castellano, documental, etc.), Science Direct, Scholarpedia, World Wide Science, Biomédica (Revista del Instituto Nacional de Salud), REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y conocimiento Científico).

Se excluyeron investigaciones realizadas en embarazadas, niños y/o adolescentes, así como las que incluían intervenciones terapéuticas alternativas a la dieta para la modulación de la microbiota.

Se utilizaron los descriptores: microbiota, microbioma, disbiosis, Alzheimer, Parkinson, Esclerosis múltiple, modulación de la microbiota, y sus respectivas traducciones al inglés.

De las 85 investigaciones identificadas por los términos de búsqueda, 40 fueron elegidas para conformar el presente trabajo, se analizaron: patrón de la microbiota característica de la enfermedad de Parkinson, Alzheimer y Esclerosis múltiple, relación entre la composición bacteriana intestinal y el desarrollo de síntomas para cada una de las enfermedades y beneficios obtenidos a partir de la intervención dietética y de la modulación de la microbiota.

5. DESARROLLO

5.1 Influencia de la nutrición sobre la microbiota y cómo afectaría el desarrollo de Parkinson^{12,13,14,15,16}

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad crónica y degenerativa del sistema nervioso, que se caracteriza por la falta de coordinación y rigidez muscular. Es provocada por el daño de las células nerviosas del cerebro, que se descomponen o mueren progresivamente, generando una caída de los niveles de dopamina.

Otros síntomas de la EP son temblores, lentitud en los movimientos y pérdida del equilibrio. A medida que los síntomas empeoran, las personas pueden tener dificultades para caminar o hacer labores simples, lo que en consecuencia afecta también su estado de ánimo, la capacidad para masticar, tragar o hablar.

“La EP es un proceso neurodegenerativo y sistémico secundario al depósito de alfa-sinucleína en el soma neuronal, que conduce a la formación de cuerpos de Lewy y pérdida de neuronas de la sustancia negra mesencefálica. Esto se

traduce en un síndrome clínico con síntomas motores, entre los que destaca la tétrada diagnóstica: rigidez, bradicinesia, temblor de reposo y trastorno de la marcha y equilibrio, y una serie de síntomas no motores, como demencia, depresión, anosmia y alteraciones gastrointestinales, entre las que destaca el estreñimiento.”

En todo el mundo, alrededor de 3 millones de pacientes y cuidadores sufren los síntomas a menudo debilitantes de la EP, estos involucran déficits motores que incluyen temblores, rigidez muscular, bradicinesia y alteración de la marcha. Es un trastorno multifactorial que tiene un fuerte componente ambiental, ya que menos del 10% de los casos son hereditarios.

Se desconoce la causa de la enfermedad de Parkinson, pero parecen influir varios factores:

- Mutaciones genéticas
- Factores ambientales, exposición a ciertas toxinas
- Cambios en la fisiología del cerebro, por ejemplo, la presencia de cuerpos de Lewy. Los cuerpos de Lewy son masas de sustancias específicas que se encuentran dentro de las neuronas cerebrales. Existen indicios de que estos cuerpos son marcadores de la EP.

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa en frecuencia por debajo de la enfermedad de Alzheimer. Se calcula que en Argentina, la incidencia (número de casos nuevos por año cada 100.000 habitantes) es de 21 a 25 casos cada 100.000 habitantes. La enfermedad de Parkinson se concentra en las etapas tardías de la vida, y sólo del 4 al 10% se presenta antes de los 40 años. La prevalencia de la EP es de 1% en la población por encima de los 55 años, y mucho más alta en la población mayor de 85 años.

Se ha propuesto que la desregulación del eje cerebro-intestino-microbiota puede contribuir significativamente a la patogénesis de esta enfermedad. De hecho, debido a la estrecha relación entre la disbiosis intestinal, la permeabilidad intestinal anómala y la disfunción neurológica, se ha sugerido que la modificación

de la microbiota podría proporcionar una opción terapéutica prometedora para la EP.

Entre las alteraciones del sistema gastrointestinal asociadas a la EP, se encuentran la sialorrea, disfagia, constipación, disfunción gástrica y el crecimiento anormal de microorganismos en el intestino delgado.

Se ha sugerido que la *Helicobacter pylori* podría influir sobre el fenotipo clínico de la EP a través de la activación de microglías, producida por vía humoral a partir de la difusión de citoquinas o leucocitos pro-inflamatorios a través de la barrera hemato-encefálica, o a través de la producción de sustancias neurotóxicas que pudieran ser transmitidas por las vías vagales aferentes, y afectar neuronas en el tallo cerebral, como fuera demostrado en experimentos en animales.

Se realizó un estudio en el Hospital del Distrito de Helsinki y Uusimaa, donde se comparó la composición del microbioma fecal entre 72 pacientes con enfermedad de Parkinson idiopático y 72 sujetos controles pareados por sexo y edad.

Se demostró la existencia de alteraciones del microbioma intestinal en los pacientes con enfermedad de Parkinson, y que tales alteraciones estuvieron asociadas al fenotipo motor. La abundancia promedio de las *Prevotellaceae* estuvo reducida en 77,6% en los pacientes con enfermedad de Parkinson en comparación con los sujetos controles. Por otra parte, la abundancia relativa de *Enterobacteriaceae* estuvo positivamente asociada a la gravedad de la inestabilidad postural y la dificultad para caminar. No obstante, este estudio estuvo limitado a pacientes y controles provenientes de un área geográfica muy restringida, y no se tuvieron en consideración los hábitos dietéticos de los individuos estudiados, lo que representan limitaciones importantes. Estudios futuros deberían considerar estos factores, al intentar establecer asociaciones entre el microbioma fecal y la enfermedad de Parkinson.

En las personas con Parkinson, la proteína alfa-sinucleína se acumula y forma grupos tóxicos que están asociados con la muerte de las células nerviosas

productoras de dopamina. La pérdida de dopamina es lo que causa los síntomas motores en el Parkinson.

La *Prevotella* es un microorganismo comensal en el colon, que resulta ser el principal contribuyente a uno de los recientemente sugeridos enterotipos de la microbiota, que es capaz de degradar un amplio rango de polisacáridos y glicoproteínas de origen vegetal en la mucosa intestinal, y que interactúa con el sistema inmune. El enterotipo representado por la *Prevotella* se ha asociado a niveles incrementados de ácidos grasos de cadena corta con función neuroactiva promotora de salud, y con una elevada capacidad para la síntesis de tiamina y folato. A partir de estas observaciones, se ha propuesto que la disminución observada en la abundancia de *Prevotella*, podría estar asociada a la disminución previamente reportada en los niveles de estas vitaminas en pacientes con enfermedad de Parkinson, y que la suplementación de estas vitaminas y de ácidos grasos de cadena corta, podrían tener potenciales efectos terapéuticos en pacientes con esta dolencia.

El estrés oxidativo es un mecanismo patológico común a varias enfermedades neurodegenerativas. El descubrimiento de la influencia de la microbiota sobre el funcionamiento del SNC, y la asociación de cambios en el perfil de la microbiota con la presentación o gravedad clínica de varias enfermedades neurodegenerativas, sugiere el uso de probióticos como estrategia terapéutica.

Se ha reportado que cepas probióticas como *B. animalis*, *L. acidophilus*, *S. thermophilus*, *L. brevis* y *Lactococcus lactis*, poseen propiedades anti-oxidantes a través de la producción de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa. Por tanto, su uso podría limitar los efectos nocivos de sustancias pro-oxidantes sobre los tejidos humanos. Se ha demostrado que la presencia de probióticos en la dieta puede modular la función cerebral. De hecho, el consumo diario de productos fermentados podría alterar positivamente el modo en que el cerebro responde al estrés ambiental. En el caso particular de la enfermedad de Parkinson, se demostró que el consumo de leche fermentada contentiva de *Lactobacillus casei*, mejoró la consistencia de las heces fecales y el

funcionamiento intestinal en pacientes con esta enfermedad. Sin embargo, el tratamiento no mejoró la función neurológica.

Dentro de las manifestaciones no motoras de la EP, se encuentra la sarcopenia, que supone un trastorno progresivo del músculo esquelético, caracterizado por la pérdida de fuerza y masa muscular. Esta patología se define como severa cuando además se presenta un bajo rendimiento, y es diagnosticada en 1 de cada 5 pacientes con EP, asociándose con la gravedad de la enfermedad y sirviendo como marcador médico de la misma.

El principal mecanismo implicado en el desarrollo de la sarcopenia es el proceso inflamatorio resultante de la alteración de la MI, que estaría presente en personas con EP y avanzada edad.

Una investigación realizada en ratones indicó que la alteración de la microbiota promueve la disfunción motora y gastrointestinal, favoreciendo la aparición de patologías por acumulación de la α -sinucleína, al alterar la regulación de las vías que promueven la agregación de esta proteína. Los pacientes con EP presentan una acumulación de α -sinucleína, que, según varias investigaciones, se sitúa de manera importante en el intestino, llevando a muchos investigadores a pensar que la enfermedad podría iniciarse en el intestino delgado.

Un estudio realizado en Luxemburgo sugiere que las alteraciones del microbioma intestinal asociadas con la enfermedad de Parkinson pueden traducirse en diferencias funcionales sustanciales que afectan el metabolismo del huésped y el fenotipo de la enfermedad.

Otro estudio que analizó la MI de personas con EP, concluyó que los pacientes con EP tienen una MI completamente diferente a la de los individuos sanos, presentando una alta presencia del género *Ralstoniaspp.* (proteobacteria proinflamatoria), mientras que los sujetos control poseían mayoritariamente *Blautiaspp.*, *Coproccoccus spp.* y *Roseburiaspp.* Estas últimas bacterias han sido relacionadas con la producción de butirato, un ácido graso de cadena corta

(AGCC), que posee actividad antiinflamatoria, lo que indica que la disbiosis intestinal promueve el estado inflamatorio en la EP.

Se ha demostrado que ciertos metabolitos provenientes de la MI, tales como la vitamina B12, el ácido fólico, el triptófano y los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) pueden actuar como nutrientes moduladores de la musculatura, fomentando la oxidación de los ácidos grasos, mejorando la bioenergética muscular, promoviendo la remodelación del músculo y limitando la mioesteatosis.

Los componentes dietéticos juegan un papel importante en el control de las poblaciones microbianas intestinales y, por tanto, en la prevención, el manejo y el tratamiento de ciertas enfermedades. Algunos factores dietéticos considerados efectivos en pacientes con EP incluyen verduras, frutas, pescado, proteínas, grasas, carbohidratos, fibra, polifenoles, la dieta de tipo mediterráneo, y la dieta de tipo occidental.

5.2 Enfermedad de Parkinson y nutrición

5.2.1 Fibra y carbohidratos

La fibra dietética puede tener un efecto beneficioso sobre la EP, ya que aumentan la motilidad del tracto gastrointestinal al modular la actividad del sistema nervioso entérico. Se producen por fermentación de bacterias de la microbiota intestinal en el intestino grueso, y proporcionan hasta el 10% de las necesidades calóricas diarias de los seres humanos.

Dado que la reducción de bacterias beneficiosas conduce a una disminución en la producción de AGCC, apoyar la ingesta adecuada de fibra en pacientes con EP podría ralentizar la progresión de la enfermedad al afectar positivamente la composición bacteriana y, posiblemente, resolver muchos problemas, incluida la dismotilidad gastrointestinal.

5.2.2 Ácidos grasos dietéticos (Omega-3)

Un estudio de casos y controles desarrollado en Japón ha investigado la asociación entre la ingesta de ácidos grasos y el riesgo de EP. Como resultado se asoció la ingesta de colesterol y ácido araquidónico de forma positiva con el riesgo de EP. El consumo de grasas totales, ácidos grasos saturados, ácidos grasos monoinsaturados, ácidos grasos poliinsaturados n-3, ácido α -linolénico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácidos grasos poliinsaturados n-6 y ácido linoleico y la proporción no se asoció con la EP.

En estudios recientes, la identificación de la relación entre los ácidos grasos omega-3 y la microbiota intestinal humana, ha proporcionado una nueva perspectiva sobre la composición de la microbiota. Los omega-3 (PUFA), como el DHA, tienen propiedades antiinflamatorias que podrían reducir el estrés oxidativo y, por lo tanto, reducir la acumulación de alfa-sinucleína.

5.2.3 Polifenoles

Por otro lado, con respecto al consumo de polifenoles de la dieta, estudios epidemiológicos han encontrado una relación inversa entre el consumo de grandes cantidades de verduras y frutas y el desarrollo de la EP. Por este motivo, incrementar el consumo de verduras y frutas en la prevención de la EP podría tener efectos positivos sobre la composición de la microbiota intestinal, al aumentar de esta forma la ingesta de vitaminas antioxidantes y polifenoles.

En la tabla 1 se muestra el listado de los artículos seleccionados sobre la influencia de la microbiota y la enfermedad de Parkinson.

Tabla 1: Artículos seleccionados sobre la influencia de la microbiota en la enfermedad de Parkinson			
Autores, año, país	Tipo de estudio	N	Principales hallazgos
Filip Scheperjans, Velma Aho , Pedro AB Pereira , Kaisa Koskinen , Lars Paulin , Eero Pekkonen , Elena Haapaniemi , Seppo Kaakkola , Johanna Eerola-Rautio , Marjatta Pohja , Esko Kinnunen , Kari Murros , Petri Auvinen 2014 Finlandia	Compara la composición del microbioma fecal entre pacientes con EP y sujetos controles	72 pacientes con EP idiopático y 72 pacientes sanos pareados por edad y sexo	- Se demostró la existencia de alteraciones del microbioma intestinal en los pacientes con EP asociadas al fenotipo motor. - Se constató una reducción del 77,6 % de la abundancia de bacterias de la familia <i>Prevotellaceae</i> en pacientes con EP en comparación con sus homólogos sanos - Se ha puesto en evidencia una correlación positiva y significativa entre la cantidad de bacterias pertenecientes al género <i>Enterobacteriaceae</i> y la gravedad de los síntomas.
García Milla P, Ros G, Pañalver R, Nieto G 2021 España	Revisión		- La evidencia hace pensar que la relación que existe entre la MI y la sarcopenia en pacientes con EP, es la activación del estado inflamatorio que deriva de la interacción de las bacterias intestinales con el sistema inmunológico.

Siddharth J, Chakrabarti A, Pannérec A, Karaz S, Morin-Rivron D, Masoodi M, Feige JN, Parkinson SJ. 2017 Estados Unidos	Estudio experimental	Ratas envejecidas	- El envejecimiento y la sarcopenia se asocian con interacciones entre microorganismos intestinales, y fisiología del huésped, en ratas.
Baldini, F., Hertel, J., Sandt, E. et al. 2020 Luxemburgo	Estudio piloto Objetivo: investigar los cambios microbianos asociados con la EP y consecuencias metabólicas, que surgen de los cambios del microbioma	Cohorte 147 casos típicos de EP y 162 controles	- Las alteraciones del microbioma intestinal asociadas con la enfermedad de Parkinson, pueden traducirse en diferencias funcionales sustanciales que afectan el metabolismo del huésped y el fenotipo de la enfermedad
Gizem Özata, U, Hilal Y 2019	Revisión		- Esta revisión se centra en los posibles beneficios de los prebióticos, probióticos y simbióticos para regular la disbiosis de la microbiota junto con el efecto de la dieta sobre la microbiota intestinal en la EP: tipo y equilibrio de macronutrientes dietéticos. Un alto consumo de verduras, frutas y ácidos grasos omega-3; y los patrones de dieta saludable como la dieta mediterránea, pueden tener un impacto protector sobre la EP

5. 3 Influencia de la nutrición sobre la microbiota y cómo afectaría el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer^{17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30}

Según la Organización Mundial de la Salud, la enfermedad de Alzheimer (EA) es uno de los trastornos neurodegenerativos más comunes y es la principal causa de demencia. Está asociado con un deterioro de la cognición. Su causa es poco conocida y podría estar relacionada con la presencia de las placas de B-amiloide y ovillos neurofibrilares de proteína tau fosforilada.

En Argentina, 1 de cada 8 adultos mayores de 65 años padecen Alzheimer. Según la OMS, hay 50 millones de personas en el mundo que padecen demencia, de las cuales, entre el 60% y 70% de los casos corresponde a Alzheimer.

Hasta ahora se daba por hecho que la edad avanzada, los antecedentes familiares y genéticos, eran los principales factores de riesgo de esta enfermedad, sin embargo, el rápido aumento de la EA en la población no se podría explicar solamente atendiendo el factor genético, lo que lleva a pensar que los factores ambientales y sociales jugarían un papel crucial en el desarrollo de la enfermedad.

Factores como hipertensión arterial, diabetes mellitus, sobrepeso, colesterol, tabaquismo, sedentarismo, malos hábitos alimentarios, etc., son de riesgo para la EA, y, su vez, su desarrollo podría estar asociado, entre otras cosas, a una alteración en la composición de la microbiota (Figura 3)

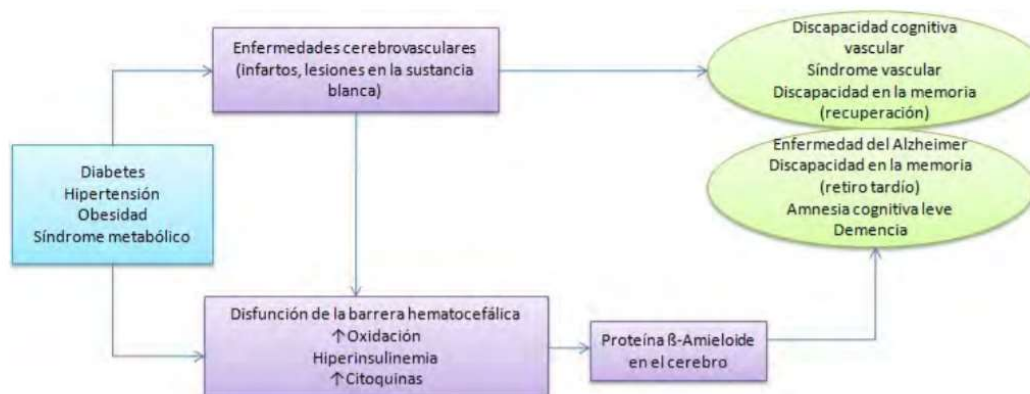


Figura 3. Principales mecanismos de interacción entre los factores de riesgo vascular y el deterioro de la función cognitiva (Fuente: Fernández Martín I. *Papel de la microbiota en el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer.*)³¹

La microbiota del tracto gastrointestinal está relacionada con la patogenia del Alzheimer a través del desencadenamiento de enfermedades metabólicas, y el progreso de un estado de inflamación de bajo grado.

La barrera intestinal forma parte de un sistema de defensa compuesto por diferentes elementos que actúan de forma coordinada para impedir el paso de antígenos, toxinas y compuestos microbianos. A su vez, mantiene el correcto funcionamiento del sistema inmune y la tolerancia de los antígenos provenientes de la dieta y la microbiota.

Esta barrera está compuesta por una capa mucosa, el epitelio intestinal y la propia microbiota; la composición de la microbiota determina las propiedades de la capa de moco que influyen en su permeabilidad.

La interrupción o el daño a esta barrera, conduce a un aumento de la permeabilidad que provoca la translocación de bacterias y sustancias nocivas al torrente sanguíneo.

Algunas cepas probióticas como *Lactobacillus plantarum*, *E. coli* y *Bifidobacterium*, mejoran la barrera intestinal, mientras que diferentes cepas patógenas de *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Helicobacter pylori*, *Vibrio* o *Clostridium* alteran la integridad de las células epiteliales.

El aumento de la permeabilidad del intestino y la barrera hematoencefálica, inducida por la alteración de la microbiota, aumentaría la incidencia de trastornos neurodegenerativos. Los metabolitos microbianos intestinales y sus efectos sobre los cambios neuroquímicos del huésped, también pueden aumentar o disminuir el riesgo de padecer Alzheimer, como así también las infecciones de microorganismos patógenos.

5.4 Procesos patogénicos de la enfermedad de Alzheimer asociados a la microbiota

La EA es un síndrome neurodegenerativo progresivo, que se encuentra asociado a la acumulación de oligómeros de Beta-amiloide.

El Beta-amiloide es un péptido de 36 a 43 aminoácidos que se sintetiza a partir de la proteína precursora amiloidea, en general se encuentra relacionada con el desarrollo de Alzheimer, aunque también cumple diversas actividades no asociadas a la enfermedad.

En el caso de la EA, el Beta-amiloide es el principal componente de las placas seniles, depósitos que se encuentran en el cerebro de los pacientes con esta enfermedad.

Se sabe que las bacterias que pueblan la microbiota excretan mezclas de amiloides, lipopolisacáridos (LPS) y otros exudados provenientes de los microorganismos que habitan en la microbiota. Los amiloides bacterianos podrían activar vías de señalización que desempeñan un papel en la neurodegeneración y la patogénesis de la EA, mientras que la microbiota podría potenciar las respuestas inflamatorias a la acumulación de Beta-amiloides.

Se ha planteado la hipótesis de que los amiloides derivados de bacterias de la microbiota podrían filtrarse del tracto gastrointestinal y acumularse a nivel sistémico y cerebral.

Por otro lado, los LPS son el componente principal de la pared celular de las bacterias Gram-negativas, en condiciones de permeabilidad son capaces de

atravesar la barrera intestinal y desencadenar reacciones de autoinmunidad en el SNC, provocando inflamación, característica en la EA.

Se ha demostrado que la administración vía intraperitoneal de LPS en ratones, provoca un aumento de agregaciones de Beta-amiloides cerebrales ubicadas específicamente en la zona del hipocampo, principal responsable de la memoria.

La barrera intestinal se vuelve más permeable en adultos de edad avanzada, por lo que sería más fácil para los amiloides y LPS, atravesarla. Cuando estas sustancias son reconocidas por las células del sistema inmune se produce la liberación de citosinas proinflamatorias, lo que provoca inflamación crónica.

En consecuencia, los LPS y amiloides derivados de bacterias pueden exacerbar aún más la filtración intestinal y aumentar así, los niveles de citocinas y otras pequeñas moléculas proinflamatorias, como la interleucina.

Diversos estudios evidencian la relación entre disbiosis, y el desarrollo de EA.

La flora microbiana patógena produce aminoácidos tóxicos como isoleucina y fenilalanina, que induce la estimulación de linfocitos tóxicos; estas células atraviesan la barrera hematoencefálica e inducen una reacción neuroinflamatoria en el cerebro, lo que activa la producción de amiloide.

Se ha encontrado una relación entre la existencia de infecciones producidas por bacterias y virus, y el desarrollo de la EA. *Helicobacter pylori* es una bacteria del tracto gastrointestinal capaz de originar graves lesiones en la mucosa y el epitelio; esta bacteria se encuentra fuertemente relacionada con la EA.

Un estudio demostró que los niveles plasmáticos de amiloides fueron significativamente más altos en pacientes de EA infectados con *Chlamydia pneumoniae* y *H. pylori*, respecto a los individuos sanos.

Otros estudios han confirmado que la composición de la microbiota en pacientes con EA, estaba alterada en comparación con personas sanas. Aquellos individuos con EA presentaron una diversidad microbiana reducida, con un aumento de ciertas bacterias patógenas.

Se comparó la composición de la microbiota fecal de pacientes con EA y sin EA. El perfil de la microbiota fecal en pacientes con EA se caracterizó por la reducción de la diversidad microbiana, la disminución de la abundancia de *Firmicutes* y *Bifidobacterias* y el aumento de *Bacteroidetes*.

Este factor se encuentra influenciado por el hecho de que los trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, se manifiestan en personas de edad avanzada, cuando la composición de la microbiota está influenciada por una variedad de circunstancias.

En agosto 2020, la revista “Journal of Alzheimer’s Disease” publicó una investigación en donde se estudió la asociación entre los depósitos de placas de beta amiloide y sus productos bacterianos como lipopolisacáridos y ácidos grasos de cadena corta como marcador inflamatorio en la EA. Se realizaron estudios de sangre en 89 individuos entre 50 y 85 años de edad con deterioro cognitivo, pérdida de memoria y atención y pérdida en la velocidad de procesamiento de la información. A cada uno de los pacientes e individuos controles se les tomaron muestras de sangre y se les realizó una tomografía cerebral con marcador fluorescente para observar específicamente a las placas seniles.

Los resultados de dicha investigación arrojaron que mientras más producto proinflamatorio había en sangre, mayor era la correlación con la presencia de placas seniles; lo que sugiere que los ácidos grasos de cadena corta y los lipopolisacáridos representan vínculos fisiopatológicos entre la microbiota y la EA.

En otra investigación publicada en la revista Neurología, de la sociedad española de neurología, en marzo de 2019 se estudió el papel de la microbiota en el desarrollo de diferentes enfermedades neurológicas.

Se investigaron determinados taxones bacterianos conocidos por su perfil anti o pro-inflamatorio en pacientes con deterioro cognitivo. La presencia de placa amiloide se asoció con mayor abundancia de taxones inflamatorios

(*Escherichia/Shigella*) y una correlación entre estos y las citocinas inflamatorias, así como con una menor abundancia de *Eubacterium rectale* y *Bacteroides fragilis*, taxones con perfil antiinflamatorio.

5.5 Enfermedad de Alzheimer, microbiota y alimentación

La mala alimentación se asocia con una reducción de la diversidad microbiana, lo que contribuye al aumento de la inflamación local y sistémica. Se ha sugerido que la dieta y ciertos nutrientes específicos pueden afectar la composición de la microbiota e influir en la síntesis de proteínas amiloides.

Investigaciones sugieren que la enfermedad de Alzheimer puede comenzar en el intestino, y está estrechamente relacionada con el desequilibrio de la microbiota. En este sentido, la modulación de la microbiota mediante una dieta personalizada o una intervención beneficiosa, podría convertirse en una nueva terapéutica que acompañe el tratamiento de la enfermedad.

Al día de hoy no se ha desarrollado una terapia dietética específica para la EA. Los estudios emergentes se centran en regular la respuesta inflamatoria en el intestino y el cerebro, para retrasar la progresión de la enfermedad.

La administración de probióticos podría ser un método novedoso y seguro para preservar una microbiota y barrera intestinal sana, reduciendo el inicio de respuestas inflamatorias.

En experimentos con animales se demostró que el tratamiento con probióticos, incluidos *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, mejora el deterioro cognitivo, disminuyendo el número y tamaño de las placas amiloides y la neuroinflamación.

La mayoría de los estudios de intervención en sujetos de edad avanzada, han demostrado que los probióticos y prebióticos pueden estimular el crecimiento de las poblaciones de *Bifidobacterium* y, al mismo tiempo, disminuir el crecimiento de *Enterobacterias*.

Las alteraciones en la microbiota pueden comprometer la producción endógena de ácido γ -aminobutírico (GABA) y ácidos grasos de cadena corta, mientras que

algunas especies bacterianas, como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, pueden metabolizar el glutamato para producir GABA.

En consecuencia, se podría modular la microbiota a través de intervenciones nutricionales y el uso de prebióticos y probióticos, resultando una estrategia para reducir el nivel de inflamación crónica y los niveles de Beta-amiloides asociados al desarrollo de la EA.

Se sabe que los ácidos grasos poliinsaturados n-3 tienen importantes propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, y se han utilizado para la prevención y el tratamiento de enfermedades caracterizadas por inflamación intestinal crónica y neurodegenerativas.

Por otro lado, una dieta basada en alimentos de origen vegetal también podría mejorar la disbiosis intestinal y sus afecciones asociadas.

Un ensayo clínico de intervención en el que participaron 6 sujetos obesos con diabetes tipo 2 y/o hipertensión, que siguieron una dieta vegetariana estricta durante 1 mes, demostró que la dieta vegetariana promovía una reducción de la inflamación intestinal, con una disminución de las *Enterobacterias* y un aumento de microbios comensales, especies de *Bacteroides fragilis* y *Clostridium*.

Esto resultó en una reducción de la lipocalina-2 intestinal, una adipocina asociada con el desarrollo de inflamación y resistencia a la insulina, y niveles más altos de ácidos grasos de cadena corta, que están asociados con una mejor homeostasis de la glucosa y sensibilidad a la insulina, así como modulación de las funciones del SNC.

La modulación de la microbiota impacta inevitablemente en funciones metabólicas clave, como la homeostasis de la glucosa, que se ve afectada en la EA. En estudios realizados en ratones, la señalización defectuosa de la insulina contribuyó en gran medida a las alteraciones metabólicas cerebrales en la EA. Por ejemplo, una cantidad cerebral deficiente de factor de crecimiento de insulina I (IGF-I) en el hipocampo y en la corteza somatosensorial de los ratones de edad avanzada, provoca cambios en el cerebro relacionados con la edad. Además, la

hiperfosforilación de tau ocurre en ratones que tienen niveles anormales de insulina cerebral.

Por otro lado, ciertos nutrientes también podrían afectar la producción de B-amiloide, afectando el riesgo de neuroinflamación y demencia.

Individuos sanos y sin factores de riesgo para el desarrollo de la EA, que siguen dietas ricas en cereales integrales, frutas frescas, legumbres, pescados y lácteos bajos en grasa y ácidos grasos poliinsaturados, y bajo consumo de azúcares refinados, carnes y alimentos procesados, muestran una menor acumulación de B-amiloides en el cerebro y un mejor metabolismo de la glucosa.

Otras investigaciones han descrito los efectos beneficiosos de los fenoles naturales presentes en alimentos de origen vegetal, como el té verde, frutos rojos, algunas especias y aceite de oliva extra virgen, para reducir la síntesis de las placas B-amiloides.

Se ha demostrado, a través de un estudio realizado en ratones, que la aglicona de oleuropeína y el oleocantal, dos componentes fenólicos del aceite de oliva extra virgen, promueven la depuración de B-amiloides, así como la inhibición de la agregación de tau y la neuroinflamación.

Sin embargo, considerando que existen diferencias significativas entre el ratón y la barrera hematoencefálica humana con respecto al aclaramiento y degradación de B-amiloides, debe confirmarse la idoneidad real del oleocantal y otros fenoles de aceite de oliva extra virgen para reducir los depósitos de amiloide en humanos.

Es importante destacar que los fitoquímicos y sus productos metabólicos, pueden modular la composición de la microbiota ejerciendo efectos similares a los de los prebióticos, inhibiendo las bacterias patógenas y estimulando el crecimiento de bacterias beneficiosas. Por ejemplo, se ha informado que los compuestos fenólicos del té y sus metabolitos aromáticos provocan actividades bacteriostáticas o antimicrobianas en la microbiota, inhibiendo específicamente el crecimiento de algunas bacterias patógenas. Estos efectos moduladores pueden

tener consecuencias importantes en el nivel de liberación de amiloides y LPS derivados de microorganismos.

Por otro lado, los alimentos de origen animal, como la carne roja y procesada que contiene grandes cantidades de hierro trivalente, pueden contribuir a la formación de fibras de fibrina inducidas por el hierro, posiblemente contribuyendo a la patogénesis de la EA.

Actuar sobre la microbiota a través de estrategias específicas como la intervención con microorganismos beneficiosos o modificaciones de la dieta, podría considerarse un enfoque preventivo y terapéutico prometedor en la EA.

Los prebióticos son suplementos dietéticos utilizados como fuente de alimento por la microflora que ofrecen un beneficio para la salud del huésped. La Inulina, un compuesto prebiótico bien estudiado, mejoró el metabolismo sistémico y disminuyó la expresión de genes inflamatorios del hipocampo, modulando la composición de la microbiota.

Las preparaciones probióticas de una o varias cepas resultaron ser ejemplos exitosos. Estas formulaciones suelen estar hechas con especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, ya que los miembros de ambos grupos se han utilizado ampliamente para promover la salud humana y están clasificados como seguros para su consumo.

Un número creciente de intervenciones nutricionales para modificar la microbiota están documentadas en humanos, principalmente en adultos mayores con problemas de memoria y voluntarios sanos, considerando también que la EA, la resistencia a la insulina, la diabetes, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares, están fuertemente interconectadas. Específicamente, se documentó que la suplementación crónica con *Bifidobacterium* restauró las funciones cognitivas en personas mayores con deterioro de la memoria.

Se demostró que la disbiosis es un factor de riesgo relevante para la EA, y el estilo de vida, el consumo de fármacos y los hábitos alimentarios pueden

modificar continuamente la composición de la microbiota. En este contexto, la posibilidad de modular la composición de la microbiota utilizando probióticos, prebióticos y otras intervenciones dietéticas, representa un enfoque prometedor y sostenible. Las intervenciones dietéticas son generalmente seguras y más ventajosas que las terapias basadas en medicamentos, ya que los probióticos, prebióticos y simbióticos son económicos y fáciles de manejar, lo que reduce la carga también para los cuidadores de pacientes con EA.

Los resultados exitosos dependen de la optimización de diferentes factores, incluidas las combinaciones adecuadas de cepas bacterianas y nutrientes, el tiempo de tratamiento y la etapa de la enfermedad, por lo que es necesaria la presencia de procedimientos y pautas específicos para mejorar la eficacia de la modulación de la microbiota.

5.5.1 Dieta y Alzheimer

Se necesita una mayor comprensión de la etiopatogenia de la EA para poder desarrollar terapias modificadoras de la enfermedad, que permitan prevenir, retrasar o tratar los síntomas.

La diabetes tipo 2 y la resistencia a la insulina son los principales factores de riesgo de la EA relacionados con el estilo de vida de las personas.

Los tratamientos que se centran en modificar el estilo de vida, como por ejemplo, ejercicio físico y cambio de dieta, pueden mostrar efectos beneficiosos en la prevención y el tratamiento temprano de la EA. Cada vez se presta más atención a los patrones dietéticos como estrategia potencial para prevenir el deterioro cognitivo.

Se ha investigado que la acumulación de placas amiloideas y el desarrollo de la EA están relacionados con factores dietéticos.

Los estudios han sugerido que la restricción calórica previene el daño neuronal relacionado con la edad y puede ser útil en la prevención y tratamiento de la EA.

Las hipótesis que relacionan la restricción calórica con la capacidad cognitiva incluyen los mecanismos antiinflamatorios, la reducción del estrés oxidativo neural, y la promoción de la plasticidad sináptica.

Un enfoque dietético reciente para el tratamiento de la EA es la administración de dietas cetogénicas. La dieta cetogénica es muy alta en grasas y baja en carbohidratos, simula los efectos de inanición al utilizar principalmente las grasas como fuente de energía.

Durante el ayuno, el organismo metaboliza la grasa corporal almacenada a través de la lipólisis, y la consiguiente β -oxidación de los ácidos grasos conduce a la producción de acetoacetato, β -hidroxibutirato y acetona que pueden atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica. Estos cuerpos cetónicos se pueden utilizar como precursores para la generación de trifosfato de adenosina (ATP).

Se ha sugerido que la dieta cetogénica es útil en la terapia de enfermedades neurodegenerativas y neuromusculares, incluida la EA, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica.

Se han realizado estudios en donde se investigaron los efectos de un aumento de los niveles plasmáticos de cuerpos cetónicos sobre las funciones cognitivas en adultos mayores con trastornos de la memoria. La elevación de los niveles de cetonas se indujo usando una dosis oral de triglicéridos de cadena media.

Los valores de cetonas más altos se asociaron con una mayor mejora en la recordación de párrafos con el tratamiento con triglicéridos de cadena media, en comparación con el placebo, en todos los participantes.

En otro estudio, la cetosis fue inducida por una dieta muy baja en carbohidratos. Veintitrés adultos mayores con deterioro cognitivo leve, fueron asignados al azar a una dieta alta en carbohidratos o muy baja en carbohidratos. Después del período de intervención de 6 semanas, se observó una mejora en el rendimiento de la memoria verbal en los participantes que recibieron la dieta baja en carbohidratos.

Los niveles de cetonas se correlacionaron positivamente con el rendimiento de la memoria. Estos hallazgos indican que una dieta muy baja en carbohidratos puede mejorar la función de la memoria en adultos mayores con mayor riesgo de EA.

En la tabla 2 se muestra el listado de los artículos seleccionados sobre la influencia de la microbiota y la enfermedad de Alzheimer.

Tabla 2: Artículos seleccionados sobre la influencia de la microbiota en la enfermedad de Alzheimer			
Autores, año, país	Tipo de estudio	N	Principales hallazgos
Xinyi W. Guangqiang S. Meiyu G. 2019 China	Estudio piloto Tiene como objetivo investigar el vínculo entre la microbiota y la progresión de EA y explorar estrategias de intervención	1° cohorte: 9 personas con EA y 18 personas sanas 2° cohorte: 22 personas con EA y 22 personas sanas	- Se establece un posible vínculo entre la disbiosis intestinal y la neuroinflamación en la progresión de la EA. - Se propone un nuevo mecanismo de facilitación en la progresión hacia la EA. La flora microbiana patogénica produce aminoácidos tóxicos (isoleucina, fenilalanina) que inducen la estimulación de linfocitos tóxicos (Th1, Th17) en sangre periférica. Estas células traspasan la barrera hematoencefálica e inducen una reacción neuroinflamatoria en el cerebro.

Xu Hu Wang T. Feng J. 2016 China	Revisión	185 Publicaciones	- El aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal inducida por una alteración de la microbiota, aumentaría la incidencia de trastornos de neurodegeneración. - Los metabolitos y sus efectos sobre los cambios neuroquímicos de los individuos pueden aumentar o disminuir el riesgo a padecer EA. - Microorganismos patógenos también aumentarían el riesgo de padecer EA. - Se sugiere que la EA podría comenzar en el intestino y está estrechamente relacionada con el desequilibrio de la microbiota. - Se propone la modulación de la microbiota a través de una dieta personalizada.
Pistollato F. Sumalla Cano S. Inaki E. Et al. 2016 Italia	Revisión	176 Publicaciones	- Se examina el posible papel del intestino en la diseminación de amiloides y las propiedades amiloidogénicas de las bacterias intestinales - Se demuestra que las bacterias de la microbiota liberan sustancias tóxicas que interfieren en las vías de señalización y en la producción de citocinas proinflamatorias. - Se sugiere la modulación de la microbiota a través de intervenciones nutricionales específicas

Kowalski K. Mulak A 2019 Polonia	Revisión	118 Publicaciones	- La microbiota podría ser una gran fuente de amiloides, LPS y otras toxinas, contribuyendo a la inflamación y la alteración fisiológica de la barrera intestinal. - Las bacterias y sus productos pueden trasladarse desde el tracto gastrointestinal hasta el SNC - La modulación de la microbiota puede ser utilizado como posible terapéutica en la EA
Andreo-Martínez, P. García-Martínez. N. Sánchez-Samper 2017 España	Revisión	14 Publicaciones	- Se revela cómo las variaciones en la composición de la microbiota influyen en la fisiología, función y comportamiento cerebral. - Se utilizaron ratones para demostrar que la microbiota es crucial para la función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. - Se demuestra como la administración de diversas cepas probióticas tienen efectos beneficiosos en roedores. Algunas especies de <i>Bifidobacteria</i> y <i>Lactobacilli</i> podrían llegar a tener efectos positivos

Cattaneo A. Cattane N. Galluzi S. Et al. 2017 Italia	Estudio piloto. Tiene como objetivo investigar el posible papel de la microbiota en la patogénesis de la EA.	N=40 pacientes con deterioro cognitivo y con amiloidosis cerebral N=33 pacientes con deterioro cognitivo y sin amiloidosis N=10 sin deterioro cognitivo y sin amiloidosis	- Se estudió la asociación de la amiloidosis cerebral con la actividad proinflamatoria y antiinflamatoria, y la microbiota en pacientes con deterioro cognitivo.
Fernández Martin 2020 España	Revisión	18 publicaciones	- La causa de la EA permanece desconocida, pero la interacción entre genes de susceptibilidad y factores ambientales parece ser clave para su desarrollo. - La principal hipótesis del origen de la EA se asocia a la existencia de disbiosis, donde las funciones metabólicas e inmunes no se llevan a cabo de manera óptima, y el eje microbiota-intestino-cerebro se ve alterado.
Caixiu L. Shuai Z. Yueli Z. Et al 2019	Revisión	139 publicaciones	- Se resume el papel del eje microbiota-intestino-cerebro y su incidencia en la patogénesis en la EA. - Se puede suponer que cuando ocurre la disbiosis intestinal, los amiloides microbianos, LPS y otros compuestos segregados pueden aumentar la permeabilidad intestinal, llevando a la liberación de citocinas proinflamatorias. - La restauración de la microbiota a una composición "sana" puede ralentizar la progresión de la EA.

Bonfili L. Cecarini V. Gogoi O. Gong C. Et al. 2020 Federación de sociedades bioquímicas europeas	Revisión	196 publicaciones	- Se demuestra que la disbiosis es un factor de riesgo relevante para el desarrollo de EA. El estilo de vida, el consumo de fármacos y los hábitos alimentarios pueden modificar continuamente la composición de la microbiota. - Una dieta rica en grasas saturadas y carbohidratos simples aumenta el riesgo de demencia. De manera contraria, una dieta de calidad, como la que se asocia a la dieta mediterránea, se correlaciona con un mejor estado cognitivo. - Se observa la posibilidad de modular la composición de la microbiota utilizando probióticos y otras intervenciones dietéticas.
Castillo-Álvarez F, Marzo-Sola ME 2019	Revisión	61 publicaciones	- Se revisa la implicación de la microbiota en el eje intestino-cerebro, así como en aquellas enfermedades neurológicas en la que se ha descrito una alteración en la microbiota intestinal.
Marizzoni M., Cattaneo A., Mirabelli P., Et al. 2020 Italia Suiza Inglaterra	Estudio piloto. Objetivo: investigar la asociación entre los depósitos amiloides y el desarrollo de EA.	150 personas entre 50 y 85 años. 89 personas con deterioro cognitivo y 61 controles.	- Se estudia la relación entre los depósitos de placas de beta amiloide y sus productos bacterianos como lipopolisacáridos y ácidos grasos de cadena corta, como marcados inflamatorios en la EA. - Se demostró que mientras más producto proinflamatorio había en sangre, mayor era la correlación con la presencia de placas seniles.

Klaus W., Lange, KM., Lange, et al. 2016 Alemania Inglaterra Japón	Revisión	80 publicaciones	- Revisión de ensayos clínicos que evalúan la eficacia de las dietas cetogénicas en el tratamiento de la EA - Se demuestra que la administración directa de cuerpos cetónicos, o el uso de dietas cetogénicas ricas en grasas y bajas en carbohidratos, son eficaces en el tratamiento de síntomas en pacientes con EA.
--	-----------------	-------------------------	--

5.6 Influencia nutrición sobre la microbiota y cómo afectaría el desarrollo de esclerosis múltiple^{32,33,34,35,36,37,38}

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad que genera degradación de la cubierta protectora de los nervios, lo que interrumpe la comunicación entre el cerebro y el cuerpo.

Como característica principal de la EM se destaca el desarrollo de placas inflamatorias, áreas de desmielinización focal presentes en la materia blanca y gris del cerebro y de la médula espinal. Sus síntomas son variados y diferentes, entre ellos se encuentran: pérdida de la visión, dolor, fatiga y falta de coordinación. Algunas personas pueden no presentar síntomas durante gran parte de sus vidas, mientras que otras pueden tener síntomas crónicos. Con el tiempo, la enfermedad puede causar el deterioro o daño permanente de los nervios.

El desarrollo de la EM está influenciado por factores genéticos y ambientales. Los factores ambientales son de dos tipos: de origen ni dietético, entre los que se encuentran las infecciones virales, intoxicación por metales pesados, o aquellos asociados a los hábitos alimentarios y condiciones metabólicas, como por ejemplo, sobrepeso durante la infancia y adolescencia, bajos niveles de vitamina

D, estilo de vida, sedentarismo, o dietas asociadas a altos consumos de grasa animal y azúcar.

Se demostró en estudios recientes que la alteración de la microbiota actúa como riesgo de factor ambiental patógeno, dirigiendo las respuestas inmunitarias adaptativas e innatas a los perfiles inflamatorios característicos de muchas enfermedades como la EM.

El aumento del estreñimiento, de incontinencia fecal, de la impermeabilidad intestinal en pacientes con EM, y el aumento de la aparición de enfermedades inflamatorias intestinales (EII) en pacientes con EM y sus familias, sugieren una importante conexión del intestino con el SNC.

En la actualidad, la existencia de un vínculo directo entre la dieta, la microbiota y la EM es el tema de muchos estudios. La dieta es capaz de influir en la composición de la flora bacteriana intestinal y favorecer indirectamente el desarrollo de enfermedades inflamatorias autoinmunes.

En los últimos años, una serie de evidencias experimentales muestra una posible participación de la nutrición y la microbiota en el inicio y desarrollo de EM. Esta hipótesis, si es confirmada por estudios adicionales, podrían allanar el camino para tratamientos nuevos y más específicos. Por esta razón, el objetivo de estos ensayos es comprender cómo una dieta adecuada puede influir en la microbiota y el curso de la enfermedad.

Ciertas condiciones genéticas pueden aumentar la posibilidad de desarrollar EM, y éstas, a su vez, interactuar con ciertos factores ambientales, como los hábitos alimentarios. Estos hábitos alimentarios son el principal determinante de la composición y función microbiana en el intestino.

Los estudios han sugerido que la presencia de ciertos microbiomas intestinales podría promover o prevenir el desarrollo de EM. Por ejemplo, ciertas especies bacterianas, como las del género *Bifidobacterium* y el *phylum Firmicutes*, están asociadas con la buena salud, mientras que las del *phylum Bacteroidetes* se han relacionado con el desarrollo de enfermedades.

Un sistema inmunológico comprometido debido a alteraciones en la composición microbiana intestinal puede desencadenar el desarrollo de EM o agravar sus efectos. Los estudios que compararon grupos de pacientes con EM e individuos sanos demostraron que la microbiota en pacientes con EM eran significativamente diferentes de los de individuos sanos. El estudio informó una mayor abundancia de *Pseudomonas*, *Mycoplana*, *Haemophilus*, *Blautia* y *Dorea* y una abundancia disminuida de *Parabacteroides*, *Adlercutzia* y *Prevotella* en pacientes con EM.

Estudios recientes que comparan la microbiota presente en las heces de pacientes con EM e individuos sanos, han revelado disbiosis intestinal en pacientes con EM.

Los esfuerzos combinados de la comunidad científica en el campo de la EM se han centrado en identificar estrategias que puedan implementarse para modificar las respuestas inmunitarias periféricas, sin embargo, el intestino ha surgido como órgano regulador adicional de respuestas que tienen lugar tanto en el SNC y en el sistema inmune. En este sentido, la microbiota puede servir como factor ambiental que da forma al medio intestinal.

La modificación de la microbiota mediante enfoques dietéticos puede servir como estrategia terapéutica adicional para la EM.

5.7 Terapias dirigidas a la microbiota para la EM

Los tratamientos dirigidos a la microbiota incluyen modificaciones dietéticas, trasplantes de microbiota fecal (TMF) y administración de probióticos y prebióticos. Sin embargo, como ocurre con muchas terapias, los tratamientos dirigidos a la microbiota no son efectivos en todas las personas y también pueden causar efectos adversos no intencionales, que deben minimizarse. Por lo tanto, se necesitan más estudios para desarrollar tratamientos con menos efectos adversos.

5.7.1 Tratamiento dietético

La dietoterapia podría ser el principal determinante de la composición y función microbiana intestinal. En general, las dietas hipercalóricas y ricas en grasas animales pueden acelerar el anabolismo, alterar la composición de la microbiota y provocar disbiosis intestinal, aumentando los niveles de ácidos grasos proinflamatorios libres en plasma. Por el contrario, una dieta vegetariana rica en fibra promueve la eubiosis intestinal.

El acetato, propionato y butirato son ácidos grasos derivados del catabolismo de los carbohidratos. Estos AGCC han demostrado que regulan una serie de vías moleculares y celulares relevantes asociadas con la inmunomodulación, así como la regulación de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Por tanto, se ha demostrado que los factores dietéticos regulan el equilibrio entre las respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias que, a su vez, podrían regular las enfermedades autoinmunes, como la EM.

Se ha observado que los compuestos de origen natural tienen un impacto profundo en la salud metabólica. Uno de los más evaluados en el contexto de la EM es la vitamina D. Debido a los niveles reducidos de vitamina D observados en pacientes con EM y su importancia para regular el sistema inmunológico, reduciendo la permeabilidad intestinal y afectando la producción de metabolitos inmunomoduladores como el butirato, la suplementación con vitamina D es un posible enfoque terapéutico para tratar la enfermedad.

Por otro lado, se sabe que las moléculas dietéticas pueden modular la actividad de las enzimas involucradas en los eventos inflamatorios a través de compuestos antioxidantes. El estrés oxidativo favorece los procesos inflamatorios que conducen a la degradación de mielina presentes en la EM.

Los compuestos antiinflamatorios más importantes son el Omega 3, éste se encuentra principalmente en el aceite de pescado. Actúan equilibrando la actividad proinflamatoria de los ácidos grasos saturados y las grasas trans.

El ácido linoleico es el precursor del ácido araquidónico y sus eicosanoides proinflamatorios, mientras que el ácido linolénico es el precursor de los PUFA n-3. Con respecto a los PUFA, los ácidos grasos n6 (proinflamatorios) y n3 (antiinflamatorios) tienen efectos opuestos y su presencia en la dieta debe ser equivalente.

En las dietas occidentales, la proporción de n6/n3 aumenta de 6 a 15 veces, o incluso más, conduciendo a una mayor incidencia de enfermedades inflamatorias crónicas. Los AGPI n3 de cadena larga, ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico, inhiben la síntesis de eicosanoides proinflamatorios, ácidos grasos y colesterol, y estimulan la oxidación de ácidos grasos.

Otros compuestos antioxidantes son las vitaminas A, C, D, y B12.

Los oligoelementos como el selenio, zinc y magnesio tienen importantes propiedades antiinflamatorias; especialmente el zinc, que se encuentra presente en la mielina.

5.7.2 Prebióticos y polifenoles

Sus efectos protectores en la EM se asocian con la capacidad de la microbiota para producir AGCC mediante la fermentación de fibra dietética. Algunos informes han sugerido que el butirato circulante altera directamente la función del SNC.

Los probióticos pueden mejorar el equilibrio microbiano intestinal. Su administración en enfermedades relacionadas con la disbiosis intestinal es fundamental.

Los prebióticos son nutrientes preferenciales para las bacterias del colon. Las fibras dietéticas compuestas por carbohidratos complejos solubles o insolubles son una importante fuente de alimento para los microorganismos intestinales simbióticos, que pueden brindar beneficios para la salud del huésped. Las fibras dietéticas son antiinflamatorias; su ingesta debe encontrarse entre 10 y 15 g/día y debe ser lo más variada posible para aumentar la diversidad de la microbiota.

5.7.3 Terapia de trasplante sustituido de heces y TMF

El trasplante de microbiota fecal implica el reemplazo de todo el microbioma intestinal del huésped para restaurar el equilibrio microbiano. Se han informado beneficios de TMF sobre déficits neurológicos en tres pacientes con EM, y otro estudio investigó cómo afecta la TMF a los síntomas de la EM secundaria progresiva.

Las terapias basadas en TMF, durante estados inflamatorios intestinales, estimulan el sistema inmunológico. La mucosa intestinal da una respuesta a través de la secreción de citocinas específicas, mejorando el estado de la enfermedad y resolviendo el estado inflamatorio.

En la tabla 3 se muestra el listado de los artículos seleccionados sobre la influencia de la microbiota y la esclerosis múltiple.

Tabla 3: Artículos seleccionados sobre la influencia de la microbiota en la esclerosis múltiple			
Autores, año, país	Tipo de estudio	N	Principales hallazgos
Schepici G., Silvestro S., Bramanti Placido., Et al. 2019 Italia	Revisión	94 publicaciones	- La restauración de la población microbiana en pacientes con EM-RR parece reducir los eventos inflamatorios y la reactivación del sistema inmune.
Fan Y., Zhang J. 2019 China	Revisión	75 publicaciones	- Se repasa el uso de la dieta para alterar la microbiota intestinal y su aplicación en el tratamiento y prevención de la EM.

Jangi S., Gandhi R., Cox L.M., Et al. 2016 Estados Unidos	Revisión	71 publicaciones	- Los pacientes en tratamiento modificador de la enfermedad muestran una mayor abundancia de Prevotella y Sutterella, y una disminución de Sarcina, en comparación con los pacientes no tratados.
Sachiko M., Sangwan K., Wataru S., Et al 2015 Japón	Estudio piloto	20 pacientes con EM y 58 sujetos sanos	- Se encontró que la microbiota en pacientes con EM se caracteriza por una disbiosis moderada - Se encontraron diferencias significativas de microorganismos de la microbiota entre las muestras de los individuos sanos y pacientes con EM. El microbioma de los sujetos sanos estaba compuesto principalmente de especies de <i>Clostridios</i> y <i>Bacteroidetes</i>. Las especies de <i>Clostridios</i> se redujeron significativamente en la microbiota intestinal de los pacientes con EM y, se encontraron especies de clostridios formadores de esporas capaces de inducir las células T - Se concluye que la corrección de la disbiosis y la microbiota altera podría merecer una consideración como estrategia potencial para la prevención y el tratamiento de la EM.

Chen J., Chia N., Kalari K., Et al. 2016 Estados Unidos	Estudio Piloto	31 pacientes con EM y 36 controles de la misma edad y sexo.	- El objetivo de este estudio fue investigar si la microbiota se encuentra alterada en la EM, en comparación con la microbiota con individuos sanos. - Los análisis detallados del microbioma fecal revelaron que los pacientes con EM tenían un perfil de comunidad microbiana distinto en comparación con los controles sanos. Se observó una mayor abundancia de los géneros <i>Psuedomonas</i>, <i>Mycoplana</i>, <i>Haemophilus</i>, <i>Blautia</i> y <i>Dorea</i> en pacientes con EM, mientras que el grupo de control mostró una mayor abundancia de los géneros <i>Parabacteroides</i>, <i>Adlercreutzia</i> y <i>Prevotella</i>. - El estudio es consistente con la hipótesis de que los pacientes con EM tienen disbiosis intestinal, pero se requieren mayores estudios para comprender su papel en la etiopatogenia de la enfermedad.
---	-----------------------	--	--

Boziki M.K, Kesidou E., Theotokis P., Et al. 2020 Grecia Moscu	Revisión	111 publicaciones	- Esta revisión tiene como objetivo resumir los avances recientes que se han logrado en el análisis de la microbiota en la EM como un factor ambiental con gran impacto en la autoinmunidad. - Se considera a la modulación de la microbiota como una intervención prometedora para el tratamiento de la EM, mediante la promoción de una microflora “antiinflamatoria”
--	----------	----------------------	---

En la tabla 3 se muestra el listado de los artículos seleccionados sobre la influencia de la microbiota y la enfermedad de Esclerosis Múltiple.

6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN^{39, 40, 41, 42}

6.1 Discusión

En los últimos años muchos estudios han demostrado la estrecha asociación entre la disbiosis de la microbiota y numerosas enfermedades no transmisibles, como pueden ser la diabetes, enfermedades gastrointestinales o trastornos neurológicos.

Es más que evidente la estrecha interacción que existe entre la microbiota y el cerebro, si bien, no se sabe del todo si los cambios en la composición de la microbiota intestinal son causa o consecuencia de una enfermedad, la asociación entre la diversidad de la microbiota y salud ha sido demostrada.

La dieta es uno de los moduladores clave de la composición de la microbiota que influye directamente sobre la homeostasis y procesos biológicos del huésped. Este mutualismo crucial entre el huésped humano y sus simbioses bacterianos se puede alterar a través de nuevos hábitos dietéticos.

Diversos estudios han confirmado que la dieta mediterránea tiene efectos beneficiosos en el perfil metabólico y mejora la diversidad y riqueza de la microbiota debido a su aporte de ácidos grasos mono y poliinsaturados, polifenoles y antioxidantes, alta ingesta de fibra prebiótica y carbohidratos de bajo índice glucémico y proteína de origen vegetal.

La adopción de hábitos alimentarios modernos se ha convertido en un problema de salud creciente fuertemente asociado con el desarrollo de enfermedades, promoviendo inflamación y cambios estructurales en la microbiota.

En este contexto es que reviste gran importancia el desarrollo de nuevas estrategias dietéticas para prevenir enfermedades y mantener una vida saludable.

Las elecciones dietéticas modulan la expresión de la microbiota, y el microbioma interviene en la expresión del genoma, por mecanismos epigenéticos.

Actualmente se está considerando que la nutrición durante la vida temprana puede modular el desarrollo del microbioma y éste, a su vez, podría programar de manera permanentemente el cambio de la estructura y función de los órganos hacia el desarrollo de enfermedades.

La interacción entre el microbioma y los procesos epigenéticos es un mecanismo importante de reprogramación del desarrollo de los trastornos inmunitarios, trastornos metabólicos e incluso, en la neurodegeneración.

6.2 Conclusiones

Los componentes de los alimentos tienen un impacto clave en la microbiota, influyen en su composición en términos de riqueza y diversidad.

Por un lado, la alta ingesta de proteínas animales, grasas saturadas, azúcar y sal podría estimular el crecimiento de bacterias patógenas en detrimento de las bacterias beneficiosas, lo que conlleva a posibles alteraciones de la barrera intestinal. En contraste, el consumo de fibra y proteínas vegetales podrían estar asociados con un aumento de la cantidad de bacterias beneficiosas, estimulando la producción de AGCC. Además, los ácidos grasos omega-3, los polifenoles y los micronutrientes parecen tener el potencial de conferir beneficios para la salud mediante la modulación de la microbiota.

La occidentalización de la dieta, la alta ingesta de aditivos, edulcorantes, colorantes, etc. puede reducir la diversidad microbiana intestinal y conducir a una disbiosis generando una alteración de la función de la barrera y permeabilidad intestinal, y activación anormal de células inmunes, dando lugar a una alta incidencia de enfermedades crónicas.

A la luz de la literatura expuesta, la dieta mediterránea sigue siendo una buena solución para modular de manera óptima la diversidad y la estabilidad de la

microbiota, así como regular la permeabilidad y actividad de las funciones inmunes del huésped humano. Modificar los hábitos alimentarios puede ser la solución para prevenir la disbiosis de la microbiota y, en consecuencia, para prevenir muchas enfermedades.

Dado que los hábitos alimentarios son el resultado de una mezcla específica de cantidades de micro y macronutrientes, aportado de forma continua e indefinida al ecosistema intestinal, sería útil evaluar el impacto de los hábitos alimentarios actuales en la microbiota intestinal asociada con la barrera mucosa del huésped.

El principal efecto de las perturbaciones de la microbiota en el cerebro puede ocurrir en momentos de menor diversidad e inestabilidad de la microbiota, como ser en bebés lactantes y ancianos, siendo éstos últimos quienes los principales afectados por la neurodegeneración y el desarrollo de enfermedades neurológicas.

Actualmente se sabe que las alteraciones en las interacciones bidireccionales cerebro-microbiota están involucradas en la patogénesis de diferentes trastornos gastrointestinales. Recientemente, se lo ha implicado también como un posible mecanismo en la patogenia de varios trastornos cerebrales como la enfermedad de Parkinson o el Alzheimer.

Según las investigaciones que se analizaron, las conclusiones que se encontraron con respecto a la relación entre microbiota y la EP es que se ha demostrado una mayor prevalencia de dicha enfermedad en pacientes con infección con *Helicobacter pylori* o con sobrecimiento bacteriano en el intestino. La alteración de la microbiota promueve la disfunción motora y gastrointestinal, favoreciendo la aparición de patologías por acumulación de la α -sinucleína, formando grupos tóxicos que están asociados con la muerte de las células nerviosas productoras de dopamina, causando los síntomas motores en el Parkinson.

Se han encontrado varias investigaciones destinadas a estudiar la hipótesis de que el proceso patológico de la EP se inicia y se extiende del tracto gastrointestinal al cerebro, pero ninguna de ellas es concluyente. No se ha logrado identificar una composición bacteriana característica de la enfermedad.

Con respecto a la EA se puede observar a partir de las revisiones analizadas que existe una estrecha relación entre los residuos del microbioma, que podrían filtrarse del tracto gastrointestinal y acumularse a nivel sistémico y cerebral, y el desarrollo de placas amiloides relacionadas con la patogenia de la EA. La disbiosis es un factor de riesgo relevante para el desarrollo de Alzheimer.

En cuanto a la EM, diversos estudios han mostrado que la microbiota intestinal de las personas con EM se encuentra alterada, por lo que existe un desequilibrio en la composición de las distintas cepas o tipo de microorganismos que componen la microbiota en comparación con la de personas que no tienen esta enfermedad.

Se ha observado una mayor abundancia de *Pseudomonas*, *Mycoplana*, *Haemophilus*, *Blautia* y *Dorea* y una abundancia disminuida de *Parabacteroides*, *Adlercutzia* y *Prevotella* en pacientes con EM.

Según las investigaciones analizadas se puede concluir que la microbiota podría desempeñar un papel mucho mayor en el desarrollo de la patogénesis de estas enfermedades.

Se ha demostrado que el microbioma participa en la modulación gastrointestinal dada su capacidad para afectar la permeabilidad intestinal, la función inmune de las mucosas y la actividad en el sistema nervioso entérico. Además, diversos estudios sugieren que la microbiota y sus metabolitos están involucrados en la modulación de conductas y procesos cerebrales, como el comportamiento emocional, la respuesta al estrés, las funciones cognitivas y la bioquímica cerebral.

Hasta la fecha, existe evidencia científica limitada con respecto a la influencia directa del microbioma y los trastornos neurológicos. A pesar de esto, hay una

tendencia creciente hacia el estudio de la microbiota humana y su implicancia en diferentes patologías.

Futuros avances en el conocimiento de las interacciones entre compuestos alimentarios y las bacterias intestinales conducirán a una mejor comprensión de las interacciones tanto positivas como negativas con hábitos alimentarios. A partir de aquí se podría adoptar un enfoque nutricional novedoso mediante la elaboración de una dieta personalizada, posterior a los análisis de microbiota, con el fin de modular y restaurar una microbiota saludable.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Pineda Cortés JC. El Microbioma y las enfermedades neurodegenerativas del Sistema Nervioso Central. Rev. Biomédica [Internet]. 2017 [citado 18 de mar. de 21]; 28 (1): 7-10. Disponible en: <https://www.revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/555/577>

² Andreo Martinez P, García Martínez N, Sánchez Samper EP. La microbiota y su relación con las enfermedades mentales a través del eje microbiota-intestino-cerebro. RevDisCli Neuro [Internet]. 2017 [citado 18 de mar. de 21]; 4 (2): 52-58. Disponible en: http://riberdis.cedd.net/bitstream/handle/11181/5361/La_microbiota_intestinal_y_su_relaci%C3%B3n_con_las_enfermedades_mentales.pdf?sequence=1&rd=0031336764248243

³ Gómez Duque M, Acero F. Composición y funciones de la flora bacteriana intestinal. Repert.med.cir. [Internet]. 2011 [citado 18 de mar. de 21]; 20 (2): 74-82. Disponible en: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/680/724>

⁴ Gómez Duque M, Acero F. Composición y funciones de la flora bacteriana intestinal. Repert.med.cir. [Internet]. 2011 [citado 18 de mar. de 21]; 20 (2): 74-82. Disponible en: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/680/724>

⁵ Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. Nutr. Hosp. [Internet]. 2007 Mayo [citado 2021 Mar 31]; 22 (2): 14-19. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112007000500003&lng=es

⁶ AlvarezCatayud G., Guarner F., Requena T., Marcos A. Dieta y microbiota. Impacto en la salud. Nutrición Hospitalaria. [Internet]. Jul 2020. Vol 35. [citado 2021 Mar 31] Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018001200004

⁷ Pineda Cortés JC. El Microbioma y las enfermedades neurodegenerativas del Sistema Nervioso Central. Rev. Biomédica [Internet]. 2017 [citado 18 de mar. de 21]; 28 (1): 7-10. Disponible en: <https://www.revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/555/577>

⁸Rodríguez Veintimilla D, Frías Tral E. Microbiota y cáncer. Rev. Nutr. Clin. Metab. [Internet]. 2020 [citado 18 de mar. de 21]; 4 (1): 94-102. Disponible en:

<https://revistanutricionclinicametabolismo.org/index.php/nutricionclinicametabolismo/article/view/175/372>

⁹ Pineda Cortés JC. El Microbioma y las enfermedades neurodegenerativas del Sistema Nervioso Central. Rev. Biomédica [Internet]. 2017 [citado 18 de mar. de 21]; 28 (1): 8. Disponible en: <https://www.revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/555/577>

¹⁰ Andreo Martínez P, García Martínez N, Sánchez Samper EP. La microbiota y su relación con las enfermedades mentales a través del eje microbiota-intestino-cerebro. RevDisCli Neuro [Internet]. 2017 [citado 18 de mar. de 21]; 4 (2): 52-58. Disponible en:

http://riberdis.cedd.net/bitstream/handle/11181/5361/La_microbiota_intestinal_y_su_relaci%C3%B3n_con_las_enfermedades_mentales.pdf?sequence=1&rd=0031336764248243

¹¹ Andreo-Martínez, P. García-Martínez. N. Sánchez-Samper, EP. La microbiota y su relación con las enfermedades mentales a través del eje microbiota-intestino-cerebro. Discapacidad Clínica Neurociencias. [Internet]. 2017. 4(2) 52-58. [citado 4 de sept de 21]. Disponible en:

http://riberdis.cedd.net/bitstream/handle/11181/5361/La_microbiota_intestinal_y_su_relaci%C3%B3n_con_las_enfermedades_mentales.pdf?sequence=1&rd=0031970191850741

7.1 Referencias influencia nutrición sobre la microbiota y cómo afectaría el desarrollo de Parkinson

¹²Almaguer Maderos LE, MartínezMartínez W, Guach Hevia D. Implicaciones de la microbiota en la etiología y terapéutica de la enfermedad de Parkinson. Rev. Haban Cien Méd [Internet]. 2018 [citado 4 de sept. de 21]; 17(1): 48-57. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2094>

¹³García Milla P, Ros G, Pañalver R, Nieto G. Relación entre microbiota y sarcopenia en pacientes con enfermedad de parkinson. Revisión. Rev. EspNutrComu [Internet]. 2021 [citado 5 de sept. de 21]; 27(2). Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8009938&orden=0&info=link>

¹⁴ Baldini, F., Hertel, J., Sandt, E. et al. Las alteraciones del microbioma intestinal asociadas con la enfermedad de Parkinson predicen cambios relevantes para la enfermedad en las funciones metabólicas. BMC Biol 18, 62 (2020). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12915-020-00775-7>

¹⁵Gizem Özata, U, Hilal, Y. A nutritional approach to microbiota in Parkinson's disease. Bioscience of Microbiota, Food and Health [Internet]. 2019 [citado el 3 de oct. de 2021]; 38 (4): 115-117. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/bmfh/38/4/38_19-002/_article

¹⁶Castillo Álvarez F, Marzo Sola ME. Papel de la microbiota en el desarrollo de diferentes enfermedades neurológicas. Neurología [Internet]. Jul 2019 [citado 18 de mar. de 21]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.017>

7.2 Referencias influencia nutrición sobre la microbiota y cómo afectaría el desarrollo de Alzheimer

¹⁷ Fundación Alzheimer España. ¿Puede la microbiota originar o regular la progresión de la enfermedad de Alzheimer? ¿Se puede contrarrestar la enfermedad de Alzheimer regulando la microbiota?. Actualidad científica [Internet]. 2020. [citado 30 de ago de 21].

Disponible en: <http://www.alzfae.org/actualidad/actualidad-cientifica/1156/microbiota>

- ¹⁸Redacción médica. Confirmada la relación entre Alzheimer y microbiota. [Internet]. Nov 2020. [citado 30 de ago de 21]. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/neurologia/alzheimer-microbiota-intestinal-investigadores-confirman-relacionestudio.6766#:~:text=Cient%C3%ADficos%20suizos%20e%20italianos%20han,causa%20m%C3%A1s%20com%C3%BAAn%20de%20demencia>
- ¹⁹ Xu Hu, Wang T. Feng J. Alzheimer's disease and gut microbiota. Science China. LifeSciences. [Internet]. Oct 2016. Vol. 59 No.10 1006-10023. [citado 30 de ago de 21]. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11427-016-5083-9.pdf>
- ²⁰Pistollato F., Sumalla Cano S., Inaki E., Et al. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. Nutrition Reviews. [Internet]. Oct 2016. Vol. 74 Issue 10 624-634. [citado 30 de ago de 21]. Disponible en: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/74/10/624/2349955?login=true>
- ²¹Kowalski K., Mulak A. Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. Journal of Neurogastroenterology and Motility. [Internet]. 2019. 48-60. [citado 4 de sept de 21]. Disponible en: <http://www.inmjournals.org/journal/viewhtml?doi=10.5056/inm18087>
- ²² Andreo-Martínez, P. García-Martínez. N. Sánchez-Samper, EP. La microbiota y su relación con las enfermedades mentales a través del eje microbiota-intestino-cerebro. Discapacidad Clínica Neurociencias. [Internet]. 2017. 4(2) 52-58. [citado 4 de sept de 21]. Disponible en: http://riberdis.cedd.net/bitstream/handle/11181/5361/La_microbiota_intestinal_y_su_relaci%C3%B3n_con_las_enfermedades_mentales.pdf?sequence=1&rd=0031970191850741
- ²³ Cattaneo A., Cattane N., Galluzi S. Et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. Neurobiology of aging. [Internet]. Jun 2017. Vol. 49. 60-68. [citado 4 de sept de 21]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S019745801630197X>
- ²⁴ Fernández Martín I. Papel de la microbiota en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Ambiciencias. [Internet]. Dic 2020. N°18. [citado 4 de sept de 21]. Disponible en: <http://revpubli.unileon.es/index.php/ambioc/article/view/6565/5112>
- ²⁵Caixiu L., Shuai Z., Yueli Z., Et al. Microbiota-gut-brain axis and toll-like receptors in Alzheimer's disease. US National Library of Medicine National Institutes of Health. [Internet]. Oct 2019. 17. 1309-1317. [citado 4 de sept de 21]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6944716/>
- ²⁶Bonfili L., Cekarini V., Gogoi O., Gong C., Et al. Microbiota modulation as preventative and therapeutic approach in Alzheimer's disease. The febs Journal. Science publishing by scientists. [Internet]. Sept 2020. [citado 4 de sept de 21]. Disponible en: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/febs.15571>
- ²⁷Castillo-Álvarez F, Marzo-Sola ME. Papel de la microbiota en el desarrollo de diferentes enfermedades neurológicas. Neurología. 2019. [citado 4 de sept de 21]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.017>
- ²⁸Marizzoni, Moira, et al. Short-Chain Fatty Acids and Lipopolysaccharide as Mediators between Gut Dysbiosis and Amyloid Pathology in Alzheimer's Disease. 683-697. August 2020. [citado 4 de sept de 21]. Disponible en: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad200306>
- ²⁹ Klaus W. Lange, Katharina M. Lange, et al. Ketogenic diets and Alzheimer's disease. Food Science and Human Wellness. Vol. 6,1-9. [Internet]. Noviembre 2016. [citado 30 de sept de 21]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213453016301355>
- ³⁰Pineda Cortés JC. El Microbioma y las enfermedades neurodegenerativas del Sistema Nervioso Central. Rev. Biomédica [Internet]. 2017 [citado 18 de mar. de 21]; 28 (1): 7-10. Disponible en: <https://www.revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/555/577>

³¹Fernández Martín I. Papel de la microbiota en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Ambiociencias. [Internet]. Dic 2020. N°18.[citado 4 de sept de 21]. Disponible en: <http://revpubli.unileon.es/index.php/ambioc/article/view/6565/5112>

7.3 Referencias influencia nutrición sobre la microbiota y cómo afectaría el desarrollo de Esclerosis Múltiple

³² Schepici G., Silvestro S., Bramati P., Mazzon E. The gut microbiota in multiple sclerosis: and -overview of clinical trials. Cell Transplantation. Vol 28 1507-1527. [Internet]. 2019. [citado 7 de oct. de 21]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0963689719873890>

³³ Fan Y., Zhang J. Future opportunities in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. Frontiers in microbiology. [Internet]. 2019. [citado 7 de oct. de 21]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.00740/full>

³⁴Sushrut J., Roopali G., Cox L., Li N., Et al. Alteration of the human gut microbiome in multiple sclerosis. Nature Communications. Vol 7. 12015.[Internet]. 2016. [citado 7 de oct. de 21]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ncomms12015>

³⁵ Sachiko M., Sangwan K., Wataru S., Et al. Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIV and IV Clusters. Plos One. [Internet]. 2016. [citado 7 de oct. de 21]. Disponible en:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0137429>

³⁶Chen J., Chia N., Kalari K., Et. Al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. Sci Rep. 6. 28484. [Internet]. 2016. [citado 15 de oct. de 21]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4921909/>

³⁷ Boziki M K., Kesidou E., Theotokis P., Et al. Microbiome in Multiple Sclerosis: Where Are We, What We Know and Do Not Know. Brain Sco. 10. 234. [Internet]. 2020. [citado 15 de oct. de 21]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7226078/>

7.4 Referencias discusiones y conclusión

³⁹ Ho-Sun Lee. The interaction between gut microbiome and nutrients on development of human disease through epigenetic mechanisms. Genomics & Informatics. [Internet]. 2019. [citado 29 de oct. de 21]. Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/1lb-h7khpG4tdkFIgGL5mqLguqSp9Nof7/view>

⁴⁰ Rinninella E., Contoni M., Raoul R., Et al. Food components and dietary habits: Keys for a healthy gut microbiota composition. Nutrients. [Internet]. 2019. [citado 29 de oct. de 21]. Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/17uPXDIsxzLPVRazRwNkTB86NDqSiTimh/view>

⁴¹ Gerhauser C. Impact of dietary gut microbial metabolites on the epigenome. Philosophical Transactions B. [Internet]. 2018. [citado 29 de oct. de 21]. Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/1Gga0uy4KB2ci8zFrMbozuebPrtXxq6Ps/view>

⁴² Mayer E., Tillisch K., Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. The journal of clinical investigation. Vol 125. [Internet]. 2018. [citado 29 de oct. de 21]. Disponible en: file:///C:/Users/SR/Downloads/Microbiota%20intestino_cerebro.pdf