

Microbiota, probióticos y el comportamiento humano

Microbiota, probiotics, and the human behavior

Microbiota, probióticos e comportamiento humano

Luis Fuenmayor-González¹⁻²

fuenmayorgluis@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6141-7692>

Thalía Fajardo-Loaiza¹

thalia.fajardo@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5196-0189>

Josué Rivadeneira-Dueñas³

md.josue.rivadeneira@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3930-252X>

Juan Arévalo-Manchano²

jc.arevaloman@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3941-0077>

¹Universidad Central del Ecuador, Quito-Ecuador

²Sociedad Ecuatoriana de Farmacología, Quito-Ecuador

³QSC Integral Health, Quito-Ecuador

Recibido 23 de noviembre 2021 / Arbitrado y aceptado 17 de diciembre 2021 / Publicado 19 de Febrero 2022

RESUMEN

En la actualidad, ha cobrado una gran importancia la relación que la microbiota intestinal mantiene con varios órganos y sistemas del cuerpo humano. Particularmente importante, son las relaciones de la microbiota con el Sistema Nervioso Central, el comportamiento y el desarrollo y tratamiento de varias enfermedades. La relación existente entre la microbiota intestinal y el cerebro se produce gracias a la actividad de estímulos neuroendocrinos y neuroinmunes que pueden actuar de forma bilateral, llegando incluso a generar modificaciones en el comportamiento del ser humano. Del mismo modo, a través de la realización de estudios clínicos y paraclínicos, se ha conseguido demostrar la asociación entre el eje microbiota-intestino-cerebro y trastornos neurológicos como la enfermedad de Parkinson o el trastorno depresivo. El objetivo del presente artículo es realizar un análisis de los principales estudios identificados en relación a la función del eje microbiota-intestino-cerebro (MIC) así como identificar la nueva evidencia acerca del uso de probióticos en el tratamiento coadyuvante de varios trastornos neuro-psiquiátricos. Se realizó una búsqueda sistemática de la bibliografía utilizando palabras claves y términos MeSH y se presentó en formato de discusión de acuerdo a los subtemas: eje microbiota-intestino-cerebro, mecanismos de acción, microbiota y su relación con el comportamiento y regulación sobre probióticos. Se concluyó que existe evidencia que demuestra la relación entre el eje microbiota-intestino-cerebro y varios trastornos neuropsiquiátricos en el ser humano. Además, que la administración de probióticos puede modificar el eje MIC y pueden constituir una alternativa de terapia coadyuvante en estos trastornos del comportamiento.

Palabras clave: Microbioma Gastrointestinal; Probióticos; Conducta; Cerebro, Microbiota

ABSTRACT

Nowadays, the relationship that the intestinal microbiota maintains with various organs and systems of the human body has gained more importance. Especially relevant are the relationships of the microbiota with the Central Nervous System, behavior, and the development and treatment of various diseases. The relationship between the intestinal microbiota and the brain is a product of neuroendocrine and neuroimmune stimuli that can act bilaterally, even generating changes in human behavior. Moreover, clinical and paraclinical studies have demonstrated the association between the microbiota-gut-brain axis and neurological disorders such as Parkinson's disease or depressive disorder. The objective of this article is to carry out an analysis of the studies concerning the function of the microbiota-gut-brain (MGB) axis, as well as to identify new evidence about the use of probiotics in the adjunctive treatment of several neuropsychiatric disorders. A systematic search of the bibliography was carried out using keywords and MeSH terms and presented in a discussion format according to the subtopics: microbiota-gut-brain axis, mechanisms of action, microbiota, and its relationship with behavior and regulation on probiotics. The conclusion was that the evidence demonstrates the relationship between the microbiota-gut-brain axis and several neuropsychiatric disorders in humans. In addition, the administration of probiotics can modify the MGB axis and constitute an alternative for adjuvant therapy in these behavioral disorders.

Key words: Gastrointestinal Microbiome, Probiotics; Behavior; Cerebrum, Microbiota

RESUMO

A relação da microbiota intestinal com vários órgãos e sistemas do corpo humano tem se tornado cada vez mais importante. Particularmente importantes são as relações da microbiota com o sistema nervoso central, o comportamento e o desenvolvimento e tratamento de várias doenças. A relação entre a microbiota intestinal e o cérebro ocorre através da atividade de estímulos neuroendócrinos e neuroimunes que podem agir bilateralmente, levando até mesmo a mudanças no comportamento humano. Da mesma forma, estudos clínicos e paraclínicos demonstraram a associação entre o eixo microbiota-cérebro-cérebro e desordens neurológicas, como a doença de Parkinson ou desordem depressiva. O objetivo deste artigo é rever os principais estudos identificados em relação ao papel do eixo microbiota-cérebro-cérebro (MIC) e identificar novas evidências sobre o uso de probióticos no tratamento adjuvante de vários distúrbios neuropsiquiátricos. Uma pesquisa sistemática da literatura foi realizada usando palavras-chave e termos MeSH e apresentada em formato de discussão de acordo com os subtemas: eixo microbiota-cérebro-cérebro, mecanismos de ação, microbiota e sua relação com o comportamento e regulamentação sobre probióticos. Concluiu-se que há evidência de uma relação entre o eixo microbiota-cérebro-cérebro e vários distúrbios neuropsiquiátricos em humanos. Além disso, a administração de probióticos pode modificar o eixo MIC e pode constituir uma terapia adjuvante alternativa nestes distúrbios comportamentais.

Palavras-chave: Microbioma gastrointestinal; Probióticos; Comportamento; Cérebro, Microbiota.

INTRODUCCIÓN

Se denomina microbiota intestinal a la comunidad de microorganismos vivos que residen en el intestino humano (1). Se estima que existen entre 10^{12} y 10^{14} de estos microorganismos existiendo simbióticamente. Esta cifra supera hasta en 10 veces el número de células que conforman el cuerpo humano y está conformada en su mayoría por bacterias pero también por hongos y protozoos (2).

Los probióticos a su vez, son microorganismos vivos que al ser administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del huésped (3).

En los últimos años, ha cobrado especial importancia los diferentes efectos que la microbiota intestinal produce en el cuerpo

humano (4). En esta coyuntura surgió un particular interés en las interacciones que las bacterias intestinales mantienen con el cerebro, por lo que el estudio del denominado eje intestino-cerebro o actualmente considerado como eje microbiota-intestino-cerebro (MIC), se ha convertido en una importante línea de investigación que hasta la fecha continúa arrojando información valiosa en la comprensión de los fenómenos cerebrales y del comportamiento humano (5).

Diferentes estudios confirman la importancia capital que la microbiota intestinal supone en el desarrollo del Sistema Nervioso Central (SNC) (6–8). Es esencial en el desarrollo del sistema central serotoninérgico, la neurogénesis del hipocampo, la función basal de la amígdala y la respuesta al estrés (8). Asimismo se ha descubierto que participa activamente en la modulación de la barrera hematoencefálica (6). También se ha demostrado que interviene en la síntesis de neurotransmisores y neuromoduladores como el ácido gamma amino butírico (GABA), acetilcolina, serotonina y norepinefrina (9); además a través de la regulación de Ácidos Grasos de Cadena Corta (AGCC) participa en el desarrollo del sistema glial cerebral (7) (específicamente el desarrollo y regulación de la microglia) y en la expresión de factores neurotróficos que han demostrado efectos antidepresivos en modelos murinos (10).

El estudio destaca un análisis de los principales estudios identificados en relación a la función del eje microbiota-intestino-cerebro a través del uso de estrategias de búsqueda

sistemática avanzadas, así como identifica la nueva evidencia acerca del uso de probióticos en el tratamiento coadyuvante de varios trastornos neuro-psiquiátricos.

Por lo expuesto, la realización del estudio es particularmente importante en el contexto en países en vías de desarrollo, en donde la escasez de acceso a la información y la pobre regulación de suplementos alimenticios como los probióticos, impiden que se los implementen como adyuvantes en algunas patologías.

MÉTODO

Para la realización de la presente revisión bibliográfica narrativa se han utilizado diferentes fuentes bibliográficas primarias y secundarias obtenidas de motores de búsqueda como PubMed®, Trip®, Scopus® y Google Scholar®, a través de las siguientes palabras clave y términos MeSH: “probiotics”, “prebiotics”, “gut”, “microbiota”, “microbiome” y “depression”, “behavior”, “depressive symptoms”, “mental health”, “stress response”, “visceral pain”, “autism specter disorder”, “Parkinson’s disease”; adicionalmente se formularon preguntas PICO en la búsqueda de los estudios relacionados a terapéutica utilizando el motor de búsqueda Trip®. Como filtros adicionales se utilizaron en el tipo de artículo: “meta-analysis”, “randomized cotrolled trial”, “clinical trial”, “review”, “systematic review” y se filtró por los trabajos publicados en los últimos 4 años. La búsqueda arrojó 5050 resultados y se los discriminó de

acuerdo a la pertinencia y relevancia del título de los artículos (si tenían información que aportaba al análisis). Luego de este proceso, se descartaron 4963 trabajos y 87 artículos continuaron en el proceso de análisis. Los investigadores a continuación evaluaron el resumen (si se relacionó con el objetivo del estudio y si aportaba información útil con el desarrollo de la revisión) en artículos asociados al manejo del estrés, depresión, Parkinson, trastorno del espectro autista y manejo del dolor. 19 artículos también se obtuvieron mediante la técnica de “cite tracking” y dependiendo de la relevancia del documento, se incluyeron algunos artículos publicados en años anteriores al criterio de búsqueda

Finalmente se descartaron 36 trabajos y 51 fueron seleccionados para la realización de este artículo de revisión.

El análisis final se realizó en formato de discusión de acuerdo a los subtemas: eje microbiota-intestino-cerebro, mecanismos de acción, microbiota y su relación con el comportamiento y regulación sobre probióticos.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Eje microbiota-intestino-cerebro

Ha sido ampliamente demostrada la existencia de un eje de interacción bidireccional entre la microbiota, el intestino y el cerebro (11). Para demostrar esta interacción se han utilizado numerosos estudios preclínicos y clínicos. En cuanto a la evidencia preclínica se han utilizado modelos murinos en los

cuales se ha estudiado el eje MIC; para ello han utilizado diferentes metodologías entre las que encontramos modelos libres de gérmenes (LG) (12), manipulación con antibióticos (12), trasplante de microbiota fecal (5), administración de probióticos (8) y la colonización con microbiota humana sintética (13). Contrastando con el campo preclínico que posee numerosos estudios de alta calidad, en el campo de la clínica los hallazgos han empezado a darse con estudios clínicos pequeños, que han arrojado información objetiva del funcionamiento del eje MIC. Entre ellos podemos citar a Pinto-Sánchez et al. (4) quienes demostraron que la ingesta de una cepa de probióticos (*Bifidobacterium longum* NCC3001) en pacientes con Síndrome de Intestino Irritable provocaba cambios en la actividad cerebral -evaluada por Resonancia Magnética Nuclear- a través de reducir la reactividad límbica, lo que se tradujo en una disminución de los síntomas de ansiedad en este grupo de pacientes. En la misma línea de estudio Papalini et al. (14) comprobaron en un ensayo clínico en adultos sanos que el grupo que recibió probióticos (*Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24, and *Lactococcus lactis* W19 and W58) presentó un incremento en el desempeño de la memoria de trabajo relacionada al estrés; el cambio se asume que fue debido a cambios neuronales en la corteza frontal. Del mismo modo Tillisch et al. (15) demostraron que el consumo por 4 semanas de

productos de leche fermentada con probióticos modulaba la actividad del mesencéfalo en regiones que controlan el procesamiento de las emociones y las sensaciones.

Mecanismos de acción

En cuanto a los mecanismos de acción por los cuales se produce la interacción del eje MIC se han descrito tanto la vía Microbiota intestinal- Cerebro y la vía Cerebro-Microbiota intestinal.

Mecanismos de señalización desde la microbiota intestinal hacia el cerebro

La evidencia actual menciona que los medios a través de los cuales se da la interacción MIC se produce por medio de mecanismos neuroinmunes y neuroendócrinos con una importante participación del nervio vago (8).

Las moléculas que permiten este mecanismo incluyen Ácidos Grasos de Cadena Corta (AGCC)(16,17), Ácidos biliares secundarios (AB2) y metabolitos del triptófano. Estas moléculas interactúan directamente con las células enterocromafines (CEC) (18), células enteroendocrinas (CEE) y el sistema inmunitario de la mucosa intestinal. Las vías de señalización para que esta relación se produzca aún son material de debate y se han propuesto modelos de una interacción directa en el SNC o a través de vías periféricas como el nervio vago(19). Además produce y/o regula diversas moléculas neuroactivas como la serotonina (5-HT) (18), el GABA (20-22), la dopamina (23,24), histamina y la norepinefrina (25).

Mecanismos de señalización desde el cerebro hacia la microbiota intestinal

Ha sido estudiado por más de 4 décadas el mecanismo de regulación del cerebro sobre la microbiota intestinal. Para ello tanto el Sistema nervioso simpático como el parasimpático ejercen cambios en el ambiente de la microbiota regulando la motilidad intestinal, secreción del ácido gástrico, moco y bicarbonato y modificación de la permeabilidad intestinal (11)

Microbiota y su relación con el comportamiento

Se ha demostrado que la microbiota ejerce un efecto importante en varias dimensiones del comportamiento (26). Esto fue probado en modelos murinos libres de gérmenes (LG) comparándolos con roedores con microbiota normal; en ellos se evidenció una dificultad en las habilidades sociales a través del test de sociabilidad de las tres cámaras y del test de preferencia de comida o transmisión social, además demostraron que estas actitudes se revertían con la colonización bacteriana del intestino (27). Del mismo modo se ha revelado la participación de la microbiota en trastornos neuropsiquiátricos como la depresión, ansiedad, tolerancia al dolor, respuesta al estrés, trastornos del espectro autista, enfermedad de Parkinson, entre otros.

Microbiota y la respuesta al estrés

Varios estudios han comprobado el papel de la microbiota intestinal en la respuesta del organismo al estrés. En modelos preclínicos

se demostró que roedores LG presentaron valores de corticosterona plasmática significativamente mayores a los valores plasmáticos de roedores libres de patógenos específicos (LPE); las mediciones se realizaron a las 48 horas de haber colocado a los modelos en las instalaciones de prueba, demostrando indirectamente una menor adaptabilidad a un ambiente desconocido de los roedores sin microbiota intestinal (28). De igual forma Zhao y *et al* en modelos de ratones sometidos a estrés crónico mediante la inyección de corticoesteroides identificaron que tras la administración de *Lactobacillus plantarum* DP189 por vía oral durante 21 días presentan una reducción de anhedonia, mejoría de la memoria y el aprendizaje espacial, bioquímicamente disminuyeron los niveles de IL-1B, TNF- alfa, proteína quinasa 7 activada y los niveles de quinasa 2c-Jun N-terminal asociados a una disminución de la respuesta al estrés crónico, demostrando que con la administración de probióticos mejora la adaptación al estrés (29). Otro estudio preclínico importante es el realizado por Karen *et al.* quienes sometieron a un grupo de ratones a la separación materna temprana, asociado a la experiencia social estresante identificando comportamiento similares a la ansiedad, posterior a esto se suplementó *Lactobacillus paracase* HT6 con lo cual se normalizaron los valores hormonales de adrenocorticotrópica, corticosterona, serotonina, dopamina y noradrenalina, demostrando el efecto beneficioso del uso de probióticos en animales sometidos a estrés (30).

En el mismo contexto también se encontró que los infantes de madres con altos niveles de estrés durante el embarazo, auto referido y/o medido a través de cortisol salival, presentaron alteraciones en la microbiota intestinal a los 110 días de vida. Presentaron una abundancia relativamente alta de grupos de Proteobacterias reconocidas como patógenas (*Enterobacter*, *Serratia*, *Escherichia*), en cambio presentaron una abundancia relativamente baja de bacterias productoras de ácido láctico (*Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Aerococcus*) y de Bifidobacterias, lo que potencialmente indicaría niveles incrementados de inflamación (31).

Microbiota y la depresión

Estudios preclínicos y clínicos han enfatizado la relación de la microbiota intestinal y la depresión (32). En roedores se demostró a través del test de nado forzado, del test de campo abierto y del laberinto de Barnes que la ingesta de ciertos probióticos produjo efectos similares a los antidepresivos, independientemente de la dieta de los roedores (33).

Impulsando estos hallazgos, se elaboraron ensayos clínicos en los que se comprobó el papel de la microbiota en la depresión. Uno de los modelos más utilizados ha sido la suplementación de probióticos específicos, como en el estudio de Steenbergen et al. donde elaboraron dos grupos de participantes que recibieron probióticos y placebo respectivamente; al cabo de 4 semanas y a través del test de Leiden demostraron

una significativa disminución del riesgo de depresión en el grupo que recibió probióticos (34). En el mismo contexto Majeed y colaboradores demostraron en un grupo de pacientes con síndrome de intestino irritable la disminución del riesgo de depresión medida a través del test CES-D con la ingesta de probióticos (35).

El efecto de los probióticos en los trastornos depresivos también ha sido observable a través de Resonancia Magnética Nuclear, donde se ha identificado la actividad cerebral antes y después de la ingesta de probióticos en pacientes con depresión. En los participantes que recibieron probióticos se evidenció una disminución en la respuesta a estímulos negativos en múltiples áreas del cerebro incluyendo la amígdala y la región fronto-límbica (4).

Existen también metaanálisis que evalúan la eficacia de los probióticos en síntomas depresivos. En el dirigido por Qin Xiang y cols. (36) en 2018 se concluye que el efecto de los probióticos en el estado de ánimo en general no es significativo, sin embargo, se encontró una relación positiva de su uso en pacientes que presentaban previamente síntomas depresivos leves a moderados (SMD -0.684, 95% CI -1.296 to -0.0712, P=0.029). En otro meta-análisis liderado por Liu y cols. (37) en 2019 se evaluó el efecto de probióticos en la depresión y la ansiedad. Se encontró un beneficio pequeño pero significativo a favor del uso de probióticos para reducir síntomas depresivos. Estos resultados concuerdan con los presentados por Huang y cols. (38) en su meta-análisis y revisión

sistemática de 2016 donde concluyeron que el consumo de probióticos mejora los síntomas depresivos tanto en participantes sanos como en los que presentaban Síndrome depresivo. Liu et al. señalan además que la aparente discrepancia entre sus resultados y los de de Qin Xiang et al. puede deberse a que su estudio contó con más ensayos clínicos y por ende mayor poder estadístico para detectar efectos pequeños, además de que en el estudio de Qin Xiang et al. se encontró una heterogenicidad significativa. A pesar de las diferencias, todos los metaanálisis recomiendan la elaboración de más ensayos clínicos controlados con mayor número de participantes con el fin de poder realizar una recomendación más fiable sobre el uso de probióticos para disminuir síntomas depresivos.

La microbiota y la percepción del dolor

La microbiota intestinal también juega un rol protagónico en la regulación del dolor. Diversos estudios probaron este hecho, elaborando estudios preclínicos con roedores a quienes les administraron antibióticos desde su nacimiento y presentaron alteraciones en la percepción del dolor visceral (39). En la misma línea se verificó que administrando probióticos a los roedores se conseguía la expresión de receptores celulares relacionados con el dolor como el receptor opioide mu (MOR) y el receptor canabinoide 2 (CBR2) (40).

En experimentos en humanos se demostró el papel de los probióticos en la regulación del dolor visceral a través de diferentes estudios en pacientes con síndrome de intestino irritable,

cólico del lactante, enfermedad inflamatoria intestinal, dispepsia y síndrome de dolor abdominal funcional (41); así también en el dolor neuropático causado por quimioterapia (42) y recientemente se investiga su implicación en el dolor inflamatorio (43).

En la cefalea también han mostrado beneficios (44), como en el estudio de de Roos y colaboradores en donde se demostró que el consumo de probióticos por 12 semanas redujo los días con migraña en el 67% de participantes. Los días con migraña reducidos en este grupo de pacientes fue del 23%, una eficacia similar a la de los antihipertensivos y los antidepresivos en la terapia profiláctica de migraña (45).

La microbiota intestinal y los trastornos del espectro autista

Es conocido que los trastornos del espectro autista (TEA) han sido etiológicamente asociados con factores genéticos y ambientales; entre estos últimos uno de los propuestos es la relación con la microbiota intestinal, la cual se encuentra alterada en los pacientes con TEA predisponiendo a un estado proinflamatorio sistémico.

En esta tesis han trabajado los investigadores diseñando estudios clínicos para elucidar los cambios que presentan los pacientes con TEA en comparación con individuos de la misma edad y características sociales similares. En los estudios genéticos de la microbiota presente en las heces se llegó a la conclusión que los individuos sanos presentaron abundante diversidad de bacterias

de las familias *Bifidobacterium*, *Prevotella* and *Desulfovibrio*, lo que se relacionó con mejora en los síntomas gastrointestinales y del comportamiento; contrariamente a lo que presentaron los pacientes con TEA en quienes proliferaron bacterias de las familias *Bacteroides*, *Akkermansia* y *Coprococcus*, relacionadas con estados de incrementada permeabilidad de la barrera intestinal y respuesta inflamatoria sistémica (46).

La microbiota intestinal y la enfermedad de Parkinson

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza fisiopatológicamente por la pérdida de neuronas dopaminérgicas y la acumulación de alfa-sinucleína (α -syn) en las neuronas restantes (47). La microbiota intestinal ha sido concebida como un factor importante en el desarrollo y curso de la enfermedad, así como en la clínica de los pacientes. Se ha detectado que existe un estado proinflamatorio de disbiosis puede contribuir al depósito de α -syn en los pacientes con EP (48). Se identificó que el género *Prevotellaceae* (bacterias comensales con conocidos efectos en el sistema inmune y producción de folatos, tiamina y AGCC) se encontraba marcadamente disminuido y en cambio el género *Enterobacteriaceae* (potencialmente patogénico) se encontró aumentado en los pacientes con EP severa del fenotipo motor con inestabilidad postural y dificultad para el movimiento (49).

Se describió la importancia de la microbiota intestinal en el tratamiento de

la enfermedad de Parkinson a través del estudio de van Kessel et al., quienes en un ensayo preclínico encontraron que numerosas bacterias del yeyuno, particularmente de los géneros *Enterococcus* y *Lactobacillus*, poseían el gen *tdc* (tirosin decarboxilasa), lo que les permitía decarboxilar la levodopa y convertirla en dopamina. Esto a su vez interfiere en el tratamiento de la EP al disminuir los niveles del inhibidor de la decarboxilasa de levodopa (carbidopa) y consecuentemente provocar un nivel disminuido de levodopa sanguínea.

Correlacionando estos hallazgos en la clínica se podría explicar el motivo por el cual ciertos pacientes necesitan repetidamente dosis mayores de levodopa/carbidopa y supone un campo de desarrollo para nuevos fármacos que inhiban tanto la decarboxilasa humana como la bacteriana, además de la necesidad de tomar en cuenta el consumo de probióticos que contengan estos géneros bacterianos en el tratamiento de los pacientes con EP (24).

En cuanto al uso de probióticos se han desarrollado ensayos clínicos en los que se evaluaron su eficacia en la disminución de la Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) y en algunos parámetros metabólicos. Después de 12 semanas de ingesta de probióticos se obtuvo una disminución significativa de la MDS-UPDRS, sin embargo, no se evidenció mejoría significativa en los parámetros metabólicos estudiados (50).

Regulación sobre probióticos

Actualmente en el Ecuador los probióticos se encuentran regulados bajo la *Normativa Sanitaria para control de suplementos alimenticios* en su Registro Oficial Suplemento 937 de 03-feb.-2017 con última modificación de 07-jun.-2018. En esta Norma se clasifican a los productos que contienen probióticos como suplementos alimenticios y se permite el expendio de los mismos en establecimientos que cumplan con los permisos necesarios bajo la modalidad de libre venta. Asimismo, se establece que en la publicidad de estos productos se prohíba la afirmación de alivio, tratamiento o curación de una enfermedad o proceso fisiológico. Finalmente señala que la vigilancia y el control de la composición, distribución, y comercialización de los probióticos es responsabilidad de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA) de acuerdo a lo estipulado en la Ley Orgánica de Salud del Ecuador (51).

CONCLUSIÓN

A la luz de la evidencia está claro que la microbiota intestinal desempeña una vital función en el desarrollo y la fisiología normal de varios sistemas del cuerpo humano. La depresión, la ansiedad, la respuesta al estrés, el manejo del dolor, enfermedades del espectro autista y la enfermedad de Parkinson son algunas de las patologías que han demostrado una relación con la microbiota intestinal y han presentado variaciones en el curso de la enfermedad con la administración de

probióticos en estudios clínicos en humanos. Son necesarios nuevos y mejores modelos clínicos que demuestren fehacientemente la relación de la microbiota intestinal en la fisiopatología de estas y otras enfermedades con el fin de crear nuevos recursos terapéuticos para la prevención y el manejo de estas.

REFERENCIAS

1. Icaza-Chávez M. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol México*. 2013;78(4):240–8.
2. Brett B, Weerth C. The microbiota–gut–brain axis: A promising avenue to foster healthy developmental outcomes. *Dev Psychobiol*. 2019;61:772–82.
3. World Gastroenterology Organisation. Probióticos y prebióticos. Guías Mundiales la WGO. 2017;
4. Pinto-Sanchez M, Hall G, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau J, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: a Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2017;2:448–59.
5. Collins S, Kassam Z, Bercik P. The adoptive transfer of behavioral phenotype via the intestinal microbiota: experimental evidence and clinical implications. *Curr Opin Microbiol*. 2013;16:240–5.
6. Browne, Pamela; Classen, Eric; Cabana M. *Microbiota in health and disease: from pregnancy to childhood*. 1st ed. Wageningen Academic Publishers; 2017. 152–162 p.
7. Erny, D., Hrabě de Angelis, AL., Jaitin, D., Wieghofer, P., Staszewski, O., David, E., Keren-Shaul, H., Mhlahkoi, T., Jakobshagen, K., Buch, T., Schwierzeck, V. Utermöhlen O5, Chun E8, Garrett WS8, McCoy KD9, Diefenbach A7, Staeheli P4, Stecher B10, Amit PM. Host microbiota constantly control maturation and

function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*. 2015;18:965–77.

8. Bravo J, Forsythe P, Chew M, Escaravage E, Savignac H, Dinan T, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(38):16050–5.

9. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays*. 2011;33(8):574–81.

10. Schroeder, FA, Lin, CL, Crusio, WE, Akbarian S. Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse. *Biol Psychiatry*. 2007;62(1):55–64.

11. Clair RM, Vadim O, Amir K, Emeran AM. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018;6(2):133–48.

12. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, et al. The Intestinal Microbiota Affect Central Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Behavior in Mice. *Gastroenterology*. 2011;141:599–609.

13. Sudo, N., Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu X, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004;558:263–75.

14. Papalini S., Michels F., Kohn N., Wegman J., van Hemert S., Roelofs K., Arias-Vasquez A. VOPE. Stress matters: a double-blind, randomized controlled trial on the effects of a multispecies probiotic on neurocognition. *bioRxiv*. 2018;

15. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, et al. Consumption of Fermented Milk Product With Probiotic Modulates Brain Activity. *Gastroenterology*. 2013;144(7).

16. Tolhurst G, Heffron H, Shan Lam Y, Parker H, Habib A, Diakogiannaki E, et al. Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein-Coupled Receptor FFAR2. *Diabetes*. 2012;61:364–71.

17. Unger M, Spiegel J, Klaus-Ulrich Dillmann A, Grundmann D, Hannah Philippeit A, Bürmann J, et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Park Relat Disord*. 2016;32:66–72.

18. Yano J, Yu K, Donaldson G, Shastri G., Ma P, Nagler C, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015;161(2):261–76.

19. Goehlera L, Gaykema R, Opitzb N, Reddaway R, Badra N, Lyteb M. Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: Early responses to intestinal infection with *Campylobacter jejuni*. *Brain Behav Immun*. 2005;19:334–44.

20. Barrett, E., Ross R, O'Toole P, Fitzgerald G, Stanton C. c-Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol*. 2012;113:411–7.

21. Barrett E, Paul Ross R, O'Toole P, Fitzgerald G, Stanton C. CORRIGENDUM: c-Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol*. 2014;116:1384–6.

22. Pokusaeva K, Johnson C, Luk B, Uribe G, Fu Y, Oezguen N, et al. GABA- producing *Bifidobacterium dentium* modulates visceral sensitivity in the intestine. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29:1–14.

23. Jadhav K, Peterson V, Halfon O, Ahern G, Fouhy F, Stanton C, et al. Gut microbiome correlates with altered striatal dopamine receptor expression in a model of compulsive alcohol seeking. *Neuropharmacology*. 2018;141:249–59.

24. Van Kessel S, Frye A, Ahmed O. E-G, Castejon M, Keshavarzian A, Aidy S, et al. Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Nat Commun*. 2019;10:1–11.

25. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. 2018;1693:128–33.

- 26.** Borre Y, Moloney R, Clarke G, Dinan T, Cryan J. The Impact of Microbiota on Brain and Behavior: Mechanisms & Therapeutic Potential. In: *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease*. 2014. p. 373–403.
- 27.** Desbonnet G, Clarke L, Shanahan F, Dinan T, Cryan J. Microbiota is essential for social development in the mouse. *Mol Psychiatry*. 2014;19:146–8.
- 28.** Neufeld K, Kang N, Bienenstock J, Foster J. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23:255–e119.
- 29.** Zhao Y, Yang G, Zhao Z, Wang C, Duan C, Gao L, et al. Antidepressant-like effects of *Lactobacillus plantarum* DP189 in a corticosterone-induced rat model of chronic stress. *Behav Brain Res*. 2020 Oct 1;395:112853.
- 30.** Karen C, Shyu DJH, Rajan KE. *Lactobacillus paracasei* Supplementation Prevents Early Life Stress-Induced Anxiety and Depressive-Like Behavior in Maternal Separation Model-Possible Involvement of Microbiota-Gut-Brain Axis in Differential Regulation of MicroRNA124a/132 and Glutamate Receptors. *Front Neurosci*. 2021 Aug 31;15:1115.
- 31.** Zijlmans M, Korpela K, Riksen-Walravena J, de Vos W, de Weerth C. Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;53:233–45.
- 32.** Wallace CJK, Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry*. 2017;16(14).
- 33.** Abildgaard A, Elfving B, Hokland M, Wegener G, Lund S. Probiotic treatment reduces depressive-like behaviour in rats independently of diet. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;79:40–8.
- 34.** Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch J, Colzato L. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun*. 2015;48:258–64.
- 35.** Majeed M, Nagabhushanam K, Arumugam S, Majeed S, Ali F. *Bacillus coagulans* MTCC 5856 for the management of major depression with irritable bowel syndrome: a randomised, doubleblind, placebo controlled, multi-centre, pilot clinical study. *Food Nutr Res*. 2018;62(1218).
- 36.** Qin Xiang N, Peters C, Yih Xian C, Lim Yutong D, Wee-Song Y. A Meta-Analysis of the Use of Probiotics to Alleviate Depressive Symptoms. *J Affect Disord*. 2018;228:13–9.
- 37.** Liu R, Walsh R, Sheehan A. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;102:13–23.
- 38.** Huang R, Wang K, Hu J. Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2016;8(483):1–12.
- 39.** O'Mahony M, Feliceab V, Nally K, Savignac H, Claesson M, Scully P, et al. Disturbance of the gut microbiota in early-life selectively affects visceral pain in adulthood without impacting cognitive or anxiety-related behaviors in male rats. *Neuroscience*. 2014;277:885–901.
- 40.** Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, Barnich N, Neut C, Dubuquoy L, et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2007;13:35–7.
- 41.** Grundy L, Erickson A, Brierley S. Visceral pain. *Annu Rev Physiol*. 2019;81:261–84.
- 42.** Castelli V, Palumbo P, D'Angelo M, Kumar Moorthy N, Antonosante A, Catanesi M, et al. Probiotic DSF counteracts chemotherapy induced neuropathic pain. *Oncotarget*. 2018;9(46):27998–8008.
- 43.** Guo R, Chen L, Xing C, Liu T. Pain regulation by gut microbiota: molecular mechanisms

and therapeutic potential. *Br J Anaesth.* 2019;123(5):637–54.

44. Dai Y, Wang H, Wang X, Kaye A, Sun Y. Potential Beneficial Effects of Probiotics on Human Migraine Headache: A Literature Review. *Pain Physician.* 2017;20:E251–5.

45. de Roos N, Giezenaar C, Rovers J, Witteman B, Smits M, van Hemert S. The effects of the multispecies probiotic mixture Ecologic®Barrier on migraine: results of an open-label pilot study. *Benef Microbes.* 2015;6(5):641–6.

46. Zurita, María; Cárdenas, Paúl; Sandoval M, Caridad Peña, María; Fornasini, Marco; Flores, Nancy; Monaco M, Berding, Kirsten; Donovan, Sharon; Kuntz, Thomas; Gilbert, Jack; Baldeón M. Analysis of gut microbiome, nutrition and immune status in autism spectrum disorder: a case-control study in Ecuador. *Gut Microbes.* 2019;

47. Magistrelli L, Amoruso A, Mogna L, Cantello R, Pane M, Comi C. Probiotics may have beneficial effects in Parkinson's disease: in vitro evidence. *Front Immunol.* 2018;10(969).

48. Keshavarzian A, Green S, Engen P, Voigt R, Naqib A, Forsyth C, et al. Colonic Bacterial Composition in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2015;30(10):1351–60.

49. Scheperjans F, Aho V, Pereira P, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, et al. Gut Microbiota

Are Related to Parkinson's Disease and Clinical Phenotype. *Mov Disord.* 2014;00(00):1–14.

50. Tamtaji O, Taghizadeh M, Kakhaki R, Kouchaki E, Bahmani F, Borzabadi S, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2018;1–5.

51. Agencia Nacional de Regulación Control y Vigilancia Sanitaria. Normativa Sanitaria para Control de Suplementos Alimenticios. Registro Oficial 937 de 03-feb-2017; 2018 p. 6–15.

Conflicto De Intereses. Arévalo J. y Fuenmayor L. declaran haber recibido honorarios de parte de Prosirios S.A. Arévalo J. desempeñó en el pasado el cargo de Director Médico de Prosirios S.A. Fajardo T. y Rivadeneira J. declaran no tener conflictos de interés para el presente trabajo. Declaran además no haber recibido soporte financiero para la elaboración del presente artículo.

Financiamiento. Este proyecto de investigación fue parcialmente financiado por la Corporación Ecuatoriana para el Desarrollo de la Investigación y la Academia – CEDIA.

Agradecimientos. Los autores agradecen a la Corporación Ecuatoriana para el Desarrollo de la Investigación y la Academia - CEDIA por el apoyo financiero brindado para la publicación del presente artículo.

ACERCA DE LOS AUTORES

Luis Fuenmayor-González. Médico general, Universidad Central del Ecuador Quito-Ecuador. Máster en Dirección y Gestión Sanitaria por la Universidad Internacional de la Rioja Madrid-España

Thalía Fajardo-Loaiza. Médico general graduada en la Universidad Central del Ecuador Quito-Ecuador.

Josué Rivadeneira-Dueñas. Médico cirujano, Universidad UTE Quito-Ecuador. Cursando maestría en Nutrición y Dietética Universidad Iberoamerica (UNINI) Ciudad de México.

Juan Arévalo-Mancheno. Médico cirujano graduado en la Universidad Central del Ecuador diplomado en Investigación Clínica por la Universidad De Las Américas con experiencia en dirección, conducción y monitoreo de ensayos clínicos