



REVISIÓN

Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de diferentes enfermedades neurológicas



F. Castillo-Álvarez^Ꞥ y M.E. Marzo-Sola

Servicio de Neurología, Hospital San Pedro, Logroño (La Rioja), España

Recibido el 20 de febrero de 2019; aceptado el 7 de marzo de 2019

PALABRAS CLAVE

Microbiota;
Enfermedad de Parkinson;
Enfermedad de Alzheimer;
Esclerosis lateral amiotrófica;
Neuromielitis óptica;
Esclerosis múltiple

Resumen

Introducción: En los últimos años la producción científica acerca de la microbiota y su relación con diversas enfermedades se ha disparado, hecho que se ha observado también entre las enfermedades neurológicas. Fruto de estas investigaciones ha surgido el concepto del eje intestino-cerebro, así como la existencia de una relación entre la microbiota intestinal y diversas enfermedades neurológicas, muchas de ellas sin etiopatogenia claramente definida.

Desarrollo: Se revisa la implicación de la microbiota intestinal en el eje intestino-cerebro, así como en aquellas enfermedades neurológicas en que se ha descrito una alteración en la microbiota intestinal en estudios llevados a cabo en humanos; concretamente enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, neuromielitis óptica y esclerosis múltiple.

Conclusiones: En la actualidad el cuerpo de evidencia que relaciona la microbiota intestinal y diversas enfermedades neurológicas está creciendo notablemente. Existen interesantes estudios que relacionan la microbiota intestinal con la enfermedad de Parkinson, el Alzheimer, la neuromielitis óptica y la esclerosis múltiple, así como estudios controvertidos acerca del papel de las bacterias intestinales en la esclerosis lateral amiotrófica. En muchas de estas relaciones tiene un importante peso el papel de la modulación de la inflamación, especialmente de aquellas bacterias capaces de producir ácidos grasos de cadena corta.

Aún quedan muchos interrogantes por dilucidar, como realizar estudios diseñados para demostrar causalidad, determinar el papel de hongos o virus y los posibles tratamientos con dieta, probióticos o trasplante de heces.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

^Ꞥ Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fcastilloa@riojasalud.es (F. Castillo-Álvarez).

KEYWORDS

Microbiota;
 Parkinson's disease;
 Alzheimer disease;
 Amyotrophic lateral
 sclerosis;
 Neuromyelitis optica;
 Multiple sclerosis

Role of the gut microbiota in the development of various neurological diseases**Abstract**

Introduction: In recent years, the scientific evidence supporting a relationship between the microbiota and various diseases has increased significantly; this trend has also been observed for neurological diseases. This has given rise to the concept of the gut-brain axis and the idea of a relationship between the gut microbiota and several neurological diseases whose aetiopathogenesis is yet to be clearly defined.

Development: We review the role of the gut microbiota in the gut-brain axis and analyse those neurological diseases in which alterations in the gut microbiota have been described as a result of human studies: specifically, Parkinson's disease, Alzheimer disease, amyotrophic lateral sclerosis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis.

Conclusions: The body of evidence linking the gut microbiota to various neurological diseases has grown considerably. Several interesting studies show a relationship between the gut microbiota and Parkinson's disease, Alzheimer disease, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis, whereas other controversial studies implicate it in amyotrophic lateral sclerosis. Many of these studies place considerable emphasis on modulation of inflammation, particularly by bacteria capable of producing short-chain fatty acids.

Despite these encouraging results, many questions remain, and there is a need to demonstrate causality, determine the role of fungi or viruses, and research possible treatment through diet, probiotics, or faecal microbiota transplantation.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

A principios de este siglo se produjeron 2 hechos que revolucionaron el papel asignado a la microbiota en diferentes estados de salud-enfermedad. En primer lugar, se propuso la teoría de la evolución del holobionte, que asignaba un papel importante a la microbiota en la fisiología de los organismos superiores^{1,2} y, en segundo lugar, la llegada de la metagenómica, que multiplicó el rendimiento de la identificación de microorganismos al eliminar la necesidad de cultivarlos para identificarlos, principal paso limitante en el proceso³.

A raíz de estos descubrimientos la producción científica relacionada con la microbiota se ha disparado, así como las funciones en nuestro organismo que se le atribuyen, entre las que podríamos destacar la maduración y desarrollo del sistema nervioso central (SNC), así como el desarrollo y modulación de la respuesta inmune⁴. Fruto de estas investigaciones ha surgido el concepto del eje intestino-cerebro, así como la existencia de una relación entre la microbiota intestinal (MI) y diversas enfermedades neurológicas, muchas de ellas sin etiopatogenia claramente definida⁵.

Eje intestino-cerebro

Se podría definir el eje intestino-cerebro como la vía de comunicación bidireccional entre el SNC, el tracto gastro-intestinal y la MI, mediada por productos generados por las bacterias que actúan a nivel sistémico, así como por mecanismos endocrinos y neuronales^{6,7}. La generación de alteraciones en el desarrollo del SNC en ratones axénicos (libres de MI) y su reversibilidad mediante la recolonización

si esta se produce de manera temprana, pero no si se hace cuando el ratón ya es adulto, han puesto de manifiesto la influencia de la microbiota en el desarrollo cerebral^{8,9}.

En el intestino se generan una serie de productos por la MI que ejercen su influencia sobre el SNC, como son los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), ácidos biliares secundarios o metabolitos del triptófano, los cuales ejercen su función en 2 ámbitos, bien disparando señales ascendentes que se inician a nivel local, bien atravesando la barrera intestinal para pasar a la circulación sistémica, e incluso actuando directamente en el SNC tras atravesar la barrera hematoencefálica¹⁰. Cabe destacar el papel de los metabolitos del triptófano, vía receptor de hidrocarburos de arilos sobre los astrocitos, células neuroectodérmicas que asumen un elevado número de funciones en el SNC¹⁰, o la influencia que los AGCC tienen sobre la permeabilidad de la barrera hematoencefálica mediante la modulación de la expresión de las proteínas de las uniones estrechas¹¹.

Estos productos microbianos que alcanzan la circulación sistémica son capaces de modular el sistema inmunológico hacia un ambiente más inflamatorio o más tolerogénico, tanto a nivel local como en el SNC, donde se encuentra bien documentado el papel que ejercen los AGCC sobre la microglía, los macrófagos tisulares del SNC, que influyen en su número y en su maduración^{12,13}. Esta modulación inmunológica se produce tanto en el sistema inmunológico innato como en el adaptativo¹⁴.

Un papel central en esta modulación se ejerce a través de los productos generados tras la metabolización de diversos componentes de la dieta, como la fibra alimentaria, el triptófano o la arginina, que dan lugar a poliaminas, indoles y AGCC, que son capaces de aumentar la expan-

sión de linfocitos T reguladores (tolerogénicos), favorecer un fenotipo antiinflamatorio en las células dendríticas y disminuir la producción de citocinas proinflamatorias en neutrófilos y macrófagos¹⁵. Otro mecanismo de que se vale la microbiota para regular la respuesta inmunológica es la modificación de metabolitos propios del hospedador, caso de los ácidos biliares secundarios que regulan las células dendríticas, macrófagos y *natural killers*, o a través de metabolitos producidos *de novo* por las bacterias, como el polisacárido A de *Bacteroides fragilis*, antiinflamatorio, o el ATP producido por la *bacteria filamentosa segmentada*, proinflamatorio^{3,15}.

En cuanto a su acción endocrina, la MI modula el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la producción y actividad de las catecolaminas. Así, en ratones axénicos se observa un aumento en la producción de adrenocorticotropina y corticosterona en respuesta al estrés y una reducción en los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro, que se normalizan parcialmente cuando se reconstituye la MI^{16,17}. En cuanto a la señalización catecolaminérgica, la ausencia de MI condiciona cambios en la expresión de los receptores de serotonina 5-HT₁, en el recambio de neurotransmisores como la propia serotonina, dopamina o noradrenalina, así como cambios en proteínas que regulan el desarrollo y la función de las sinapsis neuronales⁸.

En el ámbito neural, es importante en este eje bidireccional el nervio vago, principal componente del sistema nervioso parasimpático, capaz de detectar diferentes metabolitos microbianos y generar respuestas a nivel central, así como producir respuestas colinérgicas secundarias a inflamación periférica, que se traducen en alteraciones en la permeabilidad intestinal y modulación de la composición de la MI¹⁸.

Como resultado de estas interacciones descritas entre intestino y cerebro, se ha implicado a la MI en la regulación emocional, control de la ansiedad, funciones cognitivas y diversas situaciones patológicas, como los desórdenes del espectro autista, déficit de atención e hiperactividad, enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Alzheimer (EA), ictus, epilepsia, esclerosis múltiple (EM) o depresión^{10,19}. Revisaremos aquellas enfermedades neurológicas en la que se ha descrito una relación con la MI en estudios realizados en humanos.

Enfermedad de Parkinson

La EP es un proceso neurodegenerativo y sistémico secundario al depósito de α -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 tetrada 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 estreñimiento²⁰.

Clásicamente se ha propuesto que la EP se origina en el intestino y se propaga después al cerebro, con base en diferentes observaciones como el aumento de α -sinucleína en el sistema nervioso entérico y el apéndice, la relación

en la expresión de α -sinucleína con ciertas infecciones, su transporte retrógrado vía nervio vago, el posible efecto protector de la vagotomía y apendicetomía, o la presencia de estreñimiento años antes de la aparición de los síntomas motores²¹.

También se ha relacionado el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado medido con test de aliento con la EP. Se ha demostrado mayor prevalencia de este sobrecrecimiento en pacientes con EP y su asociación con fluctuaciones no predecibles, retraso en la respuesta o fallo de dosis de L-dopa, mayor tiempo en *off* y empeoramiento de la función motora. Además, se ha mostrado que la erradicación del sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado se asocia a mejoría en las fluctuaciones motoras sin afectar la farmacocinética de la L-dopa^{22,23}.

Diversos estudios han asociado la EP y el *Helicobacter pylori*, revisados en un reciente metaanálisis, en el que se ha observado mayor prevalencia de la mencionada infección en EP, y un empeoramiento clínico medido mediante la escala UPDRS, así como que la erradicación de la bacteria puede asociarse a mejoría clínica en la EP²⁴.

En cuanto al estudio mediante metagenómica, la EP es con diferencia la entidad más estudiada entre las enfermedades neurológicas²⁵⁻³⁶. Tan solo 2 de los 12 estudios realizados encuentran cambios en la abundancia global de bacterias (α -diversidad), con resultados contradictorios, puesto que uno de ellos muestra un aumento de riqueza entre los enfermos de EP²⁶ y otro entre los controles²⁷.

El primer estudio de metagenómica fue realizado en 2015; se comparó a 72 enfermos con 72 controles y se encontró una reducción en la abundancia de bacterias de la familia *Prevotellaceae* y una relación positiva entre la abundancia de la familia *Enterobacteriaceae* y el fenotipo motor, especialmente con la inestabilidad postural y dificultades en la marcha²⁸. Estas mismas familias bacterianas se encontraron alteradas en un estudio realizado un año después; de modo que se demostró una mayor abundancia de *Enterobacteriaceae* y menor de *Prevotellaceae* entre los pacientes y una reducción en la concentración de AGCC (considerados antiinflamatorios) en los pacientes con EP²⁹.

Entre 2015 y 2017 se publicaron 4 trabajos que relacionaban determinados perfiles dentro de la MI con la EP. Así, se puso de manifiesto que determinados géneros productores de AGCC, por tanto, de perfil antiinflamatorio, eran más abundantes en las heces de los controles que en los enfermos, y otros géneros de un perfil más proinflamatorio eran más abundantes en la mucosa de los enfermos afectados por EP^{27,30,31}. También se ha encontrado una disminución en la abundancia de bacterias productoras de hidrógeno y menor concentración de proteína de unión a lipopolisacárido bacteriano en el suero de pacientes con EP, lo que señala mayor permeabilidad intestinal a este lipopolisacárido bacteriano³².

También se ha relacionado el perfil de la microbiota en la EP con diferentes vías metabólicas bacterianas que afectan a la metabolización de xenobióticos: se han descrito diferencias en la MI según el tratamiento de los pacientes, lo que indica que esta podría afectar a la toxicidad y eficacia de los tratamientos³³.

Otros trabajos que han tratado de relacionar la clínica con la MI encontraron cambios en la abundancia de

determinados taxones asociados a peor perfil clínico, mayor deterioro cognitivo, trastornos de la marcha, inestabilidad postural^{26,28}, depresión o trastornos de la conducta del sueño REM³⁴.

Además de los estudios transversales hasta aquí presentados, se ha realizado un estudio de seguimiento a 2 años que muestra que la abundancia de determinados taxones al inicio del seguimiento se asocia con la evolución en el UPDRS, alucinaciones, delirios y falta de motivación o iniciativa, con lo que los autores indican que determinadas bacterias pueden predecir la velocidad de progresión de la enfermedad³⁵.

Por último, y más allá de la microbiota, se ha publicado un trabajo acerca del viroma de 31 pacientes no tratados con L-dopa y 28 controles, que no ha demostrado diferencias en la abundancia de profagos y plásmidos, pero sí una menor abundancia global de virus en los pacientes³⁶.

Enfermedad de Alzheimer

A pesar de que la EA es la principal causa de demencia, poco se sabe de su causa, aparte de la presencia de las placas de β -amiloide y ovillos neurofibrilares de proteína tau fosforilada³⁷. Clásicamente se ha tratado de implicar a numerosos microorganismos en su patogenia, sobre todo a través de su presencia en autopsias de pacientes afectados; se puede citar la *Chlamydomyces pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, otras espiroquetas y el VHS-1³⁸. También se ha apuntado una relación entre la enfermedad periodontal y la acumulación de placas de β -amiloide en regiones cerebrales vulnerables, medidas mediante PET de amiloide³⁹.

Al igual que en EP, también se ha implicado a *H. pylori* en la EA. Se ha encontrado asociación de peores resultados en el *Mini mental state examination*, en memoria verbal o en test de aprendizaje de series de dígitos entre los pacientes infectados por esta bacteria, en los que se implica a mecanismos de inflamación e incluso de hiperfosforilación de tau por la bacteria⁴⁰.

Se han estudiado determinados taxones bacterianos, conocidos por su perfil anti- o proinflamatorio, y determinadas citocinas en pacientes con deterioro cognitivo, divididos con base en la presencia de depósito de amiloide. La presencia de 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 antiinflamatorio⁴¹.

En otros 2 estudios se han utilizado técnicas de metagenómica. Así, en el primero, sobre población china, se compararon 43 pacientes con 43 controles pareados por edad y sexo, y se encontraron diferencias en diferentes niveles taxonómicos, desde filas hasta género, lo que señala una alteración en la microbiota de los pacientes de EA⁴².

Estas diferencias en el perfil de la microbiota también se encontraron en otro estudio realizado con 25 pacientes con EA y 94 controles pareados por sexo y edad, en el que, además de encontrar una menor riqueza y diversidad microbiana entre los pacientes, se encontraron diferencias en la abundancia desde filas, descenso en *Firmicutes* y aumento de *Bacteroidetes*, hasta géneros como *Bifidobacterium*. Más interesante aún es que en este estudio se correlacionaron

los 13 géneros en que se encontraron diferencias con marcadores de EA en el líquido cefalorraquídeo, incluyendo el ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, tau fosforilada, y el ratio p-tau/ $A\beta_{42}$, con resultados congruentes con una asociación de las especies aumentadas en la EA con los marcadores de riesgo y una relación inversa entre los aumentados en los controles⁴³.

Esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad rápidamente progresiva caracterizada por la degeneración de las motoneuronas en el cerebro y médula espinal, que afecta a las motoneuronas superiores e inferiores, lo que se traduce en una debilidad focal que se va generalizando hasta afectar a la mayoría de los músculos, incluyendo el diafragma. Por este motivo, esta enfermedad termina siendo fatal en un plazo medio de 3 a 5 años por parálisis respiratoria. La causa de la ELA no está bien establecida; se presupone una predisposición genética que requiere de determinados factores ambientales⁴⁴.

El papel de la MI como factor ambiental se ha estudiado en 2 trabajos llevados a cabo mediante metagenómica y en un tercero mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa. En este último se testaron determinados géneros bacterianos en 50 pacientes afectados por ELA y en 50 controles pareados por edad, sexo y origen, y se encontró una mayor abundancia entre los pacientes en *E. coli* y *Enterobacteria* y una menor de levaduras y *Clostridium*⁴⁵.

Previamente, en 2016, ya se había publicado un modesto estudio llevado a cabo con técnicas de metagenómica con 6 pacientes con ELA y 5 controles, y se encontraron diferencias en el ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* y en algunos géneros definidos por los autores como beneficiosos y dañinos⁴⁶.

El mayor estudio realizado sobre MI en ELA con 25 pacientes y 32 controles pareados por sexo y edad, por el contrario, no permitió encontrar diferencias significativas, más allá de un solo taxón (*uncultured Ruminococcaceae*) y en el número total de unidades taxonómicas operacionales⁴⁷.

Neuromielitis óptica

La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad desmielinizante que afecta fundamentalmente al nervio óptico y a la médula espinal. A diferencia de la EM, en algunos pacientes afectados por NMO se conoce el antígeno diana que genera la autoinmunidad. Se detectan 3 grupos de pacientes: los que presentan anticuerpos contra acuaporina 4 (AQP4), los que tienen anticuerpos frente a la mielina de oligodendrocitos y los pacientes seronegativos. Esto ha hecho que en los últimos años se tienda a cambiar la denominación a desórdenes del espectro de la NMO⁴⁸. A día de hoy se ha demostrado que los pacientes anti-AQP4 desarrollan una reactividad cruzada frente a una secuencia homóloga a AQP4 por un epítipo de la bacteria *Clostridium perfringens*, bacteria que se encuentra con mayor abundancia en pacientes afectados por la enfermedad y que ha demostrado su capacidad de generar una respuesta Th17, la implicada en enfermedades autoinmunes^{49,50}.

También se ha demostrado que los pacientes con desórdenes del espectro NMO presentan alteraciones en otros taxones; destaca un aumento significativo en la abundancia de *Streptococcus*, que se corrige con el uso de inmunomoduladores. Así mismo, se ha puesto de manifiesto una disminución en los niveles de AGCC en las heces de pacientes y una correlación negativa entre los niveles de acetato y butirato con la severidad de la enfermedad⁵¹.

Esclerosis múltiple

La EM es la enfermedad crónica inflamatoria del SNC más prevalente. Se trata de una enfermedad desmielinizante resultante de una interrelación compleja y dinámica entre el sistema inmunológico, la glía y las neuronas, que resulta en una clínica que incluye brotes y una neurodegeneración progresiva. La causa de la EM no está bien establecida, pero se acepta que se presenta en pacientes predispuestos genéticamente que se ven expuestos a determinados factores ambientales, entre los que se ha postulado la MI^{19,52}.

La relación entre la MI y la encefalomiелitis autoinmune experimental, modelo animal de EM, está muy bien establecida y basada en la modulación de la respuesta inmune que ejerce la MI, regulando el equilibrio Th1-Th17/Th2, las células Treg y la inmunidad humoral¹⁹.

En cuanto a la relación entre la EM y la MI, también se encuentra avalada por varios trabajos³. En 2015 se presentó un modesto estudio con 7 enfermos y 8 sujetos sanos control, con algunos problemas metodológicos, en que se observaron diferencias a nivel de género entre los pacientes con EM y los controles, y determinados cambios con relación al tratamiento⁵³. Ese mismo año ya se publicó un estudio descriptivo en población japonesa con 20 pacientes y 40 controles en el que no se encontraron diferencias en la α diversidad, pero sí en diferentes taxones a nivel de género implicados en la producción de AGCC⁵⁴. Estas diferencias en determinados taxones también se han demostrado en población norteamericana tanto en adultos (31 pacientes vs. 36 controles)⁵⁵ como en población pediátrica (18 pacientes vs. 17 controles); en este último estudio se pone el acento en géneros involucrados en el metabolismo del glutatión⁵⁶. Este último grupo, en niños, ha puesto de manifiesto una relación inversa entre el filo *Bacteroidetes* y los Th17 (relacionados con la autoinmunidad) y una relación directa entre la riqueza de la microbiota en global y los Th17⁵⁷.

Además de diferencias en la MI entre pacientes con EM y controles, también se ha demostrado, en un estudio con 60 pacientes y 43 sujetos control, una relación entre determinados taxones y la expresión de genes relacionados con la inmunidad, concretamente con la maduración de células dendríticas, señalización de interferones o NF- κ B en los linfocitos T y en monocitos circulantes, que apuntan a perfiles pro- o antiinflamatorios en los taxones aumentados o disminuidos en pacientes con EM, respectivamente⁵⁸.

Añadiendo mayor evidencia, se han publicado 2 estudios realmente originales, en que se combinan estudios casos control con estudios *in vitro* y en modelos de encefalomiелitis autoinmune experimental, con colonización de animales con taxones determinados o con la microbiota obtenida de cada uno de los grupos para ver la «evolución clínica» de los

ratones. En el primero de ellos, con 71 pacientes con EM y 71 controles, se observó que aquellos taxones que estaban aumentados en pacientes con EM aumentaban la respuesta inflamatoria tanto *in vitro* como en ratones monocolonizados con estas bacterias. Por el contrario, las bacterias disminuidas en pacientes eran capaces de estimular la diferenciación a linfocitos antiinflamatorios tanto *in vitro* como en ratones monocolonizados. Además, ratones colonizados con microbiota completa de EM presentaban peor evolución de la encefalomiелitis autoinmune experimental que aquellos colonizados con la de controles⁵⁹. El segundo trabajo destacaba por los controles escogidos, puesto que el estudio se llevó a cabo con 34 enfermos de EM que tenían un gemelo que no presentaba la enfermedad y que se usó como control. De nuevo, demostraron diferencias entre los grupos y que los ratones colonizados con las heces de los enfermos, modelos para la autoinmunidad cerebral espontánea, presentaban una mayor incidencia de autoinmunidad y una menor producción de IL-10 (antiinflamatoria)⁶⁰.

El último estudio publicado, en 2018 y sobre población española, trató de demostrar diferencias entre pacientes con EM sin tratamiento y con tratamiento, para lo que se homogeneizó el estudio con 15 pacientes tratados con interferón- β 1b, 15 sin tratamiento y 14 sujetos control. En este estudio, además de diferencias en taxones asociadas a la presencia o no de enfermedad, también se encontraron diferencias entre los pacientes con y sin tratamiento en una especie, *Prevotella copri*, previamente implicada en la protección frente a la EM, de modo que el tratamiento se asociaba a una MI similar a la de sujetos controles, lo que abre la puerta a estudiar si los tratamientos revierten la disbiosis asociada a la enfermedad⁶¹.

Conclusiones

En la actualidad, el cuerpo de evidencia que relaciona la MI y diversas enfermedades neurológicas está creciendo notablemente. Existen interesantes estudios que relacionan la MI con la EP, EA, NMO y EM, así como estudios controvertidos acerca del papel de las bacterias intestinales en la ELA. En muchas de estas relaciones tiene un importante peso el papel de la modulación que ejerce la microbiota sobre el estado más o menos inflamatorio entre los linfocitos de los pacientes, con un papel preponderante de aquellas bacterias capaces de producir AGCC. Además, se ha relacionado a la microbiota con diferentes marcadores biológicos de la EA.

Estos estudios, salvo uno realizado con EP, son transversales, casos control, insuficientes para demostrar causalidad. Harán falta estudios diseñados de forma prospectiva para demostrar que las alteraciones en la microbiota que se observan en estas enfermedades neurológicas están en el origen de la enfermedad y no son consecuencia de ella. Más allá de esto, también quedan otros interrogantes a los que dar respuesta, como el posible papel de los hongos o virus dentro de la microbiota, el papel de tratamientos con probióticos o trasplante de heces, la utilidad o no de revertir la disbiosis en un cerebro maduro o la posible utilidad de determinadas intervenciones dietéticas encaminadas a modular el perfil de la MI.

Profundizar en el estudio de la microbiota supone aportar un enfoque totalmente nuevo para la prevención y tratamiento de estas enfermedades neurológicas que, en caso de llegar a buen puerto, puede ser la entrada a una innovación de la importancia que supuso la relación causal encontrada entre la úlcera péptica y otra bacteria, el *Helicobacter pylori*.

Conflicto de intereses

El presente trabajo no ha tenido ningún tipo de financiación y los autores no tenemos ningún conflicto de intereses relacionado con esta publicación.

Bibliografía

- Reshef L, Koren O, Loya Y, Zilber-Rosenberg I, Rosenberg E. The coral probiotic hypothesis. *Environ Microbiol.* 2006;8:2068–73.
- Zilber-Rosenberg I, Rosenberg E. Role of microorganisms in the evolution of animals and plants: The hologenome theory of evolution. *FEMS Microbiol Rev.* 2008;32:723–35.
- Castillo-ylvarez F, Marzo-Sola ME. El holobionte enfermo, el ejemplo de la esclerosis múltiple. *Med Clin (Barc).* 2018;152:147–53.
- Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology.* 2014;146:58–1449.
- Tremlett H, Bauer KC, Appel-Cresswell S, Finlay BB, Waubant E. The gut microbiome in human neurological disease: A review. *Ann Neurol.* 2017;81:369–82.
- Martin CR, Osadchiv V, Kalani A, Mayer EA. The brain-gut-microbiome axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2018;6:133–48.
- Gomez-Eguilaz M, Ramon-Trapero JL, Perez-Martinez L, Blanco JR. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Rev Neurol.* 2019;68:111–7.
- Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol.* 2012;10:735–42.
- Galland L. The gut microbiome and the brain. *J Med Food.* 2014;17:72–1261.
- Osadchiv V, Martin CR, Mayer EA. The gut-brain axis and the microbiome: Mechanisms and clinical implications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:322–32.
- Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med.* 2014;6:263ra158.
- Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci.* 2015;18:965–77.
- Wang Y, Wang Z, Wang Y, Li F, Jia J, Song X, et al. The gut-microglia connection: Implications for central nervous system diseases. *Front Immunol.* 2018;9:2325.
- Berer K, Krishnamoorthy G. Commensal gut flora and brain autoimmunity: A love or hate affair? *Acta Neuropathol (Berl).* 2012;123:639–51.
- Postler TS, Ghosh S. Understanding the holobiont: How microbial metabolites affect human health and shape the immune system. *Cell Metab.* 2017;26:110–30.
- Bravo JA, Julio-Pieper M, Forsythe P, Kunze W, Dinan TG, Bienenstock J, et al. Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system. *Curr Opin Pharmacol.* 2012;12:667–72.
- 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.
- Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Front Neurosci.* 2018;12:49.
- Castillo-ylvarez F, Marzo-Sola ME. Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la esclerosis múltiple. *Neurol Barc Spain.* 2017;32:175–84.
- Roy Sarkar S, Banerjee S. Gut microbiota in neurodegenerative disorders. *J Neuroimmunol.* 2019;328:98–104.
- Breen DP, Halliday GM, Lang AE. Gut-brain axis and the spread of α -synuclein pathology: Vagal highway or dead end? *Mov Disord.* 2019;34:307–16, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.27556>.
- Fasano A, Bove F, Gabrielli M, Petracca M, Zocco MA, Ragazzoni E, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28:9–1241.
- Tan AH, Mahadeva S, Thalha AM, Gibson PR, Kiew CK, Yeat CM, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20:535–40.
- Dardiotis E, Tsouris Z, Mentis A-FA, Siokas V, Michalopoulou A, Sokratous M, et al. H. pylori and Parkinson's disease: Meta-analyses including clinical severity. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;175:16–24.
- Hopfner F, Künstner A, Müller SH, Künzel S, Zeuner KE, Margraf NG, et al. Gut microbiota in Parkinson disease in a northern German cohort. *Brain Res.* 2017 15;1667:41–5.
- Barichella M, Severgnini M, Cilia R, Cassani E, Bolliri C, Caronni S, et al. Unraveling gut microbiota in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2018;21. Epub ahead of print.
- Petrov VA, Saltykova IV, Zhukova IA, Alifirova VM, Zhukova NG, Dorofeeva YB, et al. Analysis of gut microbiota in patients with Parkinson's disease. *Bull Exp Biol Med.* 2017;162:734–7.
- Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease clinical phenotype. *Mov Disord Soc.* 2015;30:350–8.
- Unger MM, Spiegel J, Dillmann K-U, Grundmann D, Philippeit H, Bürmann J, et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;32:66–72.
- Li W, Wu X, Hu X, Wang T, Liang S, Duan Y, et al. Structural changes of gut microbiota in Parkinson's disease and its correlation with clinical features. *Sci China Life Sci.* 2017;60:1223–33.
- Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, Voigt RM, Naqib A, Forsyth CB, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30:1351–60.
- Hasegawa S, Goto S, Tsuji H, Okuno T, Asahara T, Nomoto K, et al. Intestinal dysbiosis and lowered serum lipopolysaccharide-binding protein in Parkinson's disease. *PLoS One.* 2015;10:e0142164.
- Hill-Burns EM, Debelius JW, Morton JT, Wissemann WT, Lewis MR, Wallen ZD, et al. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Mov Disord.* 2017;32:739–49.
- Heintz-Buschart A, Pandey U, Wicke T, Sixel-Döring F, Janzen A, Sittig-Wiegand E, et al. The nasal and gut microbiome in Parkinson's disease and idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord.* 2018;33:88–98.
- Minato T, Maeda T, Fujisawa Y, Tsuji H, Nomoto K, Ohno K, et al. Progression of Parkinson's disease is associated with gut dysbiosis: Two-year follow-up study. *PLoS One.* 2017;12:e0187307.
- Bedarf JR, Hildebrand F, Coelho LP, Sunagawa S, Bahram M, Goesser F, et al. Functional implications of microbial and viral gut metagenome changes in early stage L-DOPA-naïve Parkinson's disease patients. *Genome Med.* 2017;9:39.

37. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016;388(10043):505–17.
38. Kowalski K, Mulak A. Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019;25:48–60.
39. Kamer AR, Pirraglia E, Tsui W, Rusinek H, Vallabhajosula S, Mosconi L, et al. Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiol Aging*. 2015;36:627–33.
40. Franceschi F, Ojetti V, Candelli M, Covino M, Cardone S, Potenza A, et al. Microbes and Alzheimer's disease: lessons from *H. pylori* and GUT microbiota. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23:426–30.
41. Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S, Provasi S, Lopizzo N, Festari C, et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiol Aging*. 2017;49:60–8.
42. Zhuang Z-Q, Shen L-L, Li W-W, Fu X, Zeng F, Gui L, et al. Gut microbiota is altered in patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;63:1337–46.
43. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2017;7:13537.
44. Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;377:162–72.
45. Mazzini L, Mogna L, De Marchi F, Amoroso A, Pane M, Aloisio I, et al. Potential role of gut microbiota in ALS pathogenesis and possible novel therapeutic strategies. *J Clin Gastroenterol*. 2018 Dec;52 Suppl 1, Proceedings from the 9th Probiotics, Prebiotics and New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition & Human and Microbiota Health Meeting held in Rome, Italy from September 10 to 12. 2017:S68–70.
46. Fang X, Wang X, Yang S, Meng F, Wang X, Wei H, et al. Evaluation of the microbial diversity in amyotrophic lateral sclerosis using high-throughput sequencing. *Front Microbiol*. 2016;7:1479.
47. Brenner D, Hiergeist A, Adis C, Mayer B, Gessner A, Ludolph AC, et al. The fecal microbiome of ALS patients. *Neurobiol Aging*. 2018;61:132–7.
48. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis spectrum disorders. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:663–79.
49. Zamvil SS, Spencer CM, Baranzini SE, Cree BAC. The gut microbiome in neuromyelitis optica. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2018;15:92–101.
50. Cree BAC, Spencer CM, Varrin-Doyer M, Baranzini SE, Zamvil SS. Gut microbiome analysis in neuromyelitis optica reveals overabundance of *Clostridium perfringens*. *Ann Neurol*. 2016;80:443–7.
51. Gong J, Qiu W, Zeng Q, Liu X, Sun X, Li H, et al. Lack of short-chain fatty acids and overgrowth of opportunistic pathogens define dysbiosis of neuromyelitis optica spectrum disorders: A Chinese pilot study. *Mult Scler*. 2018. Epub ahead of print.
52. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378:169–80.
53. Cantarel BL, Waubant E, Chehoud C, Kuczynski J, DeSantis TZ, Warrington J, et al. Gut microbiota in multiple sclerosis: Possible influence of immunomodulators. *J Investig Med*. 2015;63:729–34.
54. Miyake S, Kim S, Suda W, Oshima K, Nakamura M, Matsuoka T, et al. Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to clostridia XIVa and IV clusters. *PLoS One*. 2015;10:e0137429.
55. Chen J, Chia N, Kalari KR, Yao JZ, Novotna M, Soldan MMP, et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci Rep*. 2016;6:28484.
56. Tremlett H, Fadrosh DW, Faruqi AA, Zhu F, Hart J, Roalstad S, et al. Gut microbiota in early pediatric multiple sclerosis: A case-control study. *Eur J Neurol*. 2016;23:1308–21.
57. Tremlett H, Fadrosh DW, Faruqi AA, Hart J, Roalstad S, Graves J, et al. Associations between the gut microbiota and host immune markers in pediatric multiple sclerosis and controls. *BMC Neurol*. 2016;16:182.
58. Jangi S, Gandhi R, Cox LM, Li N, von Glehn F, Yan R, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun*. 2016;7:12015.
59. Cekanaviciute E, Yoo BB, Runia TF, Debelius JW, Singh S, Nelson CA, et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114:10713–8.
60. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, Jia X, Xiao L, Xia Z, et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114:10719–24.
61. Castillo-Álvarez F, Pérez-Matute P, Oteo JA, Marzo-Sola ME. Composición de la microbiota intestinal en pacientes con esclerosis múltiple. Influencia del tratamiento con interferón β -1b. *Neurol Barc Spain*. 2018. Epub ahead of print.