

Eje microbiota -intestino-cerebro y su relación con los trastornos del neurodesarrollo

*Drs. Enoe Emperatriz Medrano-León^{1, 2,3}, Nelly del Carmen Petit de
Molero^{4, 2,6}, Raíza María Portillo-Pérez^{4, 2,3},
Gustavo Adolfo Morales-Rincón^{5, 2,3}*

DOI: <https://doi.org/10.59542/CRANM.2024. XXXI.10>

¹Especialista en Neurología Infantil, Profesora Asociada de Neuroanatomía, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo - Estado Zulia - Venezuela. E-mail: enoe.medrano@gmail.com Tel: +58(0414) 3625611 ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8914-8107>. Dirección: Conjunto Residencial villa hermosa. Calle 56 A# 11 A-27

²Pediatra Puericultor. Dra. Ciencias Médicas. Academia de Medicina del Zulia. Miembro Correspondiente Nacional Academia Nacional de Medicina. E-mail: nelcapetit61@gmail.com Tel: +58(0414) 6131780. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2786-0329>

³Pediatra Puericultor. Dra. Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina. Universidad del Zulia. Centro Médico de Occidente. Maracaibo, Estado Zulia. Tel: +58 (0414) 616-0567 E-mail: raizaportillo20@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9018-9323>

⁴Gineco-Obstetra. Dr. Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina. Universidad del Zulia. Departamento de Cirugía Hospital de Nuestra Señora de la Chiquinquirá. Maracaibo. Edo Zulia. Venezuela. Tel: +58(0424) 6902425 E-mail: guss1265@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0557-7204>

¹Neuro-Pediatra.

²Doctor en Ciencias Médicas.

³Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo - Venezuela.

⁴Pediatra Puericultor.

⁵Gineco-Obstetra.

⁶Academia de Medicina del Zulia. Maracaibo. Edo Zulia. Venezuela.
E-mail: enoe.medrano@gmail.com

RESUMEN

Los trastornos de neurodesarrollo, se relacionan con alteraciones conductuales, cognitivas y emocionales que tiene su origen en una función cerebral alterada, en relación con varios neurotransmisores (dopamina, serotonina), así como disfunción en las redes cerebrales tanto cognitivas como socio afectivas. En los últimos años ha aumentado significativamente la evidencia científica que sustenta que el entorno intestinal desempeña un papel importante en la salud mental individual, lo cual ha dado lugar al concepto de eje microbiota-intestino-cerebro y a la idea de una relación entre la microbiota intestinal y varias enfermedades neurológicas y neuro-psiquiátricas cuya etiología aún no está claramente definida. Se ha determinado que la microbiota intestinal regula el desarrollo neurológico a través de 3 vías: la inmune, la vía neuronal y la vía endocrino metabólica con superposiciones y cruces entre ellas. Esta revisión tiene como objetivo proporcionar una descripción general de los avances en la investigación relacionada con el eje microbiota-intestino-cerebro en los Trastornos del Neurodesarrollo (TND).

SUMMARY

Neurodevelopmental disorders, particularly Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Autism Spectrum Disorder (ASD), are related to behavioral, cognitive, and emotional alterations that have their origin in altered brain function, involving various neurotransmitters (dopamine, serotonin), as well as dysfunction in both cognitive and socio-affective brain networks. In recent years, there has been a significant increase in scientific evidence supporting the idea that the gut environment plays an important role in individual mental health, giving rise to the concept of the microbiota-gut-brain axis and the notion of a relationship between gut microbiota and various neurological and neuropsychiatric diseases whose etiology is not clearly defined. It has been determined that gut microbiota regulates neurological development

through 3 pathways: immune, neuronal, and endocrine-metabolic, with overlaps and crosstalk between them. This review aims to provide a general overview of advances in research related to the microbiota-gut-brain axis in Neurodevelopmental Disorders (NDDs).

Palabras clave: Trastornos del neurodesarrollo, eje microbiota-intestino cerebro.

INTRODUCCIÓN

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

La presencia de un canal de señalización bioquímica bidireccional entre el tracto gastrointestinal (GI) y el sistema nervioso central (SNC) ahora conocido como eje intestino- cerebro se dio a conocer desde los años 1980 y estudios más recientes sostienen que en particular la microbiota intestinal (MI), formada por comunidades de microorganismo como virus, bacterias, hongos y otras formas de vida conocidas como microbioma que conviven en simbiosis con el individuo, desempeña un papel importante en la regulación y comunicación a lo largo de este eje (2,3).

Por un lado diversos procesos fisiológicos en el intestino como la motilidad gastro intestinal (GI), la secreción y las funciones digestivas son moduladas por el SNC y por otro lado el microbioma intestinal influye en la función cerebral a nivel neuronal, humoral e inmunológico y ésta interacción se lleva a cabo a través de tres vías principales: la vía inmune, la vía neuronal y la vía endocrino-sistémica con interacción y cruces entre las tres y que ocurren típicamente en el desarrollo temprano (2,4,5).

Los trastornos del Neurodesarrollo (TND) se caracterizan por déficit en funciones personales, sociales, académicas y ocupacionales y los más frecuentes de estos TND incluyen el Trastorno por déficit de atención-hiperactividad-impulsividad (TDAH), los trastornos del espectro autista (TEA) así como ciertos tipos de discapacidades motoras y en el aprendizaje (6-9).

A medida que avanzan y se profundizan las investigaciones en el área superpuesta entre la Microbiota y la neurociencia, se vuelve más evidente que la Microbiota intestinal tiene una fuerte relación con los TND (2,10-14).

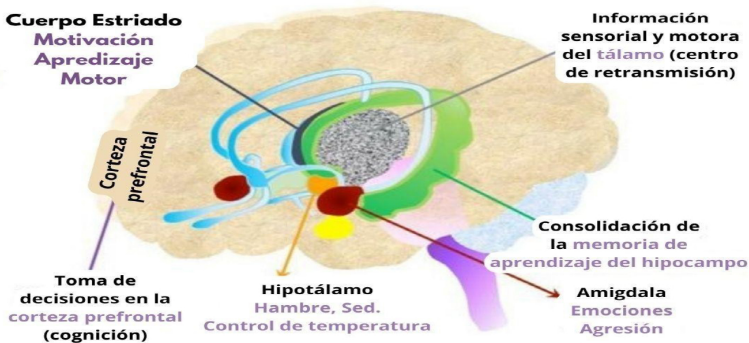


Figura 1. Cerebro y comportamiento asociado a elementos.

Numerosas investigaciones han examinado los mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos influenciados por la microbiota intestinal en los TND.

Esta revisión tiene como objetivo proporcionar una descripción general completa de los avances en la investigación relacionada con el eje microbiota-intestino-cerebro en los TND además analizaremos

el estado actual del proceso de investigación, así como perspectivas futuras en este campo.

TND y la vía inmune mediada por el microbioma intestinal (MI)

El SNC es vulnerable a diversas perturbaciones durante el desarrollo y las condiciones inmunológicas alteradas pueden contribuir a la aparición de procesos patológicos en los TND (3,4,9,15,16).

La MI actúa con el sistema inmunológico modulando la inmunidad local dentro del intestino afectando el SNC a través de la circulación sistémica actuando directamente sobre la microglía (17,18).

La MI actúa como importante reguladora de la inmunidad entérica, las bacterias junto con sus metabolitos: ácidos grasos de cadena corta (AGCC), ácidos biliares, aminoácidos y otras moléculas bioactivas deben atravesar la barrera intestinal para ingresar a la circulación, en consecuencia, la barrera intestinal asume un papel importante en diversos procesos fisiológicos, así como la preservación de la homeostasis dentro del SNC (5).

Uno de los metabolitos más estudiados derivados de los microbios son los AGCC, que están formados por moléculas de carbono a los cuales se les ha demostrado que alivian la lesión del epitelio intestinal fortaleciendo y regulando la barrera inmunológica intestinal para reducir su permeabilidad y detener la invasión de elementos patógenos (13,19).

Por el contrario, la disbiosis intestinal puede provocar alteración de la barrera intestinal dando como resultado un intestino permeable que favorece el paso de patógenos a la circulación portal y sistémica contribuyendo a la neuro inflamación vistos en los trastornos del Neurodesarrollo como el TEA (8,18).

Además de regular la barrera intestinal, la microbiota también desempeña papel importante en el paso de células inmunitarias del intestino al cerebro a través de un proceso de “entrenamiento” para ser trasladados al SNC con el fin de realizar determinadas funciones y ejemplo de ello es que la microbiota activa a un grupo de células NK IFN y que a su vez migran al SNC e inducen la producción de un tipo de astrocito antiinflamatorio que tiene como función la apoptosis

de células T relacionadas con el factor de necrosis tumoral y como resultado inhibe la neuro inflamación (20-22).

La Microbiota modula el desarrollo neurológico a través de los componentes de su pared celular, así como la regulación de las citoquinas a través de la circulación sistémica. Un componente importante de la pared celular es la molécula de peptidoglicanos los cuales se derivan de las paredes celulares bacterianas y pueden cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) y activar receptores de reconocimiento de patrones (PRR) en el cerebro los cuales se expresan ampliamente en la placenta perinatal y en el cerebro en diferentes etapas del desarrollo neurológico por ejemplo, el reconocimiento del peptidoglicano en la corteza prefrontal en desarrollo, el cuerpo estriado y el cerebelo puede actuar para regular la sinaptogénesis. A través de la modulación de los procesos del desarrollo neurológico, el peptidoglicano puede afectar aún más el comportamiento social, la ansiedad y las respuestas al estrés que desempeñan un papel importante en los TEA (23,24).

Además de los componentes de la pared celular, las citocinas también se pueden encontrar en la circulación y cuando llegan al SNC pueden impactar de forma diversa los procesos del desarrollo neurológico incluida la neurogénesis, la gliogénesis y la migración neuronal, por lo tanto, la participación de las citocinas en los TND resulta ser un tema prometedor y en los últimos años esto ha sido respaldado por estudios sobre la activación inmune materna (MIA). Varios factores inflamatorios en la generación materna se asocian con un mayor riesgo de TND en los fetos lo que posiblemente esté relacionado con una BHE subdesarrollada (24).

TND y la Vía Endocrino sistémica regulada por el microbioma intestinal

La microbiota intestinal libera diversos metabolitos y produce neurotransmisores y neuromoduladores los cuales pueden modular el ND, estos metabolitos o productos incluyen Ácido gamma aminobutírico (GABA), serotonina, dopamina, noradrenalina, acetilcolina, histamina, ácido biliar, AGCC, etc. (11,14,25).

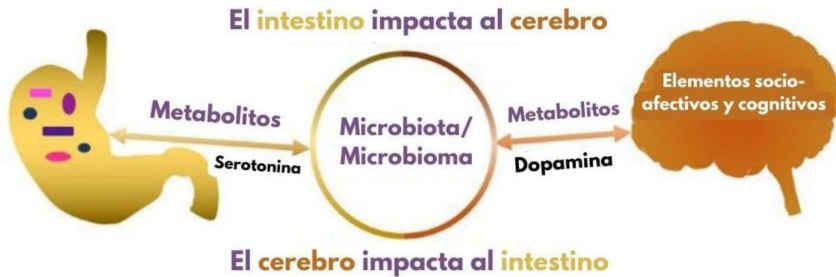


Figura 2. Eje intestino-microbioma-cerebro.

Cada vez hay más evidencias de que los metabolitos derivados de las bacterias promueven el ND, sin embargo, algunas bacterias también pueden desempeñar un papel causal en los TND. Ejemplo de lo primero es la taurina que es un metabolito del aminoácido (AA) neuro activo de la MI que es deficiente en las madres de modelo de ratones con TEA, de hecho se ha descubierto que la administración oral de taurina a las madres con TEA durante el embarazo reduce los comportamientos repetitivos en su descendencia, de manera similar el ácido 5- amino valérico (5AV), otro metabolito de AA de la microbiota intestinal, también conduce a una disminución de los comportamientos repetitivos y a una mejora de la interacción social (20,21,26,27).

La Microbiota intestinal forma parte del sistema endocrino, compuesto por varias células entero endocrinas (CEE) que son capaces de producir péptidos similares al glucagón 1 (GLP-1), péptido YY (PYY), colecistocinina, (CCK) sustancia P y 5HT, y estas células (EE) pueden detectar señales microbianas y hacer sinapsis con neuronas vagales que permite la transmisión rápida de señales del intestino al cerebro (25,27).

Se sugiere que la concentración de 5-HT afecta los comportamientos sociales en los TEA lo que implica su papel potencial en la modulación

de los TND. En términos de señalización neuroendocrina se conoce que hormonas como la oxitocina, vasopresina y los glucocorticoides están regulados por la MI y a su vez afectan el neurodesarrollo. Existen dos ejes relacionados con este proceso: 1-Eje Hipotálamo–Hipofisario donde la oxitocina modula la interacción dentro del sistema serotoninérgico y regula la actividad en la amígdala, regulando así el apego, miedo, agresión, aprendizaje y funciones sociales complejas (28-30).

La dieta materna alta en grasas disminuye el número de neuronas inmunorreactivas a la oxitocina originando una disminución de las sinapsis en el área tegmental ventral del hipotálamo durante la interacción social. 2- Eje hipotálamo-Pituitario -Suprarrenal (HPA) ha permitido descubrir que los niveles de cortisol son significativamente mayores en pacientes con TEA lo cual se ha relacionado con la disminución en la interacción social (28,31,32).

En animales de experimentación las bacterias como el *Enterococcus faecalis* inhiben los niveles elevados de glucocorticoides y promueven los comportamientos sociales (33,34).

En el TDAH la disminución de la abundancia de actino bacterias en la MI reduce la severidad de los síntomas. La prevalencia de Bífido bacterias se ha observado en adolescentes con TDAH.

El *B. ovatus* se asocia con déficit cognitivos en el TDAH. El trasplante de microbiota de personas con TDAH a ratones de experimentación genera comportamientos similares al TDAH. El eje microbiota-intestino-cerebro alterado contribuye a la presencia de los síntomas centrales del TDAH y sus comorbilidades como los trastornos del sueño (35).

En términos de tratamiento se ha demostrado que los prebióticos, probióticos y simbióticos son beneficiosos en las intervenciones terapéuticas de los TND específicamente del TDAH, en estudios doble ciego se ha demostrado que la administración de simbióticos (combinación de probióticos y prebióticos) fue eficaz para mejorar la regulación emocional en adultos con TDAH (36-38).

La suplementación con *Lactobacillus reuteri* mejora la diversidad de la microbiota y promueve las funciones metabólicas del cerebro,

además de que regula los factores inmunes locales para que modulen el cerebro en desarrollo, incluyendo el desarrollo de la neuroglia y los fagocitos cuya función es limpiar los desechos durante la proliferación celular nerviosa, así como de fagocitar células vivas (39,40).

Conclusiones y perspectivas futuras

La evidencia de investigaciones preliminares y clínicas indican que la microbiota intestinal modula diversos procesos en el SNC y el neurodesarrollo los datos acumulados han demostrado que la microbiota intestinal actúa a través de 3 vías ya mencionadas para impactar la permeabilidad de la BHE, la poda sináptica, la neurogénesis, la señalización neuronal y los comportamientos o emociones como la sociabilidad, personalidad, memoria, aprendizaje y el estrés, quedando aún cuestiones sin resolver ya que la información de los estudios puede ser contradictoria. Requerimos de más estudios para poder comprender el mecanismo exacto por el cual la MI afecta los procesos fisiológicos diversos del SNC. A pesar de la evidencia acumulada del impacto de la MÍ en la diferenciación y maduración de células inmunes aún faltan estudios sobre ciertas células inmunes entéricas (mastocitos). En los últimos años la tecnología opto genética ha surgido como una ayuda prometedora en la investigación en neurociencia.

REFERENCIAS

1. Miller I. The gut-brain axis: Historical reflections. *Microb Ecol Health Dis.* 2018;29(1):1542921. Doi: 10.1080/16512235.2018.1542921. [Links]
2. Hsiao A, German EY, Snap. Eje Microbiota -intestino cerebro *Célula.* 2021;184:2524
3. Osadchiy V, Martin RC, Mayer EA. The gut-brain axis and the microbiome: Mechanisms and clinical implications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:322-332.

4. Abdel-Haq R, Schlachetzki JCM, Glass CK, Mazmanian SK. Microglia-microglia connections via the gut-brain axis. *J Exp Med.* 2019;216:41-59.
5. Elson CO, Cong Y. Understanding immune-microbial homeostasis in intestine: *Inmunol Res.* 2002;26:087-092.
6. Sandgren AM, Brummer RJM. ¿TDAH que se origina en el intestino? El surgimiento de un nuevo modelo explicativo: hipótesis médica. 2018;120:135-145.
7. Cryan JF, ORiordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. Life home microbiome and hyperactivity/inattention in school-age children. *Sci.* 2019;9:17355.
8. Yenkovyan K, Grigoryan A, Ferreshetyan K, Yepremyan D. Advances in understanding the pathophysiology of autism spectrum disorders. *Bhav Brain Res.* 2017;331:02-101.
9. Arango López C, Ayuso Mateos JL, Vieta Pascual E. Trastornos del Neurodesarrollo. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 5ª edición. Am Psiquiat Assoc. 2022:31-86.
<https://www.federaciocatalanatahdah.org/wp-content/uploads/2018/12/dsm5-manualdiagnosticoyestadisticodelostrastornosmentales-161006005112.pdf>
10. Bruckner JJ, Stendnitz SJ, Grice MZ. The microbiota promotes social behavior by modulating microglial remodeling of fore-brain neurons. *PloSBiol.* 2022;20 e3001838.
11. Chen Y, Xu J. Regulation of neurotransmitters by the gut microbiota and effects on cognition in neurological disorders. *Nutrients.* 2021;13:2099.
12. Wang N, Gao X, Zhang Z, Yang L. Composition of de gut microbiota in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review Ad Meta-Analysis. *Fron Endocrinal.* 2022;13:838-941.
13. Mirzaei R, Bouzari B, Hosseini-Fard SR, Mazaheri M, Abdi M, Jalalifar S, et al. Role of microbiota-derivate short-chain fatty acids in nervous system disorder. *Biomed Pharmacoter.* 2021;139:111661.

14. Tang W, Meng Z, Li N, Liu Y, Li L, Chen D, et al. Roles of gut microbiota in the regulation of Hippocampal plasticity, inflammation, and Hippocampus-dependent behaviors. *Fron. Microb Cell Infect.* 2020;10:1-15 DOI: 10.3389/fcimb.2020.611014
15. Bull-Larsen S, Mohajeri MH. The potencial influence of the bacterial microbiome on the development and progression of ADHD. *Nutrients.* 2019;11(11):2805. DOI:10.3390/nu11112805
16. Janzon A, Goodrich J K, Koren Q, GroupTS, Waters JL. Interactions between the Gut Microbiome and Mucosal Inmunoglobulins A, M and Gin the Developing Infant Gut System. *Research Gate.* 2019;4(6):612-619.
17. Glass CK, Mazmanian SK. Microgliome-microglia connections via the gut-brain axis. *J Exp Med.* 2019;216:41-59.
18. Lin QR, Yin H, C Dy AB, Hagerman RJ. The gut microbiota and autism spectrum disorders. *Front Cell neurosci.* 2019;11:120.
19. Agudelo Ochoa GM, Giraldo Giraldo NA, Barrera Causil CJ, Valdes Duque BE. Microbiota Intestinal y Ácidos grasos de cadena corta en pacientes críticos. *Perspect Nut Hum.* 2016;18(2):205-222. DOI:10.1111/j-1365-277x2011.01154x
20. O’Riordan KJ, Collins MK, Moloney GM, Knox EK, Aburto MR, Fulling C, et al. Short Chain fatty acids: Microbial metanbotes for gut-brain axis signaling. *Mol Cell Endocrinol.* 2022;546:111572.DOI: 10.1016/j.mce.2022.111572
21. Knox EK, Aburto MR, Fulling C, Morley SJ, Clarke G, Cryan JF. Short Chain fatty acids: Microbial metanbotes for gut-brain axis signaling. *Mol Cell Endocrinol.* 2022.546:111-572.
22. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut Microbiota in gut brain communication. *Front Endocrinol.* 2020;11:25. <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2020.00025/full>
23. Arentsen T, Qian Y, Gkatzis S. La molécula bacteriana Pglyp2sensora de peptidoglicanos modula el desarrollo y el comportamiento del cerebro. *Mol Psiquiatría.* 2017;22:257-266.

24. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pesa I, Van De Water Y. Las citoquinas plasmáticas elevadas en los trastornos del espectro autista proporcionan evidencia de disfunción inmune y están asociadas con un comportamiento alterado. Resultado oral. *Comportamiento Cerebral IM Mun.* 2011;25(1):40-45.
25. Díaz-Heitz R, Wuang S, Anuar F, Quian Y. El microbiota intestinal modula el desarrollo y el comportamiento del cerebro. *ProcNatl Acad Sci.* 2022;115:3047-3052.
26. Shaw W. Dopamine Excess and/or norepinephrine and epinephrine deficiency in autistic patients due to prenatal and/or postnatal deficiency of dopamine beta-hydroxylase. *J Orthomol Med.* 2021;36(1). <https://isom.ca/article/dopamine-excess-and-or-norepinephrine-and-epinephrine-deficiency-in-autistic-patients-due-to-prenatal-and-or-postnatal-deficiency-of-dopa>
27. Jenkins TA, Nguyen JC, Polglaze KE, Bertrand PP. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain-axis. *Nutrients.* 2016;8(1):56.
DOI: 10.3390/nu8010056.
28. Junhua LV, Feng L. The role of serotonin beyond the central nervous system during embryogenesis. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:74. DOI: 10.3389/fncel.2017.00074.
29. Bocchio M, McHugh SB, Bannerman DM, Sharp T, Capogna M. Serotonin amygdale and, fear: Assembling puzzle. *Front Neurol Circuits.* 2017;10:24.
30. Patterson G. The neuronal control of the serotonin content in mammalian enterochromaffin cells. *Acta Physiol Stand Suppl.* 1990;410:130.
31. Ciglien E, Biglan N. La comunicación entre el intestino y el cerebro a través de distintas neuronas sensoriales controla de manera directa la alimentación y el metabolismo de glucosa. *Cell Metab.* 2021;33(7):1466-1482.
32. Hom J, Meyer DE, Chen S, Mayer DA. Role of diet and its effects on the gut microbiome in the pathophysiology of mental disorders. *Transl Psychiatry.* 2022;12:164.

33. Azouz HG, Zakaria N, Khalil AF, Naguid FM. Gastrointestinal manifestations and their relation to faecal calprotectin in children with autism. *Gastroenterol. Rev.* 2021;16:352-357.
34. Puricelli C, Rolla R, Gigliotti L, Boggio E, Beltrami E, Dianzani U, et al. The gut-brain-immune axis in Autism spectrum disorder: A state-of-art report. *Front Psychiatry.* 2022; 2:755171.
35. Boonchooduang N, Louthrenoo O, Chatipakorn N. Possible links between gut-microbiota and attention-deficit/hyperactivity disorders in children and adolescents. *Eur J Nutr.* 2020;59:3391-3403.
36. Chilicka K, Dziendziora-Urbinska I, Szygula R, Asanova B, Nowicka D. Microbiome and probiotics in ADHD. A narrative review. *Life.* 2022;12:422.
37. Grimaldi R, Gibson GR, Vulevic J, Castro-Mejia JL. A probiotic intervention study in children with autism spectrum disorders. *Microbiome.* 2020;6:133.
38. Kaleni A, Kardás K, Rahnama A, Sirojé K. Gut Microbiota and Probiotic therapy in ADHD: A review of current knowledge. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry.* 2021;110:110277
39. Mu Q, Tavella VJ, Luo XM. Role of *Lactobacillus reuteri* in Human. *Health and Diseases.* *Front Microbiol.* 2018;9. Doi:10.3389/fmicb.2018.00757
40. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV. La ingestión de la cepa *Lactobacillus* regula el comportamiento emocional y el receptor central GABA. *J Clin Invest.* 2021;125:782-786.