



**PONTIFICIA UNIVERSIDAD
CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE SALUD Y BIENESTAR. CARRERA DE
MEDICINA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO GENERAL**

TÍTULO:

***IMPACTO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL
DESARROLLO INTELECTUAL: UNA REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA***

Autora: Camila Nicole Rodríguez Proaño

Director: Dr. Francisco Javier Pérez Pazmiño

*Quito – Ecuador
2025*

AGRADECIMIENTO	5
RESUMEN	6
ANTECEDENTES	6
INTRODUCCIÓN	7
JUSTIFICACIÓN	8
OBJETIVOS	9
OBJETIVO GENERAL	9
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
RESULTADOS ESPERADOS	9
RESULTADOS ESPERADOS POR OBJETIVOS	10
<i>GENERAL</i>	10
<i>ESPECÍFICOS</i>	10
LA MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA: UN ÓRGANO CLAVE	11
VARIACIONES EN LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA A LO LARGO DE LA VIDA	14
PLASTICIDAD DE LA MICROBIOTA HUMANA A LO LARGO DE LA VIDA	15
PERIODO PRENATAL Y POSTNATAL	15
INFANCIA Y ADOLESCENCIA	17
ADULTEZ	17
SENECTUD	18
ENVEJECIMIENTO FISIOLÓGICO	18
EL EJE MICROBIOTA – CEREBRO	22
COMUNICACIÓN ENTRE EL EJE INTESTINO – CEREBRO – MICROBIOMA	24
<i>INTEROCEPCIÓN</i>	24
<i>METABOLITOS RELACIONADOS A LA ALIMENTACIÓN</i>	25
<i>METABOLITOS PRODUCIDOS POR EL CUERPO HUMANO</i>	26
ÁCIDOS BILIARES	26
ESTRÓGENOS	26
MICROBIOTA INTESTINAL Y DETERIORO COGNITIVO	27

COGNICIÓN, DETERIORO COGNITIVO Y TRASTORNOS COGNITIVOS	27
ETIOLOGÍA	27
FISIOPATOLOGÍA	28
HISTORIA CLÍNICA	30
MANEJO INTEGRAL	30
<u>MECANISMOS QUE EXPLICAN LAS ALTERACIONES EN LA MICROBIOTA</u>	<u>31</u>
<u>DISBIOSIS Y TRASTORNO DE ESPECTRO AUTISTA</u>	<u>34</u>
DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA ENFERMEDAD	34
ETIOPATOGENIA DEL TRASTORNO Y SU RELACIÓN CON LA DISBIOSIS	35
MICROBIOTA INTESTINAL Y EPIGENÉTICA	36
PERMEABILIDAD INTESTINAL Y ESTUDIOS EXPERIMENTALES	37
METABOLITOS INTESTINALES Y SU EFECTO NEUROLÓGICO	37
<u>DISBIOSIS Y TRASTORNOS DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN</u>	<u>38</u>
DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA ENFERMEDAD	38
ETIOPATOGENIA DEL TRASTORNO Y SU RELACIÓN CON LA DISBIOSIS	40
ABORDAJE CLÍNICO	42
<u>DISBIOSIS Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</u>	<u>42</u>
DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA ENFERMEDAD	42
ETIOPATOGENIA DEL TRASTORNO Y SU RELACIÓN CON LA DISBIOSIS	43
ABORDAJE CLÍNICO	46
<u>DISBIOSIS Y EL TRASTORNO DE DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD</u>	<u>46</u>
DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA ENFERMEDAD	46
ETIOPATOGENIA DEL TRASTORNO Y SU RELACIÓN CON LA DISBIOSIS	48
ABORDAJE CLÍNICO	49
<u>NUEVOS ENFOQUES TERAPÉUTICOS BASADOS EN LA MICROBIOTA INTESTINAL</u>	<u>50</u>
PROBIÓTICOS	51
PREBIÓTICOS	53
SIMBIÓTICOS	55
TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL	60
<u>DISCUSIÓN</u>	<u>61</u>

<u>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</u>	<u>61</u>
<u>DECLARATORIO DE CONFLICTO DE INTERÉS</u>	<u>62</u>
<u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	<u>63</u>

Agradecimiento

Mi pronóstico en mi trayectoria profesional siempre fue bueno, gracias a quienes me rodean.

Dedicado a mi madre, mi padre y mi hermana: mi fuente constante de amor y valentía.

Atesoro con mucho cariño el soporte incondicional y la confianza que me ha brindado mi familia.

A Rosi, mi inspiración.

A mis amigos, por estar presentes en cada etapa.

Al don de sanar y escuchar, que me ha guiado en el camino.

A mi capacidad de encontrar amor, refugio y motivación incluso en momentos complicados.

A quienes me formaron: grandes mentes de médicos y médicas que moldean generaciones enteras.

A cada paciente que tuve el privilegio de conocer. En sus historias siempre encontré una lección.

Gracias a la ciencia y el arte, que conforman este maravilloso camino que he tenido el honor de recorrer.

Resumen

Antecedentes

La carencia de estudios sobre el eje intestino – cerebro motiva llevar a cabo esta investigación. Se pretende detallar la fisiología y biología de los microorganismos que habitan en el ser humano y los factores protectores o de riesgo que influyen en el estado cognitivo.

Todo mecanismo fisiológico puede llegar a deteriorarse. Los cambios en la microbiota intestinal incluyen una disminución cualitativa de los microorganismos, cuyo proceso se denomina disbiosis y esto depende de algunas variables. Aquellas que más influyen para la composición de la microbiota intestinal son el estilo de vida (actividad física, estrés, dieta), la edad o enfermedades concomitantes (síndrome metabólico, obesidad, ansiedad, depresión, Alzheimer o trastorno del espectro autista) y la información genética (Hou et al., 2022)

La alteración de la microbiota provoca cambios negativos sobre el funcionamiento del cerebro, lo cual en el peor escenario originaría patologías conductuales y mentales (Hou et al., 2022; Ramirez 2013, n.d.). Se trata de un eje bidireccional, por lo que un daño en la microbiota intestinal determina el funcionamiento cerebral y un daño en el cerebro condiciona las características de la microbiota.

Se sabe que funciona a través de distintas vías: el eje microbiota – cerebro, la producción de neurotransmisores, la influencia del sistema inmunológico y sus efectos en la barrera hematoencefálica. De esa manera puede provocar enfermedades cognitivas y trastornos del estado de ánimo.

Palabras clave

Microbiota intestinal, deterioro cognitivo, salud mental

Introducción

A lo largo del presente análisis bibliográfico, se demostrará el impacto que posee la microbiota intestinal sobre el funcionamiento cognitivo del ser humano. Se describirá la composición y las funciones de la microbiota intestinal, junto con los factores que predisponen las características y funciones de la microbiota, para lo cual será necesario detallar la fisiología del eje microbiota – intestino – cerebro. Las células de la microbiota de todo el organismo humano superan cuantitativamente a las células humanas y representan entre 1 – 2 kg del peso corporal del ser humano. Se encuentra compuesta mayoritariamente de bacterias (90% de estas son *Firmicutes* y *Bacteroidetes*) y en menor proporción por arqueas y virus (Hou et al., 2022). Esta diversidad microbiológica desempeña un papel crucial en varias funciones del organismo, tales como la digestión de alimentos, el metabolismo, provisión de nutrientes fundamentales, inhibición de patógenos y mantenimiento de la mucosa intestinal íntegra. Su composición permite un correcto funcionamiento del organismo y de esa manera una óptima salud.

En la etapa de envejecimiento resulta aún más valiosa su consideración. Es importante implementar medidas para preservar la salud y equilibrio de la microbiota intestinal, ya que fisiológicamente se deterioran otras funciones del organismo (Hou et al., 2022; Ramirez 2013, n.d.).

Dada la naturaleza un tanto incierta de la relación del eje cerebro – intestino, en la actualidad se ha revelado otras contribuciones que aún no se han explorado a fondo. Se trata de un tema en gran auge: el rol de la microbiota como un factor importante que favorece el desarrollo del sistema inmunológico, digestivo, endocrinológico y nervioso (Hou et al., 2022). Cada individuo es más propenso a sufrir de ciertas enfermedades por su genética, sin embargo, es crucial considerar el peso del estilo de vida, cuya combinación se denomina epigenética. Un buen balance entre estos factores genera un buen estado y diversidad de la microbiota (Hou et al., 2022).

Justificación

El objetivo de esta investigación está centrado en determinar las características fisiológicas de la microbiota a lo largo de la vida, y en contraste, detallar los cambios patológicos que provocan daños en el funcionamiento cerebral. De esta forma, se busca incluir en la conclusión pautas dirigidas a la prevención de enfermedades relacionadas a la salud digestiva, emocional y cognitiva.

A pesar del creciente interés por el eje microbiota – intestino – cerebro, existe todavía una brecha de conocimiento sobre el tema propuesto. Con este proyecto se pretende fomentar una continua investigación que profundice sobre las hipótesis planteadas, esperando que se generen estudios en seres humanos para obtener evidencia más sólida en el futuro.

La composición de la microbiota influye directamente en un correcto desarrollo y funcionamiento de varios sistemas. Se define como normobiosis al equilibrio óptimo entre las distintas especies que componen la microbiota, sin embargo, este equilibrio es muy susceptible a cambios (Tooley, n.d.)

El uso prolongado y continuo de antibióticos, la dieta alta en grasas y carbohidratos refinados, baja en fibra, el estrés crónico y varias infecciones son factores que contribuyen con el tiempo, a establecer una base para la disbiosis. La disbiosis, al contrario de la normobiosis, se entiende como el desequilibrio entre las especies de la microbiota intestinal y se ha identificado como factor causante de más de 100 enfermedades. Algunas relacionadas al sistema inmune (alergias, cáncer, obesidad, diabetes) y otras con el sistema nervioso (ansiedad, depresión, autismo, trastorno bipolar, enfermedades neurodegenerativas)(Hou et al., 2022)

La disbiosis implica una pérdida de riqueza y variedad, especialmente en cuanto a especies beneficiosas. Predominan especies capaces de promover la liberación de proteínas inflamatorias en el cuerpo. De esa manera una persona es más propensa a padecer varias enfermedades (Hou et al., 2022; Ramirez 2013, n.d.; Tooley, n.d.)

Existen varios grupos de profesiones que laboran a diario bajo mucha presión. Bajo estos grupos de riesgo, surge la necesidad de adquirir un buen estilo de vida para poder ejercer un

buen trabajo. La alimentación mediterránea, por ejemplo, caracterizada por un alto consumo de frutas, verduras y fibra es uno de tantos parámetros que deben considerarse para prevenir el deterioro funcional (Tooley, n.d.)

Objetivos

Objetivo general

Evaluar la relación entre la microbiota intestinal y el desarrollo intelectual a través de una revisión bibliográfica.

Objetivos específicos

- a. Analizar la composición y función fisiológica de la microbiota intestinal en diferentes etapas de la vida, y su posible impacto en procesos cognitivos.
- b. Identificar los cambios fisiológicos y patológicos en la microbiota intestinal, que podrían influir sobre el desarrollo intelectual.
- c. Examinar los factores asociados a la disbiosis intestinal y su relación con alteraciones de la homeostasis del eje intestino -cerebro.

Resultados esperados

Se espera que esta revisión bibliográfica brinde una visión integral sobre el funcionamiento del eje microbiota – intestino – cerebro y su papel sobre la regulación y mantenimiento de funciones cognitivas. De la misma manera, realizar un análisis con base en la literatura científica actualizada, con el fin de identificar los principales factores de riesgo y protectores que impactan al desarrollo intelectual y emocional. Posteriormente, se resaltarán la relevancia de nuevas medidas terapéuticas que incluyan evidencia sobre el uso de probióticos, prebióticos y trasplante de microbiota fecal. Finalmente, se aspira incentivar a futuras generaciones al análisis y desarrollo de evidencia sólida y contextualizada a nuestra región.

Resultados esperados por objetivos

General

Evaluar la relación entre la microbiota intestinal y el desarrollo intelectual a través de una revisión bibliográfica.

Específicos

1. “Analizar la composición y función fisiológica de la microbiota intestinal en diferentes etapas de la vida, y su posible impacto en procesos cognitivos”. Resultado esperado: un análisis exhaustivo de la microbiota intestinal permitirá conocer su fisiología. Las características fisiológicas y la importancia de mantenerlas, servirán de base para comprender los cambios más frecuentes en la microbiota intestinal que están asociados con el deterioro cognitivo. Ya sean cambios en la diversidad, cantidad o presencia de biomarcadores específicos.
2. “Identificar los cambios fisiológicos y patológicos en la microbiota intestinal, que podrían influir sobre el desarrollo intelectual”. Resultado esperado: examinar los factores asociados a la disbiosis intestinal y su relación con alteraciones de la homeostasis del eje intestino -cerebro.
3. “Examinar los factores asociados a la disbiosis intestinal y su relación con alteraciones de la homeostasis del eje intestino – cerebro”. Resultado esperado: medidas que permitan promover la longevidad saludable en adultos mayores en base a nuevas medidas terapéuticas relacionadas con la nutrición.

La microbiota intestinal humana: un órgano clave

Antes de explorar con detalle el tema propuesto para este trabajo de investigación, es fundamental destacar que la microbiota investigada en animales, especialmente murinos, ha demostrado tener varias similitudes a la del ser humano. Sin embargo, siguen existiendo diferencias biológicas y fisiológicas que influyen en la interpretación de los datos. Por lo tanto, llegar a conclusiones a partir de premisas generadas en investigaciones realizadas con animales, requiere de un entendimiento profundo sobre el tema. (Hou et al., 2022).

Es importante definir ciertos términos que se utilizarán a lo largo del escrito. El grupo de microorganismos que habitan el cuerpo humano se conoce como microbiota, mientras que la combinación de ácidos nucleicos se conoce como microbioma. De todas maneras, ambos términos suelen ser utilizados como sinónimos en lo general. (Hou et al., 2022).

El origen del conocimiento de la microbiota se da cerca del siglo XIX, alrededor del año 1900, cuando se demostró que existe gran número de microorganismos como bacterias, hongos y virus en varios sitios del cuerpo humano. Se encuentran en el tracto digestivo, la piel y los pulmones; cuya composición se evidenció que es variable, dependiendo del sitio que se analice. En la última década ha llamado mucho la atención el estudio de estos microorganismos, especialmente de aquellos que habitan el intestino, ya que existe un fuerte vínculo entre su composición y varias enfermedades del sistema inmune y aquellas relacionadas al funcionamiento cerebral. (Hou et al., 2022)

La primera descripción sobre la prevención de síndromes asociados al envejecimiento se realizó en el libro “Higiene” escrito por el físico, griego, Galeno en el año 175 A.C. Posteriormente, Elie Metchnikoff (microbiólogo) propuso la teoría que postulaba el papel de las toxinas bacterianas, provenientes del colon, como causa del envejecimiento. Estas toxinas a su vez, resultan de la conversión de los fagocitos en destructores de tejido saludable. (Ragonnaud & Biragyn, 2021).

La microbiota intestinal es un ecosistema endógeno habitado por varias especies. Comparado con otras regiones, el tracto gastrointestinal contiene abundantes microorganismos, alrededor de 1 trillón. Conformada por bacterias y virus: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* (estas 4 conforman el 98% del microbioma junto con los virus), *Fusobacteria*, *Verrucomiobia*. También se encuentran especies del reino fungi: *Candida*, *Saccharomyces*, *Malassezia* y *Cladosporium*. (Thriene & Michels, 2023).

A medida que pasa el tiempo ocurren cambios cuantitativos y/o cualitativos en la microbiota intestinal, este proceso se denomina disbiosis; ha estado fuertemente vinculado a varias patologías humanas crónicas, y su descubrimiento es relativamente reciente. (Hou et al., 2022)

La microbiota se considera un órgano esencial en el ser humano, puesto que se encarga de varios procesos fisiológicos. Extrae y provee nutrientes, energía y aporta al desarrollo del sistema inmune, refuerza la integridad intestinal al reestructurar su epitelio. De este modo, contribuye al metabolismo del huésped, ya que produce vitaminas que el cuerpo no produce por su cuenta. Los géneros primordialmente beneficiosos de la microbiota intestinal son *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Roseburia*, *Faecalibacterium*. En contraste, el género *Enterobacteriaceae* posee efectos nocivos cuando existe disbiosis e incluye bacterias como *Escherichia*, *Shigella*, *Proteus* y *Klebsiella* (Sharma et al., 2021)

Es clave comprender que no se puede atribuir a una bacteria una naturaleza completamente beneficiosa o dañina. Debe existir un equilibrio entre ambos géneros antes mencionados, para que las funciones fisiológicas del sistema digestivo tengan un propósito correcto.

En la microbiota se producen metabolitos neuroactivos y psicoactivos capaces de influir en el funcionamiento del sistema nervioso central. (Hou et al., 2022) Como es el caso de la síntesis de 5 – hidroxitriptamina (más conocida como serotonina), que se produce por el metabolismo bacteriano y actúa localmente, ya que no es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica para actuar en el SNC. A partir del triptófano que se consume en la dieta, se

obtiene un 5% en serotonina y un 95% en quinurenina. Se comprobó que un cambio en el metabolismo del triptófano, que afecte la presencia de ambos neurotransmisores, se involucra en generar enfermedades como síndrome del intestino irritable y Alzheimer. (Mayer et al., 2025)

Las bacterias que habitan el intestino producen ciertas enzimas, capaces de degradar carbohidratos y fibra no digerible. Como producto final se obtienen moléculas de menos de 6 átomos de carbono, hidrosolubles, conocidas como ácidos grasos de cadena corta, cuya función es mantener saludable el epitelio intestinal y reducir el riesgo de desarrollo de varias enfermedades. Proveen energía a los colonocitos, producen moco y protegen la barrera epitelial, a la vez que permiten el crecimiento de microbios beneficiosos y así, la homeostasis del intestino. Por último, habilitan el movimiento libre de nutrientes y electrolitos dentro del lumen intestinal. (Hou et al., 2022; Ragonnaud & Biragyn, 2021)

Los nutrientes que no pueden ser metabolizados por las enzimas producidas por el cuerpo humano, sirven como prebióticos. Al ser metabolizados por enzimas de bacterias de la microbiota intestinal, se producen ácidos grasos de cadena corta, cuya absorción se da en las células epiteliales del colon. Resulta que estos componentes tienen varios beneficios para la salud humana. Estabiliza la homeostasis de la glucosa y mejora los perfiles lipídicos séricos, también mejora la reducción de peso y disminuye el riesgo de cáncer de colon. (Thriene & Michels, 2023)

La microbiota intestinal es un regulador maestro de la homeostasis inmunológica. La ausencia de tal equilibrio, perjudica el desarrollo del sistema inmunológico. La homeostasis, por otro lado, promueve la acción de células T reguladoras, encargadas de producir IL-10, TGF beta, e IgA. Además, por parte de las bacterias hospedadoras, se producen ácidos grasos de cadena corta, considerados energía tanto para los enterocitos como para las células del sistema inmune. Gracias a estas cadenas, se promueve la producción de inmunoglobulinas por parte de células B. (3. *Ageing and Health* , n.d.)

El butirato, uno de los principales ácidos grasos de cadena corta (AGCC), es producido por el metabolismo de carbohidratos no digeribles a través de la fermentación bacteriana en la microbiota intestinal. Esto sucede gracias a las enzimas de las bacterias presentes en la porción terminal del intestino delgado. Se encargan de realizar modificaciones epigenéticas de células hematopoyéticas y no hematopoyéticas y promover respuestas antiinflamatorias, a través de la inhibición de la producción de citoquinas proinflamatorias como IFN- γ , IL-6 y la estimulación de la liberación de antiinflamatorias como IL-10 y TGF- β (Ragonnaud & Biragyn, 2021).

Su papel en el sistema inmune se basa en preparar y educar las defensas. Si se genera inestabilidad en la microbiota intestinal, puede convertirse en la causa de alergias, desórdenes autoinmunes y otras condiciones inflamatorias en general. La microbiota intestinal previene respuestas inflamatorias exageradas, mediante la producción de moléculas inmunomoduladoras y antiinflamatorias. Esta relación es posible mediante la retroalimentación positiva y negativa que existe entre la microbiota intestinal y los componentes del sistema inmune innato y adaptativo. Previene infecciones mediante fagocitosis y reconocimiento de células infectadas, que son destruidas, mientras que el resto de células son protegidas. (Hou et al., 2022)

Las bacterias comensales poseen un mecanismo protector denominado resistencia a la colonización. Se encarga de prevenir la infiltración de bacterias no nativas, evita la proliferación de patógenos. La microbiota actúa como un mecanismo de defensa ante microorganismos exógenos, ya que proporciona resistencia a la colonización de especies patógenas. (Hou et al., 2022)

Variaciones en la composición de la microbiota a lo largo de la vida

Los seres humanos nacen con una gran comunidad de microbios, simbióticos y patógenos. Microorganismos que benefician y a su vez se benefician del huésped y que

provocan enfermedades, respectivamente conocidos como simbióticos y patógenos. (Hou et al., 2022)

La microbiota humana posee gran diversidad. Es diversa entre individuos y en un mismo organismo también. A la edad de 3 años, los niños logran obtener una microbiota similar a la de los adultos. Mientras más edad tenga una persona, las características de la dieta y el sistema inmune cambian potencialmente, entonces las especies de la microbiota también cambian. Reduce la especie *Bifidobacterium* y aumenta *Clostridium* y Proteobacteria. (Thriene & Michels, 2023)

Con el paso de los años, incrementan los niveles de marcadores inflamatorios. Se deteriora el sistema inmune (inmunosenescencia) y aumenta la morbilidad y mortalidad por una respuesta inmunológica ineficiente. Concomitantemente, la involución del timo empieza durante la adolescencia y permanece hasta los 40 - 50 años. (Thriene & Michels, 2023) La microbiota intestinal controla las respuestas inmunes. Los roedores sin gérmenes demostraron una alteración en el desarrollo de su MALT (tejido linfoide asociado a mucosas) y su maduración.

Plasticidad de la microbiota humana a lo largo de la vida

Periodo prenatal y postnatal

A lo largo de la vida intrauterina se producen constantes intercambios entre factores maternos y fetales mediante la placenta, pero se encuentra en debate el hecho de si el útero es un ambiente estéril o si se encuentra colonizado por bacterias. Gran parte de estudios demuestran que en el parto se da el primer contacto con microbios, y que se transmiten por vía vertical. Se han identificado microorganismos como *Streptococcus agalactiae* en el líquido amniótico y meconio y se han definido como la principal causa de sepsis neonatal. Sin embargo, estos resultados se ven en contra de otros estudios, que demuestran que la colonización del intestino comienza dentro del útero, donde albergan bacterias, virus y hongos. Es decir, el útero tiene su propia microbiota. (Thriene & Michels, 2023)

Una serie de eventos surgen desde el periodo prenatal y se ha verificado la presencia de microbios en la placenta, líquido amniótico, meconio y sangre del cordón umbilical. (Alharthi et al., 2022) La microbiota adquirida durante el momento del parto, se mantiene a lo largo del periodo neonatal, es decir, durante 28 días de nacimiento. Los hábitos adquiridos de manera temprana, como la dieta mediterránea y el ejercicio, tienen efecto sobre la composición de la microbiota y este impacto permanece a lo largo de la vida adulta. (Thriene & Michels, 2023)

Por otro lado, la edad gestacional al nacimiento también es importante. Aquellos bebés prematuros tienen menor cantidad de *Bifidobacterium*, mayor cantidad de patógenos y una función de barrera en el colon disminuida, que juntos promueven la inflamación sistémica. Otro factor que construye la futura composición de la microbiota intestinal, es la exposición a antibióticos, ya sea por ingestión materna o exposición directa por parte de los recién nacidos. (Thriene & Michels, 2023)

La dieta materna durante la gestación determina la susceptibilidad de sus hijos a padecer enfermedades cardiovasculares o hipertensión posteriormente. Se ha demostrado que existe una relación entre el crecimiento deficiente en neonatos y el desarrollo de síndrome metabólico, y esto a su vez, se explica por cambios irreversibles en el metabolismo de glucosa - insulina provocados por una pobre nutrición. La ventana más grande de oportunidad se presenta durante el periodo perinatal y postnatal. Estos rangos se ven influenciados por factores exógenos como son la dieta de la madre, la forma de parto, edad y peso al nacer, la alimentación con leche materna o fórmula y la alimentación sólida a partir de los 6 meses del recién nacido. (Thriene & Michels, 2023)

Las primeras comidas de un ser humano deben consistir de leche materna únicamente. Esta contiene, además de lactosa y grasas saludables, una gran cantidad de oligosacáridos de leche humana (HMOs por sus singlas en inglés), funcionando como prebióticos para madurar la microbiota de los recién nacidos. El consumo de leche materna hace que la diversidad de la microbiota en recién nacidos sea relativamente baja, con dominancia de una especie:

Bifidobacterium. Aunque a primera vista no lo parezca, esto tiene beneficios, ya que reduce el riesgo de infecciones intestinales, alergias e incluso asma a largo plazo. (Thriene & Michels, 2023)

El gran cambio posterior al destete de leche materna, dentro de los 6 a 24 meses de edad, se da por la introducción de alimentos sólidos a la dieta de los niños. De esta manera, aumentan otras especies: *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*. La plasticidad dentro los primeros 1000 días de vida, alrededor de los 2 años de vida exige la participación del exposoma (factores externos como el estilo de vida, dieta, estrés, productos químicos que afectan la biología del ser humano) y la composición de la microbiota es el principal marcador de la eficacia de estos factores. (Thriene & Michels, 2023)

Infancia y adolescencia

Durante esta etapa la microbiota es menos moldeable, a pesar de ello y la relativa estabilidad que se logra tener en la microbiota, los factores ambientales y el estilo de vida permanecen siendo esenciales para su composición. La microbiota a lo largo de la infancia es inestable. Reduce la cantidad de *Bifidobacterium* y el proceso de colonización se ve fuertemente influenciado por factores prenatales y natales: tipo de parto, lactancia materna, administración de medicamentos, genética, ubicación geográfica y tradiciones culturales. *Bifidobacterium* permite la fermentación de oligosacáridos de la leche humana, y produce ácidos grasos de cadena corta que promueven un pH intestinal ácido, el cual inhibe el crecimiento de patógenos. (Ragonnaud & Biragyn, 2021)

Adulthood

La interacción entre el ser humano y los microorganismos alcanza un balance homeostático al llegar a la adultez. Esto reduce la respuesta a factores ambientales. Sin embargo, la dieta, infecciones y el uso de antibióticos siguen influyendo sobre su composición. Además, el trasplante de heces ha demostrado varios beneficios como restaurar la microbiota intestinal pocos días luego de la administración de antibióticos y también tratar a individuos

con infección por *Clostridioides difficile*. En conclusión, el exposoma continúa moldeando la microbiota intestinal de los adultos, pero su impacto es menor mientras más envejece una persona. (Thriene & Michels, 2023)

Senectud

Fisiológicamente, la edad avanzada implica una reducción en la capacidad para realizar actividad física y aumenta la susceptibilidad a tener infecciones. Esto en parte es por la degeneración de la microbiota, dada a menudo a partir de los 70 años. Sin embargo, un estudio reciente de cohorte que incluyó a adultos desde 20 a 100 años, demostró que la diversidad y composición de la microbiota entre varios grupos no difiere tanto. Especialmente cuando se trata de adultos mayores que mantienen un estilo de vida saludable. (Thriene & Michels, 2023)

Por otro lado, Ragonnaud y Biragyn (Hou et al., 2022; Ragonnaud & Biragyn, 2021) concluyen, tras estudios realizados en macacos y ratones envejecidos, que existe un incremento de la resistencia a la insulina. Además, se presenta un descenso progresivo de *Bifidobacterium* y de *Firmicutes* (especies presentes en lactantes e infantes) en centenarios.

Adultos mayores frágiles presentan menor diversidad microbiana. Reducen especies beneficiosas como *Roseburia*, *Faecalibacterium* y *Prevotella*, cuya función se relaciona con la producción de ácidos grasos de cadena corta como el butirato. Por otro lado, también reduce la cantidad de la principal productora de lactato: *Bifidobacterium*, con capacidad de regular el pH en el intestino, y a su vez, se encarga de inducir respuestas ante estrés, regular la activación del NF – kB, inhibir las citocinas proinflamatorias producidas por macrófagos y mantiene un buen estado del epitelio colónico a lo largo del tiempo, ya que mantiene las uniones endoteliales estrechas y la producción de moco. (Olejniak et al., 2025)

Envejecimiento fisiológico

El alcance de varias oportunidades a lo largo de la vida se logra gracias a un buen estado de salud. Esto permite una larga educación, para así permanecer contribuyendo a sus familias y a la comunidad y cumplir nuevas metas. Aquellos adultos mayores con buena salud, con un

entorno que los apoye, tienen capacidad para realizar actividades de manera similar a una persona joven. Definitivamente esta capacidad disminuye si se añaden cambios negativos en la salud física y/o mental. (Thriene & Michels, 2023)

El envejecimiento es un declive de las funciones fisiológicas para el bienestar y supervivencia. (3. *Ageing and Health* , n.d.) Fisiológicamente involucra una disminución de bacterias beneficiosas y aumento de los marcadores inflamatorios. La biosíntesis de factores asociados a la reparación del ADN: vitamina B12 (cobalamina) y B7 (biotina) disminuye, mientras que la degradación de la creatina aumenta. Consecuentemente, reduce la masa muscular. (Ragonnaud & Biragyn, 2021) Envejecer implica cambios dinámicos biológicos, ambientales, comportamentales y sociales. Biológicamente se explican por inestabilidad genómica, desgaste de los telómeros y alteraciones epigenéticas. (Badal et al., 2020)

Según Ragonnaud y Biragyn (Ragonnaud & Biragyn, 2021) es difícil atribuir como causa de una enfermedad a una sola bacteria. Sin embargo, se resalta la presencia de una especie como factor común de personas con envejecimiento saludable: *Akkermansia muciniphila*. Esta bacteria es capaz de proveer energía a otros microbios beneficiosos y protege el epitelio intestinal. Su mecanismo de acción se demuestra en la **Figura 1**, extraída de (Mruk-Mazurkiewicz et al., 2024), página 5. Su principal mecanismo es mejorar la integridad de la barrera intestinal. Al degradar y producir moco, promueve la expresión de proteínas de unión endotelial como ocludina 1 y ocludina 3, aunque la eficacia de este proceso depende de la eubiosis previa. Por otro lado, estudios en ratones corroboraron que *Akkermansia muciniphila* mejora la salud metabólica, pues aumenta la termogénesis y mejora la sensibilidad a la insulina.

Además, se evidencia en la misma figura, su capacidad para evitar infiltración de células del sistema inmune, mediante un estado antiinflamatorio, para la mejora cognitiva y en el estado de ánimo (Mruk-Mazurkiewicz et al., 2024)

Figura 1

Mecanismos de acción de Akkermansia muciniphila. Extraído de (Mruk-Mazurkiewicz et al., 2024)

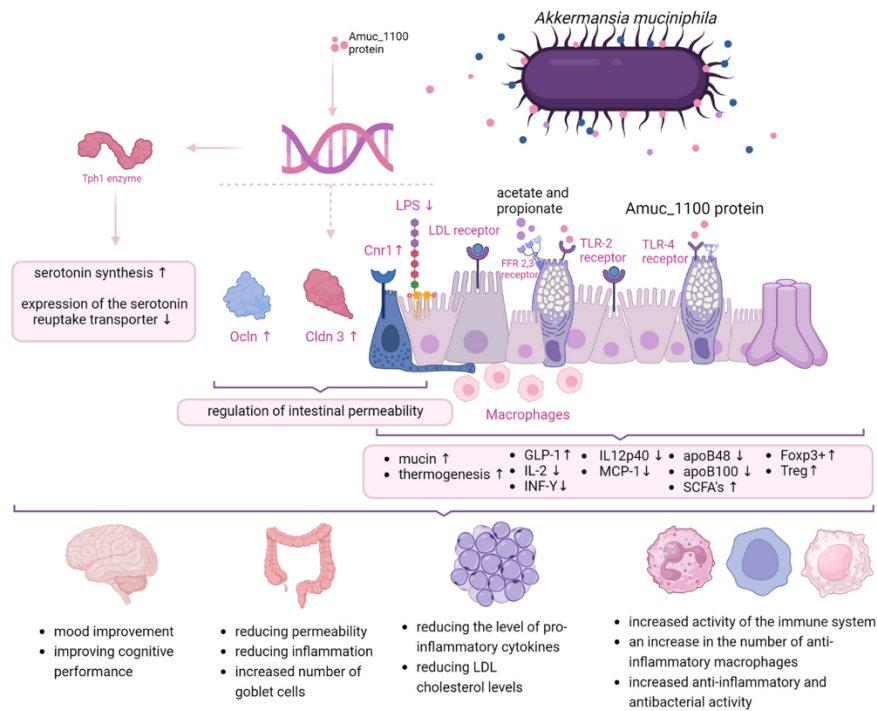


Figure 1. Modes of action of *A. muciniphila*. Tph1—tryptophan hydroxylase 1; Ocln—occludin, Cldn 3—claudin 3; Cnr1—cannabinoid receptor 1; LPS—lipopolysaccharide; TLR—Toll-like receptor; FFR—free fatty acid receptor; GLP—glucagon-like peptide; IL—interleukin; MCP—monocyte chemoattractant protein; Apo—apolipoprotein; Treg—regulatory T lymphocyte. Created with BioRender.

Alrededor del mundo la población envejece rápidamente y esto se debe a dos razones principalmente: la mejora de la esperanza de vida y la disminución de la tasa de fertilidad. Según la OMS “para el 2030, una de cada seis personas en el mundo tendrá más de 60 años y para el 2050, las personas por sobre los 60 años doblará su cantidad” (3. *Ageing and Health* , n.d.) Es así, que la carga para el sistema de salud se encuentra en aumento y los recursos disponibles deberían ir aumentando a la par. El brote de enfermedades infecciosas, la industrialización extrema, la guerra y violencia son amenazas sobre el sistema de salud y la condición de salud de la población en general. (Asiamah et al., 2024)

El envejecimiento resulta de un cúmulo de cambios moleculares y daño celular. Esto provoca un déficit en capacidades físicas y mentales, aumenta el riesgo de padecer enfermedades y por último, ocurre la muerte. Además de los cambios biológicos, el envejecimiento está a menudo relacionado con factores sociales como la jubilación, mudanza a lugares más adecuados para envejecer y la muerte de sus amigos y familiares. (3. *Ageing and Health* , n.d.) Las acciones que debe tomar en cuenta el sistema de salud para construir mejores lugares para envejecer son: transporte accesible, viviendas de calidad, espacios bien diseñados, inclusión y participación social. El envejecimiento saludable actualmente no se promueve solo en base a factores biológicos. También debe considerar el cambio climático, la contaminación y factores socioeconómicos. (Mavrodaris et al., 2021)

Varias condiciones patológicas están relacionadas con el envejecimiento; tales como pérdida de audición, cataratas, dolores osteomusculares, enfermedad obstructiva pulmonar, diabetes, depresión o demencia. Es común que se presenten también los síndrome geriátricos: fragilidad, incontinencia urinaria, delirio, úlceras por presión. (3. *Ageing and Health* , n.d.)

A pesar de que la diversidad en las características de los adultos mayores se debe en gran parte a la genética, la mayoría se debe a factores ambientales: físicos y sociales. Esto incluye su entorno en el hogar, su sexo, etnia e incluso estatus económico. El ambiente en el que se desarrolla la infancia, e incluso antes, hablando de los factores prenatales, combinados con las características personales, construyen la forma en que envejece un individuo. (3. *Ageing and Health* , n.d.) El aumento en el deterioro de la salud de la población, es concomitante al aumento de necesidad de recursos para abordar la pobreza. (Mavrodaris et al., 2021)

Por este motivo, también aumenta la necesidad de lograr seguridad alimentaria, garantizar suministros y asegurar un consumo sostenible. El cambio climático y el efecto sobre los ecosistemas afecta a los adultos mayores; indirectamente por fenómenos como inundaciones, olas de calor y tormentas. De manera directa, es más fácil que se propaguen enfermedades transmitidas por vectores y la sequía y degradación del suelo impide la producción de alimentos nutritivos. Por el contrario, una dieta saludable permite una salud

humana y planetaria, lo cual contribuye significativamente a un envejecimiento adecuado. (Mavrodaris et al., 2021)

Comúnmente se relaciona a las personas mayores con fragilidad y dependencia, como una carga a la sociedad. Sin embargo, la respuesta de la salud pública debe priorizar los avances tecnológicos, la urbanización y migración como aquellas variables que comprometen a las poblaciones a experimentar un envejecimiento saludable o no. (3. *Ageing and Health* , n.d.)

La microbiota intestinal como marcador de envejecimiento

Mientras más aumenta la edad, se altera la expresión de genes en el colon y en los ganglios linfáticos mesentéricos. En ratones envejecidos se encontraron varios genes relacionados a respuestas inmunológicas y expresión de varias citoquinas inflamatorias. De igual forma, se detectó una reducción de las proteínas necesarias para mantener la barrera intestinal, lo que conlleva un aumento en la permeabilidad intestinal y el estado inflamatorio en el organismo (Jing et al., 2025).

Adicionalmente, con el transcurso de los años ocurren varios cambios en la microbiota intestinal, como la aparición de especies proinflamatorias: *Odoribacter*, *Helicobacter*, *Sutterella*. Estos hallazgos respaldan la continua búsqueda científica de estrategias terapéuticas para prevenir el envejecimiento inmunológico (Jing et al., 2025) (Ticinesi et al., 2018).

El eje microbiota – cerebro

A partir del año 1980 con el avance tecnológico para adquirir imágenes cerebrales, se empezó a comprender mejor la homeostasis del eje intestino – cerebro. Se demostró que existe comunicación entre las 100 billones de neuronas en el cerebro y las 500 millones del intestino. (Naufel et al., 2023) Este eje funciona de forma bidireccional, lo cual implica que ambos componentes dependen mutuamente para mantener su equilibrio y existen varios factores que influyen en su funcionamiento. Los factores que contribuyen a su balance son varios, entre

ellos: genética, dieta, medicamentos, ejercicio, estado de ánimo, interacción social. (Thriene & Michels, 2023)

Si se añade a este bidireccional la participación de la microbiota, se convierte en un triángulo interconectado en el cual intervienen señales aferentes desde el tracto gastrointestinal al cerebro, y señales eferentes, que van desde el cerebro hacia el tracto gastrointestinal. En esta vía el 90% de fibras del nervio vago son aferentes, y con esto se demuestra que el intestino actúa principalmente como un transmisor de información más que un receptor en red de comunicación. (Alharthi et al., 2022)

Para una correcta interacción entre el cerebro y el intestino, se añade la participación de los sistemas: inmune asociado al intestino (compuesto a su vez por la microbiota, nodos linfáticos mesentéricos y células inmunes), sistema neuroendocrino y sistema nervioso entérico. (Mayer et al., 2025)

La comunicación entre el cerebro y el intestino se controla por caminos directos (nervio vago) e indirectos, que se encuentran en el lumen intestinal: citoquinas, metabolitos neuroactivos y ácidos grasos de cadena corta. La forma en la que actúan es la siguiente:

1. Vía directa: las terminaciones del nervio vago (hepática y celíaca) detectan señales mecánicas y químicas del intestino (metabolitos intestinales, neurotransmisores, productos provenientes de las bacterias) y las transmiten hacia el cerebro.
2. Vía indirecta: productos del metabolismo intestinal, neurotransmisores producidos por la microbiota y citoquinas generadas en el lumen intestinal se transportan hacia la circulación sistémica, cuya acción final se ejerce sobre el nervio vago, cuya proyección termina en el cerebro.

Estas señales son finalmente reportadas en el hipotálamo, lo cual establece una comunicación bidireccional. Esta conexión activa al eje HPA, lo que permite la secreción secuencial de corticotropina (CRH), adrenocorticotropina (ACTH) y por último, cortisol, cuya acción culmina directamente en el intestino. (Alharthi et al., 2022)

Comunicación entre el eje intestino – cerebro – microbioma

Las principales barreras son la intestinal y la hematoencefálica. Ambas dinámicas y dependientes de varios factores, cuyo funcionamiento en un estado saludable, se da gracias a las uniones fuertes y estrechas que previenen el ingreso de moléculas inflamatorias hacia el cerebro. (Mayer et al., 2025)

La barrera intestinal está compuesta por 2 capas: epitelial, habitada por microorganismos comensales y una capa mucosa, compuesta de glicanos y de grosor variable. Ambas funcionan con ayuda de la inmunoglobulina A, péptidos antimicrobianos y células inmunes. La falta de fibra en la dieta de un individuo reduce el grosor de la capa epitelial, lo que incrementa la permeabilidad intestinal. Como consecuencia, se obtendrá un mayor contacto entre los microorganismos y las células del sistema inmune, lo cual desencadena una cascada de citoquinas y activa otras células para promover una respuesta inflamatoria exagerada. En este contexto, los ácidos grasos de cadena corta juegan un papel clave, ya que son los encargados de mantener la estructura y unión de las capas, que en conjunto protegen al intestino. (Mayer et al., 2025)

Por otro lado, la barrera hematoencefálica es una estructura semipermeable, conformada por células endoteliales de capilares cerebrales, que regula las sustancias que pueden traspasar hacia el fluido espinal, siendo capaz de proteger al cerebro de toxinas y patógenos. Se ha demostrado que la colonización intestinal por bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta reduce la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (Mayer et al., 2025).

Interocepción

Se define como la habilidad del cerebro para percibir y procesar información sobre el estado fisiológico interno del cuerpo. Esta habilidad tiene como principal procesador y sustrato a la corteza insular del cerebro. Alteraciones de la interocepción se han relacionado con la aparición de síntomas gastrointestinales tales como aquellos que se mencionan en el

síndrome de intestino irritable, dispepsia funcional y dolor abdominal crónico. (Mayer et al., 2025)

Así como el sistema nervioso entérico es capaz de regular la motilidad gastrointestinal, el flujo sanguíneo y la secreción fisiológica del sistema digestivo; la influencia de estímulos externos provenientes de estrés y emociones intensas, puede anular los reflejos del sistema nervioso hacia el sistema digestivo. (Mayer et al., 2025)

Las señales provenientes del microbioma viajan hacia el sistema nervioso central de varias formas. Directamente, mediante la circulación sistémica o indirectamente a través de la interacción con receptores presentes en células enteroendocrinas, enterocromafines y el sistema inmune del intestino. Al ser estimuladas, generan respuestas desde el sistema nervioso simpático y parasimpático y su vez, por el eje HPA. (Mayer et al., 2025)

Metabolitos relacionados a la alimentación

La fermentación de la fibra en la dieta genera ácidos grasos de cadena corta. Estos tienen la capacidad de estimular células L en el íleo y así culminar con la secreción de la hormona similar al péptido del glucagón, cuya función es generar cambios en el comportamiento de la saciedad. Específicamente el butirato, al regular la expresión de genes relacionados a moléculas del sistema inmune, logra disminuir la inflamación. Es decir que, si los niveles de butirato son disminuidos, la inflamación aumenta. (Mayer et al., 2025)

Gracias a la microbiota intestinal se secretan también péptidos intestinales, tales como péptido Y, GLP-1 (similar al glucagón), CCK (colecistoquinina), hormona liberadora de corticotropina, grelina y oxitocina. Es fundamental reconocerlos, ya que cumplen ciertas funciones como:

- PPY: inhibe el vaciamiento gástrico y la actividad motora intestinal.
- GLP-1: estimula la producción de insulina.
- CCK: suprime el apetito, vaciamiento gástrico, secreción biliar y enzimas pancreáticas.

Las funciones de los metabolitos y sustancias generadas por el cuerpo humano tienen actividad periférica o central. Sin embargo, ambas son capaces de penetrar en la circulación sanguínea y actuar directamente en el cerebro. (Młynarska et al., 2022)

Metabolitos producidos por el cuerpo humano

Ácidos biliares

Se producen a partir del colesterol en el hígado y provienen de las grasas ingeridas a través de la dieta. Ciertos microbios pueden metabolizar los ácidos biliares primarios en secundarios y estos últimos tienen efectos capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, que al final activan el núcleo arqueado del hipotálamo. Este proceso mejora el metabolismo de la glucosa y suprime la actividad del eje HPA. Lo cual, en resumen, la podría mejorar la digestión de la glucosa en personas con diabetes o resistencia a la insulina y reduciría la producción de cortisol, previniendo un estado inflamatorio. (Mayer et al., 2025)

Estrógenos

Los niveles séricos de estas hormonas pueden encontrarse conjugados (al ácido glucorónico) y así mismo, se deconjugan gracias a la beta glucoronidasa. Los niveles deconjugados son capaces de volver a la circulación sistémica, es decir ser reabsorbidos gracias a la deconjugación dada por la beta glucoronidasa proveniente del microbioma. A estos genes se denomina: estraboloma. El proceso de deconjugación se ve alterado durante la fase postmenopáusica, ya que los niveles de estraboloma reducen. Posteriormente los niveles sistémicos de estrógeno reducen, lo que se ha demostrado implicado como parte de la fisiopatología del síndrome de intestino irritable (Mayer et al., 2025).

En mujeres menopáusicas se ha observado que los niveles de estrógeno disminuidos resultan en alteraciones del microbioma y por lo tanto aumenta el riesgo de padecer inflamación sistémica y neuroinflamación. (Zhang et al., 2025)

Microbiota intestinal y deterioro cognitivo

Cognición, deterioro cognitivo y trastornos cognitivos

A partir de la pandemia del 2019 por el coronavirus, ha incrementado la incidencia de enfermedades mentales y neurológicas. Tomando en cuenta que la disbiosis es un factor de riesgo para su aparición, es fundamental entenderla como un factor clave al cual debe estudiarse su fisiopatología, diagnóstico y prevención (Naufel et al., 2023).

La cognición es un proceso mental vital que permite al ser humano adquirir conocimiento y analizar información externa mediante el pensamiento, la experiencia y los sentidos. Este proceso requiere la participación de funciones mentales superiores: atención, memoria, razonamiento, lenguaje y percepción. De esta manera, el deterioro cognitivo se define como una alteración en cualquiera de estas funciones. Por otro lado, los trastornos cognitivos corresponden a una clasificación distinta, perteneciente a trastornos neurocognitivos y corresponden a enfermedades que afectan gravemente a la cognición e incapacitan al paciente para su desempeño normal en la sociedad si no se aplica tratamiento (Dhakal & Bobrin, n.d.).

La neurodegeneración es un proceso multifactorial en el que influyen la genética, el ambiente y el estilo de vida como determinantes del estado funcional neuronal. Dentro de la fisiopatología del deterioro cognitivo se abarcan sucesos como la acumulación de proteínas, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y neuroinflamación que conducen al deterioro cognitivo (Zhang et al., 2025).

Etiología

No todo adulto mayor desarrolla deterioro cognitivo, pero es mucho más común en este grupo etario. “Las principales causas del deterioro cognitivo incluyen síndromes genéticos o anormalidades cromosómicas, exposición prenatal a drogas, malnutrición, envenenamiento por plomo u otros metales, hipoglicemia, hipotiroidismo, hipoxia, trauma o abuso infantil” (Dhakal & Bobrin, n.d.).

Existen causas comunes asociadas, que deben ser indagadas para descartar su causa. Los detonantes infecciosos se manifiestan con fiebre, cefalea, rash cutáneo, náuseas, vómitos o convulsiones. Puede también acompañar a un trastorno metabólico y estos se evidencian bajo dolor abdominal, fatiga y alteraciones de la conciencia. Por último, puede ser parte de un daño neurológico como la enfermedad cerebrovascular o un traumatismo craneal. (Dhakal & Bobrin, n.d.)

Fisiopatología

El creciente interés por la estrecha relación entre la microbiota y la función cognitiva ha surgido con mayor relevancia a partir de la evidencia sobre la fisiopatología del Alzheimer. Esta sugiere que el desbalance en la composición de la microbiota resulta en la producción de citoquinas inflamatorias y lipopolisacáridos capaces de desencadenar lesiones neuronales. Las hormonas del eje intestino – cerebro como la leptina, cuya producción es a partir de los adipocitos, regula el apetito y el metabolismo. Por lo tanto, las fluctuaciones en sus niveles afectan potencialmente al funcionamiento cognitivo. (Zhang et al., 2025)

Por el contrario, los ácidos grasos de cadena corta producidos por la microbiota intestinal, estimulan la secreción de moco intestinal, promueven la neurogénesis y plasticidad sináptica y así facilitan la proliferación y diferenciación de células madre neuronales para estimular la eficiencia en la transmisión neuronal. (Zhang et al., 2025)

El daño del tejido neuronal, específicamente de la materia gris, compromete la corteza cerebral, tálamo y ganglios basales. Es clave entender que la clínica de cada paciente depende del lóbulo afectado; por lo tanto, el daño parietal afecta la función visuoespacial, un daño en el lóbulo frontal afectaría la comprensión abstracta y un daño en el lóbulo temporal se vería reflejado como déficit en el lenguaje y la memoria. Al contrario de los ácidos grasos de cadena corta, estos estimulan la secreción de moco en el intestino (Dhakal & Bobrin, n.d.)

Según estudios observacionales se evidenció que el aumento de la permeabilidad intestinal promueve el tránsito de vesículas derivadas de bacterias hacia el torrente sanguíneo,

lo cual puede facilitar el depósito de placas amiloides, involucradas en la fisiopatología del Alzheimer, una enfermedad neurodegenerativa que también se involucra en el daño cerebral y produce deterioro cognitivo a través de interacciones inmunológicas con proteínas anormales. (Ticinesi et al., 2018) Además, se ha relacionado la presencia de bacterias como *Escherichia* y *Shigella* con la formación de dichas placas (Olejniak et al., 2025).

Varios estudios sistemáticos demostraron que la composición de la microbiota en pacientes con deterioro cognitivo difiere también dependiendo del sexo de cada persona, aunque es común observar en ambos una reducción de especies capaces de producir hidrógeno molecular y vale la pena describir sus importantes efectos fisiológicos, tales como:

1. Antioxidante, ya que neutraliza radicales libres.
2. Antiinflamatorio, capaz de modular la expresión de citoquinas inflamatorias (LeBaron et al., 2019).

Dentro del intestino, la IgA tiene el papel de evitar que los patógenos se adhieran y se transporten a la circulación del organismo humano. Para que exista un equilibrio y pueda funcionar esto de manera correcta, se incluye la participación de 2 bacterias principalmente: *Erysipelatoclostridium* y *Paraprevotella* (Hatayama et al., 2023).

Envejecer es per sé una etapa fisiológica que implica el deterioro del funcionamiento de la barrera hematoencefálica. Sin embargo, si esto se asocia a procesos como la neuroinflamación, contribuirá a la fisiopatología del deterioro cognitivo. Las enfermedades vasculares y el deterioro cognitivo se dan debido al estado inflamatorio crónico asociado al envejecimiento, caracterizado por un aumento de citoquinas proinflamatorias como TNF alfa, IL-6, CRP y reducción de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10 (Olejniak et al., 2025).

Una revisión sistemática constató que el envejecimiento patológico se produce porque en conjunto los mecanismos compensatorios ante cambios biológicos y moleculares, culminan en un desgaste de células madre y una incorrecta señalización intercelular. Por consiguiente, surge un declive funcional asociado al envejecimiento (Badal et al., 2020).

Historia clínica

El deterioro cognitivo no es más que una manifestación de otra condición clínica preexistente, por lo tanto, no se considera una enfermedad per sé. La manifestación clínica es por lo general relatada por quienes cuidan al individuo, familia o amigos. De la siguiente manera: (Dhakal & Bobrin, n.d.)

- Dificultad para recordar sucesos.
- Dificultad para concentrarse o aprender nuevas cosas.
- Problemas en la visión y dificultad para hablar.
- Dificultad para realizar tareas diarias.

La manifestación del deterioro clínico puede fluctuar, mantenerse estable o empeorar con el tiempo. Su gravedad se clasifica en leve, moderada o severa. Se considera leve si la persona todavía puede cumplir con sus actividades diarias de manera independiente. Mientras que, cuando se ve afectado el juicio y la capacidad para cumplir tareas diarias, se entiende como severo. (Dhakal & Bobrin, n.d.)

Manejo integral

Los pacientes con deterioro cognitivo requieren el manejo de su causa y no existe un tratamiento farmacológico para el deterioro cognitivo leve. Bajo este fundamento, debe ser manejada la pérdida de audición o visión, el delirium, el alcoholismo, síndrome metabólicos y la depresión. Aunque se ha visto que el manejo de la depresión no mejora el deterioro cognitivo per sé. (Dhakal & Bobrin, n.d.)

En cuanto al estilo de vida, los adultos mayores con deterioro cognitivo deben realizar constantemente ejercicio físico y mental, asegurar un descanso adecuado y aplicar técnicas de relajación. Respecto a la alimentación, se ha evidenciado la eficacia de la dieta mediterránea, así como de la planta medicinal llamada *Ginkgo biloba*, aunque esta última ha demostrado beneficios primordialmente en personas con deterioro cognitivo leve (Dhakal & Bobrin, n.d.).

Numerosos estudios han demostrado que la dieta moldea la composición de la microbiota. Las modificaciones en esta alteran la permeabilidad intestinal, lo cual permite el paso varios metabolitos hacia al torrente sanguíneo y desencadenen una respuesta inmunológica caracterizada por una cascada de citoquinas. Estas son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica e interrumpir la homeostasis de neurotransmisores, permitiendo así que aparezca deterioro cognitivo. (Zhang et al., 2025)

Es así que una dieta alta en fibra promueve la proliferación de bacterias beneficiosas, mientras una alimentación basada en alta cantidad de grasa y azúcares interrumpe la eubiosis intestinal, dando inicio a un proceso crónico inflamatorio y trastornos autoinmunes que perjudican la función cognitiva. (Zhang et al., 2025)

Mecanismos que explican las alteraciones en la microbiota

Los hábitos de cada individuo, como los patrones alimentarios, tienen gran impacto sobre la composición de la microbiota intestinal. Asimismo, la ingesta de alimentos se ve influenciada por el ritmo circadiano y variaciones intestinales. (Thriene & Michels, 2023)

Durante el envejecimiento se activan varios mecanismos moleculares a través de los cuales la microbiota influye en el daño asociado a la edad. (Olejniak et al., 2025)

1. Disbiosis y disfunción intestinal: disminuye la fuerza de unión entre las células que conforman el epitelio intestinal y aumenta la permeabilidad del tracto intestinal. Esto permite que toxinas y patógenos traspasen hacia el torrente sanguíneo.
2. Activación del sistema inmune: estado inflamatorio de bajo grado, pero persistente.
3. Disrupción de la barrera hematoencefálica: citoquinas inflamatorias comprometen la integridad de la barrera hematoencefálica y aumenta la permeabilidad, permitiendo el ingreso de toxinas y así, se presenta un proceso neuroinflamatorio.
4. Reducción de ácidos grasos de cadena corta

Así como la disbiosis perjudica el funcionamiento cerebral, la inflamación local o deterioro en el cerebro acarrea a la disbiosis también. En ratones se ha confirmado que el trauma

cerebral trae consigo presencia de bacterias de la clase *Alfaproteobacteria* y otras familias de bacterias asociadas a la neuroinflamación, edema cerebral e incluso pérdida de neuronas. Tomando como punto de partida a estas premisas, se ha experimentado nuevas medidas terapéuticas, por ejemplo, el tratamiento con *Lactobacillus acidophilus*, efectivo para remodelar el epitelio intestinal y socorrer el funcionamiento cerebral (Liu et al., 2022).

Los mecanismos directos e indirectos que permiten la comunicación entre el eje intestino cerebro se explica resumidamente mediante 3 caminos. (Naufel et al., 2023) y su implicación sobre los trastornos neurocognitivos se encuentra en la **Tabla 1** (OpenAI, 2025).

1. Vía neuronal: es el camino más rápido, bidireccional y directo. Se sabe sobre su funcionamiento por el estudio de ratones vagomatizados, que dejaron de mostrar alteraciones en su estado mental a pesar de modificaciones en su salud digestiva. Su mecanismo se basa en la producción de enzimas facilitadoras para la síntesis de neurotransmisores o sus precursores (glutamato, GABA, dopamina, serotonina)
2. Vía endocrina: los neurotransmisores y sus precursores atraviesan la barrera hematoencefálica e influye la conexión neuronal.
3. Respuestas inmunológicas: células y sus receptores presentes en la mucosa del intestino responden ante la presencia de patógenos o toxinas, con la liberación citoquinas que llegan a afectar el desarrollo neuronal.

Tabla 1

Impacto de los neurotransmisores en la salud mental y el deterioro cognitivo

Neurotransmisor	Precursor	Función principal	Implicación en el deterioro cognitivo
Glutamato	Glucosa	Principal neurotransmisor excitatorio. Permite el aprendizaje y consolidación de la memoria.	Niveles muy altos de glutamato generan excitotoxicidad mediante la activación del calcio y estimulación de enzimas que provocan daño y apoptosis neuronal. Lo cual reduce la masa cerebral.
GABA	Glutamato	Principal neurotransmisor inhibidor.	Niveles reducidos provocan ansiedad a través de la sobreexcitación neuronal. De manera indirecta, alteraciones en los niveles de GABA regulan la producción de serotonina y dopamina. Esto puede provocar depresión.
Dopamina	L – tirosina	Recompensa y coordinación motora.	Su deficiencia se relaciona con Parkinson, mientras que su exceso puede llevar a padecer demencia o esquizofrenia.
Serotonina	L – triptófano	Regula el ánimo, apetito, sueño y memoria social.	Su disminución se relaciona con depresión, ansiedad y Alzheimer.

Disbiosis y trastorno de espectro autista

Descripción general de la enfermedad

El autismo es un trastorno del neurodesarrollo en el cual es evidente un deterioro persistente en la interacción social y comunicación, acompañado de comportamientos, intereses o actividades característicos de la patología. Según los criterios del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) el trastorno de espectro autista se diagnostica en base a lo siguientes parámetros relacionados a dificultades para comunicarse y mantener vínculos sociales: (Hodis et al., n.d.)

- Déficit en la reciprocidad ante el afecto social y escaso interés por tener los mismos intereses que su entorno.
- Inusual forma de iniciar o mantener conversaciones.
- Coordinación deficiente entre el lenguaje verbal y corporal y dificultad para mantener contacto visual.
- Dificultad para participar en juegos que impliquen la imaginación o falta total de interés por sus compañeros.

Como siguiente apartado para su diagnóstico se abarcan los patrones de comportamiento, intereses o actividades características:

- Conducta repetitiva: uso de ciertas palabras repetitivamente, movimientos repetitivos, ecolalia (repetir palabras que otro individuo acaba de mencionar, a modo de eco)
- Resistencia al cambio o apego a la rutina: angustia ante pequeñas modificaciones en su día a día y dificultad para adaptarse a nuevas situaciones.
- Intereses muy focalizados.
- Reacciones sensoriales atípicas ante estímulos: pueden ser exageradas o muy reducidas las respuestas ante sonidos, luces, texturas u olores.

Para un diagnóstico adecuado del autismo, estos síntomas deben presentarse (en su mayoría) en etapas tempranas de la vida, casi siempre antes de los 3 años de edad. Sin embargo, la clínica puede permanecer enmascarada, por falta de exposición a las exigencias sociales. Por último, la condición clínica del paciente debe ser incapacitante en su ámbito social, profesional y otras áreas importantes para su desempeño. (Hodis et al., n.d.) (Liu et al., 2022)

Etiopatogenia del trastorno y su relación con la disbiosis

Existe cada vez más evidencia de síntomas gastrointestinales, desde la diarrea hasta la constipación, reportados con mayor frecuencia en niños con trastorno de espectro autista que en niños con desarrollo típico. (Liu et al., 2022) Numerosos estudios han concluido que alrededor del 60-65% de casos de autismo se explican por factores de riesgo prenatales, natales y postnatales. Debido a la falta de una causa precisa y específica para el autismo, se ha indagado sobre otros presuntos desencadenantes como la microbiota intestinal, y se ha concluido que la exposición ambiental puede afectar directamente a la actividad neuronal durante el crecimiento del feto (Alharthi et al., 2022).

La etiología de esta condición es multifactorial. Se trata de un juego entre factores genéticos y ambientales. A pesar de que la fisiopatología no se encuentra delimitada totalmente, se acepta como causantes a la disfunción inmunológica, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, cambios hormonales y por supuesto, cambios en la microbiota intestinal (Hodis et al., n.d.).

La fisiopatología del TEA no ha sido comprendida en su totalidad. Sin embargo, se ha concluido que tiene varios caminos. Uno de ellos es la exposición prenatal con ácido valproico, ya que reduce la diversidad microbiana beneficiosa y aumenta la presencia de *Staphylococcus* y *Proteus*, perjudiciales para la salud intestinal (Liu et al., 2022).

A su vez, la dieta materna alta en grasas provoca la producción de un metabolito denominado P-Cresol, relacionado con alteraciones del comportamiento social similar al autismo (Liu et al., 2022).

Microbiota intestinal y epigenética

La epigenética ha estudiado la influencia del estilo de vida y del ambiente sobre la expresión del ADN, a pesar de que no existan cambios en su secuencia, algo que también puede ser heredado de generación en generación, es decir, el intercambio entre factores externos y los metabolitos intestinales moldean el epigenoma. Bajo este contexto, se ha confirmado que el uso excesivo de antibióticos afecta a la diversidad de la microbiota y también, puede activar genes relacionados al autismo (Alharthi et al., 2022).

La microbiota intestinal es una parte esencial para regular la homeostasis inmunológica, ya que la superficie digestiva se encuentra constantemente expuesta a microorganismos beneficiosos y, asimismo, patológicos; por lo que desarrolla buenas respuestas inmunológicas. La superficie mucosa del intestino es capaz de producir IgA, puesto que contiene diferentes tipos de células inmunes y tejido linfoide asociado al intestino. Distintas moléculas inflamatorias fueron encontradas en el cerebro de pacientes con autismo: IFN, IL-1, IL-6, IL-8 (Alharthi et al., 2022).

En pacientes con trastorno de espectro autista se ha evidenciado una reducida diversidad microbiana en *Prevotella* y *Faecalibacterium* y un incremento en especies relacionadas al metabolismo anormal de neurotransmisores como *Clostridium* y *Desulfovibrio*.

Asimismo, juegan un papel importantes las proteínas moduladoras de la permeabilidad intestinal: ocludina y zonulina. Sus funciones son complementarias, pues la ocludina mantiene la integridad del epitelio intestinal, por lo tanto, su presencia disminuye la permeabilidad intestinal. Mientras que la zonulina regula la apertura de las células del intestino al actuar sobre receptores EGFR y PAR2 y estimular cascadas que modifican la

estructura de la actina, una proteína destinada a dar soporte a las células y formar uniones celulares (Górecka et al., 2024).

Permeabilidad intestinal y estudios experimentales

El aumento de la permeabilidad intestinal (no siempre presente en pacientes con autismo) aumenta la posibilidad de que ingresen al cerebro lipopolisacáridos y varias citoquinas inflamatorias y esto es perjudicial, puesto que un estudio realizado en 2019 determinó que la administración parenteral de lipopolisacáridos en ratonas embarazadas provocó en su descendencia un comportamiento similar al de pacientes con autismo (Alharthi et al., 2022).

En ese mismo año, otro estudio en ratones demostró que el trasplante fecal de ratones con espectro autista hacia ratones neurotípicos, generó que estos desarrollaran comportamientos propios del TEA. Se observó que poseían mayor abundancia de *Clostridiaceae*, *Lactobacillales*, *Enterobacteriaceae* y *Bacteroides* en comparación al grupo con comportamientos típicos (Alharthi et al., 2022).

Metabolitos intestinales y su efecto neurológico

Existen metabolitos que surgen de la fermentación de carbohidratos no digeribles y son transportados desde el intestino hacia el SNC, primordialmente 3: ácidos grasos de cadena corta (SCFAs), compuestos fenólicos, aminoácidos libres. Los SCFAs tienen la función de mantener en homeostasis la energía, mejorar el metabolismo de la glucosa, permitir la reducción de peso e incluso el riesgo de padecer cáncer de colon. (Alharthi et al., 2022)

De la misma manera, los SCFAs se clasifican en 3 principalmente: ácido butírico (BA), ácido propiónico (PAA) y ácido acético (AA). El primero de ellos se ha visto reducido en la microbiota de pacientes con autismo, mientras que el PAA es capaz de actuar como una neurotoxina y sus niveles se encuentran directamente relacionados a la severidad del autismo. (Alharthi et al., 2022)

En muestras urinarias de pacientes con TEA niveles incrementados de P-cresol, se detectó un metabolito, producto de la fermentación bacteriana atribuida a *Clostridium difficile*. La exposición directa al P-cresol es capaz de reducir la excitabilidad de las neuronas dopaminérgicas en el área ventral tegmental del cerebro, una región clave en los circuitos implicados con el sistema de recompensa social. (Alharthi et al., 2022)

Disbiosis y trastornos de ansiedad y depresión

Descripción general de la enfermedad

Antes de la pandemia por COVID-19 más de 300 millones de personas padecían depresión. Sin embargo, tras este evento global, la prevalencia de trastornos depresivos incrementó en un 25%. Este problema continuará durante un largo tiempo, ya que tomará años recuperar el estado mental de la sociedad antes del impacto que tuvo la pandemia (Naufel et al., 2023).

Afortunadamente, existe evidencia que sustenta la importancia de la dieta, probióticos, prebióticos y simbióticos como efecto protector para prevenir y tratar trastornos mentales como la ansiedad y depresión. Parte de esa evidencia se refleja en que el 50% de pacientes con síndrome de intestino irritable (SII) padecen a su vez de ansiedad o depresión como una comorbilidad (Naufel et al., 2023) (Xiong et al., 2023).

La depresión es un trastorno del estado del ánimo que provoca un estado de tristeza intensa y pérdida de interés en actividades que previamente provocaban placer. Según el DSM-5 se clasifican en 3 categorías principales: trastorno de desregulación del estado de ánimo, trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo persistente. (Chand & Arif, n.d.).

A pesar de sus distintas expresiones, los síntomas comunes son tristeza profunda, sentimiento de vacío, irritabilidad, así como cambios somáticos y cognitivos que afectan significativamente el funcionamiento diario de una persona. Estos últimos pueden presentarse como alteraciones en el sueño, fatiga, agitación o lentitud psicomotora y por supuesto, dolores

o molestias inexplicables: cefaleas, dolores musculares, molestias digestivas, pérdida o aumento de peso corporal (Chand & Arif, n.d.).

Así como en el trastorno de espectro autista, la depresión tampoco tiene establecida su fisiopatología y etiología. Aunque existe evidencia del peso que tiene el factor genético, pues aquellas personas con familiares de primer grado diagnosticados con depresión tienen 3 veces más riesgo de desarrollarla. Por otro lado, factores sociales que también se ha demostrado como parte de su etiología son: fallecimiento de un ser querido, falta de soporte social, agotamiento del cuidador, problemas financieros o dificultades interpersonales. (Chand & Arif, n.d.).

Existen 9 criterios dentro del diagnóstico de la depresión, de los cuales 5 deben estar presentes:

- Dificultad para dormir
- Anhedonia (reducción del interés o del interés)
- Sentimientos de culpa o inutilidad
- Fatiga o cambios en el nivel de energía
- Deterioro en la concentración o atención
- Cambios en el apetito o peso corporal
- Trastorno psicomotor (lentitud o agitación)
- Pensamientos suicidas
- Estado de ánimo depresivo

No existen pruebas de laboratorio para su diagnóstico, no obstante, se realizan exámenes para descartar causas secundarias que puedan simular la clínica de la depresión. Dentro de ellos: hemograma completo, TSH, vitamina B12, electrolitos, niveles de alcohol, etc. Sin embargo, actualmente su uso se encuentra muy limitado para la psiquiatría. (Chand & Arif, n.d.)

La ansiedad, por su parte, se considera un trastorno cuando los escenarios o eventos desencadenan respuestas exageradas e inapropiadas con respecto a la amenaza real, afectando

el sistema cognitivo, afectivo, fisiológico y conductual (Chand & Marwaha, n.d.). Estas respuestas pueden desencadenarse gracias al sistema nervioso simpático incluso en ausencia de amenazas y numerosos estudios han demostrado la participación de la microbiota intestinal en su fisiopatología (Rosa et al., 2022).

Los trastornos de ansiedad se presentan con una variedad de síntomas generalmente clasificados en 4 apartados (Chand & Marwaha, n.d.):

1. Cognitivos: miedo a la muerte, a perder el control, a perder la cordura, falta de concentración, mala memoria.
2. Fisiológicos: palpitaciones, dificultad para respirar, entumecimiento de brazos y/o piernas, síntomas digestivos (náuseas, diarrea, malestar estomacal)
3. Conductuales: deseos de escapar, caminar de un lado al otro, dificultad para hablar, incapacidad de moverse o congelamiento.
4. Afectivos: nervios, inquietud, impaciencia, frustración.

Etiopatogenia del trastorno y su relación con la disbiosis

La disbiosis es capaz de activar el eje HPA y promover un estado hiperactivo en el cual predomina la secreción de cortisol. Asimismo, altera el metabolismo del triptófano, cuyo derivado principal es la serotonina y así, afectar la red serotoninérgica implicada en la fisiopatología de la depresión. A pesar del escaso conocimiento sobre la etiopatogenia de trastornos de ansiedad, se reconoce la participación de neurotransmisores producidos en el intestino vinculados a la clínica de esta patología como la serotonina, dopamina y GABA. (Naufel et al., 2023).

De hecho, el 95% de la serotonina es sintetizada por las células enterocromafines del intestino, mientras que el 5% restante se encuentra en el cerebro. Sin embargo, la producción por células enterocromafines se ve alterada por la presencia de ciertas bacterias: *Escherichia*, *Enterococcus*, *Streptococcus* y *Candida*. (Alharthi et al., 2022) (Naufel et al., 2023)

La microbiota intestinal de pacientes con depresión se caracteriza por un aumento de especies relacionadas a respuestas inflamatorias, por ejemplo, *Clostridium*, y una reducción de especies productoras de ácidos grasos de cadena corta, las cuales desempeñan un papel importante para la integridad del epitelio intestinal (Zhang et al., 2025).

Otro estudio demostró en macacos con depresión las especies que predominaban en su microbiota, especies principalmente pertenecientes a la familia *Paraprevotella*. Mientras especies de las familias *Streptococcaceae* y *Gemella* se encontraban reducidas (Xiong et al., 2023) Después de todo, en este escrito no se pretende clasificar a las bacterias de la microbiota intestinal como beneficiosas o nocivas de manera radical, sino entender que el problema radica en el desequilibrio que provoca el hecho de que ciertas bacterias predominen y otras pierdan su función, lo cual provoca disbiosis.

Es importante considerar al triptófano, precursor de la serotonina, cuya fuente se presenta mediante la dieta. Asimismo, el papel del GABA, un neurotransmisor inhibitorio, que de hecho puede obtenerse gracias a ciertas bacterias: *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. La colonización con estas bacterias, al incrementar el nivel de GABA trae consigo el aumento de sus receptores en el nervio vago y así, disminuye el estrés y el comportamiento depresivo. (Alharthi et al., 2022) (Zhang et al., 2025).

Se ha estudiado la ausencia de síntomas ansiosos en ratones libres de gérmenes, que al ser colonizados de nuevo con microbiota de ratones convencionales si demostraron esta clínica. Estos hechos se explican una vez más, mediante el aumento de la permeabilidad intestinal, respuestas inmunológicas exageradas y la neuroinflamación (Rosa et al., 2022) Una de las causas de la ansiedad es la exclusión social. En estos pacientes se observó mayor cantidad de *Prevotella* y reducidos niveles de *Faecalibacterium*. Individuos con trastorno de ansiedad generalizada presentaron reducción en *Firmicutes* y especies productoras de AGCC, mientras predominan especies como *Fusobacteria* y *Bacteroidetes* (Rosa et al., 2022).

Tanto en la ansiedad como en la depresión es importante el papel de la dopamina, serotonina y noradrenalina. Al disminuir los niveles de serotonina, se asocian

comportamientos depresivos, mientras que las intervenciones con probióticos (*Lactobacillus* y *Bifidobacterium*) demuestran resultados positivos en sus niveles y efectos sobre el hipocampo y corteza prefrontal (Huang & Wu, 2021).

Abordaje clínico

A pesar de la eficacia que demuestra el tratamiento farmacológico de la depresión, no se recomienda utilizarlo por más de 2 años por sus efectos adversos. Es correcto reducir su dosis a medida que los pacientes mejoran su clínica, hasta que sea innecesario utilizarlos (Naufel et al., 2023).

La ansiedad puede manejarse con farmacoterapia y psicoterapia combinadas. Se pueden utilizar inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos e incluso betabloqueantes para calmar síntomas como palpitaciones, sudoración, mareos o el temblor en la voz. Por su parte, la psicoterapia consiste en exponer al paciente a las situaciones y estímulos que provocan ansiedad para demostrarse a sí mismos que son capaces de afrontar tales obstáculos (Chand & Marwaha, n.d.).

Afortunadamente, los efectos nocivos del estrés, dietas altas en carbohidratos simples o grasas y el uso frecuente y prolongado de antibióticos son reversibles con el uso prolongado de probióticos (Rosa et al., 2022) Se corrobora la eficacia de componentes dietéticos como la cúrcuma, capsaicina, ginkgo biloba y zumo de naranja para reducir comportamientos ansiosos y/o depresivos. (Rosa et al., 2022) Su respaldo científico se ampliará en el título “Nuevas medidas terapéuticas”

Disbiosis y enfermedad de Alzheimer

Descripción general de la enfermedad

El tipo de demencia más común es la enfermedad de Alzheimer (EA), representa dos tercios de los casos reportados en adultos mayores de 65 años. Se estima que para el 2050 la prevalencia mundial de demencia sea de 150 millones. Este dato demuestra la carga que

representa para el sistema de salud, ya que el manejo de la enfermedad requiere un cuidado multidisciplinario compuesto por atención médica, de enfermería y apoyo domiciliario continuo. Además de ser un problema de salud, constituye también un desafío social que requiere una respuesta inmediata y experta (Kumar et al., n.d.)

El Alzheimer es una enfermedad neuropsiquiátrica, degenerativa e incurable del sistema nervioso central que afecta funciones cognitivas y conductuales como la memoria, la comprensión, el lenguaje, la atención, el razonamiento y el juicio. La clínica se manifiesta de acuerdo a la etapa de la enfermedad (preclínica o presintomática). En un inicio los pacientes presentan pérdida de memoria a corto plazo, dificultad para resolver problemas y disminuye su habilidad organizativa. Desde etapas tempranas se les dificulta realizar actividades instrumentales de la vida diaria tales como hacer compras, preparar comidas, usar medios de comunicación, limpieza del hogar, gestión financiera o planificar actividades (Kumar et al., n.d.).

Las etapas avanzadas también se vuelven las más perjudiciales, pues aparecen síntomas neurológicos focales como apraxia, afasia, trastornos del habla. Para su diagnóstico es fundamental realizar una historia clínica y examen físico que evalúe el estado neurológico del paciente, realizar el Miniexamen de Estado Mental (MMSE) y el Examen de Evaluación Cognitiva de Montreal (MOCA) (Kumar et al., n.d.).

Es esencial enfocar la historia clínica en los antecedentes familiares, consumo de medicamentos y cuestionar hábitos como el consumo de alcohol y drogas (Kumar et al., n.d.).

En las citas subsecuentes, el personal médico encargado debe evaluar el estado mental de la misma manera, y así verificar si la patología se encuentra estable o ha empeorado (Kumar et al., n.d.).

Etiopatogenia del trastorno y su relación con la disbiosis

En la enfermedad de Alzheimer se describen varios factores que contribuyen a su origen. Actualmente la prevención ha cobrado gran relevancia, pues se conoce que una vez que

se diagnóstica, la patología se ha iniciado al menos una década antes. Se han investigado técnicas diagnósticas moleculares para evitar su progresión y se han propuesto terapias modificadoras dirigidas a intervenir en etapas muy tempranas de la EA (Kumar et al., n.d.).

Genéticamente hablando, la trisomía 21 es un factor de riesgo no modificable para la demencia de inicio temprano. Por otro lado, factores de riesgo modificables como las enfermedades cardiovasculares, la obesidad y diabetes también contribuyen a la acumulación de proteína beta amiloide y a la neuroinflamación (Kumar et al., n.d.).

El aumento del riesgo de padecer Alzheimer se ve influenciado por lesiones traumáticas en la cabeza, la depresión y el tabaquismo. Por el contrario, los factores protectores son la educación superior, agentes antiinflamatorios, leer, tocar instrumentos musicales, mantener una dieta saludable y realizar ejercicio periódicamente (Kumar et al., n.d.).

Los hallazgos patológicos demuestran algunos fundamentos fisiopatológicos (Kumar et al., n.d.):

1. Hipótesis colinérgica: existe pérdida prematura de neuronas en el núcleo basal de Meynert, cuya función se centra en la atención, el aprendizaje y la memoria. Se cree que la proteína beta amiloide afecta directamente la sinapsis entre neuronas colinérgicas.
2. Hipótesis del amiloide: propuesta en 1992 por primera vez por Hardy y Higgins. Indica la participación de la proteína beta amiloide como neurotóxica, al acumularse en placas. A esto, se añaden los daños en la proteína tau, que fisiológicamente tiene la función de estabilizar y organizar a las neuronas. Esta se va acumulando en ovillos, que impiden el transporte de nutrientes y neurotransmisores entre neuronas. Así, el conjunto de alteraciones culmina en alteración de la estructura neuronal, acumulación de toxicidad e inflamación neuronal, pérdida de sinapsis y atrofia cerebral (Liu et al., 2022). Sin embargo, la presencia de placas amiloides no siempre está en pacientes con

Alzheimer e incluso pueden estar presentes en individuos sin la enfermedad (Kumar et al., n.d.)

3. Los desórdenes metabólicos como la resistencia a la insulina, dislipidemias e hiperglicemia pueden ser factores que conforman parte de la patogénesis del Alzheimer. Se ha corroborado en animales sin microbiota, la ausencia de neurotransmisores implicados en las funciones cognitivas superiores. (Sharma et al., 2021)

Varios autores han concluido que algunas familias de bacterias intestinales pueden producir proteínas amiloides, involucradas en la fisiopatología de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y Parkinson. Estas proteínas son fagocitadas y posteriormente transportadas, hacia el SNC o directamente hacia el torrente sanguíneo por el aumento de la permeabilidad intestinal mencionado anteriormente, como consecuencia de la disbiosis. (Ticinesi et al., 2018).

Los neurotransmisores que contribuyen a la capacidad cognitiva son el GABA y la acetilcolina. El GABA es un derivado del glutamato, cuya conversión se da gracias a bacterias como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Un estado de disbiosis promueve un desequilibrio entre GABA y glutamato, es decir entre la excitabilidad y la inhibición neuronal, lo cual puede llevar a muerte neuronal (Sharma et al., 2021).

El mecanismo que defiende la aparición de EA por disbiosis, tal como se ha demostrado anteriormente, consiste en la disrupción del epitelio intestinal que conlleva a inflamación sistémica y por último, neuroinflamación. En el cerebro son detectados los ovillos de la proteína tau y este libera sustancias inflamatorias, específicamente la microglia y los astrocitos. Además, se considera al lipopolisacárido (LPS) como causante directo de neurotoxicidad y estimulante de la acumulación de la proteína beta amiloide (Sharma et al., 2021).

El Alzheimer es la causa más común de demencia, se habla de un 60-70% de los casos. Molecularmente, el científico Harman se encargó de demostrar el rol de las mitocondrias como

un reloj biológico que con el tiempo se deteriora, lo cual culmina en mayor producción de especies reactivas de oxígeno y así, provoca daño celular oxidativo. (Olejnik et al., 2025) (*Key Facts*, n.d.)

Abordaje clínico

El tratamiento sintomático es vital y permanece como el enfoque principal. El tratamiento farmacológico de elección para la EA se clasifica en 2 grupos: inhibidores de la colinesterasa y antagonistas parciales de N – metil D – aspartato (Kumar et al., n.d.) A pesar de su eficacia, estos medicamentos no combaten la verdadera causa fisiopatológica de base. Se ha propuesto el manejo en base a medicamentos modificadores de la enfermedad (DMTs) como Aducanumab y Lecanemab, aprobados por la FDA, ya que pueden evitar la progresión de la enfermedad en etapas tempranas. Adicionalmente se ha planteado el uso de neurotransmisores como parte de la terapia ideal, pues estos alivian los síntomas mientras que los DMTs modifican su evolución (Akyuz et al., 2024).

Los síntomas o comorbilidades conductuales como el insomnio, ansiedad, agresividad y depresión requieren de tratamiento farmacológico solamente cuando ha fracasado la terapia no farmacológica. Ejemplos de estos medicamentos son somníferos, anticonvulsivos para tratar la agresividad severa, antipsicóticos para manejar alucinaciones o delirio. Todos estos fármacos se recomienda usarlos con precaución, especialmente los antipsicóticos y ansiolíticos, debido a sus efectos adversos graves (somnolencia, confusión, mareos) y el mayor riesgo de sufrir caídas (National Institute on Aging, 2023).

Disbiosis y el trastorno de déficit de atención e hiperactividad

Descripción general de la enfermedad

“El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un síndrome dado por falta de atención, la hiperactividad o impulsividad. Puede clasificarse según predomine la falta de atención, la hiperactividad/impulsividad o una mezcla de ambas” (Bozinovic et al., 2021) Se considera un trastorno del neurodesarrollo, pero también una afección psiquiátrica que en

definitiva afecta negativamente el ámbito social, académico y/o personal de quienes lo padecen (Magnus et al., n.d.) (Bozinovic et al., 2021).

En orden del tipo de TDAH más común al menos común, se encuentran primero aquellos pacientes con clínica combinada por falta de atención e hiperactividad (70% de los casos), en segundo lugar, aquellos que predomina su clínica por falta de atención (alrededor del 18.3%) y por último solamente hiperactividad/impulsividad (con un 8.3%) (Magnus et al., n.d.).

La clínica del TDAH se manifiesta por lo general antes de los 12 años y el pico de diagnóstico se realiza a los 8 – 10 años. Los pacientes presentan falta de atención y concentración, desorganización, dificultad para completar tareas o evadirlas por dificultad para mantener atención sostenida, olvidarse las cosas o perderlas. En la infancia es común escuchar a los padres, que sus hijos tienen dificultad para mantenerse en silencio y antecedentes conductuales como escasa tolerancia a la frustración, berrinches o mala relación con sus compañeros (Bozinovic et al., 2021).

Según los criterios diagnósticos del DSM – V se incluyen síntomas relacionados a la falta de atención y síntomas relacionados a la hiperactividad. A su vez, deben cumplir con 5 condiciones: presencia del cuadro al menos por 6 meses, aumento en la intensidad de síntomas similares previstos, ocurrir en 2 ámbitos distintos (hogar, escuela), presentarse antes de los 12 años y limitar el buen funcionamiento personal y social (Bozinovic et al., 2021)

1. Por falta de atención: cometer errores por descuido, se habla directamente con el paciente, pero parece no escuchar, pierde objetos a menudo o se olvida de tareas importantes.
2. Hiperactividad o impulsividad: movimiento continuo de manos o pies, se retuerce en su puesto, puede estar en movimiento y hablar sin cansancio, interrumpe al resto.

En pacientes adultos se evidencia procrastinación, inestabilidad emocional y baja autoestima. Sus síntomas por falta de atención persisten, pero su cuadro por hiperactividad resulta estar más controlado (Magnus et al., n.d.).

El diagnóstico del TDAH se realiza en base a la clínica del paciente, por lo cual, no requiere estudios de laboratorio o imagen. Es recomendable realizar la historia clínica junto al paciente y recoger antecedentes incluso con la ayuda de maestros y familiares, de ser posible (Magnus et al., n.d.).

Etiopatogenia del trastorno y su relación con la disbiosis

Han sido propuestos numerosos factores etiológicos del TDAH y se reconoce que el 70 – 80% se debe a causas genéticas. Los factores ambientales que influyen en su origen son perinatales y psicosociales. No se ha detallado con totalidad la fisiopatología del TDAH, sin embargo el sustrato neuroanatómico de este es principalmente la corteza prefrontal y el sistema mesolímbico dopaminérgico conformado en parte por la amígdala y el hipocampo; y se encarga principalmente de la motivación y el aprendizaje por refuerzo (Checa-Ros et al., 2021) La alteración neuroquímica en los neurotransmisores mencionados afecta la capacidad de una persona para mantener la atención, regular su conducta y responder adecuadamente a estímulos externos.

En conjunto, para la génesis del TDAH también participa el sistema catecolaminérgico, un conjunto de redes neuronales que usan la tirosina como principal precursor de dopamina, noradrenalina y adrenalina. Una menor eficacia en su funcionamiento dada por una producción reducida, liberación deficiente o reabsorción excesiva de neurotransmisores, se ve reflejada en falta de atención, menor control de impulsos y menor motivación (Checa-Ros et al., 2021).

De acuerdo con lo anteriormente mencionado, las bacterias intestinales proveen enzimas para la conversión de precursores en sus neurotransmisores, como el triptófano en serotonina. Dentro de las funciones de la serotonina se encuentra el manejo de emociones y la

modulación del miedo y la ansiedad. La disrupción de los sistemas serotoninérgicos y dopaminérgicos ha sido demostrada en trastornos cognitivos. De ahí que, la conexión entre el eje microbiota – intestino – cerebro cobra importancia para la explicación de la fisiopatología de algunos trastornos, incluyendo el TDAH (Checa-Ros et al., 2021)

Cabe señalar que la literatura respalda la administración de probióticos como un factor directamente relacionado con un correcto equilibrio entre omega 3 y omega 6, y así mejora la clínica del TDAH al estabilizar las membranas neuronales y reducir la neuroinflamación. El uso de probióticos es prometedor, incluso en etapas perinatales, sin embargo se requiere de mayor evidencia científica en distintas poblaciones humanas (Checa-Ros et al., 2021).

Numerosos estudios han señalado un aumento de ciertas bacterias en pacientes con TDAH, como *Neisseria* y *Faecalibacterium*. No obstante, otras investigaciones no han encontrado gran diferencia en la diversidad bacteriana entre los casos y controles, e incluso algunas han reportado que los pacientes con TDAH tienen mayor diversidad bacteriana. No obstante, un estudio realizado en el 2020 concluye que los medicamentos utilizados para el tratamiento de TDAH podrían reducir la abundancia de bacterias beneficiosas en el microbioma intestinal (Schleupner & Carmichael, 2022).

Abordaje clínico

El tratamiento integral del TDAH posee ciertos enfoques: fármacos estimulantes como el metilfenidato o sales de anfetamina, fármacos no estimulantes como la atomoxetina (inhibidor de la recaptación de adrenalina). Como cualquier medicamento, se han reportado sus efectos adversos: alteraciones en el sueño, cefalea, supresión del apetito, sedación, irritabilidad. Su dosis, frecuencia y cantidad se va ajustando de acuerdo a la respuesta del paciente, considerando la presencia o no de efectos adversos graves (Bozinovic et al., 2021).

Alrededor del 20 – 30% de pacientes demuestran limitaciones con el tratamiento farmacológico. Ya sea por respuesta inadecuada, intolerancia o efectos adversos indeseables. Por este motivo, se ha brindado atención a otras posibles causas del TDAH como la disbiosis

intestinal. Se recomienda en estos casos acompañamiento por terapia cognitivo conductual, psicoeducativa y cambios en el estilo de vida (Lewis et al., 2025).

Afortunadamente, la comprensión detallada del eje microbiota – intestino – cerebro se espera que genere medidas terapéuticas que complementen, o funcionen por sí solas para mejorar la clínica de pacientes con TDAH (Schleupner & Carmichael, 2022). Al igual que en otros trastornos neuropsiquiátricos, pacientes con TDAH han demostrado con mayor frecuencia padecer de síntomas gastrointestinales. Y a pesar de su incidencia común y potencial enfoque de tratamiento, la evidencia científica y consolidación de medidas terapéuticas permanece escasa (Lewis et al., 2025).

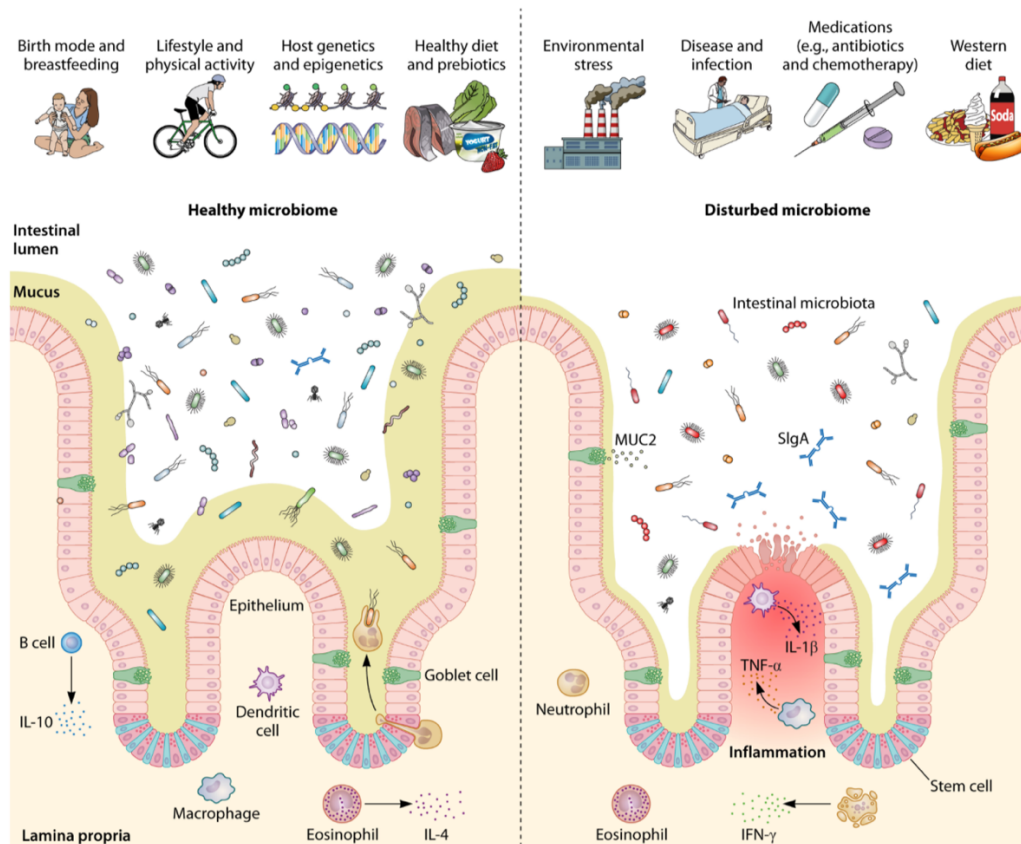
Nuevos enfoques terapéuticos basados en la microbiota intestinal

Comer saludable y tener un estilo de vida activo promueve una condición favorable de la microbiota intestinal. Gozar de una dieta variada, al incluir alimentos de cada grupo de macronutrientes, evita el origen de enfermedades crónicas no transmisibles como hipertensión arterial, diabetes o enfermedades cardíacas. Una dieta variada, en la cual además deben predominar ciertos alimentos: frutas, vegetales, alimentos ricos en proteína (lentejas, frejol, guisantes, carnes magras) Se sugiere reducir el consumo de grasas saturadas, azúcares y sodio. (Share: ☞ ☐ (Healthy Meal Planning: Tips for Older Adults, s. f.) Añadido a la dieta de cada persona, la composición de la microbiota intestinal depende también de la frecuencia e intensidad con la que se realice ejercicio. (Thriene & Michels, 2023)

La función cognitiva se ve negativamente influenciada por la dieta occidental, el sedentarismo y uso frecuente de antibióticos. En contraparte, los moduladores positivos de la microbiota y por ende del cerebro, son los prebióticos, probióticos y simbióticos (Fekete et al., 2024a)

Se incluye en la **Figura 2**, la forma en que influyen varios factores externos sobre la microbiota intestinal y su repercusión fisiológica o patológica. La microbiota saludable se obtiene por la lactancia materna, ejercicio físico regular, genética una dieta saludable. La

disbiosis es el resultado de consumo repetido de antibióticos, enfermedades concomitantes, y una dieta alta en grasas saturadas y carbohidratos simples.



Probióticos

Según la Asociación Científica Internacional para probióticos y prebióticos se define a los probióticos como “microorganismos vivos que, al ser administrados en dosis adecuadas, brinda beneficios al huésped”. Tienen mecanismos de acción relacionados directamente con la microbiota intestinal y con sus conexiones como el sistema inmune y endocrinológico. También promueven la producción de AGCC, refuerzan la barrera intestinal y su peristaltismo e inhiben patógenos al reducir el pH intestinal (*Probiotics - Health Professional Fact Sheet*, n.d.).

Los probióticos se encuentran en alimentos como el yogurt natural, el kéfir, vegetales fermentados (col, pepinillos, kimchi), bebidas fermentadas como la kombucha e inclusive sopas: miso, tempeh y natto. Sin embargo, no todos los suplementos dietéticos y comida que

posea probióticos han demostrado ser beneficiosos (*Probiotics - Health Professional Fact Sheet*, n.d.). Es necesario revisar las etiquetas de los productos, debido a que la cantidad de azúcares o saborizantes puede empeorar la clínica en pacientes con depresión. En otros estudios se ha mencionado al consumo de cúrcuma y ginkgo biloba para reducir síntomas ansiosos y reducir el estrés. Asimismo, un estudio informó que luego de 8 semanas de beber jugo de naranja, los síntomas depresivos reducen, al igual que el consumo de capsaicina comúnmente disponible en el ají ya que reduce los niveles de TNF alfa.

La fuente más común de los probióticos se halla en la dieta. Sin embargo, existen suplementos dietéticos comerciales en distintas presentaciones (cápsulas, polvos, líquidos)- Estos se miden en unidades formadoras de colonias (UFC) y su verificación científica requiere mayor regularización para su venta (*Probiotics - Health Professional Fact Sheet*, n.d.).

Estos microorganismos vivos pueden corregir la disbiosis intestinal si se administran a dosis correctas. Los más comunes son *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* y *Saccharomyces boulardii*. Específicamente en el TDAH, la eficacia del *Lactobacillus rhamnosus* se da por un aumento en los receptores del GABA que consecuentemente reduce síntomas inducidos por el estrés (Lewis et al., 2025).

Cabe resaltar que existen varios alimentos confundidos bajo el nombre de probióticos. A saber: pan de masa madre, pepinillos en vinagre comercial, bebidas fermentadas pasteurizadas, yogurt con alta cantidad de azúcares o saborizantes o la cerveza (*Probiotics - Health Professional Fact Sheet*, n.d.).

Los probióticos como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son capaces de aumentar la producción de GABA y por ende sus receptores. Estudios realizados en animales y humanos han corroborado que gracias a su efecto inhibidor, se logran aplacar síntomas de ansiedad y depresión (Noonan et al., 2020).

Los síntomas del deterioro cognitivo leve han sido eficazmente revertidos con ayuda de investigaciones con distintas cepas. Ejemplos de estas son *Bifidobacterium breve*,

Lactobacillus plantarum y *Lactobacillus rhamnosus*. Los resultados tras el uso de probióticos durante 1 – 2 meses fueron prometedores. Los pacientes demostraron mejora significativa en su memoria, atención, ansiedad, trastornos del sueño y síntomas gastrointestinales. Incluso se demostró una reducción de atrofia cerebral bajo el uso de estudios de imagen como la resonancia magnética (Fekete et al., 2024a).

Otros ejemplos de probióticos son el aceite de oliva extra virgen, la miel ya que permite la supervivencia de bacterias buenas y destruye el biofilm de las nocivas. En el kéfir se encuentran bacterias beneficiosas para el intestino: *Lactobacillus kefir*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*. Son capaces de sobrevivir al ambiente gástrico y secreciones biliares, permitiendo que lleguen vivas al intestino.

Prebióticos

Los prebióticos son compuestos no digeribles, provenientes de la dieta, que favorecen el crecimiento de probióticos como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. La fermentación de la fibra no digerible por parte de estas bacterias anaerobias en el colon genera ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y sus beneficios se dirigen al sistema inmune y cerebral. Su importancia radica especialmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer y Parkinson, ya que presentan niveles reducidos de AGCC. En modelos murinos con Alzheimer, la administración de prebióticos ha mejorado la inflamación sistémica y ha reducido incluso el depósito de placas amiloides, de forma que mejora la memoria y el aprendizaje en pacientes. En pacientes con Parkinson, protege sus neuronas dopaminérgicas y reduce la neuroinflamación (Akash Kumar et al., 2024).

Los prebióticos por su parte se clasifican según el tipo de compuesto en fructooligosacáridos (inulina, oligofructosa), galactooligosacáridos (derivados de la lactosa), almidones (verde, papa) y polifenoles (té verde, cacao, frutos rojos). Especialmente los fructooligosacáridos estimulan la producción de AGCC y ejercen su papel neuro protector y neuromodulador. Los prebióticos directamente mejoran la integridad intestinal y evitan la endotoxemia y consecuente neuroinflamación (Noonan et al., 2020).

La dieta mediterránea, al ser rica en alimentos fermentados, mejora la microbiota y reduce el riesgo de demencia hasta en un 40% (Fekete et al., 2024a). Ha evolucionado por influencias geográficas, culturales e históricas, pues en sus inicios se basaba en el consumo de pescado, aceite de oliva y cantidades moderadas de carne y vino. Cientos de años, el intercambio cultural y la migración trajo consigo nuevos productos en el comercio, que se incluyeron a la dieta mediterránea: cítricos, arroz, especies orientales, granos. En la **Figura 3** (*Imagen elaborada por Nicole Rodríguez, con el uso de la plataforma Canva*), se indica una dieta mediterránea conformada por grasas saludables, fibra dietética, verduras, frutas, legumbres, polifenoles, carotenoides, pescado y legumbres.

La imagen se encuentra adaptada a ciertos alimentos disponibles en Ecuador. Cabe destacar que los mariscos recomendados en este contexto son la sardina, el camarón y el atún. El orden de la pirámide va de la siguiente forma de abajo hacia arriba: consumo frecuente (todos los días), consumo moderado (2 – 5 veces por semana) y ocasional (1 vez por semana o incluso 1 vez por mes si se trata de alimentos ultraprocesados). Además, es importante reconocer la importancia de los valores culturales y sociales; comidas en familia, con plena atención y conciencia al alimentarse, para poder obtener una experiencia completamente saludable (Trajkovska Petkoska et al., 2025)

Pirámide de dieta mediterránea, adaptada a alimentos disponibles en Ecuador



55

No es así el caso de los simbióticos sinérgicos, en el cual se elige selectivamente al prebiótico para que funcione correctamente con su probiótico, ambos presentes en la misma fórmula. Se han realizado estudios clínicos aleatorizados en base a dos fusiones: *Bifidobacterium* más galactooligosacáridos y *Lactobacillus* más fructooligosacáridos, las cuales no demostraron beneficios significativos tras su administración. Bajo esta premisa, no se les puede atribuir el nombre de “simbiótico”. Quiere decir, que es importante reconocer que la venta de estos debe realizarse bajo estudios que tengan fundamento científico (Swanson et al., 2020).

Un estudio publicado en 2018 analizó la eficacia de una mezcla entre especies de *Lactobacillus* (*acidophilus*, *casei*, *fermentum*, *plantarum*) y *Bifidobacterium* (*bifidum*, *longum*, *breve*) añadidas a inulina. Estas se incluyeron en leche fermentada y se administraron durante un periodo de 12 semanas. Posteriormente, los pacientes con Alzheimer leve a moderado presentaron mejores puntuaciones en el Mini – Mental State Examination (MMSE) (Romo-Araiza et al., 2018).

En la **Tabla 2** se resume la fuente, dosis e impacto de los probióticos, prebióticos y simbióticos para el desarrollo intelectual

Tabla 2

Fuentes e impacto de la administración de los probióticos, prebióticos y simbióticos para síntomas gastrointestinales y desarrollo intelectual

Tipo de compuesto	Indicaciones	Dosis generalmente administrada	Efectos
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Diarrea aguda en adultos y diarrea asociada al uso de antibióticos (<i>L. rhamnosus</i>).	10 ⁹ UFC dos veces al día. Durante 5 – 7 días.	Disminuye la duración y severidad de la clínica. Restaura la barrera intestinal.
	Deterioro cognitivo leve	8 – 12 semanas.	
<i>Sacharomyces boulardii</i>	Infección por <i>Helicobacter pylori</i> .	Durante el tratamiento de la infección.	Mejora la erradicación de <i>H. pylori</i> y reduce los efectos secundarios por la terapia farmacológica.

<i>Lactobacillus reuteri</i>	Cólico del lactante	10 ⁸ UFC una vez al día, durante al menos 21 días.	Reduce el llanto y malestar en bebés que reciben lactancia materna. Su eficacia en bebés alimentados bajo fórmula es limitada.
<i>Bifidobacterium longum</i>	Síndrome del intestino irritable	10 ¹⁰ UFC una vez al día	Reduce el puntaje en score de evaluación para depresión.
<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i>	Alzheimer	10 ⁹ UFC una vez al día.	Reduce la inflamación y depósito de placa beta amiloide. Mejora la memoria y el aprendizaje.
<i>Lactobacillus plantarum</i>	Trastorno de espectro autista	3 x 10 ⁹ UFC una vez al día. Durante 1 mes	Reduce conductas repetitivas, aumenta la atención y control emocional. Mejora la comunicación social y el sueño.

Synbiotic 2000 Forte (<i>mezcla de Lactobacillus y Bifidobacterium con betaglucano, inulina y pectina</i>)	Trastorno de déficit de atención e hiperactividad.	4 x 10 ¹¹ UFC una vez al día. Durante 10 semanas.	Mejoría en la inatención, pero no en la impulsividad.
--	--	---	---

Trasplante de microbiota fecal

El trasplante de microbiota fecal (TMF) suele utilizarse en pacientes con infección refractaria por *Clostridium difficile*. Actualmente su uso se extiende para pacientes con Alzheimer, ya que disminuye el depósito amiloide y aumenta proteínas relacionadas a una mejora en la función cognitiva y la plasticidad cerebral. Especialmente cuando se trata de pacientes jóvenes y en buenas condiciones de salud. A pesar de que se encuentra en constante investigación y limitación los criterios de elegibilidad que deben cumplir el donante y el receptor del trasplante, el futuro terapéutico en base a esta estrategia es prometedor, sobre todo porque es un método seguro y carece de efectos adversos (“Fecal Microbiota Transplantation from Young-Trained Donors Improves Cognitive Function in Old Mice Through Modulation of the Gut-Brain Axis,” 2024)

La evidencia clínica demuestra que el trasplante de microbiota fecal incrementa la diversidad de la microbiota intestinal. Este procedimiento favorece el aumento de especies beneficiosas productoras de AGCC, disminuye la producción de citoquinas inflamatorias, fortalece la barrera intestinal y reduce la activación de la microglía en el cerebro. Como resultado, en pacientes con EA se observa una mejora en su memoria y aprendizaje y reduce su ansiedad. En pacientes con Parkinson se observa una mejora en su función motora. Por ello, se considera una alternativa terapéutica prometedora para pacientes con trastornos que afecten su desarrollo intelectual (Eslami et al., 2025).

Discusión

Los hallazgos obtenidos en la presente revisión bibliográfica respaldan la hipótesis de que la microbiota intestinal posee un impacto sobre el funcionamiento cognitivo y emocional. Se describe detalladamente la relación del eje microbiota – intestino – cerebro y su papel determinante en el funcionamiento cerebral. Especialmente en etapas de senectud, que se caracterizan por la reducción de especies bacterianas beneficiosas, productoras de ácidos grasos de cadena corta. Ejemplos de estas son *Bifidobacterium*, *Roseburia*, y *Faecalibacterium* y su efecto es, entre otros tantos, neuroprotector. Aunque la importancia del cuidado de la microbiota se enfatiza en etapas tempranas, desde la concepción, infancia y adolescencia. Por lo tanto, se detallan los factores protectores que se deberían adquirir para conservar la eubiosis.

En cuanto a las limitaciones más evidentes en los artículos y resto de la literatura científica revisada, existe una carencia de estudios en seres humanos, que no permite extrapolar la información a un contexto clínico. Los estudios se centran fundamentalmente en modelos animales y poblaciones fuera de Latinoamérica, lo cual limita la aplicabilidad de los hallazgos en nuestra región. Se recomienda permanecer con el constante estudio y publicación de evidencia sólida sobre intervenciones en humanos, para incluirla en futuras guías sobre neurología, pediatría, geriatría, entre otras ramas.

Conclusiones y recomendaciones

El presente proyecto detalló conceptos, etiología y fisiopatología de enfermedades cognitivas y trastornos del ánimo. Se define a la eubiosis, como el correcto equilibrio entre bacterias del intestino, cuya función más importante es mantener una correcta integridad intestinal. A partir de un correcto estilo de vida, se determina la modulación del sistema inmune, la producción de neurotransmisores y consecuente protección de la barrera hematoencefálica.

La disbiosis por el contrario, altera todas aquellas respuestas patológicas del organismo y promueve un estado inflamatorio crónico que claramente afecta al desarrollo cerebral.

Tomando como punto de partida a las consecuencias fisiopatológicas de la disbiosis, se considera que posee un efecto nocivo.

La comprensión de las bases fisiopatológicas es primordial para futuras estrategias terapéuticas, que nacen de resultados prometedores, resumidos y presentados en este escrito.

Declaratorio de conflicto de interés

En función de investigadora principal del presente proyecto, Camila Nicole Rodríguez Proaño, declara que no existe ningún tipo de conflicto de interés, que haya influido en la elaboración de este trabajo de titulación: “impacto de la microbiota intestinal en el desarrollo intelectual: una revisión bibliográfica”

Referencias bibliográficas

3. Ageing and health . (n.d.).

- Akyuz, E., Arulsamy, A., Aslan, F. S., Sarisözen, B., Guney, B., Hekimoglu, A., Yilmaz, B. N., Retinasamy, T. & Shaikh, M. F. (2024). An Expanded Narrative Review of Neurotransmitters on Alzheimer's Disease: The Role of Therapeutic Interventions on Neurotransmission. In *Molecular Neurobiology*. Springer. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04333-y>
- Alharthi, A., Alhazmi, S., Alburae, N. & Bahieldin, A. (2022). The Human Gut Microbiome as a Potential Factor in Autism Spectrum Disorder. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 3). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23031363>
- Asiamah, N., Khan, H. T. A., Nesser, W., Opuni, F. F. & Chan, A. S. W. (Eds.). (2024). *Sustainable Ageing*. Springer Nature Switzerland. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-69475-2>
- Badal, V. D., Vaccariello, E. D., Murray, E. R., Yu, K. E., Knight, R., Jeste, D. V. & Nguyen, T. T. (2020). The gut microbiome, aging, and longevity: A systematic review. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 12, pp. 1–25). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu12123759>
- Bozinovic, K., McLamb, F., O'Connell, K., Olander, N., Feng, Z., Haagenzen, S. & Bozinovic, G. (2021). U.S. national, regional, and state-specific socioeconomic factors correlate with child and adolescent ADHD diagnoses pre-COVID-19 pandemic. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01233-2>
- Chand, S. P. & Arif, H. (n.d.). *Depression Continuing Education Activity*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430847/>
- Chand, S. P. & Marwaha, R. (n.d.). *Ansiedad Actividad de Educación Continua*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/translate.google/books/NBK470361/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=tc
- Checa-Ros, A., Jeréz-Calero, A., Molina-Carballo, A., Campoy, C. & Muñoz-Hoyos, A. (2021). Current evidence on the role of the gut microbiome in ADHD pathophysiology and therapeutic implications. In *Nutrients* (Vol. 13, Issue 1, pp. 1–32). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu13010249>
- Dhakal, A. & Bobrin, B. D. (n.d.). *Cognitive Deficits Continuing Education Activity*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559052/>
- Eslami, M., Adampour, Z., Fadaee Dowlat, B., Yaghmayee, S., Motallebi Tabaei, F., Oksenysh, V. & Naderian, R. (2025). A Novel Frontier in Gut–Brain Axis Research: The Transplantation of Fecal Microbiota in Neurodegenerative Disorders. In *Biomedicines* (Vol. 13, Issue 4). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/biomedicines13040915>
- Fecal Microbiota Transplantation from Young-Trained Donors Improves Cognitive Function in Old Mice Through Modulation of the Gut-Brain Axis. (2024). *Ageing and Disease*. <https://doi.org/10.14336/AD.2024.1089>
- Fekete, M., Lehocski, A., Major, D., Fazekas-Pongor, V., Csípő, T., Tarantini, S., Csizmadia, Z. & Varga, J. T. (2024a). Exploring the Influence of Gut–Brain Axis Modulation on Cognitive Health: A

- Comprehensive Review of Prebiotics, Probiotics, and Symbiotics. In *Nutrients* (Vol. 16, Issue 6). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/nu16060789>
- Fekete, M., Lehocski, A., Major, D., Fazekas-Pongor, V., Csípő, T., Tarantini, S., Cszimadia, Z. & Varga, J. T. (2024b). Exploring the Influence of Gut–Brain Axis Modulation on Cognitive Health: A Comprehensive Review of Prebiotics, Probiotics, and Symbiotics. In *Nutrients* (Vol. 16, Issue 6). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/nu16060789>
- Górecka, A., Jura-Półtorak, A., Koźma, E. M., Szeremeta, A., Olczyk, K. & Komosińska-Vashev, K. (2024). Biochemical Modulators of Tight Junctions (TJs): Occludin, Claudin-2 and Zonulin as Biomarkers of Intestinal Barrier Leakage in the Diagnosis and Assessment of Inflammatory Bowel Disease Progression. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 29(19). <https://doi.org/10.3390/molecules29194577>
- Hatayama, K., Ebara, A., Okuma, K., Tokuno, H., Hasuko, K., Masuyama, H., Ashikari, I. & Shirasawa, T. (2023). Characteristics of Intestinal Microbiota in Japanese Patients with Mild Cognitive Impairment and a Risk-Estimating Method for the Disorder. *Biomedicines*, 11(7). <https://doi.org/10.3390/biomedicines11071789>
- Hodis, B., Mughal, S. & Saadabadi, A. (n.d.). *Autism Spectrum Disorder Continuing Education Activity*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525976/>
- Hou, K., Wu, Z. X., Chen, X. Y., Wang, J. Q., Zhang, D., Xiao, C., Zhu, D., Koya, J. B., Wei, L., Li, J. & Chen, Z. S. (2022). Microbiota in health and diseases. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 7, Issue 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
- Huang, F. & Wu, X. (2021). Brain Neurotransmitter Modulation by Gut Microbiota in Anxiety and Depression. In *Frontiers in Cell and Developmental Biology* (Vol. 9). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.649103>
- Jing, Y., Wang, Q., Bai, F., Li, Z., Li, Y., Liu, W., Yan, Y., Zhang, S., Gao, C. & Yu, Y. (2025). Age-related alterations in gut homeostasis are microbiota dependent. *Npj Biofilms and Microbiomes*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41522-025-00677-y>
- Key facts*. (n.d.). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Kumar, Akash, Sivamaruthi, B. S., Dey, S., Kumar, Y., Malviya, R., Prajapati, B. G. & Chaiyasut, C. (2024). Probiotics as modulators of gut-brain axis for cognitive development. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 15). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1348297>
- Kumar, Anil, Sidhu, J., Lui, F., Jack, ; & Tsao, W. (n.d.). *Enfermedad de Alzheimer Actividad de educación continua*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>
- LeBaron, T. W., Kura, B., Kalocayova, B., Tribulova, N. & Slezak, J. (2019). A new approach for the prevention and treatment of cardiovascular disorders. Molecular hydrogen significantly reduces the effects of oxidative stress. In *Molecules* (Vol. 24, Issue 11). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules24112076>
- Lewis, N., Villani, A. & Lagopoulos, J. (2025). Gut dysbiosis as a driver of neuroinflammation in attention-deficit/hyperactivity disorder: A review of current evidence. In *Neuroscience* (Vol. 569, pp. 298–321). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2025.01.031>

- Liu, J., Gao, Z., Liu, C., Liu, T., Gao, J., Cai, Y. & Fan, X. (2022). Alteration of Gut Microbiota: New Strategy for Treating Autism Spectrum Disorder. In *Frontiers in Cell and Developmental Biology* (Vol. 10). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.792490>
- Magnus, W., Anilkumar, A. C. & Shaban, K. (n.d.). *Trastorno por déficit de atención e hiperactividad Actividad de Educación Continua*. https://www-ncbi-nlm-nih-gov.translate.google/books/NBK441838/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=tc
- Mavrodaris, A., Mattocks, C. & Brayne, C. E. (2021). Healthy ageing for a healthy planet: do sustainable solutions exist? In *The Lancet Healthy Longevity* (Vol. 2, Issue 1, pp. e10–e11). Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(20\)30067-2](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(20)30067-2)
- Mayer, E. A., Nance, K. & Chen, S. (2025). The Gut-Brain Axis. *Annual Review of Medicine* Downloaded from *Www.Annualreviews.Org*. Guest, 11, 41. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042320>
- Młynarska, E., Gadzinowska, J., Tokarek, J., Forycka, J., Szuman, A., Franczyk, B. & Rysz, J. (2022). The Role of the Microbiome-Brain-Gut Axis in the Pathogenesis of Depressive Disorder. In *Nutrients* (Vol. 14, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu14091921>
- Mruk-Mazurkiewicz, H., Kulaszyńska, M., Czarnecka, W., Podkówa, A., Ekstedt, N., Zawodny, P., Wierzbicka-Woś, A., Marlicz, W., Skupin, B., Stachowska, E., Łoniewski, I. & Skonieczna-Żydecka, K. (2024). Insights into the Mechanisms of Action of Akkermansia muciniphila in the Treatment of Non-Communicable Diseases. In *Nutrients* (Vol. 16, Issue 11). <https://doi.org/10.3390/nu16111695>
- National Institute on Aging. (2023, 12. September). *How Is Alzheimer's Disease Treated?*
- Naufel, M. F., Truzzi, G. de M., Ferreira, C. M. & Coelho, F. M. S. (2023). The brain-gut-microbiota axis in the treatment of neurologic and psychiatric disorders. In *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* (Vol. 81, Issue 7, pp. 670–684). Associacao Arquivos de Neuro-Psiquiatria. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1767818>
- Noonan, S., Zaveri, M., Macaninch, E. & Martyn, K. (2020). Food & mood: a review of supplementary prebiotic and probiotic interventions in the treatment of anxiety and depression in adults. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, 3(2), 351–362. <https://doi.org/10.1136/bmjnp-2019-000053>
- Olejniak, P., Golenia, A. & Małyszko, J. (2025). The Potential Role of Microbiota in Age-Related Cognitive Decline: A Narrative Review of the Underlying Molecular Mechanisms. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 26, Issue 4). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms26041590>
- OpenAI. (2025, 11. June). *Respuesta generada por ChatGPT sobre neurotransmisores*.
- Probiotics - Health Professional Fact Sheet*. (n.d.).
- Ragonnaud, E. & Biragyn, A. (2021). Gut microbiota as the key controllers of “healthy” aging of elderly people. In *Immunity and Ageing* (Vol. 18, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12979-020-00213-w>
- Ramirez 2013. (n.d.).
- Romo-Araiza, A., Gutiérrez-Salmeán, G., Galván, E. J., Hernández-Frausto, M., Herrera-López, G., Romo-Parra, H., García-Contreras, V., Fernández-Presas, A. M., Jasso-Chávez, R., Borlongan, C. V.

- & Ibarra, A. (2018). Probiotics and Prebiotics as a Therapeutic Strategy to Improve Memory in a Model of Middle-Aged Rats. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00416>
- Rosa, J. M., Formolo, D. A., Yu, J., Lee, T. H. & Yau, S. Y. (2022). The Role of MicroRNA and Microbiota in Depression and Anxiety. In *Frontiers in Behavioral Neuroscience* (Vol. 16). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.828258>
- Schleupner, H. V. & Carmichael, M. J. (2022). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and the Gut Microbiota—Gut–Brain Axis: Closing Research Gaps through Female Inclusion in Study Design. *Women*, 2(3), 231–253. <https://doi.org/10.3390/women2030023>
- Share:  *Healthy Meal Planning: Tips for Older Adults*. (n.d.). <https://www.nia.nih.gov/health/healthy-eating-nutrition-and-diet/healthy-meal-planning-tips-older-adults>
- Sharma, V. K., Singh, T. G., Garg, N., Dhiman, S., Gupta, S., Rahman, M. H., Najda, A., Walasek-Janusz, M., Kamel, M., Albadrani, G. M., Akhtar, M. F., Saleem, A., Altyar, A. E. & Abdel-Daim, M. M. (2021). Dysbiosis and alzheimer's disease: A role for chronic stress? In *Biomolecules* (Vol. 11, Issue 5). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/biom11050678>
- Swanson, K. S., Gibson, G. R., Hutkins, R., Reimer, R. A., Reid, G., Verbeke, K., Scott, K. P., Holscher, H. D., Azad, M. B., Delzenne, N. M. & Sanders, M. E. (2020). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 17, Issue 11, pp. 687–701). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0344-2>
- Thriene, K. & Michels, K. B. (2023). Human Gut Microbiota Plasticity throughout the Life Course. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 20, Issue 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijerph20021463>
- Ticinesi, A., Tana, C., Nouvenne, A., Prati, B., Lauretani, F. & Meschi, T. (2018). Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: A systematic review. In *Clinical Interventions in Aging* (Vol. 13, pp. 1497–1511). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/CIA.S139163>
- Tooley, K. L. (n.d.). *Effects of the Human Gut Microbiota on Cognitive Performance, Brain Structure and Function: A Narrative Review*. <https://doi.org/10.3390/nu12103009>
- Trajkovska Petkoska, A., Ogenoska, V. & Trajkovska-Broach, A. (2025). Mediterranean Diet: From Ancient Traditions to Modern Science—A Sustainable Way Towards Better Health, Wellness, Longevity, and Personalized Nutrition. In *Sustainability (Switzerland)* (Vol. 17, Issue 9). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/su17094187>
- Xiong, R. G., Li, J., Cheng, J., Zhou, D. D., Wu, S. X., Huang, S. Y., Saimaiti, A., Yang, Z. J., Gan, R. Y. & Li, H. Bin. (2023). The Role of Gut Microbiota in Anxiety, Depression, and Other Mental Disorders as Well as the Protective Effects of Dietary Components. In *Nutrients* (Vol. 15, Issue 14). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/nu15143258>
- Zhang, R., Ding, N., Feng, X. & Liao, W. (2025). The gut microbiome, immune modulation, and cognitive decline: insights on the gut-brain axis. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 16). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1529958>

