

REVISIÓN SISTEMÁTICA: ROL DE LAS DIETAS SOBRE EL MICROBIOTA INTESTINAL Y SU INFLUENCIA EN EL SNC DEL INFANTE Y ADULTO

Data de aceite: 26/10/2023

Sharon Fabiana Alvarado Carranza

Estudiante medicina Facultad de Salud
Universidad libre Seccional Cali

Jean Paul Cappellaro Sánchez

Estudiante medicina Facultad de Salud
Universidad libre Seccional Cali

Karen Andreina Morales Medina

Estudiante medicina Facultad de Salud
Universidad libre Seccional Cali

Armando Lucumi Moreno

Profesor titular programa de medicina
Facultad de Salud Universidad libre
Seccional Cali

RESUMEN: Introducción: En diferentes estudios se ha evidenciado el efecto que tienen las diferentes dietas sobre el microbiota intestinal, las cuales repercuten en el funcionamiento de sistemas extraintestinales; uno de los afectados es el sistema nervioso central (SNC), en donde se ha demostrado una afectación de determinadas funciones cognitivas, y en algunos casos se sugiere como factor predisponente o protector frente al desarrollo de algunas enfermedades neurodegenerativas^{1,2}. **Objetivo:**

Determinar los efectos de diferentes dietas en el establecimiento y la diferenciación del microbiota intestinal y su relación con el sistema nervioso central. **Metodología:** Se hizo una búsqueda en inglés y en español en las bases de datos de PubMed y Google Scholar, utilizando artículos publicados desde el 2016 hasta el 2021. Las palabras clave usadas fueron: Microbiota, Gut microbiota, Diet, CNS, Brain, y Gut-brain axis. **Resultados:** La dieta occidental y el sobrepeso han demostrado alterar las funciones de determinadas bacterias del microbiota intestinal, y de ese modo generar una neuro inflamación que puede llevar a una disfunción cognitiva³. Además, una constante y excesiva ingesta de azúcares durante la infancia afecta las funciones cognitivas relacionadas a la memoria dependientes del hipocampo, en el adulto⁴. Por otro lado, las dietas mediterráneas, cetogénica y aquellas ricas en fibra se han relacionado con reducción en la incidencia de enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas^{5,6,7}. La contribución de la microbiota intestinal en las enfermedades del SNC se considera una futura diana terapéutica. **Conclusiones:** Un cambio en la dieta constituye una terapéutica relativamente sencilla y poco invasiva, que

puede generar grandes beneficios en la salud si se es utilizada correctamente. Es deber del profesional de la salud instruirse en el papel de la microbiota intestinal en las enfermedades del SNC, con el fin de prevenirlas y tratarlas sin necesidad del uso de fármacos o procedimientos quirúrgicos.

PALABRAS CLAVE: SNC, microbioma gastrointestinal, Interacciones Microbiota-Huésped, dieta, probióticos

1 | INTRODUCCIÓN

Se denomina microbiota al conjunto de millones de microorganismos que conviven de manera simbiótica en nuestro organismo, principalmente en el sistema gastrointestinal. En diferentes estudios se ha evidenciado el efecto que tienen las diferentes dietas sobre la microbiota intestinal, las cuales repercuten en el funcionamiento de sistemas extraintestinales; uno de ellos es el sistema nervioso central (SNC), en donde se ha demostrado que influye en la mielinización, la neurogénesis y la activación de microglías, provocando una modificación en la función de determinadas funciones cognitivas, considerándose en algunos casos como factor predisponente o protector frente al desarrollo de algunas enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson, la enfermedad de Huntington, Alzheimer y la esclerosis múltiple; también influye en el desarrollo de ansiedad, depresión, pérdida de la memoria, epilepsia drogo resistente o como modulador del comportamiento^(1,2).

Teniendo en cuenta la discordancia entre el desarrollo de desórdenes neuropsiquiátricos entre gemelos monocigóticos, se ha confirmado la presencia de factores no genéticos involucrados con estas enfermedades, entre los cuales es resaltado como clave el eje microbiota intestinal-cerebro. En la actualidad se ha buscado profundizar el conocimiento acerca de la relación entre el desarrollo de la microbiota y la función cerebral, puesto que las comunidades microbianas sus trastornos biológicos pueden causar cambios cuantitativos y cualitativos en la producción de metabolitos y hormonas, llegando a “moldear” el cerebro y su fisiología ^(1,3). Esto está respaldado por investigaciones de laboratorio, incluidos ensayos clínicos en roedores y ensayos observacionales en humanos con enfermedades neurológicas y trastornos mentales ^(3,4).

Se ha observado que la composición de la microbiota intestinal varía significativamente a lo largo del desarrollo humano, y es importante reconocer que el impacto de la dieta en la microbiota intestinal también varía durante las diferentes etapas del ciclo vital. Sin embargo, se ha demostrado repetidamente que la composición de los alimentos y el estado nutricional son algunos de los factores modificables más importantes que regulan el microbioma intestinal en diferentes etapas de la vida y en diversas condiciones de salud, desempeñando un papel importante en las intervenciones nutricionales para mantener la salud del cerebro. De este modo, los cambios extremos y rápidos en la composición de la dieta tienen un impacto significativo en la diversidad microbiana intestinal ⁽⁴⁾. Debido a

lo anterior nos planteamos resolver la siguiente pregunta: ¿Cuáles son los efectos de las diferentes dietas en el establecimiento y la diferenciación del microbiota intestinal y cómo estos afectan el desarrollo del sistema nervioso central?

2 | OBJETIVO GENERAL

Determinar los efectos de diferentes dietas en el establecimiento y la diferenciación del microbiota intestinal y su relación con el desarrollo del sistema nervioso central.

2.1 Objetivos específicos

- 1) Describir el efecto de las diferentes dietas sobre la flora intestinal.
- 2) Determinar el efecto de la flora intestinal sobre el sistema nervioso central.
- 3) Relacionar el papel de las dietas con factores perjudiciales o benéficos en la salud del sistema nervioso central.

3 | PREGUNTA PROBLEMA

¿Cuáles son los efectos de las diferentes dietas en el establecimiento y la diferenciación del microbiota intestinal, y cómo estos afectan el desarrollo del sistema nervioso central?

4 | METODOLOGÍA

Se hizo una búsqueda en inglés y en español en las bases de datos de PubMed y Google Scholar, utilizando artículos publicados desde el 2015 hasta el 2021. Las palabras clave usadas fueron: Microbioma, Gut microbiota, Diet, CNS, Brain, y Gut-brain axis. Se seleccionaron los artículos de investigación, revisiones de tema y metaanálisis que incluyeran una descripción detallada de dietas y el neurodesarrollo o las neuropatologías relacionadas con ellas.

5 | DESARROLLO

5.1 Microbiota en el neurodesarrollo

Tanto a nivel prenatal como postnatal se han descrito una serie de cambios que suceden de manera simultánea en la microbiota intestinal y el neurodesarrollo, sugiriendo una interacción bidireccional que puede resultar de importancia cuando se incluyen factores como la dieta, las drogas y el estrés, los cuales pueden “programar” la salud cerebral y el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, con la capacidad de producir como resultado desórdenes neuropsiquiátricos como autismo, depresión, ansiedad, entre otros ; así como de impactar

en la cognición, el comportamiento social, la expresión del miedo, y la respuesta al estrés (1,5,6).

Todo inicia en la gestación, donde ocurre una reducción en la diversidad de la microbiota intestinal. Se evidencian niveles relativamente altos de proteobacterias, a las que se les ha relacionado la función de contribuir con el alto requerimiento energético necesario para el desarrollo fetal; los *Bacteroides*, por su parte, también permanecen con niveles altos durante el embarazo. Las bacterias de los géneros *Akkermansia* y *Bifidobacterium* aumentan al inicio de la gestación, pero disminuyen con el paso del tiempo, siendo iguales en las fases tardías del embarazo y en las no-embarazadas. Tras el parto aumentan las *Actinobacterias*, mientras disminuyen los *Bacteroides*⁽⁵⁾.

En el niño aún no se tiene certeza del inicio del establecimiento del microbiota, al ser en la actualidad un tema de debate si el útero es realmente estéril o no, ya que se han encontrado bacterias en el líquido amniótico, en el meconio y la placenta. Sin embargo, es aceptado que el método del nacimiento es fundamental para la colonización bacteriana (6,7). Aquellos niños nacidos por cesárea no adquieren bacterias del canal vaginal sino microbiota proveniente de la piel y del ambiente, lo que genera una menor colonización de *Bifidobacterium*, *Bacteroides* y *Lactobacilos*. Se ha demostrado que la microbiota intestinal de niños nacidos por cesárea no es similar a la de los niños nacidos por parto vaginal hasta los dos años de edad. Estos niños tienen mayor riesgo a tener obesidad, asma, infecciones neonatales, alergia, y diabetes tipo 1, así como se ha sugerido una afectación en la maduración neuronal (6,7).

Por otro lado, a nivel postnatal el hecho de amamantar tiene un rol fundamental en el establecimiento de la microbiota intestinal (5,8), gracias a la composición de la leche materna, rica en bacterias y polisacáridos que funcionan como pre y probióticos. *Bacteroides* y *Bifidobacterias* se ven en mayor concentración en niños amamantados naturalmente, respecto a aquellos alimentados con fórmula. Se ha relacionado el amamantar con efectos positivos en la mielinización, y con habilidades cognitivas aumentadas, verbales y no verbales, durante la infancia (5).

Se teoriza que la exposición a infecciones (tanto la madre como el infante), y el estrés pre y post natal son otros factores que influyen en la composición de la microbiota intestinal⁽⁶⁾.

Al empezar a alimentarse únicamente con comida propiamente dicha hay un cambio en el microbioma, pues disminuyen los genes asociados con la digestión de azúcares, producción de vitaminas y el transporte de hierro, para aumentar los genes asociados a la degradación de almidón⁽¹⁰⁾.

Un punto a tener en cuenta es que de los 7 a 12 años aún se presenta una microbiota intestinal muy diferente a la presente en adultos, por lo que se sugiere la existencia de una relación con los cambios que suceden en la adolescencia a nivel neural⁽¹⁰⁾.

Es aceptado en la comunidad científica que la infancia y la adolescencia son los

periodos más dinámicos y vulnerables para el desarrollo tanto de la microbiota como del sistema nervioso, sin embargo, aún en la adultez pueden experimentar cambios significativos. Durante la vida la composición de la microbiota variará según la dieta, el uso de antibióticos y otros medicamentos, cambios en el ritmo circadiano ^(2,8,11), fumar, consumo de alcohol, la práctica de ejercicio y el ambiente ^(2,6, 11).

Con el paso de los años la diversidad microbiana disminuye, decrece el número de bifidobacterias y de especies productoras de ácidos grasos de cadena corta, especialmente de butirato, mientras aumentan los clostridios oportunistas como el *C. perfringens* y *C. difficile* ^(1,12). Se ha visto que la composición de la microbiota con la edad tiene influencia en procesos como el debilitamiento de la barrera gastrointestinal y hematoencefálica, y en la promoción de una respuesta proinflamatoria; paralelamente hay una disminución de la complejidad neuronal y un aumento del riesgo de enfermedades neurodegenerativas. Por el contrario, el tener una microbiota diversa se ha asociado a un “envejecimiento sano” ⁽¹⁾.

5.2 Mecanismos de señalización del eje intestino-cerebro

5.2.1 Neurotransmisores

La microbiota intestinal produce metabolitos derivados de aminoácidos y aminos que llegan al sistema nervioso central mediante la sangre o el sistema linfático. Por ejemplo, la modulación de respuestas de serotonina puede estar regulada a partir del control en los niveles de metabolitos relacionados con el metabolismo del triptófano ^(1, 2, 6, 11, 12), de hecho, la bacteria *Clostridium sporogenes* secreta descarboxilasas que convierten el triptófano en triptamina, que se usará en la producción de serotonina y se ha asociado la ingesta oral de *Bifidobacterium infantis* con niveles altos de triptófano en el plasma de ratones¹. Por otro lado, niveles bajos de triptófano afectan procesos cognitivos como el aprendizaje y la memoria ⁽¹²⁾.

Por otro lado, la microbiota intestinal también tiene rol en la síntesis de catecolaminas como la noradrenalina ^(1, 6, 9, 11), y otros neurotransmisores como histamina, melatonina, dopamina, GABA y acetilcolina^(1, 2, 6, 9, 11). Específicamente, los microorganismos que sintetizan cada neurotransmisor son: *Lactobacillus spp* y *Bifidobacterium spp* producen GABA y Glutamato^(1,12), *Escherichia spp* produce GABA⁽⁶⁾; *Escherichia spp*, *Bacillus spp* y *Saccharomyces spp* producen noradrenalina; *Candida spp*, *Streptococcus spp*, *Escherichia spp* y *Enterococcus spp* producen serotonina; *Bacillus spp* produce dopamina; y *Lactobacillus spp* produce acetilcolina ⁽¹⁾.

Las catecolaminas como la noradrenalina pueden regular la expresión de genes bacterianos, o la señalización entre bacterias. La noradrenalina producida por los humanos en situaciones de estrés induce a la activación de genes de virulencia bacterianos, además, puede funcionar como sideróforo favoreciendo el crecimiento de colonias, y así aumentando

la susceptibilidad a enfermedades. Sin embargo, aún no se conoce con certeza el papel que cumple la noradrenalina producida por bacterias de la microbiota en la fisiología humana ^(1, 6).

De manera similar, no es clara la función de la producción de GABA, Dopamina e Histamina por parte de la microbiota intestinal; GABA parece provocar cambios comportamentales y mejorar el control de la ansiedad mientras la dopamina se relaciona con el aprendizaje por recompensa y las adicciones ^(6,12).

Las células entero-endocrinas producen glutamato que activan las vías aferentes del nervio vago el cual se dirige hacia el tronco encefálico, y de ahí se envían señales hacia el tálamo y áreas corticales. De hecho, la vagotomía se ha relacionado con disminución del riesgo de desarrollar Parkinson y la estimulación de este nervio es usada para el tratamiento de la depresión resistente ^(2,6, 11).

5.2.2 Ácidos grasos de cadena corta

Las bacterias en el intestino tienen mecanismos para transformar y producir ácidos grasos de cadena corta, entre los que se encuentra el acetato, butirato, propionato y lactato, los cuales pueden llegar al sistema nervioso central por vía sanguínea ⁽¹¹⁾. Estos tienen funciones metabólicas y de señalización, pudiendo modular la integridad de la barrera hematoencefálica y la función cerebral en aspectos como el aprendizaje o el comportamiento asociado a recompensa ^(6,7,12).

El acetato es participa en la acetilación de histonas, teniendo un papel en la epigenética ⁽⁹⁾; el propionato es un sustrato gluconeogénico ⁽⁵⁾ que se encuentra presente como preservante en productos alimenticios, cuyo consumo en altas dosis produjo respuesta neuroinflamatoria y cambios comportamentales en ratas, así como aumenta la sintomatología del desorden del espectro autista ^(1, 6, 7). tanto el acetato como el propionato son producidas por *Bacteroidetes* ⁽⁹⁾; el butirato participa en el mantenimiento de función de barrera, la regulación de la expresión génica y la inmunoregulación ⁽⁵⁾, y es sintetizado predominantemente por *Firmicutes* ⁽⁹⁾.

Respecto al papel en la barrera hematoencefálica, se ha visto que el aumento del butirato disminuye su permeabilidad mediante un aumento de la proteínas tight junction ⁽¹²⁾, ocludinas y claudinas, así mismo disminuye la permeabilidad de la corteza frontal y el hipocampo ⁽⁷⁾. Por otro lado, el rol en la epigenética resulta de gran importancia, pues se ha relacionado con la neurogénesis ^(1, 12), la plasticidad neuronal, el aprendizaje y la memoria, siendo entonces un factor que puede reducir el desarrollo de desórdenes como la depresión ^(1,6), esquizofrenia, disfunción cognitiva, adicciones u otras enfermedades neuropsiquiátricas ⁽¹⁾. Por ejemplo, se ha asociado la reducción de bacterias productoras de butirato con la presencia de Parkinson ^(1,7). Algunos mecanismos de control epigenético utilizados son la metilación del ADN, microARNs ⁽¹⁾, y la inhibición de la desacetilación de

histonas ^(1, 7, 9)

Los ácidos grasos de cadena corta también participan en la maduración y activación de las microglías, por lo que representan un factor protector frente a enfermedades relacionadas con la disfunción de estas, con acumulación de placas y agregados, como por ejemplo el Alzheimer, la enfermedad de Huntington y el Parkinson ^(1,7).

5.2.3 Señalización inmunológica

Cuando un patógeno aparece en el intestino se encuentra en primer lugar con una capa mucosa que hace de barrera física protectora. Si este logra penetrarla, se encontrará con una serie de células inmunológicas organizadas en una red compleja especializada y compartimentalizada conocida como tejido linfoide asociado al intestino o GALT por sus siglas en inglés, el cual contiene el 70% del número de células inmunológicas totales del cuerpo. Estas producen citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, sin embargo, este proceso puede verse influenciado por la microbiota intestinal. Estas citocinas posteriormente irán al cerebro mediante vía sanguínea ^(5, 11).

Los patrones moleculares asociados a diferentes patógenos son la forma de presentación de la microbiota frente al sistema inmune. Uno de ellos son los lipopolisacáridos. Estos lipopolisacáridos activan las células del sistema inmune, particularmente las del sistema innato (macrófagos, neutrófilos y células dendríticas). Una vez activadas, producen citocinas inflamatorias (interleucina-1a, interleucina-1b, factor de necrosis tumoral alfa e interleucina-6) que atraviesan la BHE. En el cerebro, estas citocinas actúan sobre los receptores expresados en las neuronas y las células gliales, concretamente en la microglía, alterando su estado de activación y función. A su vez, las citocinas son capaces de actuar sobre los receptores de diferentes nervios aferentes promoviendo alteraciones de las señales desde el tubo digestivo hasta el sistema nervioso central ⁽¹³⁾. Del mismo modo, la microbiota también es capaz de facilitar la liberación de citocinas no inflamatorias, como pueden ser las producidas por el factor estimulante de colonias de granulocitos, que son capaces de atravesar la BHE y de estimular la neurogenia en el cerebro ⁽¹⁴⁾, lo que se ha visto como un factor protector tras una lesión isquémica.

5.3 Dietas

La dieta es uno de los mayores influyentes en el modelaje de la diversidad y composición microbiana intestinal. Sus cambios ejercen un efecto rápido en los perfiles microbianos, incluso al cambiar la dieta a corto plazo, se puede cambiar drásticamente la composición de la microbiota intestinal ^(9, 10).

5.3.1 Alta en grasas

Una dieta alta en grasa durante el embarazo se ha asociado con baja plasticidad

del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal materno ⁽¹⁰⁾, mientras el bebé suele cursar con una reducción en la diversidad microbiana, teniendo menores niveles de *Lactobacillus spp* ⁽¹⁾, con un alto riesgo de bajo neurodesarrollo y con un perfil neuroinflamatorio en el hipocampo ⁽¹⁰⁾.

En adultos, una dieta rica en grasas y proteínas redujo significativamente las bacterias productoras de butirato y bifidobacterias, sin embargo, se ha demostrado que complementar una dieta alta en grasas con fibras y prebióticos restaura los niveles reducidos de estas bacterias ⁽⁹⁾.

En roedores adultos, se ha observado un patrón de neuroinflamación exagerado en hipocampo y amígdala, comprometiendo la plasticidad sináptica, y así el aprendizaje y la memoria ⁽¹²⁾.

5.3.2 Alta en azúcar

La dieta alta en azúcar, específicamente la sacarosa, es común en la comunidad principalmente debido a la ingesta de sacarosa como componente de comidas y gaseosas. En estudios en roedores, esta dieta ha demostrado desencadenar una neuroinflamación hipocampal, representada por la activación de la microglía y por un incremento en las citoquinas proinflamatorias. Además, ha demostrado disminuir la expresión del factor neurotrópico derivado del cerebro, el cual promueve el mantenimiento y crecimiento neuronal y está relacionado a la actividad sináptica. Estas alteraciones se han visto reflejadas en un déficit de la memoria espacial al momento de realizar una tarea de alta demanda cognitiva ⁽¹³⁾, dificultad en el aprendizaje, y aumento del comportamiento ansioso y depresivo. En humanos, la hiperglucemia en sujetos con diabetes tipo 2 se asoció con un peor rendimiento cognitivo ⁽¹²⁾.

La imposición de una dieta alta en azúcar ha demostrado elevar los niveles de *Enterobacterias* ⁽¹²⁾, *Parabacteroides* y alterar diferentes funciones del hipocampo una vez que el roedor sea adulto. Por ejemplo, hay una disminución en la capacidad de discriminar un objeto nunca visto en un contexto específico, lo cual indica una deficiencia en la memoria de cognición basada en el contexto dependiente del hipocampo. Además, la dieta alta en azúcar y los altos niveles de *Parabacteroides* han demostrado ser capaces de alterar la huella genética de las rutas de señalización sináptica dopaminérgica y diferentes vías metabólicas ⁽⁴⁾.

En los adultos mayores, el consumo excesivo de azúcar se ha relacionado con bajas capacidades cognitivas ⁽¹⁴⁾.

5.3.3 Altas en fibra

La dieta alta en fibras está asociada con el consumo de frutas, semillas y vegetales ⁽¹⁵⁾. La fibra es un nutriente resistente a las enzimas intestinales y pancreáticas, por lo que

es metabolizada y fermentada por la microbiota intestinal para producir ácidos grasos de cadena corta, con un efecto antiinflamatorio ⁽¹²⁾.

Esta dieta ha demostrado restablecer los niveles de *Bifidobacterium animalis*, *Prevotella*, *Clostridiales* y miembros de la familia *Muribaculaceae* en la microbiota intestinal de roedores sometidos a una dieta alta en grasas. Los miembros de la familia *Muribaculaceae* se encontraron elevados y se relacionaron con capacidades cognitivas y sociales más altas. Se observó una drástica reducción de los niveles de *Ruminococcus*, la cual se relaciona con una disminución en la memoria y en la interacción social ⁽¹⁵⁾.

En los adultos mayores, la dieta alta en fibras complementada con una dieta proteica se ha relacionado a una mayor función cognitiva ⁽¹⁶⁾. En general mejoran el multitasking, la memoria operativa y el mantenimiento de la concentración ⁽⁷⁾.

5.3.4 Occidental

Predominante en países desarrollados y aumentando en países en desarrollo, la dieta occidental está compuesta por grasas, proteína animal y azúcares refinados ⁽⁵⁾. Alimentos ultra procesados como galletas, pasteles, pizza, gaseosas, helados, entre otros, son bastante distantes al tipo de dieta que tenían las personas antes de la era industrial, por lo que se considera que al haber cambiado tan drásticamente los elementos de consumo no hubo tiempo suficiente para una adaptación evolutiva por parte del sistema digestivo, lo que conlleva al cuerpo a responder a esta comida como “patógena”, provocando una respuesta inmune ⁽¹²⁾.

Cabe resaltar que en este tipo de dieta se produce una disbiosis en donde se reduce de manera significativa las bacterias productoras de butirato, *Bifidobacterias*, *Bacteroidetes*, y aumenta *Proteobacterias* y *Firmicutes*. ⁽⁹⁾. Hay alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica e intestinal, activación anormal de las células inmunes ^(3,5,12), incremento en la producción de endotoxinas por parte de bacterias comensales, aumentando las citocinas proinflamatorias tanto a nivel central como a nivel periférico y se produce una alteración de la sensibilidad a la insulina periférica, lo que se asocia con alteraciones neuronales del hipocampo y déficits mnemotécnicos. Por lo anterior se relaciona a esta dieta con la depresión, la ansiedad, el Alzheimer y el Parkinson ^(3,12).

En la actualidad la carne animal pasa por diferentes técnicas de procesado que han cambiado su composición respecto a la carne animal consumida hace 100 años. El perfil de ácidos grasos indica que, hoy en día, en la carne producida en granjas industriales, predominan grasas saturadas, mientras en la carne de animales salvajes o en ganado alimentado por pasto hay grasas monoinsaturadas o poliinsaturadas, principalmente omega 3. Esto resulta de importancia puesto que se considera al omega 3 como uno de los elementos que contribuyó en la evolución del sistema nervioso central y el sistema inmune del ser humano moderno, y su bajo consumo le impediría a las células inmunitarias

y cerebrales tener los nutrientes necesarios para funcionar de manera óptima ⁽¹²⁾.

También hay que tener en cuenta que la ingesta de una dieta basada en productos de origen animal viene acompañada de colesterol y grasas saturadas. El colesterol es un componente esencial de las células, razón por la cual nuestro cuerpo lo produce de forma natural. Un aumento del colesterol no sólo aumenta el riesgo de ciertas enfermedades cardiovasculares, sino que, así mismo, la mayoría de los estudios lo relacionan con enfermedades neurodegenerativas. Por otro lado, la acumulación de compuestos de mercurio en el pescado puede aumentar el riesgo de depresión ^(1,16).

5.3.5 *Mediterránea*

Es una dieta predominante de Grecia y el sur de Italia, basada en el consumo de frutas, vegetales, aceite de oliva, nueces, legumbres, y granos, lo que significa una ingesta de altas cantidades de ácidos grasos monoinsaturados, ácidos grasos poliinsaturados, polifenoles y otros antioxidantes, carbohidratos de bajo índice glucémico y proteínas vegetales, más que proteína de origen animal ⁽⁵⁾.

Diversos estudios han obtenido como resultado la asociación de la adherencia a la dieta mediterránea con efectos benéficos en la diversidad del microbiota intestinal, con mayores niveles de *Bifidobacterias* y menores niveles de *Escherichia coli* ⁽⁵⁾. Se han observado beneficios en la salud mental, encontrando que es capaz de reducir la incidencia de ansiedad y Alzheimer, así como también se relaciona con menor deterioro cognitivo y depresión. Esto se explica con la presencia abundante de prebióticos en este tipo de dieta. Además, aumenta significativamente los niveles de ácidos grasos de cadena corta ^(1, 5, 11).

Los polifenoles, tienen propiedades antioxidantes, reduce la neuro inflamación y el riesgo de isquemia cerebral, mejora el aprendizaje y la memoria, aumenta la plasticidad neural, y regula los niveles de neurotransmisores. También aumentan la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro, reduciendo el riesgo de depresión y esquizofrenia ⁽⁹⁾.

El omega 3 y 6 son ácidos grasos poliinsaturados presentes en la dieta Mediterránea, los cuales se ha visto aumentan el número de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus sp*. El omega 3 tiene efecto neuro protector, regula los niveles de neurotransmisores y mantiene la estructura de la membrana ⁽⁹⁾.

Por otro lado, ha reducido drásticamente la mortalidad y la incidencia de enfermedades crónicas importantes como las enfermedades neurodegenerativas y las enfermedades autoinmunes. La adherencia a esta dieta ha demostrado una mejor capacidad de memoria y aprendizaje en pacientes mayores de 60 años, además de presentar un giro dentado más grande comparado a una población que sigue una dieta diferente. Además, en pacientes de edad avanzada, esta dieta ha demostrado un mayor desempeño también en los dominios de lenguaje, percepción visuoespacial, cognitivo y sobre todo en la memoria ^(9,15,16).

El artículo Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition concluye que la adopción de esta dieta sirve como prevención de la disbiosis de la microbiota intestinal, previniendo también desórdenes gastrointestinales y neurológicos ⁽⁵⁾.

5.3.6 Vegetariana

En las etapas tempranas del embarazo, una dieta vegetariana ha sido asociada con el establecimiento de una microbiota con vías de biosíntesis de ácidos grasos, lípidos y folato aumentadas. Hay que recordar que el folato es una vitamina del grupo B que no puede ser sintetizada por el cuerpo, por lo que debe adquirirse mediante la comida o suplementos, y que su deficiencia en el embarazo se relaciona con un aumento de la probabilidad del bebé de presentar defectos del tubo neural ⁽¹⁰⁾.

En adultos, en diversos estudios se ha visto que la microbiota de las personas que consumen una dieta vegetariana está compuesta por mayores cantidades de *Bifidobacterias*, y especies de bacteroides como *Bacteroides thetaiotaomicron*, también *Clostridium clostridioforme*, *Klebsiella pneumoniae* y *Faecalibacterium prausnitzii*, y menores cantidades de *Clostridium* cluster XIVa y *Bilophila wadsworthia*. Sin embargo, no se ha visto una diferencia entre las personas con una dieta con carne y los vegetarianos respecto a la producción de ácidos grasos de cadena corta y metano ⁽⁵⁾.

5.3.7 Libre de gluten

La dieta libre de gluten es utilizada para el tratamiento de la enfermedad celíaca, sin embargo, se han hecho estudios sobre el consumo de esta dieta en personas sanas. En estos casos se demostró una reducción de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium lituseburense*, *Ruminococcus bromii*, *Roseburia feces*, *Faecalibacterium prausnitzii*, la familia *Veillonellaceae*, *Dorea longicatena* y *Anaeostipes hadrus*; y un incremento de *Enterobacteriaceae*, *Victivallaceae*, *Coriobacteriaceae*, *Escherichia coli*, *Lachnospiraceae* especies de *Salmonella*, *Shigella*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* y *Klebsiella*. La disminución de bacterias como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* disminuye la producción de ácidos grasos de cadena corta, perdiéndose sus efectos benéficos metabólicos e inmunológicos, mientras el aumento de bacterias como *Salmonella*, *Shigella*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* y *Klebsiella* pueden afectar la homeostasis de la mucosa intestinal, afectando la salud de sujetos sanos ^(5,16).

5.3.8 Cetogénica

Esta dieta normocalórica se caracteriza por ser alta en grasas y baja en carbohidratos, y ha sido usada en pacientes obesos para disminuir de peso, así como en la epilepsia refractaria y el síndrome de deficiencia de GLUT1 ⁽⁵⁾.

Según un estudio en ratones, esta dieta genera un efecto anticonvulsivo mediado por *Akkermansia* y *Parabacteroides*, mostrando cambios en los gammaglutamil aminoácidos sistémicos, y un incremento en los niveles de GABA y glutamato a nivel hipocampal ⁽⁵⁾. En un estudio realizado en niños con epilepsia refractaria siguiendo una dieta cetogénica por una semana se observó un aumento de *Bacteroidetes* y una reducción de Proteobacteria. De hecho, en diferentes estudios, la dieta cetogénica ha demostrado disminuir la frecuencia de las convulsiones en pacientes con epilepsia ^(16,17, 18).

Los tumores desarrollan el efecto Warburg, el cual consiste en el metabolismo alterado de la célula tumoral, que le confiere diferentes ventajas. Sin embargo, este depende en buena parte del consumo de glucosa, por lo que se considera que una dieta cetogénica baja en el consumo de carbohidratos pueda funcionar como tratamiento adyuvante de neoplasias del SNC. Esta dieta ha demostrado aliviar los síntomas en pacientes con glioblastoma, astrocitoma u oligodendroglioma, reducir el edema vasogénico y facilitar el control de la neoplasia ^(19, 20).

5.4 Probióticos

Son bacterias encontradas en comidas como el yogurt, queso fermentado y vegetales, o en suplementos dietarios que al consumirse generan efectos benéficos en la salud de las personas mediante la producción de sustancias necesarias, reducir la inflamación y/o prevenir otras enfermedades ⁽²⁾.

Los resultados en la salud producidos por el consumo de probióticos son cepa dependiente, no todos los probióticos tienen efectos benéficos en el SNC. También hay que tener en cuenta que generalmente las bacterias probióticas no se convierten en residentes de la microbiota intestinal, por lo que debe haber un consumo diario para mantener los beneficios ⁽¹¹⁾.

No es conocido el impacto en el neurodesarrollo del feto ocasionado por el consumo de probióticos a nivel prenatal, sin embargo, una prueba controlada aleatorizada del consumo de *Lactobacillus rhamnosus* determinó que disminuyó significativamente los niveles de ansiedad y depresión postnatal de las madres ^(10,11).

Los efectos moduladores del estrés y la ansiedad se han demostrado mediante cambios neuroquímicos en animales de experimentación después de la suplementación con bacterias probióticas del grupo de las bifidobacterias y bacterias productoras de butirato ^(7,9). En diversos estudios se pudo relacionar el consumo de probióticos de los géneros *Bifidobacterium* (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve*) y *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. helveticus*, *L. rhamnosus*) con una mejoría en la depresión ^(1, 8, 11). En tres estudios se describieron a los probióticos *Lactobacillus helveticus* y *Bifidobacterium longum* como reductores de niveles de ansiedad ^(1, 8, 11). Otros dos estudios realizados en estudiantes en tiempo de exámenes determinaron que los probióticos *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, disminuyeron sus niveles de estrés. *Lactobacillus gasseri* y

Bifidobacterium longum también se asociaron a cambios positivos respecto al estrés. Por otro lado, un estudio encontró que el consumo de *Lactobacillus plantarum* trajo beneficios en la reducción del estrés, la ansiedad, mejora en la memoria y la cognición, aumento de la señalización serotoninérgica, y reducción del cortisol y las citocinas proinflamatorias; otro estudio realizado en pacientes con trastorno depresivo mayor tuvo resultados similares, con mejora en la cognición medido por tests de atención y aprendizaje verbal ^(5,11).

Igualmente, el consumo de *Lactobacillus reuteri* modula los niveles de oxitocina y revierte el comportamiento de tipo autista ⁽¹⁾.

Estudios han demostrado que dietas con alta ingesta de probióticos y prebióticos están relacionadas con menor pérdida neurocognitiva, reducción del riesgo de presentar Alzheimer, así como mejoría de la condición cognitiva de pacientes con esta enfermedad, explicado por el restaure de la microbiota, y la acción contrastante ejercida frente al estrés oxidativo y la resistencia a la insulina. En el hipocampo de ratones tratados con probióticos se pudo observar menor número de placas beta amiloides comparado con ratones no tratados ^(2,21,22).

Se ha establecido que el tratamiento con probióticos específicos puede prevenir o revertir algunos de los efectos nocivos del consumo de una dieta occidental ^(3,23,24).

5.5 Prebióticos

Los prebióticos como la inulina, fructooligosacáridos, galactooligosacáridos y almidón resistente están presentes en frutas, vegetales y granos, así como en la leche materna ⁽¹¹⁾.

Si bien se sabe que su consumo tiene efectos benéficos en la salud humana, aún no se conoce con seguridad los resultados que puedan obtenerse durante el embarazo, y más precisamente cuál es su papel en el neurodesarrollo. Sin embargo, se ha encontrado que en ratones los prebióticos como la inulina cancelan el efecto negativo en la descendencia producido por dietas altas en grasas. Los galactooligosacáridos se han relacionado con disminución en los niveles de ansiedad y mejora en el comportamiento de niños con autismo ^(10,11).

6 | CONCLUSIÓN

La microbiota intestinal modula las funciones neurofisiológicas y cognitivas del comportamiento, a través del sistema inmunológico y endocrino. De esta manera, las dietas son de vital importancia para la regulación de la salud del sistema nervioso.

La asociación de las diferentes dietas sobre la microbiota intestinal, proporcionan pruebas que señalan la patogenia de determinadas enfermedades a través de sus efectos sobre sistemas extraintestinales. De esta manera, las dietas que aportan el aumento de fibras, o el consumo de prebióticos y probióticos, pueden contribuir en gran parte en la

restauración de una microbiota con la capacidad de prevenir estas enfermedades.

El tipo de dieta que ha demostrado ser más beneficioso para la prevención de enfermedades neurodegenerativas, ha demostrado ser la dieta mediterránea, en parte debido a los cambios en la microbiota intestinal, mientras que la dieta más nociva para el SNC, ha demostrado ser la dieta occidental principalmente debido a los cambios que genera en la microbiota y en otros sistemas del cuerpo humano.

Por otro lado, es importante fomentar la alimentación de los niños con leche materna, así como limitar en lo posible los nacimientos vía cesárea, debido a que estos niños tienen el mayor riesgo a padecer patologías, infecciones e incluso afectaciones en la maduración neuronal.

REFERENCIAS

1. Cenit MC, Sanz Y, Codoñer-Franch P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World Journal of Gastroenterology*. 2017; 23(30): 5486-5498.
2. Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, et al. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer 's disease. *Journal of Neuroinflammation*. 2019;16(108).
3. Noble EE, Hsu TM, Kanoski SE. Gut to Brain Dysbiosis: Mechanisms Linking Western Diet Consumption, the Microbiome, and Cognitive Impairment. *Frontiers Behavioral Neuroscience*. 2017; 11:9.
4. Noble EE, Olson CA, Davis E, et al. Gut microbial taxa elevated by dietary sugar disrupt memory function. *Translational Psychiatry*. 2021; 11(1): 194.
5. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, et al. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients*. 2019; 11(10): 2393.
6. Cryan J, O'Riordan K, Stanton C, et al. The Microbiota-Gut Brain Axis. *Physiological Reviews*. 2019; 99(4): 1877-2013.
7. Bourassa MW, Alim I, Bultman SJ, et al. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health? *Neuroscience Letters*. 2016; 625: 56-63.
8. Cryan JF, Dinan TG. More than a gut feeling: the microbiota regulates neurodevelopment and behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2015 Jan;40(1):241-2. doi: 10.1038/npp.2014.224. PMID: 25482171; PMCID: PMC4262908.
9. Sandhu KV, Sherwin E, Schellekens H, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Transl Res*. 2017 Jan;179:223-244. doi: 10.1016/j.trsl.2016.10.002. Epub 2016 Oct 21. PMID: 27832936.
10. Codagnone MG, Stanton C, O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and Neurodevelopmental Trajectories: Role of Maternal and Early-Life Nutrition. *Ann Nutr Metab*. 2019; 74(2): 16-27. doi: 10.1159/000499144.

11. Long-Smith C, O’Riordan K, Clarke G, Stanton C, Dinan T, et al. Microbiota-Gut-Brain Axis: New Therapeutic Opportunities. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2020; 60(1): 477-502. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023628>
12. González Olmo BM, Butler MJ, Barrientos RM. Evolution of the Human Diet and Its Impact on Gut Microbiota, Immune Responses, and Brain Health. *Nutrients*. 2021;13(1):196. Published 2021 Jan 10. doi:10.3390/nu13010196
13. Reichelt AC, Stoeckel LE, Reagan LP, Winstanley CA, Page KA. Dietary influences on cognition. *Physiol Behav*. 2018;192:118-126. doi:10.1016/j.physbeh.2018.02.052
14. Chong CP, Shahar S, Haron H, Din NC. Habitual sugar intake and cognitive impairment among multi-ethnic Malaysian older adults. *Clin Interv Aging*. 2019;14:1331-1342. Published 2019 Jul 22. doi:10.2147/CIA.S211534
15. Liu X, Li X, Xia B, Jin X, Zou Q, Zeng Z, Zhao W, Yan S, Li L, Yuan S, Zhao S, Dai X, Yin F, Cadenas E, Liu RH, Zhao B, Hou M, Liu Z, Liu X. High-fiber diet mitigates maternal obesity-induced cognitive and social dysfunction in the offspring via gut-brain axis. *Cell Metab*. 2021 May 4;33(5):923-938.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2021.02.002
16. Chuang SY, Lo YL, Wu SY, Wang PN, Pan WH. Dietary Patterns and Foods Associated With Cognitive Function in Taiwanese Older Adults: The Cross-sectional and Longitudinal Studies. *J Am Med Dir Assoc*. 2019 May;20(5):544-550.e4. doi: 10.1016/j.jamda.2018.10.017.
17. Lizarazo-Balcárcel T. La dieta occidental: un problema global. *Entretexos* 2017; 9(27): 273-284
18. Christensen MG, Damsgaard J, Fink-Jensen A. Use of ketogenic diets in the treatment of central nervous system diseases: a systematic review. *Nord J Psychiatry*. 2021 Jan;75(1):1-8. doi: 10.1080/08039488.2020.1795924
19. McDonald TJW, Cervenka MC. The Expanding Role of Ketogenic Diets in Adult Neurological Disorders. *Brain Sci*. 2018;8(8):148. Published 2018 Aug 8. doi:10.3390/brainsci8080148
20. Panhans CM, Gresham G, Amaral LJ, Hu J. Exploring the Feasibility and Effects of a Ketogenic Diet in Patients With CNS Malignancies: A Retrospective Case Series [published correction appears in *Front Neurosci*. 2020 Jun 25;14:661]. *Front Neurosci*. 2020;14:390. Published 2020 May 19. doi:10.3389/fnins.2020.00390
21. Caio G, Lungaro L, Segata N, Guarino M, Zoli G, Volta U, De Giorgio R. Effect of Gluten-Free Diet on Gut Microbiota Composition in Patients with Celiac Disease and Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity. *Nutrients*. 2020 Jun 19;12(6):1832. doi: 10.3390/nu12061832.
22. Gómez-Eguílaz M, Ramón-Trapero JL, Pérez-Martínez L, Blanco JR. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Rev Neurol* 2019;68 (03):111-117
23. Karstens AJ, Tussing-Humphreys L, Zhan L, et al. Associations of the Mediterranean diet with cognitive and neuroimaging phenotypes of dementia in healthy older adults. *Am J Clin Nutr*. 2019 ;109(2):361-368. doi:10.1093/ajcn/nqy275
24. Anastasiou CA, Yannakoulia M, Kosmidis MH, et al. Mediterranean diet and cognitive health: Initial results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Ageing and Diet. *PLoS One*. 2017; 12(8):e0182048. doi:10.1371/journal.pone.0182048