

Eje Cerebro-Intestino-Microbiota: Clave en la Salud y la Enfermedad Crónica

Recibido: 18 / 04 / 2025

Aceptado para publicación:

16 / 05 / 2025

Brain-Gut-Microbiota Axis: Key in Health and Chronic Disease

Mera Flores et. al. "Eje Cerebro-Intestino-Microbiota: Clave en la Salud y la Enfermedad Crónica". revista RENC Vol 9 número 1, Pág 3-15

Mera Flores Ronny Richard *

Universidad Internacional del Ecuador – UIDE
Quito - Ecuador.

Chávez Bayas Melanie Elizabeth

Universidad Internacional del Ecuador – UIDE
Quito - Ecuador.

Belalcázar Ortiz Yanitzia

Universidad Internacional del Ecuador – UIDE
Quito - Ecuador.

Velez Intriago Anggie Yamilet

Investigadora Independiente

Checa Cabrera Ricardo Genaro

Universidad Internacional del Ecuador – UIDE
Quito - Ecuador.

romerafl@uide.edu.ec

Resumen

El eje cerebro-intestino-microbiota constituye una interfaz crucial en la regulación de procesos metabólicos, inmunológicos y neuroendocrinos. Su alteración (disbiosis) se asocia con la inflamación sistémica y la neuroinflamación, mecanismos implicados en la génesis de enfermedades crónicas no transmisibles como obesidad, diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y trastornos neuropsiquiátricos.

Objetivo: Analizar la implicación del eje cerebro-intestino-microbiota en la salud y su relación con las enfermedades crónicas no transmisibles.

Metodología: Se realizó una revisión narrativa mediante búsqueda en PubMed, SciELO y ScienceDirect. Se incluyeron artículos publicados en los últimos cinco años, en inglés y español, de acceso abierto o disponible a través de bases institucionales. Se emplearon los descriptores "eje cerebro-intestino-microbiota",

"microbiota intestinal", "enfermedades crónicas no transmisibles", "inflamación sistémica" y "neuroinflamación". Se seleccionaron 28 estudios relevantes.

Resultados: La evidencia confirma que la disbiosis intestinal promueve inflamación sistémica y neuroinflamación, contribuyendo al desarrollo de enfermedades crónicas. Asimismo, estrategias terapéuticas como probióticos, prebióticos, simbióticos, postbióticos y modificaciones dietéticas muestran potencial en la restauración del equilibrio microbiota-sistema nervioso.

Conclusiones: El eje cerebro-intestino-microbiota es un componente clave en la patogenia de enfermedades crónicas no transmisibles. Su modulación representa una estrategia prometedora para la prevención y tratamiento de dichas patologías, resaltando la importancia de enfoques integrales en la práctica clínica.

Palabras Clave: Eje cerebro-intestino-microbiota, microbiota intestinal, enfermedades crónicas no transmisibles, inflamación sistémica, neuroinflamación.

Abstract

Introduction: The brain–gut–microbiota axis constitutes a crucial interface regulating metabolic, immunological, and neuroendocrine processes. Its alteration (dysbiosis) is associated with systemic inflammation and neuroinflammation, mechanisms implicated in the development of noncommunicable chronic diseases such as obesity, type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and neuropsychiatric disorders.

Objective: To analyze the role of the brain–gut–microbiota axis in health and its association with noncommunicable chronic diseases.

Methodology: A narrative review was conducted through a comprehensive search in PubMed, SciELO, and ScienceDirect. Articles published within the last five years, in English or Spanish, and available through open access or institutional databases were included. The descriptors used were "brain–gut–microbiota axis," "gut microbiota," "noncommunicable chronic diseases," "systemic inflammation," and "neuroinflammation." Twenty-eight relevant studies were selected.

Results: The evidence confirms that gut dysbiosis promotes systemic inflammation and neuroinflammation, contributing to the onset of chronic diseases. Therapeutic strategies such as probiotics, prebiotics, synbiotics, postbiotics, and dietary interventions show potential in restoring the microbiota–central nervous system balance.

Conclusions: The brain–gut–microbiota axis is a key component in the pathogenesis of noncommunicable chronic diseases. Its modulation represents a promising strategy for the prevention and treatment of these conditions, emphasizing the need for comprehensive approaches in clinical practice.

Keywords: Brain-gut-microbiota axis, gut microbiota, chronic non-communicable diseases, systemic inflammation, neuroinflammation.

Introducción

La comunicación bidireccional entre el cerebro y el intestino fue postulada en la Antigua Grecia por filósofos como Hipócrates, Platón y Aristóteles, quienes sugerían que el cerebro y el cuerpo están intrínsecamente interconectados (1,2). Esta noción evolucionó a lo largo de los siglos, siendo William Beaumont quien, en la década de 1840, evidenció experimentalmente que las emociones afectan la digestión, destacando la influencia del cerebro sobre el intestino y estableciendo la existencia del eje cerebro-intestino-microbiota (CIM). A lo largo del siglo XX, investigaciones adicionales corroboraron esta relación, pero fue con el avance de las técnicas de imagen cerebral que, por primera vez, se logró observar cómo los estímulos intestinales pueden activar áreas cerebrales involucradas en la regulación emocional (1).

La comunicación entre el cerebro y el intestino es bidireccional, lo que implica que, además de recibir

señales desde el cerebro, el intestino también envía información que modula estos sistemas. De este modo, participa en la regulación de la homeostasis (1,3) y la disfunción de este sistema puede desempeñar un papel importante en la fisiopatología de diversas enfermedades neurológicas, psiquiátricas y enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) (4–6). El objetivo de este artículo es analizar la implicación del eje cerebro-intestino-microbiota en la salud y su relación con las enfermedades crónicas no transmisibles.

Metodología

Se realizó una revisión narrativa de la literatura a partir de una búsqueda exhaustiva en las bases de datos PubMed; SciELO y ScienceDirect. Se incluyó estudios publicados en los últimos 5 años, a excepción de aquellos que por su relevancia tuvieran una antigüedad mayor; estar disponibles de forma abierta o contar con acceso a los mismos a través de las bases de datos institucionales de los autores; publicados en inglés y español, empleando los descriptores "eje cerebro-intestino-microbiota", "microbiota intestinal", "enfermedades crónicas no transmisibles", "inflamación sistémica", "neuroinflamación". Se seleccionó 28 artículos que cumplieran con los criterios y que aportaban información relevante para alcanzar el objetivo propuesto.

Resultados

La revisión narrativa realizada permitió reunir evidencia actualizada sobre la implicación del eje cerebro-intestino-microbiota en la fisiopatología de diversas enfermedades crónicas no transmisibles. Se identificó que la microbiota intestinal desempeña un papel esencial en la regulación de funciones metabólicas, inmunológicas y neuroendocrinas, y que su alteración (disbiosis) se asocia con procesos de inflamación sistémica y neuroinflamación.

Se constató que las modificaciones en la composición de la microbiota intestinal, ya sea por factores genéticos, ambientales, dietéticos o relacionados con el estilo de vida, pueden alterar la comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro, favoreciendo la aparición de trastornos metabólicos, cardiovasculares y neuropsiquiátricos.

Asimismo, la literatura analizada destaca el potencial de intervenciones terapéuticas dirigidas a modular la microbiota intestinal, como el uso de probióticos, prebióticos, simbióticos, postbióticos y estrategias nutricionales, como enfoques prometedores para la prevención y tratamiento de estas patologías.

A partir de estos hallazgos, se estructura la discusión que profundiza en los mecanismos de comunicación del eje cerebro-intestino-microbiota, su disfunción en distintos contextos patológicos y las implicaciones clínicas de su modulación.

Discusión

El eje Microbiota-Intestino-Cerebro (CIM).

El eje microbiota-intestino-cerebro (CIM), es un término que describe la comunicación bidireccional entre el

intestino y el cerebro a través de las diversas vías neuronales, endocrinas, inmunes y metabólicas (7,8). El mecanismo puede involucrar el eje hipotálamico-hipofisario-adrenal (HPA), el sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso entérico (ENS), el sistema inmunológico, neurotransmisores y reguladores neuronales, la barrera de la mucosa intestinal y las vías de barrera hematoencefálica (9).

La disfunción de este sistema puede desempeñar un papel importante en la fisiopatología de diversas enfermedades (4–6). Entre estas se incluyen patologías neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson (EP) (10), la enfermedad de Alzheimer (EA) (7) y la esclerosis múltiple (EM) (11), así como enfermedades psiquiátricas como el trastorno depresivo mayor (TDM) (1,9) y el trastorno de ansiedad (12) y en los trastornos del neurodesarrollo como el trastorno del espectro autista (TEA) (4,13). Además de enfermedades crónicas no transmisibles como la obesidad, la diabetes (6) y el síndrome metabólico (14), la aterosclerosis y la hipertensión (15,16), enfermedades inflamatorias y autoinmunes (17) y trastornos gastrointestinales como la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y el síndrome del intestino irritable (SII) (18,19).

Microbiota intestinal y el eje microbiota-intestino-cerebro (CIM)

A pesar de que, a menudo, los términos microbioma y microbiota se utilizan indistintamente, presentan diferencias conceptuales. La microbiota hace referencia al conjunto de microorganismos, incluidos bacterias, virus, hongos (como *Candida albicans*), arqueas y algunos protistas, que colonizan diversas áreas del cuerpo humano, como la piel, la cavidad oral, el tracto respiratorio, el canal auditivo y la vagina; de ellos, aproximadamente el 95 % reside en el intestino (2,5,7). Por su parte, el microbioma constituye el conjunto de genes y genomas que conforman el material genético de estos microorganismos y refleja los procesos de selección evolutiva tanto del huésped como de las propias células microbianas. (7,9,20).

Se estima que el número total de microorganismos que habitan en el cuerpo humano supera en al menos diez veces la cantidad de células del propio organismo, con una masa total microbiana de 1-2 kg (5). Solo la comunidad bacteriana intestinal tiene más de 1000 especies, 100 veces más genes que el huésped humano, y una capacidad metabólica equivalente al hígado humano. El sitio más rico de microbios es el tracto gastrointestinal. La microbiota intestinal comprende hasta $\approx 10^{14}$ células microbianas, predominan los filos Bacteroidetes y Firmicutes, que representan alrededor del 70-75 % de la comunidad, mientras que otros como Proteobacterias, Actinobacterias, Fusobacterias y Verrucomicrobia están presentes en cantidades relativamente bajas (9,15,17).

La microbiota establece una compleja red de interacciones entre sus componentes y el huésped, fundamental en el mantenimiento de la homeostasis (5). La composición de la microbiota intestinal humana se establece al nacer, sin embargo, su composición es dinámica y puede verse influenciada por diversos factores, incluyendo el modo de parto (parto vaginal o parto por cesárea), la lactancia materna fente a la

alimentación con fórmula, así como por la edad, la geografía, la dieta y el uso de medicamentos. Además, varía a lo largo del tracto digestivo en función de condiciones como el pH, la oxigenación, la disponibilidad de nutrientes y el peristaltismo intestinal (5,9,15). Alteraciones en su estructura o función pueden desencadenar consecuencias patológicas, como el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO), asociado a trastornos en la motilidad intestinal, disfunciones en la secreción de ácido gástrico o alteraciones anatómicas del tracto gastrointestinal (5,9).

Funciones clave de la microbiota intestinal en el huésped.

La microbiota intestinal desempeña funciones esenciales para el mantenimiento de la salud del huésped, entre estas contribuye al desarrollo del sistema inmunológico al modular la síntesis de citoquinas y el funcionamiento del tejido linfático intestinal, considerado el órgano linfático más grande del cuerpo. Interviene en la inmunidad y la autoinmunidad, contribuyendo al mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal, que impide la translocación de patógenos y toxinas hacia el medio sistémico, también participa en el mantenimiento de la homeostasis intestinal al regular el pH, promover el peristaltismo adecuado y favorecer un ritmo constante de motilidad intestinal (5,20,21).

A nivel metabólico, se ha evidenciado que regula la disponibilidad de nutrientes y la biosíntesis de vitaminas, principalmente las del grupo B., el metabolismo del colesterol, la transformación de ácidos biliares y la producción de péptidos antimicrobianos (5,20,21). A través de la fermentación anaeróbica de carbohidratos indigeribles, como la fibra dietética, produce ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que son la principal fuente de energía para los colonocitos. Entre estos, el ácido butírico es particularmente relevantes (5). La microbiota intestinal es capaz de estimular la producción de neurotransmisores, incluyendo serotonina, dopamina, y ácido γ -aminobutírico (GABA) (21)

La disbiosis se caracteriza por una alteración en la composición y diversidad de la microbiota, lo que conlleva un desequilibrio entre los microorganismos comensales y los patógenos potenciales. Esta condición se asocia con diversas disfunciones fisiológicas, como alteraciones del peristaltismo, trastornos en la digestión y absorción de nutrientes, desequilibrios en la síntesis y metabolismo de vitaminas. La microbiota intestinal modula la integridad de la pared intestinal, que actúa como una barrera frente a patógenos y sustancias tóxicas. Cuando se presenta disbiosis, esta barrera puede verse comprometida, aumentando su permeabilidad y permitiendo el paso de bacterias hacia el medio sistémico, lo que puede desencadenar una activación exacerbada del sistema inmunológico mediante mecanismos como la mimetización molecular, favoreciendo procesos inflamatorios (5,17).

Factores moduladores

La microbiota intestinal es un ecosistema complejo cuya composición y funcionalidad comienza durante la vida intrauterina y está modulada por diversos factores intrínsecos y extrínsecos desde etapas iniciales de la vida, como la vía de nacimiento (parto vaginal/cesárea), los prebióticos, los hábitos de estilo de vida y la dieta (5).

• Vía de nacimiento

Durante mucho tiempo se consideró que el feto humano permanecía estéril hasta el nacimiento, iniciándose la colonización microbiana tras el parto. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la microbiota infantil podría establecerse antes del nacimiento, se ha propuesto que bacterias como *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium* y *Staphylococcus epidermidis* pueden translocarse desde el tracto gastrointestinal materno hasta la placenta a través de la circulación sanguínea, la microbiota presente en la placenta se caracteriza por una baja diversidad y predominio de proteobacterias (5).

Uno de los factores clave en la colonización del tracto gastrointestinal neonatal es la vía de nacimiento. Los neonatos nacidos por vía vaginal adquieren una microbiota intestinal similar a la vaginal materna, con predominio de *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Bacteroidales*, *Enterobacteriales*, *Bacilli* y *Lactobacillus*, que se adaptan al intestino neonatal y tienen la capacidad de metabolizar los oligosacáridos de la leche humana (HMO), lo que les otorga una ventaja competitiva. Además, estas bifidobacterias estimulan la producción de inmunoglobulina A (IgA), promoviendo la exclusión inmune y la protección frente a patógenos (5,22). Por el contrario, los neonatos nacidos por cesárea presentan una microbiota distinta, debido a su primer contacto con microorganismos del entorno hospitalario y la piel materna en lugar de la microbiota vaginal, con presencia de *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Clostridium*, *Bacillales* y *Klebsiella*, menor abundancia de *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium* spp., y mayores niveles de *Clostridium difficile* asociados con disbiosis, alteraciones inmunológicas y un mayor riesgo de enfermedades como obesidad y alergias (5,23).

• Ventanas críticas del desarrollo

Los cambios en la microbiota intestinal durante ventanas críticas del desarrollo, como la primera infancia, pueden tener un impacto negativo en el neurodesarrollo y contribuir al desarrollo de trastornos neurológicos a largo plazo. Aunque muchos de estos cambios son transitorios, pueden inducir modificaciones epigenéticas que alteran la expresión génica y perpetúan los efectos de la disrupción del eje microbiota-intestino-cerebro, incluso después de que el estímulo inicial haya desaparecido. Estudios en modelos animales han demostrado que la alteración temprana de la microbiota, ya sea por el uso de antibióticos o la exposición a factores ambientales que afectan el microbioma materno, puede modificar la inmunidad cerebral, incrementar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y alterar tanto la estructura como la función del cerebro. Estos cambios pueden tener efectos duraderos en los circuitos neuronales, la producción de nuevas neuronas y la maduración cerebral, lo que podría predisponer a déficits conductuales persistentes (19,24).

• Estilo de Vida

Numerosos estudios han demostrado que el estrés puede alterar la microbiota intestinal, caracterizándose por una disminución en la abundancia de bacterias beneficiosas como *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp., junto con un aumento de bacterias potencialmente perjudiciales como *Clostridium* spp. y *Escherichia coli*, proceso mediado por la liberación de catecolaminas. El

estrés crónico, especialmente durante la infancia, se asocia con un mayor riesgo de desarrollar trastornos afectivos y de ansiedad debido a la disfunción del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA) (5). Además, se ha observado una disminución en la abundancia de *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia*, y un aumento de *Euryarchaeota*, filos que, en el caso de las *Proteobacteria*, se asocian negativamente con el estrés psicológico tanto en niños como en adultos (25).

• Dieta

Desde el nacimiento, la dieta es un factor determinante en la diversidad y composición de la microbiota intestinal, desempeñando un papel clave en la regulación metabólica, la respuesta inmunológica, en el tiempo de tránsito intestinal, en las condiciones ambientales del tracto gastrointestinal, y determina de manera esencial la disponibilidad de sustratos necesarios para el crecimiento microbiano (5,20). Los nutrientes esenciales como las vitaminas, los minerales, los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) y los aminoácidos participan en la función cerebral, en la señalización celular y la síntesis de neurotransmisores. Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), producidos en el metabolismo de la microbiota de los nutrientes, especialmente la fibra dietética, contribuyen a la homeostasis intestinal (5). La alimentación postnatal influye en la composición de la microbiota neonatal, promoviendo el crecimiento de cepas como *Bifidobacterium longum*, que utiliza los oligosacáridos de la leche materna para competir con patógenos como *E. coli* y *Clostridium perfringens* (5).

• Probióticos

Diversas investigaciones han evidenciado que la acción de los probióticos sobre el sistema nervioso central (SNC) presenta diversidad y especificidad según la cepa. Además, los probióticos desempeñan una función esencial en la modulación de la microbiota intestinal, interviniendo en la regulación del sistema inmunológico, la síntesis de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal (5).

Fisiología del Eje Cerebro-Intestino-Microbiota

La "sensación visceral" o la conocida sensación de "mariposas" en el estómago son representaciones de cómo una respuesta en el cerebro puede experimentarse en el intestino. Sin embargo, los mecanismos de comunicación e interacción entre la microbiota, el intestino y el cerebro son mucho más complejas de describir (20). La comunicación en el eje microbiota-intestino-cerebro es bidireccional y consta de múltiples vías directas e indirectas. Las vías del eje microbiota-intestino-cerebro incluyen el sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso autónomo (SNA), el sistema nervioso entérico (SNE), las vías del nervio espinal, el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA), el sistema inmunológico, las células enteroendocrinas (EEC) y los metabolitos derivados de la microbiota (19,20).

• Vía neural: el nervio vago como mediador entre el intestino y el cerebro.

Esta vía representa la comunicación directa del eje microbiota-intestino-cerebro, implica el sistema nervioso entérico (SNE), las ramas simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo (SNA) y las aferencias

viscerales del sistema nervioso central (SNC) (19). El sistema nervioso autónomo (SNA) está compuesto principalmente por el nervio vago (VN). Su función principal es mantener la homeostasis fisiológica del organismo mediante la regulación de respuestas motoras, autonómicas, endocrinas y conductuales y permite la comunicación e interacción bidireccional del eje microbiota-intestino-cerebro mediante circuitos de retroalimentación (6).

El nervio vago también conocido como el décimo par craneal se extiende desde el cerebro hasta el abdomen, regula funciones como la digestión, la frecuencia cardíaca y respiratoria y está compuesto por neuronas eferentes y aferentes, que participan en la transmisión de señales motoras entre el cerebro y los órganos, incluidas las células intestinales, por lo que tiene la capacidad de percibir las condiciones del intestino, un proceso que a la vez está modulado por la microbiota (20). El nervio vago aferente actúa como principal vía neural hacia el núcleo del tracto solitario y las regiones cerebrales que regulan las emociones. Aunque no interactúa directamente con la microbiota, puede detectar señales a través de metabolitos bacterianos como hormonas, ácidos grasos, citocinas y neurotransmisores microbianos, o a través de la modulación de células enteroendocrinas (EEC) y enterocromafines (ECC) (1,14,19).

Los ECC, responsables de más del 90 % de la serotonina corporal, liberan serotonina (5-HT) en respuesta a señales microbianas como los AGCC producidos por bacterias intestinales (por ejemplo, Clostridiales), cuya síntesis se ve influida por la dieta rica en triptófano. Los ECC se comunican con las fibras vagales mediante conexiones similares a sinapsis. Además, el sistema nervioso autónomo puede activar a los ECC para liberar serotonina, afectando la función microbiana intestinal. El 5-HT estimula receptores neuronales del sistema nervioso entérico, modulando motilidad y desarrollo neuronal, y la señal vagal llega a centros cerebrales que regulan el estado de ánimo, como el núcleo del rafe dorsal (1).

El sistema nervioso entérico (ENS) coordina funciones intestinales como la motilidad y secreción. Sus neuronas aferentes intrínsecas recogen información de la mucosa intestinal y la transmiten al sistema nervioso central a través de vías espinales y vagales. Esta comunicación activa respuestas del sistema nervioso autónomo (ANS), vinculando al ENS con los circuitos emocionales y autonómicos del cerebro. El estrés altera este equilibrio al aumentar el tono simpático y reducir el parasimpático, lo que influye en la motilidad, secreción, permeabilidad intestinal, respuesta inmune e interacción con la microbiota (6).

- **Vía inmunológica:** El sistema inmunológico en la señalización intestino – cerebro.

La interacción entre el sistema inmune y la microbiota intestinal, está fundamentada en un componente inflamatorio sistémico de bajo grado indicativo de una respuesta inmune disfuncional y una disbiosis en la microbiota intestinal, y que se evidencia en la mayoría de los trastornos neurodegenerativos, neuropsiquiátricos y metabólicos, como los trastornos del espectro autista (TEA), la epilepsia, el Alzheimer y el Parkinson (20). Se ha observado que modelos animales libres de germen

(germ free) presentan una menor expresión de receptores inmunitarios como los que detectan peptidoglicanos, lo que sugiere que la expresión génica en el cerebro puede ser modulada por la microbiota (1).

Los compuestos derivados de los microorganismos intestinales estimulan de forma constante una respuesta inmunitaria local que resulta clave para el mantenimiento de la homeostasis intestinal y el equilibrio de la microbiota. Esta activación inmunitaria puede ocurrir de manera directa, mediante el reconocimiento de patrones moleculares asociados a microbios (MAMPs) a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), como los receptores tipo Toll (TLR) y tipo NOD, o indirectamente, a través de la modulación de la señalización inmunitaria por metabolitos microbianos. Por ejemplo, *Lactobacillus rhamnosus* ha demostrado inducir la activación de células T reguladoras y suprimir la liberación de TNF- α por parte de las células epiteliales del colon, lo cual inhibe la expresión de IL-8, una citoquina proinflamatoria implicada en la disrupción de la barrera intestinal (14).

Los metabolitos microbianos, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), desempeñan un rol inmunomodulador esencial. El butirato, en particular, promueve la producción de citoquinas antiinflamatorias como IL-10, inhibe la síntesis de mediadores proinflamatorios como IL-1 β , TNF- α e IL-6, e induce un perfil inmunológico tolerogénico. Esta regulación inmunitaria también impacta sobre la función del sistema nervioso. Los AGCC pueden modular la actividad de neuronas entéricas y simpáticas, ya sea aumentando la expresión de colina acetiltransferasa en neuronas entéricas o estimulando la liberación de noradrenalina desde terminales simpáticas mediante su interacción con receptores como GPR41 (14,19). Además, los metabolitos microbianos, como los AGCC, y los componentes de la pared celular bacteriana, como el lipopolisacárido (LPS), interactúan con las células del sistema inmune innato (ENS), principalmente la microglía, promoviendo una cascada inflamatoria que se comunica con el sistema nervioso central a través del nervio vago (1).

- **Vía neuroendocrina: El eje HHA (hipotálamo-hipófisis-adrenal) y el cortisol.**

La comunicación indirecta del eje intestino-microbiota-cerebro implica la interacción de el sistema neuroendocrino, el sistema inmunitario y los metabolitos (19). El principal sistema neuroendocrino implicado en la regulación del estado de ánimo y respuesta al estrés es el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA). Ante situaciones de estrés, este eje se activa, incrementando la liberación de la hormona corticotropina (ACTH) por la hipófisis anterior, la cual estimula a la corteza suprarrenal para secretar glucocorticoides, especialmente cortisol (CORT). Esta hormona tiene efectos sistémicos en múltiples órganos, incluyendo el cerebro, el sistema inmunitario, el músculo liso y el epitelio intestinal (19,20).

El cortisol desempeña un papel clave en los mecanismos endocrinos que regulan la comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro, ya que modula la secreción de citocinas del sistema inmunológico y altera significativamente la composición y diferenciación de la microbiota intestinal (5). A su vez, esta microbiota puede

modular la actividad del eje HHA y la síntesis de hormonas intestinales, que participan no solo en los procesos digestivos, sino también en la regulación del estado de ánimo. En modelos animales libres de gérmenes (germ-free, GF), se ha observado una respuesta exacerbada al estrés, lo que refuerza el papel de la microbiota como moduladora esencial del eje HHA (19,20).

- **Vía metabólica: Neurotransmisores, metabolitos y hormonas.**

En el contexto del eje microbiota-intestino-cerebro, las bacterias intestinales producen neurotransmisores como ácido γ -aminobutírico (GABA) (*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp.), acetilcolina (*Lactobacillus* spp.), serotonina (*Escherichia* spp., *Candida* spp., *Enterococcus* spp.), dopamina (*Bacillus* spp.) o noradrenalina (*Bacillus* spp., *Saccharomyces* spp.). Estas sustancias están involucradas no solo en la comunicación dentro de la microflora intestinal, sino también en los efectos sistémicos y periféricos que afectan el funcionamiento del cerebro (5). Además, de aminoácidos neuroactivos como la tiramina, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y los ácidos biliares (20).

La microbiota influye en la síntesis y recambio de neurotransmisores en regiones cerebrales como el hipocampo y la corteza frontal (19). La microbiota intestinal participa activamente mediante la producción de neurotransmisores como la acetilcolina (ACh), serotonina (5-HT), dopamina (DA), norepinefrina (NE), histamina, ácido γ -aminobutírico (GABA), melatonina, adenosina y glutamato, que actúan sobre receptores específicos del sistema nervioso central y modulan las señales nerviosas a través de neuronas aferentes intrínsecas y extrínsecas (14,19). A su vez, los microorganismos intestinales responden a estos neurotransmisores liberados por el SNC, lo que permite una regulación bidireccional, regula la homeostasis intestinal e influye en funciones del SNC, como el estado de ánimo o la cognición. Por ejemplo, *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp. convierten el glutamato excitatorio en GABA, principal neurotransmisor inhibitorio, modulando así la actividad del sistema GABAérgico. Por otro lado, *Clostridium sporogenes* transforma el triptófano en 5-hidroxitriptófano, precursor de la serotonina, la cual interactúa con receptores de trazas de aminor, ejerciendo efectos reguladores a nivel neuronal (14,19).

GABA

El ácido γ -aminobutírico (GABA) participa en la modulación del comportamiento, la cognición y las respuestas fisiológicas al estrés, la ansiedad y el miedo. Niveles disminuidos de este neurotransmisor se asocian con diversas patologías psiquiátricas, como la esquizofrenia, los trastornos del espectro autista y la depresión (20).

La microbiota intestinal desempeña un papel en la regulación de neurotransmisores como el GABA y el glutamato. Estudios en modelos libres de gérmenes han mostrado que la presencia de microbiota afecta las concentraciones sistémicas de GABA, y que algunas especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* pueden sintetizar GABA directamente (20). Además, la microbiota influye en el metabolismo del glutamato, neurotransmisor excitatorio esencial para funciones como

el aprendizaje y la memoria, cuyo exceso puede resultar neurotóxico. Dado que tanto el glutamato como la glutamina pueden transformarse en GABA, la microbiota participa activamente en el equilibrio entre excitación e inhibición en el sistema nervioso central (5).

Serotonina y triptófano

La serotonina (5-HT) es un neurotransmisor esencial para la regulación del estado de ánimo, el sueño, la cognición, la motilidad intestinal y el control del apetito (1,5,20). Su producción se deriva del triptófano, un aminoácido esencial. Aproximadamente el 95 % de la serotonina se sintetiza en el tracto gastrointestinal, principalmente por células enterocromafines (ECC), neuronas del SNE y determinadas bacterias comensales, como *Bifidobacterium infantis* y solo una pequeña proporción se sintetiza en la glándula pineal y los trombocitos (1,5).

La microbiota intestinal interactúa bidireccionalmente con la serotonina a través de varios mecanismos. Algunas bacterias formadoras de esporas aumentan su producción mediante ácidos grasos de cadena corta, que estimulan la expresión de Tph1 en ECCs, mientras que otras, como *Turicibacter sanguinis*, absorbe serotonina, afectando su propia colonización y la fisiología del huésped (1). Además, la microbiota influye en la disponibilidad del triptófano, el único precursor de la serotonina, y en su conversión a indoles, compuestos que afectan tanto la homeostasis intestinal como la función cerebral (1,20).

En el SNC, la serotonina participa en la regulación del sueño, el dolor, la memoria y el estado de ánimo, alteraciones en sus niveles se asocian con trastornos depresivos y de ansiedad. En el SNE, la serotonina modula la motilidad intestinal mediante la activación de receptores localizados en neuronas submucosas, enterocitos y células musculares lisas. Además, se ha identificado alteraciones en el metabolismo de la serotonina están implicadas en la fisiopatología de diversas enfermedades gastrointestinales, tanto inflamatorias como infecciosas, así como en procesos agudos como la apendicitis (5). Hoy en día, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son tratamientos comúnmente prescritos para la depresión, ya que aumentan el nivel de serotonina disponible en el cerebro (1,20), el 90% del triptófano en el tracto intestinal se metaboliza a lo largo de la vía de la kinurenina. De particular interés son los metabolitos neuroactivos ácidos quinolínicos y cinurénico que afectan el SNE y el SNC (20).

AGCC

Las bacterias intestinales producen AGCC que regulan la motilidad, la secreción y la señalización intestinal-cerebro mediante la activación de receptores FFAR en células epiteliales, EEC, ECC, células inmunitarias y neuronas intrínsecas (1). Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como el butirato, acetato y propionato, son metabolitos producidos por la fermentación de fibra dietética no digerible por la microbiota intestinal, entre ellas *Clostridium* spp., *Faecalibacterium prausnitzii* y *Rosburia intestinalis* (5) y cumplen funciones fisiológicas esenciales como regular el metabolismo energético, mejorar la sensibilidad a la insulina, modular la respuesta inmunitaria y fortalecer la barrera epitelial intestinal. Además, los AGCC ejercen efectos antiinflamatorios al

reducir la expresión de IL-8 y modular citoquinas inflamatorias, y estimulan la secreción de hormonas como el péptido YY (PYY) y el GLP-1, involucradas en la saciedad y el control del apetito (2,5). Además, influyen en el sistema inmune al actuar como ligandos de receptores específicos de señalización celular o mediante la modificación epigenética de la respuesta inmune (17,19)

La ausencia de bacterias productoras de AGCC se asocia con alteraciones en el sistema nervioso. En ratones sin microbiota (germ-free), se observan disfunciones en las células microgliales, cambios en el sistema de neurotransmisores, aumento de serotonina en el hipocampo y disminución de receptores y del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), especialmente en la corteza y la amígdala. Esta disminución de BDNF se vincula con enfermedades como esquizofrenia (SCZ), depresión mayor (MDD), deterioro cognitivo, demencia, diabetes tipo 2 y enfermedad de Alzheimer (5).

Implicaciones del eje cerebro-intestino-microbiota en la salud

El eje cerebro-intestino-microbiota constituye una red bidireccional de comunicación entre el sistema nervioso central (SNC) y el tracto gastrointestinal, que involucra vías de comunicación: neuronales, endocrinas, inmunológicas y metabólica (6,19). Esta interacción regula numerosos procesos fisiológicos esenciales para la homeostasis del organismo incluida la modulación de las funciones intestinales (el transporte epitelial intestinal, la permeabilidad intestinal, la motilidad gastrointestinal y la sensibilidad visceral), activar las respuestas inmunitarias locales, modular las funciones del SNC (el estado de ánimo, el estrés y la memoria) (6,19) y regulación del metabolismo (como la saciedad, el control del metabolismo de glucosa y grasas, la secreción y sensibilidad hormonal (particularmente la sensibilidad a la insulina) y el metabolismo óseo (17). Simultáneamente, las señales que provienen del intestino son capaces de desencadenar efectos neuroconductuales y de neurodesarrollo (19).

La microbiota intestinal, compuesta por billones de microorganismos que residen en el tracto gastrointestinal, desempeña un papel clave en el funcionamiento del eje. En individuos saludables, el análisis del ARNr 16S de la microbiota fecal reveló que las bacterias de los filos Firmicutes y Bacteroidetes constituyen la mayor parte de la microbiota intestinal, mientras que los filos Proteobacterias, Actinobacterias, Fusobacterias y Verrucomicrobia están presentes en cantidades más reducidas. La disminución de la abundancia y diversidad microbiana intestinal en diversas patologías, en comparación con individuos sanos, podría tener implicaciones en la regulación de la función cerebral (9).

Durante la infancia, la microbiota intestinal influye en el desarrollo de los sistemas de aprendizaje y memoria, por lo que los períodos sensibles de desarrollo ocurren en todo el eje microbiota-intestino-cerebro. Estudios en modelos animales, han evidenciado de que los cambios en la microbiota intestinal alteran el rendimiento en tareas cognitivas relacionadas con el aprendizaje visual-espacial y la memoria, mientras que, en humanos se ha

asociado la diversidad microbiana con el funcionamiento cognitivo en la infancia (20).

La diversidad microbiana se asocia estrechamente con el envejecimiento saludable. Estudios en ratones muestran que el trasplante de microbiota fecal puede corregir defectos inmunitarios relacionados con la edad y que un trasplante similar en ratones mayores tiene un impacto perjudicial en las funciones clave del SNC. Estos hallazgos plantean que una microbiota "joven" podría preservar la función cognitiva en la vejez. Además, la microbiota también está implicada en la disfunción inmune y neuronal de las enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y el Alzheimer, aunque se requieren más investigaciones para confirmar estos vínculos (20).

En la regulación del apetito intervienen las hormonas intestinales secretadas por las células enteroendocrinas (EEC), el nervio vago (VN), el hipotálamo y el tronco encefálico. Mediante señales hormonales y vagales, el cerebro recibe información de la periferia y de los componentes presentes en la luz intestinal, incluida la microbiota. Gracias a la interacción mediada entre el EEC y la microbiota intestinal, el VN se consolida como una vía a través de la cual los microorganismos intestinales influyen en los mecanismos de regulación de la ingesta y, por ende, en la homeostasis del huésped (6).

Disrupción del eje cerebro-intestino-microbiota (CIM) y su relación con enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT)

El eje intestino-cerebro, mediado por la microbiota intestinal, la vía vagal (VN) y el GLP-1, desempeña un papel fundamental en el desarrollo de trastornos metabólicos y enfermedades neurológicas, actuando como una conexión entre estos (6,19).

- Enfermedades metabólicas: obesidad, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico.

Existe una estrecha relación entre la disbiosis intestinal y diversas enfermedades metabólicas, como la obesidad y la diabetes tipo 2 (DM2). Ambas patologías frecuentemente coexisten, siendo este fenómeno denominado "diabesidad" término que hace referencia al vínculo fisiopatológico entre ambas (6). La obesidad y DM2 han experimentado un aumento considerable en su prevalencia a nivel mundial en las últimas décadas con proyecciones alarmantes para los próximos años. Estas enfermedades afectan tanto a países desarrollados como en desarrollo. La diabetes incrementa significativamente el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y de mayor morbilidad y mortalidad (6).

La insulina regula la producción glucosa hepática y la homeostasis glucémica mediante su interacción con receptores específicos en el hígado y cerebro. En el hígado, la insulina activa los factores de transcripción STAT3, que reducen la producción de glucosa hepática. En el hipotálamo, STAT3 modula la actividad neuronal a través de la vía nerviosa vagal (VN), que es clave para controlar la gluconeogénesis hepática. La interrupción de esta vía reduce la capacidad de la insulina para inhibir la producción de glucosa hepática. La actividad nerviosa también aumenta con los niveles elevados de glucosa y disminuye con altos niveles plasmáticos de insulina. La

vagotomía en ratones genera resistencia a la insulina, destacando la relevancia de la VN en este proceso (6). El eje intestino-cerebro-microbiota se relaciona con la resistencia a la insulina (IR), no solo a través de la VN, sino también a través de la relación entre la IR y la microbiota intestinal. El trasplante de microbiota intestinal de individuos sanos a personas con síndrome metabólico mejora la sensibilidad a la insulina, mientras que la disbiosis intestinal contribuye a la endotoxemia y a la inflamación de bajo grado observada en la obesidad y la IR. La IR un fenómeno clave en la fisiopatología de la diabetes tipo 2, afecta tanto a nivel periférico como central. A nivel periférico, el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo muestran una respuesta inadecuada a las hormonas liberadas tras el aumento de glucosa en sangre. A nivel central, presentan alteraciones en la función mitocondrial cerebral y en la señalización de la insulina, a través de las vías PI3K-PKB/Akt y MAPK, estas alteraciones afectan la supervivencia celular, el metabolismo energético, la plasticidad sináptica, la memoria y el aprendizaje (6).

En la obesidad, la capacidad de respuesta del nervio vago (VN) está alterada. Normalmente, los neurocircuitos vagales cambian según el estado fisiológico: en ayuno cuando bajan los CCK, aumentan los receptores de hormonas cannabinoides y melanocortina en los nervios aferentes vagales, lo que promueve un fenotipo orexigénico (aumenta el hambre) y tras la ingesta, la CCK y el neuropéptido Y en los nervios aferentes vagales, disminuyen los receptores cannabinoides, lo que favorece un fenotipo anorexigénico (disminuye el hambre). Sin embargo, en la obesidad, los nervios vagales mantienen un fenotipo orexigénico, independientemente del estado alimentario (6).

Además, hay una desregulación del sistema TACE/TIMP3 que eleva TNF- α , causando inflamación y problemas metabólicos como intolerancia a la glucosa. Esto se agrava con disfunción mitocondrial y alteraciones en la señalización de la insulina. Cambios en la microbiota intestinal también contribuyen a la inflamación sistémica al permitir la entrada de lipopolisacáridos y ácidos grasos que activan receptores inflamatorios como TLR4. La obesidad se asocia con menor diversidad microbiana, lo que afecta la secreción y acción del GLP-1, hormona clave en la regulación del apetito y glucosa. Dietas altas en grasa alteran la microbiota y reducen la señalización GLP-1, generando resistencia al tratamiento con agonistas del GLP-1R. Sin embargo, intervenciones como liraglutida, cirugía bariátrica o el uso de prebióticos pueden restaurar la microbiota y mejorar la respuesta al GLP-1 (6).

- Enfermedades cardiovasculares: hipertensión, aterosclerosis.

La resistencia a la insulina (IR) está directamente asociada a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (ECV). Esta disfunción metabólica tiene una base genética que modula la acción de la insulina, predisponiendo a los individuos susceptibles a desarrollar IR, y en consecuencia, ECV. Se han identificado polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en genes como ENPP1 K121Q, IRS1 G972R y TRIB3 Q84R que modulan la acción de la insulina, tanto a nivel sistémico como endotelial, contribuyendo al riesgo cardiovascular, especialmente la IR endotelial contribuye a la progresión de la aterosclerosis, lo que sugiere que la

disfunción en la señalización de la insulina puede ser el mecanismo subyacente en el papel patógeno de la IR en las enfermedades cardiovasculares (6).

El eje microbiota-intestino-cerebro constituye un sistema de comunicación bidireccional en el que diversos mecanismos bioquímicos y neuromoduladores participan en la homeostasis de la presión arterial (PA). La disrupción de esta interacción desempeñan un papel clave en la fisiopatología de la hipertensión arterial. Uno de los principales mecanismos involucrados es la producción de metabolitos microbianos, como los ácidos grasos de cadena corta (SCFA), en particular el butirato, poseen efectos antiinflamatorios y neuroprotectores, contribuyendo a la modulación de la respuesta inmune y la función de la barrera hematoencefálica. En pacientes con hipertensión, se ha observado una disminución en los niveles de SCFA, lo que sugiere una mayor predisposición a la neuroinflamación y a la disfunción del sistema nervioso autónomo (15,16).

Además, la disbiosis intestinal promueve un estado de inflamación sistémica y neuroinflamación, mediado por la liberación de lipopolisacáridos (LPS) y trimetilamina-N-óxido (TMAO), compuestos que atraviesan la barrera intestinal y activan vías inflamatorias. Estos procesos contribuyen a la disfunción endotelial y a la activación del sistema nervioso simpático y la alteración de la regulación del sistema nervioso autónomo, favoreciendo el desarrollo y progresión de la hipertensión arterial. Otro mecanismo clave es la señalización neural a través del nervio vago permite la comunicación entre el intestino y los centros cerebrales responsables de la regulación de la presión arterial. Las alteraciones en esta actividad, inducidas por cambios en la microbiota intestinal, pueden generar un desequilibrio en el SNA, caracterizado por un aumento de la actividad simpática y una reducción de la parasimpática, lo que contribuye al desarrollo de la hipertensión arterial (15,16).

Intervenciones Terapéuticas

• Probióticos

Los probióticos son microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas, proporcionan beneficios significativos para la salud del huésped (17,26). Este término abarca tanto microorganismos comensales presentes de forma natural en el intestino como microbios exógenos provenientes de alimentos, que transitan temporalmente por el tracto gastrointestinal tras su ingestión (17). particularmente cepas específicas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* muestran beneficios en la modulación de la microbiota. Sin embargo, es importante destacar que los beneficios para la salud dependen de la cepa específica de la bacteria, más que de la especie bacteriana en general (23,26,27).

Diversas cepas bacterianas como *Lactobacillus* spp., *Pediococcus acidilactici*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium animalis*, *Bacteroides fragilis*, y *Streptococcus thermophilus* pueden reducir la inflamación del SNC (17). Los probióticos representan un enfoque complementario en el tratamiento de la hipertensión (16). En estudios clínicos, cepas como *Bifidobacterium longum*, *B. animalis lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *L. lactis* y *L. helveticus* han mostrado una mejoría significativa en los síntomas de personas con depresión y ansiedad. En

individuos con trastornos del espectro autista (TEA), la suplementación con probióticos ha demostrado efectos positivos en la reducción de la inflamación intestinal y en la mejora de síntomas conductuales (5). Además, se ha observado una reducción significativa del estrés después de la intervención probiótica con las cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (20).

Algunos suplementos probióticos en humanos logran modificar la composición de la microbiota, evaluada mediante secuenciación de ARNr 16S, en otros casos los cambios observados son mínimos o transitorios o alteran solo parcialmente la actividad funcional del microbioma (1). Sin embargo, la eficacia de los probióticos depende en gran medida de la cepa específica empleada, por lo que no todas presentan beneficios clínicos significativos (26). En este sentido, su uso debe evaluarse cuidadosamente en poblaciones vulnerables, como pacientes inmunocomprometidos que reciben tratamiento con corticosteroides (5).

La modulación de la microbiota intestinal mediante la administración de probióticos ha sido ampliamente explorada; sin embargo, este enfoque enfrenta diversas limitaciones técnicas y prácticas. Entre las principales dificultades se encuentran la supervivencia de los microorganismos en el tránsito gastrointestinal, la consistencia en la producción por lotes, la limitada capacidad de colonización a largo plazo y la necesidad de seleccionar cepas con eficacia comprobada (26).

• **Prebióticos**

Los prebióticos, definidos como sustratos selectivamente utilizados por microorganismos beneficiosos del huésped que confieren efectos positivos para la salud, representan una alternativa prometedora. Estos compuestos, mayoritariamente fibras no digeribles como la inulina, ructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos (GOS) y almidón resistente, se encuentran en frutas, verduras, granos y en la leche materna, y tienen la capacidad de promover globalmente un entorno microbiano saludable. En el contexto del eje microbiota-intestino-cerebro, múltiples estudios han demostrado efectos beneficiosos de los prebióticos sobre parámetros neurofisiológicos y conductuales. Por ejemplo, la administración de B-GOS durante tres semanas redujo la respuesta de cortisol al despertar en adultos sanos, mientras que el uso de SGOS se asoció con menores niveles de ansiedad en pacientes con síndrome de intestino irritable. En niños con trastorno del espectro autista, el B-GOS combinado con una dieta restrictiva mejoró el comportamiento. No obstante, no todos los ensayos han mostrado resultados positivos; algunos no encontraron mejoras en el estado de ánimo en personas con depresión mayor (26).

• **Simbióticos**

Los sinbióticos son combinaciones de probióticos y prebióticos, tienen como finalidad mejorar la viabilidad de los probióticos al proporcionar una fuente de fibra fermentable y actuar como prebióticos generales. Un sinbiótico que incluye galacto-oligosacáridos (GOS) y un probiótico de doble cepa (*L. helveticus* y *B. longum*) mostró una reducción en las puntuaciones de depresión y una mejora en la señalización de triptófano en pacientes con trastorno depresivo mayor de leve a moderado. Aunque la evidencia sobre la modulación del eje microbiota-intestino-cerebro en trastorno de estrés

postraumático (TEPT) es limitada, un estudio reciente demostró efectos positivos de una bebida de soja fermentada en esta población. Por último, un estudio piloto ha mostrado promesas en el uso de un sinbiótico compuesto por *B. infantis* y oligosacáridos para mejorar algunas comorbilidades intestinales asociadas con el trastorno del espectro autista (TEA) (26).

• **Postbióticos**

Los postbióticos, como los metabolitos de la fermentación bacteriana, incluyen compuestos bioactivos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y péptidos intestinales, que han mostrado efectos en la salud cerebral. En estudios preclínicos, la administración de una mezcla de AGCC (acetato, propionato y butirato) mostró efectos ansiolíticos en ratones con estrés psicosocial, y el ácido propiónico indujo un fenotipo autista en ratas. En humanos, un éster de propionato de inulina mostró cambios en la activación cerebral durante una tarea de evaluación de imágenes de alimentos, lo que sugiere que los bioactivos derivados del microbioma podrían influir en el comportamiento. Aunque el uso de péptidos intestinales en la señalización del eje intestino-cerebro es aún incierto, la modulación de microbiotas específicas para influir en los péptidos intestinales podría ofrecer terapias psicobióticas prometedoras (26).

Los paraprobióticos, probióticos no viables como los obtenidos por tratamiento térmico, también pueden incluirse como postbióticos debido a sus componentes estructurales con actividad biológica. En estudios humanos, un paraprobiótico (CP2305) administrado durante 12 semanas mejoró la ansiedad y la producción de cortisol basal en estudiantes universitarios bajo estrés. Previamente, diversos probióticos muertos por calor han demostrado efectos antidepresivos y ansiolíticos, como *Lactobacillus paracasei* PS23, que revirtió fenotipos depresivos inducidos por corticosterona. Los paraprobióticos presentan ventajas sobre los probióticos vivos, como una mayor vida útil y un mejor perfil de seguridad, aunque no todas las cepas son efectivas cuando se someten a tratamientos térmicos (26).

• **Intervenciones nutricionales: Dieta mediterránea, restricción calórica, fibra.**

La composición y función de la microbiota intestinal y su influencia en el cerebro y el comportamiento, están moduladas por factores dietéticos. Diversos patrones alimentarios determinan la composición de la microbiota intestinal, observándose diferencias marcadas entre individuos que consumen dietas predominantemente basadas en productos de origen animal frente a aquellos que siguen regímenes vegetarianos (28).

En este contexto, las dietas occidental y mediterránea han sido las más ampliamente investigadas por su impacto en la microbiota intestinal y las consecuencias derivadas para la salud humana (28). La dieta occidental, caracterizada por un elevado contenido de azúcares refinados, sal y grasas, se ha asociado con alteraciones metabólicas. Esta dieta se ha relacionado con una disminución en los miembros del filo Bacteroidetes y un aumento de Proteobacterias y Firmicutes que conducen a un estado proinflamatorio que afecta la permeabilidad de la pared intestinal y aumenta la susceptibilidad a enfermedades psiquiátricas y neurológicas (27,28).

En contraste, la dieta mediterránea es rica en cereales, frutos secos, legumbres y vegetales (28), presenta una mayor diversidad en la composición del microbioma se asocia con una disminución en las concentraciones de Firmicutes, Proteobacterias y Clostridia, junto con un aumento en las poblaciones de Bifidobacterias y Lactobacillus. Este cambio favorece una reducción de la inflamación, con una menor liberación de citoquinas y una mejor regulación de la permeabilidad intestinal (27).

Por otro lado, la dieta cetogénica, caracterizada por un alto contenido en lípidos y una restricción de carbohidratos, ha mostrado efectos positivos sobre la función cognitiva y la memoria en pacientes con enfermedad de Alzheimer, presumiblemente debido a la neuroprotección conferida por los cuerpos cetónicos. No obstante, la reducción de carbohidratos en este tipo de dietas puede comprometer poblaciones microbianas clave implicadas en la síntesis de butirato, con consecuencias adversas para la salud intestinal (5). Las dietas vegetarianas y veganas se asocian con una disminución en la presencia de Enterobacteriaceae y un aumento en las poblaciones de Bacteroides y Prevotella. Además, se observa una reducción de Bacteroides fragilis y Clostridium, lo que contribuye a la disminución de los factores de riesgo relacionados con la inflamación crónica (27).

Macronutrientes Carbohidratos

Los carbohidratos representan una proporción significativa de la dieta humana e incluyen compuestos como almidones y azúcares simples, que son metabolizados por enzimas digestivas. Modificaciones en la ingesta de estos carbohidratos pueden inducir cambios en la composición de la microbiota intestinal, observables en menos de una semana. Diversas fuentes de carbohidratos ejercen efectos diferenciados sobre la microbiota: dietas enriquecidas con azúcares simples como glucosa, fructosa y sacarosa se han asociado con un aumento en Bifidobacterium y una disminución en Bacteroides (28)

Fibra dietética

Las fibras dietéticas, compuestas por carbohidratos complejos digeribles y no digeribles; y por oligosacáridos, ejercen un papel fundamental en la composición y función de la microbiota intestinal. Estas fibras pueden provenir de alimetros de origen vegetal o de grasas dietéticas derivadas de productos animales, incluyen componentes digeribles (solubles) y no digeribles (insolubles) como la celulosa y los almidones resistentes, y no todas son completamente digeridas en el tracto gastrointestinal superior. Una fracción significativa llega intacta al colon, donde sirve de sustrato para diversas bacterias intestinales. Entre estas se destacan las Bifidobacterias, Bacteroides y bacterias productoras de butirato como Eubacterium rectale y Clostridium leptum, las cuales contribuyen a mantener la salud intestinal y sistémica (2).

La ingestión de fibra dietética se asocia con la salud y el bienestar. La fibras digeribles favorecen el crecimiento de especies de Bacteroides y bacterias productoras de butirato, como Eubacterium rectale y Clostridium leptum. Solo una fracción de la dieta permanece sin digerir como carbohidratos complejos cuando llega al colon, incluidos

los polisacáridos de la pared celular vegetal, la celulosa y los almidones resistentes. Mientras que los compuestos no digeribles se asocia con una mayor abundancia de especies de Ruminococcus, Bifidobacterium adolescentis, Eubacterium rectale y Roseburia; los almidones resistentes con una configuración de reticulación química aumentan los Bacteroides y Actinobacterias, y reducen los Firmicutes, todas asociadas con efectos beneficiosos sobre la mucosa intestinal. Sin embargo, la colonización de estas fibras insolubles varía entre individuos, lo que refleja la diversidad en la microbiota intestinal y su adaptación específica a diferentes dietas (2).

Además de su función fermentativa, algunas bacterias intestinales poseen la capacidad de sintetizar vitaminas esenciales como el ácido fólico, la biotina y el ácido pantoico, lo que evidencia una contribución significativa de la microbiota al estado nutricional del huésped. Sin embargo, también puede producirse una competencia microbiana por ciertos micronutrientes, como la vitamina B12, lo cual impacta en la composición y dinámica de la comunidad bacteriana. Un ejemplo notable es Bacteroides thetaiotaomicron, que presenta una notable eficiencia en la captación de esta vitamina, lo que le otorga una ventaja competitiva frente a otras especies (2). Una dieta rica en fibra promueve una mayor diversidad microbiana, favoreciendo el crecimiento de bacterias pertenecientes a los filos Firmicutes y Bacteroidetes. Estos microorganismos participan activamente en la fermentación de polisacáridos no digeribles en el colon, lo que da lugar a la producción de AGCC como el butirato, propionato y acetato, metabolitos que tienen un efecto antiinflamatorio al inducir la expansión de células T reguladoras (Tregs). En contraposición, una dieta elevada en ácidos grasos de cadena larga puede potenciar la diferenciación de células Th17, exacerbando así procesos inflamatorios (17).

La de oligosacáridos también influye en la microbiota intestinal. Los fructanos, un tipo de oligosacárido, han demostrado reducir poblaciones de Clostridium y Bacteroides, promoviendo un entorno más favorable para especies beneficiosas. Además, la ingesta de galacto-oligosacáridos puede estimular el crecimiento de Faecalibacterium prausnitzii y especies de Bifidobacterias (2).

Los hidratos de carbono fermentables, conocidos colectivamente como FODMAPs (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols), comprenden compuestos como la lactosa, la fructosa, los galacto-oligosacáridos y los polioles (sorbitol, manitol). Estos carbohidratos de cadena corta son escasamente absorbidos en el intestino delgado y, al llegar al colon, son metabolizados por la microbiota intestinal, lo que da lugar a la producción de gases, principalmente hidrógeno, metano y dióxido de carbono (2). Este proceso puede inducir síntomas gastrointestinales, particularmente en individuos con síndrome de intestino irritable (SII), en quienes una dieta baja en FODMAPs ha demostrado ser eficaz para aliviar la sintomatología (1,2)

La restricción prolongada de FODMAPs puede alterar negativamente la composición y función de la microbiota intestinal, reduciendo la abundancia de bacterias beneficiosas como Bifidobacterium y, con ello, la

producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), especialmente butirato. Este metabolito es clave para la salud intestinal, ya que sirve como fuente energética para los colonocitos y posee propiedades antiinflamatorias (2).

Proteínas

La proteína dietética es una fuente de aminoácidos esenciales necesarios para la síntesis de neurotransmisores y el mantenimiento de la salud cerebral que influye en la composición de la microbiota intestinal según su origen. Las proteínas vegetales favorecen una mayor diversidad microbiana y la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) con efectos antiinflamatorios y beneficios en la integridad de la barrera mucosa. Por ejemplo, la proteína de guisante ha demostrado aumentar la producción de AGCC y aminoácidos de cadena ramificada (valina, leucina, isoleucina), promoviendo un entorno intestinal saludable.

En contraste, las proteínas animales pueden inducir cambios rápidos en la microbiota, incrementando bacterias como *Bacteroides* y *Alistipes*, esta última asociada con efectos adversos como la depresión. Además, dietas ricas en grasa y proteína animal promueven el crecimiento de bacterias sulfidogénicas como *Bilophila wadsworthia*, asociadas con procesos inflamatorios (28).

Lípidos

Los lípidos incluyen fosfolípidos, esteroides y grasas que comprenden ácidos grasos monoinsaturados (ácido oleico), poliinsaturados (ácidos linolénico ω -3 y linoleico ω -6) y saturados (ácido palmítico) ejercen efectos diferenciados sobre la microbiota intestinal. Mientras que la mayoría de los lípidos se absorben en el intestino delgado, una fracción interactúa con comunidades microbianas del colon. Un mayor consumo de grasas saturadas se asocia con una menor diversidad microbiana, incremento de bacterias proinflamatorias como *Bilophila*, y mayor inflamación sistémica y deterioro cognitivo. En contraste, los ácidos grasos poliinsaturados, como los del aceite de pescado, promueven una microbiota más diversa y antiinflamatoria (28).

Micronutrientes

La microbiota intestinal sintetiza vitaminas hidrosolubles, como la vitamina K y las del complejo B, especialmente la Vit-B6. La suplementación con micronutrientes se ha asociado con una mayor diversidad y riqueza microbiana, así como con un incremento en la producción de ácidos grasos de cadena corta, evidenciando una relación bidireccional entre dieta y microbiota. Las vitaminas A y D mantienen la integridad de la barrera intestinal. Los minerales y oligoelementos son cruciales para la supervivencia bacteriana; su deficiencia o toxicidad puede favorecer la proliferación de bacterias patógenas e inducir inflamación. Las carencias de micronutrientes también se asocian a deterioro cognitivo y alteraciones emocionales, efectos que pueden revertirse con la suplementación adecuada (28).

Alimentos fermentados

Los alimentos fermentados como yogur, kéfir, chucrut y kombucha, que contienen bacterias vivas, poseen efectos probióticos, prebióticos y simbióticos. El consumo de estos alimentos puede aumentar la diversidad microbiana intestinal y favorecer el crecimiento de bacterias beneficiosas como *Lactobacillus*. Comparado con dietas ricas en fibra, los alimentos fermentados tienen un impacto mayor en la modulación de la microbiota, alterando la composición microbiana y la producción de metabolitos, mejorando la cognición y el estado de ánimo. En estudios realizados en adultos mayores, se observó un posible efecto protector contra el deterioro cognitivo relacionado con la edad, mientras que en adultos jóvenes sanos, se evidenció una mejora en la memoria, el rendimiento cognitivo y reducción en la percepción del estrés (28).

Xenobióticos

Los xenobióticos dietéticos son compuestos no naturales introducidos en la dieta para mejorar el perfil nutricional, sabor, textura o vida útil de los alimentos, siendo comunes en la dieta occidental moderna. Un ejemplo son los esteroides vegetales, utilizados en productos con alto contenido de grasas saturadas para contrarrestar sus efectos adversos. La absorción de estos esteroides en los intestinos es baja y los residuos son metabolizados por la microbiota intestinal, lo que puede reducir la conversión del colesterol y modificar la abundancia de bacterias, como *Eubacterium hallii*, asociadas con la producción de butirato (28).

Los aditivos alimentarios como emulsionantes, conservantes y edulcorantes no nutritivos (sacarina, sucralosa, stevia, aspartame) se encuentran comúnmente en los alimentos ultraprocesados (AUP). Se ha sugerido que el consumo de AUP puede estar vinculado a un mayor riesgo de trastornos del estado de ánimo y una menor diversidad microbiana (28). El impacto de los métodos de cocción, especialmente el uso de altas temperaturas que generan aminas heterocíclicas, sobre la microbiota intestinal es poco estudiado. Estas aminas se asocian con un aumento de bacterias perjudiciales y una disminución de *Akkermansia*, además de efectos negativos sobre la inflamación intestinal, la memoria y los procesos emocionales. Sin embargo, cepas como *Eubacterium hallii* pueden proteger contra los efectos adversos de las aminas (28).

Los polifenoles, presentes en productos vegetales como café, té y cacao, son metabolizados por la microbiota intestinal, produciendo metabolitos que mejoran la cognición y el bienestar emocional. Investigaciones en xenobióticos dietéticos, como suplementos herbales, están en aumento. La berberina, un alcaloide vegetal, muestra beneficios al reducir glucosa y lípidos en sangre, mejorar la microbiota intestinal y aumentar bacterias productoras de butirato. Se necesita más investigación para evaluar su potencial como tratamiento alternativo en trastornos neuropsiquiátricos (28).

• Trasplante de microbiota fecal: estado actual de la evidencia.

El trasplante de microbiota fecal es un procedimiento que consiste en transferir heces filtradas de un donante saludable a un paciente. Esta práctica médica tiene sus orígenes en el siglo IV en China, donde se utilizaba para

tratar intoxicaciones alimentarias. Actualmente, se ha demostrado que el trasplante fecal es más efectivo que las terapias antibióticas convencionales en el tratamiento de infecciones por *Clostridium difficile* (27). Asimismo, diversas patologías neuropsiquiátricas, como los trastornos del espectro autista (TEA), han mostrado una mejora significativa en los síntomas tras el procedimiento (20,27).

• **Estrategias emergentes: intervenciones farmacológicas.**

El tratamiento con antibióticos tiene efectos bien conocidos sobre el microbioma intestinal, pero estudios recientes han señalado que otros medicamentos también pueden alterar sus perfiles, a menudo causando efectos de confusión en la investigación sobre el microbioma. Un estudio en pacientes con diabetes tipo 2 (T2DM) reveló que la metformina, un medicamento comúnmente utilizado para esta condición, era responsable de gran parte de las alteraciones en la microbiota intestinal, las cuales previamente se atribuían a la enfermedad misma. Este hallazgo sugiere que los beneficios de la metformina podrían mediarse a través de su impacto en el microbioma intestinal. Otros estudios han identificado múltiples medicamentos no antibióticos, incluidos los psicotrópicos, con propiedades antimicrobianas que pueden alterar el microbioma y, por lo tanto, afectar la salud del huésped al influir en las señales del eje microbiota-intestino-cerebro (20)

Además, investigaciones recientes han mostrado que los medicamentos psicotrópicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), pueden modificar la diversidad microbiana intestinal, lo que sugiere un vínculo entre la microbiota intestinal y los efectos de estos medicamentos. Por ejemplo, un estudio en pacientes deprimidos tratados con escitalopram reportó aumentos en la diversidad alfa microbiana después de 6 semanas de tratamiento. En el caso de la enfermedad de Parkinson (EP), también se ha observado que los microbios intestinales desempeñan un papel en la descomposición de la levodopa, un medicamento clave en el tratamiento de esta enfermedad. Estos hallazgos subrayan la importancia de considerar el microbioma intestinal en los estudios sobre los mecanismos de acción de los medicamentos, ya que puede ser crucial para entender tanto los efectos terapéuticos como los adversos, además de ofrecer nuevas oportunidades para mejorar la eficacia y reducir los efectos secundarios de los tratamientos farmacológicos (20).

Conclusión

La información revisada destaca la relevancia del eje cerebro-intestino-microbiota como un sistema de comunicación integral que participa activamente en el mantenimiento de la homeostasis y en la fisiopatología de diversas enfermedades crónicas no transmisibles. Esta interacción bidireccional, mediada por vías neuronales, inmunológicas, endocrinas y metabólicas, puede verse comprometida en contextos de disbiosis intestinal, favoreciendo procesos inflamatorios sistémicos y neuroinflamatorios. Se resalta el papel de la microbiota intestinal en funciones clave como la modulación del sistema inmunológico, el mantenimiento de la barrera intestinal, la síntesis de neurotransmisores y el metabolismo energético. En conjunto, estos

hallazgos refuerzan la importancia de este eje como un componente central en la comprensión de la salud y la enfermedad.

Referencias Bibliográficas.

1. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 Feb 27];160(5):1486–501. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33493503/>
2. Barber TM, Valsamakis G, Mastorakos G, Hanson P, Kyrou I, Rande HS, et al. Dietary Influences on the Microbiota–Gut–Brain Axis. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol 22, Page 3502 [Internet]. 2021 Mar 28 [cited 2025 Apr 8];22(7):3502. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms22073502>
3. Pellegrini C, Antonioli L, Calderone V, Colucci R, Fornai M, Blandizzi C. Microbiota-gut-brain axis in health and disease: Is NLRP3 inflammasome at the crossroads of microbiota-gut-brain communications? *Prog Neurobiol*. 2020 Aug 1;191:101806.
4. Loh JS, Mak WQ, Tan LKS, Ng CX, Chan HH, Yeow SH, et al. Microbiota–gut–brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2024 9:1 [Internet]. 2024 Feb 16 [cited 2025 Mar 12];9(1):1–53. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01743-1>
5. Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Sep 24 [cited 2025 Mar 26];23(19):11245. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms231911245>
6. Longo S, Rizza S, Federici M. Microbiota-gut-brain axis: relationships among the vagus nerve, gut microbiota, obesity, and diabetes. *Acta Diabetol* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Mar 14];60(8):1007–17. Available from: <https://doi.org/10.1007/S00592-023-02088-X/FIGURES/2>
7. Doifode T, Giridharan V V., Generoso JS, Bhatti G, Collodel A, Schulz PE, et al. The impact of the microbiota-gut-brain axis on Alzheimer's disease pathophysiology. *Pharmacol Res*. 2021 Feb 1;164:105314.
8. Liu Y, Forsythe P. Vagotomy and insights into the microbiota-gut-brain axis. *Neurosci Res* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Mar 14];168:20–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neures.2021.04.001>
9. Du Y, Gao XR, Peng L, Ge JF. Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. *Heliyon* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2025 Mar 12];6(6):e04097. Available from: <https://www.cell.com/action/showFullText?pii=S2405844020309415>
10. Claudino dos Santos JC, Portela Lima MP, de Castro Brito GA, de Barros Viana GS. Role of enteric glia and microbiota-gut-brain axis in parkinson disease pathogenesis. *Ageing Res Rev*. 2023 Feb 1;84:101812.
11. Farshbafnadi M, Agah E, Rezaei N. The second brain: The connection between gut microbiota composition and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2021 Nov 15;360:577700.
12. Jiang M, Kang L, Wang YL, Zhou B, Li HY, Yan Q, et al. Mechanisms of microbiota-gut-brain axis communication in anxiety disorders. *Front Neurosci*

- [Internet]. 2024 Dec 9 [cited 2025 Mar 12];18:1501134. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1501134>
13. Wang Q, Yang Q, Liu X. The microbiota–gut–brain axis and neurodevelopmental disorders. *Protein Cell* [Internet]. 2023 Oct 25 [cited 2025 Mar 12];14(10):762–75. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/procel/pwad026>
14. dos Santos A, Galiè S. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Metabolic Syndrome and Sleep Disorders: A Systematic Review. *Nutrients* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Mar 14];16(3):390. Available from: <https://doi.org/10.3390/NU16030390/S1>
15. Honarpisheh P, Bryan RM, McCullough LD. Aging microbiota-gut-brain axis in stroke risk and outcome. *Circ Res* [Internet]. 2022 Apr 15 [cited 2025 Mar 14];130(8):1112–44. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.319983>
16. Wang X, Chen Z, Geng B, Cai J. The Bidirectional Signal Communication of Microbiota-Gut-Brain Axis in Hypertension. *Int J Hypertens* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Mar 14];2021(1):8174789. Available from: <https://doi.org/10.1155/2021/8174789>
17. Muneeb Khawar Sr M, Ijaz S, Goyal P, Kandambige D, Sharifa M, Nael Jameel Maslamani A, et al. The Gut-Brain Axis in Autoimmune Diseases: Emerging Insights and Therapeutic Implications. *Cures* [Internet]. 2023 [cited 2025 Mar 14];15(11):10.7759/cureus.48655. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.48655>
18. Randulff Hillestad EM, van der Meeren A, Halandur Nagaraja B, René Bjørsvik B, Haleem N, Benitez-Paez A, et al. Gut bless you: The microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2022 Jan 28 [cited 2025 Mar 13];28(4):412. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8790555/>
19. Louwies T, Johnson AC, Orock A, Yuan T, Greenwood-Van Meerveld B. The microbiota-gut-brain axis: An emerging role for the epigenome. *Exp Biol Med* [Internet]. 2018 [cited 2025 Apr 5];1–8. Available from: <https://doi.org/10.1177/153537021989169010.1177/1535370219891690>
20. Chakrabarti A, Geurts L, Hoyles L, Iozzo P, Kraneveld AD, La Fata G, et al. The microbiota–gut–brain axis: pathways to better brain health. Perspectives on what we know, what we need to investigate and how to put knowledge into practice. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2022 79:2 [Internet]. 2022 Jan 19 [cited 2025 Mar 15];79(2):1–15. Available from: <https://doi.org/10.1007/S00018-021-04060-W>
21. Loh JS, Mak WQ, Tan LKS, Ng CX, Chan HH, Yeow SH, et al. Microbiota–gut–brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2024 9:1 [Internet]. 2024 Feb 16 [cited 2025 Apr 22];9(1):1–53. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-024-01743-1>
22. Xiong X, Loo SL, Zhang L, Tanaka MM. Modelling the effect of birth and feeding modes on the development of human gut microbiota. *Proceedings of the Royal Society B* [Internet]. 2021 Jan 13 [cited 2025 Apr 22];288(1942). Available from: <https://doi.org/10.1098/rspb.2020.1810>
23. Pirani AT, Pitoscia GO, Vieira IM, Pieri IU De, Faria TV. The relationship between birth routes and the development of the microbiota in the newborn. *MedNEXT Journal of Medical and Health Sciences* [Internet]. 2021 Dec 15 [cited 2025 Apr 22];2(6). Available from: <https://mednext.zotarellifilhoscientificworks.com/index.php/mednext/article/view/75>
24. Agirman G, Hsiao EY. SnapShot: The microbiota-gut-brain axis. *Cell* [Internet]. 2021 Apr 29 [cited 2025 Apr 21];184(9):2524–2524.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.022>
25. Ma L, Yan Y, Webb RJ, Li Y, Mehrabani S, Xin B, et al. Psychological Stress and Gut Microbiota Composition: A Systematic Review of Human Studies. *Neuropsychobiology* [Internet]. 2023 Oct 6 [cited 2025 Apr 22];82(5):247–62. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000533131>
26. Long-Smith C, O’Riordan KJ, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota-gut-brain axis: New therapeutic opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2020 Jan 6 [cited 2025 Apr 22];60:477–502. Available from: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023628>
27. Marano G, Mazza M, Lisci FM, Ciliberto M, Traversi G, Kotzalidis GD, et al. The Microbiota–Gut–Brain Axis: Psychoneuroimmunological Insights. *Nutrients* 2023, Vol 15, Page 1496 [Internet]. 2023 Mar 20 [cited 2025 Apr 22];15(6):1496. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/6/1496/htm>
28. Schneider E, O’Riordan KJ, Clarke G, Cryan JF. Feeding gut microbes to nourish the brain: unravelling the diet-microbiota-gut-brain axis. *Nat Metab* [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2025 Apr 22];6(8):1454–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39174768/>