

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), mayo-junio 2025,
Volumen 9, Número 3.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i1

MICROBIOMA INTESTINAL Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE: RELACIÓN EJE INTESTINO CEREBRO

**GUT MICROBIOME AND MULTIPLE SCLEROSIS:
THE GUT-BRAIN AXIS CONNECTION**

Luisa Raquel Molina-Quintero

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Colombia

Elsa Nilleidy Carrillo Ortega

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Colombia

Jennifer Darley Cuadros Bejarano

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Colombia

Jesús David Rueda-Villabona

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Colombia

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rem.v9i3.18276

Microbioma Intestinal y Esclerosis Múltiple: Relación Eje Intestino Cerebro

Luisa Raquel Molina-Quintero¹

lrmolina@universidadmayor.edu.co
<https://orcid.org/0000-0001-5433-6835>

Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad
Colegio Mayor de Cundinamarca
Colombia

Elsa Nilleidy Carrillo Ortega

ecarrillo@universidadmayor.edu.co
<https://orcid.org/0009-0004-7500-8258>

Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad
Colegio Mayor de Cundinamarca
Colombia

Jennifer Darley Cuadros Bejarano

jdcuadros@universidadmayor.edu.co
<https://orcid.org/0009-0004-1151-4813>

Facultad de Ciencias de la Salud Universidad
Colegio Mayor de Cundinamarca
Colombia

Jesús David Rueda-Villabona

jdavidrueda@universidadmayor.edu.co
<https://orcid.org/0000-0002-8914-067X>

Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca
Colombia

RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central cuya patogenia está influenciada por diversos factores, entre ellos el microbioma intestinal. La evidencia sugiere que una disbiosis intestinal puede alterar la respuesta inmune, favorecer la inflamación sistémica y contribuir a la progresión de la enfermedad. El eje intestino-cerebro emerge como una vía clave de comunicación bidireccional, donde la microbiota intestinal influye sobre procesos neuroinmunológicos a través de metabolitos, citocinas y la modulación de células inmunes. Factores genéticos, ambientales y el deterioro de la barrera intestinal también pueden afectar esta interacción. El presente artículo tiene como objetivo analizar la relación entre el microbioma intestinal, el eje intestino-cerebro y la EM, enfocado en los mecanismos inmunomoduladores implicados en su desarrollo. Para ello, se revisaron 65 artículos científicos publicados recientemente, seleccionados por su relevancia en describir cómo la composición bacteriana intestinal se relaciona con procesos inflamatorios y neurodegenerativos propios de la enfermedad. Los hallazgos apoyan el papel del microbioma como un factor modulador en la EM y resaltan su potencial como objetivo terapéutico para estrategias futuras de prevención y tratamiento.

Palabras Clave: microbioma, esclerosis múltiple, neuroinflamación, eje intestino-cerebro, disbiosis

¹ Autor principal.

Correspondencia: lrmolina@universidadmayor.edu.co

Gut Microbiome and Multiple Sclerosis: The Gut-Brain Axis Connection

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease of the central nervous system, whose pathogenesis is influenced by various factors, including the gut microbiome. Evidence suggests that intestinal dysbiosis can alter immune responses, promote systemic inflammation, and contribute to disease progression. The gut–brain axis has emerged as a key bidirectional communication pathway, in which the intestinal microbiota influences neuroimmune processes through metabolites, cytokines, and modulation of immune cells. Genetic and environmental factors, along with disruption of the intestinal barrier, can also affect this interaction. This article aims to analyze the relationship between the gut microbiome, the gut–brain axis, and MS, with a focus on the immunomodulatory mechanisms involved in disease development. A total of 65 recent scientific articles were reviewed, selected for their relevance in describing how intestinal bacterial composition relates to inflammatory and neurodegenerative processes associated with MS. The findings support the role of the microbiome as a modulating factor in MS and highlight its potential as a therapeutic target for future prevention and treatment strategies.

Keywords: microbiome, multiple sclerosis, neuroinflammation, gut-brain axis, dysbiosis

Artículo recibido 05 abril 2025

Aceptado para publicación: 13 mayo 2025



INTRODUCCIÓN

En primer lugar, la investigación sobre las enfermedades del sistema nervioso central ha cobrado gran relevancia, especialmente en relación con otros sistemas del cuerpo humano y su interacción con el microbioma intestinal. Entre las patologías neurológicas, la Esclerosis Múltiple (EM), es una enfermedad autoinmune inflamatoria que provoca desmielinización crónica en el Sistema Nervioso Central (SNC).

Aunque su etiología aún es desconocida, se considera que está vinculada a una combinación de predisposición genética y factores ambientales, con mayor prevalencia en adultos jóvenes (1). Además, estudios en modelos murinos han demostrado una relación entre la Esclerosis Múltiple (EM), el microbioma y la inmunomodulación, sugiriendo que el aumento de bacterias proinflamatorias y la disminución de bacterias comensales, puedan incrementar la susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad (2).

Asimismo, el tracto gastrointestinal alberga una gran diversidad de microorganismos, incluidos bacterias, hongos, virus y parásitos, que en conjunto forman una comunidad denominada microbiota. Las interacciones entre estos seres vivos, predominantemente bacterias saprofitas, modulan diversas respuestas fisiológicas e inmunológicas, a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), como los receptores tipo Toll (TLR) y los receptores tipo NOD (NLR) que forman parte del sistema innato y se encargan de localizar microbios e impulsar la respuesta inflamatoria, lo que desencadena la activación de las vías inmunológicas. Además, el microbioma podría participar en la diferenciación de linfocitos T hacia subpoblaciones como Th17 y Treg, al facilitar la maduración de estas células, permitiendo que los linfocitos Th17 puedan producir IL-17 y de esta manera promover la síntesis de péptidos antimicrobianos y la generación de linfocitos T reguladores (Tregs), presentando funciones antiinflamatorias que ayudan al equilibrio de la microbiota intestinal (3,4,5). Estas interacciones suceden a través de genes y metabolitos bacterianos, que se conocen como microbioma, el cual interactúa con el eje intestino-cerebro, conectando vínculos entre el sistema periférico (intestino) y el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal) a través de mecanismos inmunológicos, endocrinos y neuronales (4).



En diversos estudios sobre Esclerosis Múltiple (EM), se ha observado una disminución en la población bacteriana de la microbiota de estos pacientes, especialmente en géneros como *Prevotella* y en miembros de la clase *Clostridia*. Esta reducción dificulta ciertas interacciones microbianas, lo que podría generar y agravar el cuadro patológico asociado con esta enfermedad (5).

El objetivo de esta revisión es analizar las interacciones entre el microbioma, el eje intestino-cerebro y la esclerosis múltiple, centrándose en la relación inmunomoduladora que existe entre ambos y el impacto de la disbiosis sobre las vías inmunológicas.

METODOLOGÍA

El estudio se llevó a cabo mediante un enfoque bibliográfico, basado en la recopilación, análisis y síntesis de literatura científica relevante sobre el microbioma intestinal, la esclerosis múltiple y su relación con el eje intestino cerebro. Siguiendo la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (6).

Se realizó una búsqueda de publicaciones de rigor científico por medio de bases de datos como Elsevier, Google Académico, NCBI, Pubmed y Sciencedirect; desde septiembre del 2024 hasta marzo del 2025. Se utilizaron palabras clave, términos MeSH (Medical Subject Headings) y operadores booleanos ("AND", "OR"). Para optimizar la búsqueda se extrajeron datos clave, incluyendo objetivos, metodología y principales hallazgos, para luego sintetizarlos y discutirlos en función de la literatura existente.

La selección incluyó criterios de inclusión como publicaciones en diferentes idiomas, dentro de un periodo de 10 años de antigüedad, estudios de investigación, revisiones y metaanálisis que abordarán los fundamentos teóricos y experimentales, demostrando la interacción entre el eje y los diferentes sistemas en el contexto de la esclerosis múltiple. Por otro lado, se excluyeron aquellos estudios que tenían información duplicada o sin acceso al texto completo y enfoques no relacionados con el objetivo de la revisión.

RESULTADOS

Microbioma Intestinal: Composición y Función

Como se mencionó anteriormente, la microbiota corresponde al grupo de microorganismos encontrados en un nicho ecológico, habitando variedad de tejidos como piel, tracto gastrointestinal, tracto



genitourinario, tracto respiratorio y mucosas, donde prima la simbiosis entre estos agentes y el hospedero. Por otro lado, el microbioma se refiere al conjunto de microorganismos junto con sus metabolitos, compuestos y elementos genéticos producidos por sí mismos, donde existe relación con el entorno del huésped (7). El concepto de microbioma ha tomado mayor relevancia y por ende se ha investigado de forma más exhaustiva desde hace algunos años, puesto que se ha demostrado que una vez se altera y cambia tal simbiosis, el cuerpo humano pasa a un estado disbiótico donde según estudios epidemiológicos, modelos animales y clínicos, podría haber mayor riesgo de padecer enfermedades de tipo autoinmune, inflamatorio y metabólico, tales como: Asma, cáncer digestivo, colitis ulcerosa, diabetes, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple y obesidad (8).

Según estudios realizados por *Xinran Qin* y colaboradores, en una población de 99 individuos con diabetes, dividida en dos grupos: pacientes con retinopatía diabética y pacientes sin esta complicación, analizaron el perfil del microbioma intestinal de ambas poblaciones. Los resultados demostraron que los pacientes con retinopatía presentaban una disminución en bacterias pertenecientes a los géneros *Butyricoccus spp* y *Ruminococcus torques*. Este hallazgo resulta especialmente relevante, ya que sugiere que estos microorganismos podrían ser utilizados como marcadores e indicadores tempranos del riesgo de desarrollar dicha complicación, lo que refuerza el papel del microbioma en el curso de la enfermedad y en la aparición de sus complicaciones (9).

Respecto a la composición, el microbioma en un individuo sufre de modificaciones según la etapa de crecimiento en el que se encuentre, por ende, durante la etapa prenatal, el feto se encuentra en un ambiente estéril, el útero, por lo tanto, su intestino se considera libre de microorganismos; el recién nacido posterior a la rotura del saco amniótico y paso por el canal de parto, adquiere una serie de microorganismos que se encuentran en la vagina de la madre, mientras que, aquellos bebés que nacieron vía cesárea no tendrían este primer acercamiento a agentes microbiológicos. El nacimiento por canal vaginal demuestra ser un factor estimulante de gran importancia para el sistema inmune del recién nacido, puesto que, a partir de ese instante, hay colonización por bacterias protectoras o ácido lácticas tales como, *Lactobacillus spp*, *Prevotella spp* y *Sneathia spp*, las cuales están de forma natural en este tejido. Mientras que los nacidos por cesárea se verán colonizados por bacterias presentes en la piel de la madre como, *Staphylococcus spp*, *Corynebacterium spp* y *Propionibacterium spp*.



La exposición temprana a tales microorganismos posee un papel fundamental en el desarrollo del sistema inmune, endocrino, metabólico y nervioso (8,10).

Durante la etapa de lactancia y etapa escolar hay un cambio significativo en la alimentación del individuo, el consumo de leche materna proporciona inmunoglobulinas de protección de la madre a su hijo, donde también adquiere microorganismos como: *Proteobacterias*, *Firmicutes*, *Clostridium*, *Actinobacterias*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus*. En cambio, en el consumo de leche de fórmula hay colonización de *Enterococcus*. Una vez el lactante inicia una nueva alimentación, entre la leche materna y la comida convencional marca un cambio relevante en su salud intestinal, donde según su ubicación geográfica y hábitos alimenticios habrá una microbiota diferente. Es importante destacar que la microbiota intestinal incluye dos tipos de microorganismos, aquellos que colonizan de forma permanente y los que colonizan temporalmente. Otro de los cambios relevantes en el individuo es la transmisión horizontal de microorganismos por parte del entorno, a través de comidas, bebidas, contacto físico, conglomeración social y demás relaciones, favoreciendo la colonización de algunas bacterias como *Clostridium perfringens* y *Escherichia coli*, contribuyendo de manera fundamental en la maduración del sistema inmune (7,8).

Otro de los factores relevantes que influyen en la composición de la microbiota intestinal humana es el uso indiscriminado de antibióticos, una práctica que ha aumentado significativamente en los últimos años. Esta situación ha favorecido el desarrollo de resistencia bacteriana y la disminución en la diversidad microbiana, lo que altera el metabolismo intestinal y compromete la homeostasis del ecosistema microbiano, facilitando el sobrecrecimiento de patógenos. Además, se ha estudiado la relación entre la exposición temprana a antibióticos durante la infancia y el desarrollo de enfermedades crónicas como asma, diabetes y obesidad, lo que sugiere un posible vínculo entre la disbiosis inducida por antibióticos y la aparición de estas patologías (8).

La microbiota humana sigue teniendo transformación durante la etapa adulta debido a la alimentación del huésped, especialmente por el consumo de alimentos ricos en grasas saturadas y azúcares de tipo refinado, así como por el consumo de antibióticos, fármacos y por su estilo de vida. El desequilibrio de la microbiota intestinal podría estar asociado a enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de colon irritable y cáncer de tipo gástrico y colorrectal, afecciones producidas como respuesta desmedida de



linfocitos T helper de subclase Th1, Th2 y Th17, y por deficiencia de linfocitos T reguladores (Treg) (8). Por consiguiente, el desequilibrio de la microbiota intestinal puede influir en el desarrollo de la obesidad y la diabetes tipo 2, ya que su metabolismo y producción de energía a partir de la dieta, interviene en el catabolismo de los polisacáridos y la absorción de monosacáridos, así como en el almacenamiento de los triglicéridos en los adipocitos y por ende la ganancia de peso. Estudios realizados por Fredrik Bäckhed y colaboradores, demostraron que en la microbiota de obesos hay incremento de algunos géneros, como *Firmicutes* y *Actinobacterias*, y disminución de *Bacteroides*, los cuales son capaces de modular genes que afectan la captación de energía por los adipocitos (7).

Algunos de los principales filos bacterianos presentes en la microbiota intestinal humana y sus funciones específicas son los siguientes:

Actinobacterias, donde se encuentran los géneros *Bifidobacterium* y *Collinsella* asociados principalmente con el metabolismo de lípidos, producción de vitamina B, K y ácido ursodesoxicólico que tiene por función la inhibición del virus SARS-CoV-2 con la enzima convertidora de angiotensina 2;

Bacteroidetes, donde se encuentran los géneros *Bacteroides* y *Prevotella* involucrados en el metabolismo de los polisacáridos y oligosacáridos con el objetivo de proporcionar nutrientes y vitaminas, podrían verse relacionados a la reducción de hidroperóxidos evitando la oxidación lipídica así como daño al ADN durante el estrés oxidativo, intervienen en el transporte de hierro y azufre, poseen actividad de oxidorreductasas y transportadores específicos de sodio, su función inmunomoduladora permite la disminución de inflamación en el colón, pueden llegar a reducir los niveles de colesterol sérico reduciendo la lipogénesis hepática;

Firmicutes, donde se encuentran los géneros *Blautia*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Lachnospira*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium*, *Enterococcus* y *Clostridium* relacionados con el transporte y producción de vitaminas como ácido fólico, B12, tiamina, riboflavina y folatos, así como la producción del ácido graso butirato, a su vez participan en la fermentación láctica y mantienen un ambiente ácido inhibiendo el crecimiento de bacterias patógenas; y

Proteobacterias, donde se encuentran los géneros *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, *Suterella*, *Helicobacter* y *Desulfovibrio* que participan en funciones enzimáticas como



la fructosa-bifosfatasa y la glucoquinasa, además de regular la formación de grupos hierro-azufre, compiten con microbios patógenos por recursos y espacio a través de la exclusión competitiva, producen vitamina K y algunas del grupo B (11,12). En la Tabla 1 se presentan las principales bacterias que conforman la microbiota intestinal humana.

Tabla 1. Principales microorganismos en el sistema digestivo.

Sistema	Componentes	Microorganismos
Sistema Digestivo (10,11)	Cavidad oral	Streptococcus, Gemella, Granulicatella, Neisseria, Prevotella, Rothia, Simonsiella.
	Estómago	Helicobacter pylori, Lactobacillus, Streptococcus, Prevotella, Porphyromonas, Rothia, Atopobium, Fusobacterium nucleatum.
	Duodeno	Bacteroides, Lactobacillus, Streptococcus, Staphylococcus.
	Íleon	Bacteroides, Clostridium, Enterobacteriaceae, Enterococcus, Lactobacillus, Veillonella.
	Colón	Bacteroides, Bacillus, Bifidobacterium, Clostridium, Enterococcus, Eubacterium, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Ruminococcus, Streptococcus, Faecalibacterium prausnitzii.

Mencionado lo anterior, se resalta que el estilo de vida, el factor geográfico y étnico, la genética, la edad, la dieta y el uso de antibióticos son los elementos encargados de regular la composición y función de la microbiota en el humano, por ende, la variación de tales microorganismos puede contribuir al desarrollo de enfermedades (13). En general, las funciones directamente relacionadas con la salud intestinal son las siguientes:

Función metabólica: Corresponde a la degradación de carbohidratos y proteínas que no fueron asimilados por el intestino delgado, así como a la descomposición de elementos como fibra, almidones complejos y ácidos grasos de cadena corta, mejorando la biodisponibilidad de energía por parte de las células del colón e interviniendo en su desarrollo, puede participar en la proliferación y diferenciación celular de los tejidos. También interviene en el metabolismo hepático de la glucosa, previniendo y controlando la diabetes al reducir la glucosa post consumo de alimentos. Participa en la motilidad intestinal, sensibilidad visceral, barrera mucosa intestinal, señales neuroinmunes y en el eje microbiota-intestino-cerebro.



Interviene en la síntesis de vitaminas (biotina, riboflavina, ácido pantoténico, piridoxina, cianocobalamina y vitamina K), así como la producción de ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato y butirato), los cuales son mediadores metabólicos e inmunológicos de importancia. Controla la grasa corporal interviniendo en el metabolismo del colesterol y glucosa puesto que reduce sus niveles séricos, una dieta rica en grasas y proteínas pero baja en vegetales promueve la proliferación de *Bacteroides* y *Clostridium*, aumentando la aparición de tumores en el colón, puesto que tales microorganismos generan metabolitos perjudiciales como aminas heterocíclicas, índoles y fenoles; a comparación de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* que tienen efectos protectores (12,14).

Función protectora: Contribuye tanto al desarrollo como en la maduración del tejido linfoide asociado al GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue), formando parte de la barrera intestinal y evitando la penetración y asentamiento de agentes patógenos por competencia de sitios de adhesión de nutrientes, generando un ambiente hostil para el crecimiento de dichos agentes. Por otro lado, la producción de compuestos antimicrobianos como metabolitos tóxicos, sustancias bactericidas y la producción de señales que intervienen en la expresión genética, favorece al sistema inmune a través del desarrollo de componentes de la respuesta humoral en la mucosa y modulación de la producción de citoquinas de linfocitos T helper (14).

Esclerosis Múltiple

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica, autoinmune, inflamatoria, neurodegenerativa y desmielinizante del Sistema Nervioso Central. Sus características clínicas fueron documentadas y descritas por primera vez por el neurólogo francés, Jean-Martin Charcot en 1868, uno de sus aportes más importantes para el diagnóstico de la enfermedad fue establecer la triada de Charcot, los cuales son temblor intencional, nistagmo o movimientos involuntarios oculares y habla escandida o pronunciación involuntaria de forma lenta y con separación por sílabas, considerados los indicadores de mayor confiabilidad (15,16).

Las enfermedades raras, definidas por su baja prevalencia en la población general (menos de 5 personas por cada 10.000 habitantes en Europa y menos de 200.000 personas en EE. UU.), representan un desafío creciente para los sistemas de salud pública debido a su complejidad diagnóstica y limitada disponibilidad de tratamientos.



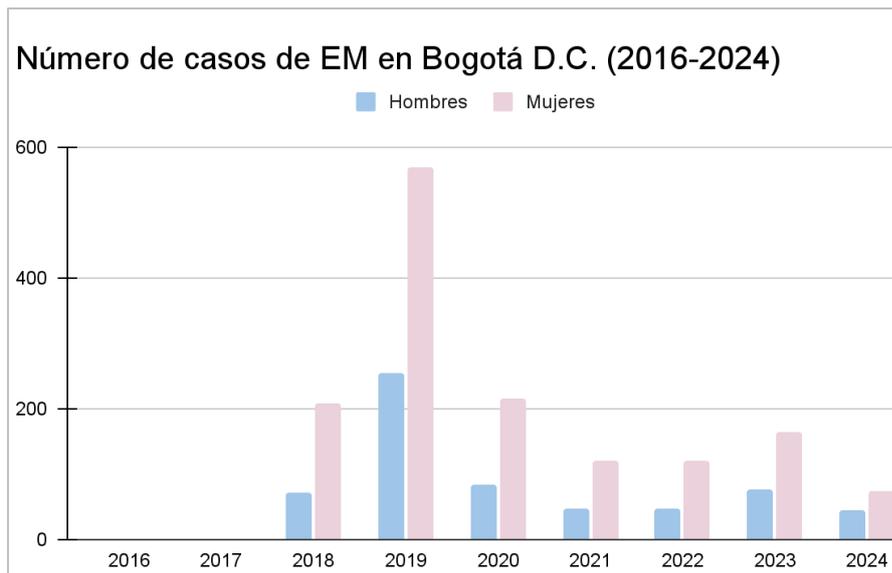
Se estima que existen más de 7.000 enfermedades raras identificadas, afectando a más de 300 millones de personas en todo el mundo (17). Entre estas, la esclerosis múltiple (EM), se clasifica como una enfermedad rara y neurodegenerativa de origen autoinmune, caracterizada por la desmielinización del sistema nervioso central. Según el Atlas of MS 2023, la prevalencia global de la EM ha aumentado de 2,3 millones en 2013 a 2,9 millones en 2023, evidenciando un incremento tanto en la detección como en la carga global de la enfermedad. Este aumento también refleja mejoras en los sistemas de registro y diagnóstico, así como una mayor conciencia sobre la enfermedad a nivel mundial (18).

En Colombia, el Instituto Nacional de Salud junto con el Ministerio de Salud y Protección Social se han encargado de la vigilancia de enfermedades huérfanas raras desde 2016 hasta la fecha. Según el boletín epidemiológico de cada año, en 2016 se notificaron 343 casos de dichas enfermedades, en 2017 hubo un aumento significativo de las notificaciones con 2.082 casos, en 2018 continuaron elevándose el número de reportes con 3.507 casos, en 2019 se presentó el mayor incremento de lo notificado con 9.897 casos y finalmente en 2020 disminuyeron levemente tales reportes dando como resultado 8.555 casos (19,20).

En el territorio Nacional, hasta el 10 de abril de 2024, 84.175 personas padecen enfermedades raras, donde las más comunes son: Esclerosis múltiple (5.166 casos), enfermedad de Von Willebrand (3.951 casos), déficit congénito del factor VIII (3.328 casos), síndrome de Guillain Barré (3.275 casos), esclerosis sistémica cutánea limitada (2.682 casos), displasia broncopulmonar (2.598 casos), drepanocitosis (2.144 casos), miastenia gravis (1.865 casos), enfermedad de Crohn con (1.734 casos) y esclerosis sistémica cutánea difusa (1.689 casos) (21). La EM presenta mayor prevalencia en mujeres; de acuerdo a los datos contenidos en *SaluData Observatorio de Salud de Bogotá*, la cantidad de casos reportados por cada género que fueron diagnosticados con Esclerosis Múltiple desde 2016 hasta 2024 en la capital del país, representa un total de 2.101 casos, de los cuales el 70.1% corresponden a casos en mujeres, mientras que el 29.9% corresponde a casos en hombres evidenciándose, una notable diferencia entre cada género, lo que demuestra que en Bogotá hay mayor frecuencia de padecer la enfermedad en las mujeres. En la gráfica 1 que se muestra a continuación, se detalla el número de casos notificados en cada fecha (22).



Gráfica 1. Prevalencia distribuida por género de Esclerosis Múltiple en Bogotá Colombia, 2016-2024.



Los datos obtenidos anteriormente ponen en evidencia la importancia de avanzar a nivel de investigación en la Esclerosis Múltiple (EM), con el objetivo de la búsqueda continua de un tratamiento eficaz y oportuno, con el objetivo de evitar el deterioro de la calidad de vida en los afectados, así como sus consecuencias a nivel sintomático caracterizadas por problemas de movilidad y sensibilidad.

La etiología de la EM aún es desconocida; sin embargo, se han asociado factores que aumentan la susceptibilidad, especialmente de tipo genético y ambiental. En primer lugar, en el factor de riesgo genético se ha tenido en cuenta la heredabilidad, puesto que aproximadamente el 15-20% de los pacientes con la enfermedad presenta historia familiar previa. Por otro lado, también se han relacionado cambios epigenéticos y demás aspectos de regulación ajenos a la secuenciación genética propia del individuo como factor de riesgo. Los genes asociados a esta enfermedad corresponden a: *BTNL2* y *HLA-DRA*, localizados en el cromosoma 6, en una región próxima al Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), que corresponde a un conjunto de genes codificantes de proteínas que tienen por función el reconocimiento de células propias y ajenas en el sistema inmunitario (23).

El gen *HLA-DRA* codifica la cadena alfa del Complejo Mayor de Histocompatibilidad en Humanos (HLA) tipo II cuya función es presentar antígenos exógenos a las células presentadoras de antígenos (CPA), este HLA posee tres moléculas: HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ; por lo cual, los polimorfismos en estos genes se asocian a enfermedades autoinmunes, puesto que en caso de alteración en el

reconocimiento de lo propio puede conllevar a procesos de autoinmunidad frente a las células propias. Mientras que, el gen *BTNL2* codifica para una proteína transmembranal del CMH tipo II, tal proteína se encarga de la inhibición en la proliferación celular en linfocitos T, así como la activación del receptor por el factor nuclear de linfocitos T, por ende, este gen regula a los linfocitos intraepiteliales intestinales. En la región intrónica 6, cuya zona se encuentra entre ambos genes mencionados, es donde se ubican los polimorfismos asociados a EM. El mayor número de polimorfismos en esta enfermedad se han encontrado en: HLA-DRB1*1501, HLA-DRB5*0101, HLA-DQA1*0102 y HLA-DQB1*0602, en caso de presencia de tales haplotipos incrementa la posibilidad de desarrollo de EM hasta un 60%. Además, se han identificado más de 200 asociaciones genéticas de tipo independiente que aumentan el desarrollo de la afección (23).

Por otro lado, se ha propuesto que ciertos agentes infecciosos virales podrían influir en la patogénesis de la esclerosis múltiple mediante mecanismos de mimetismo molecular. En particular, se ha observado una posible relación antigénica con virus pertenecientes a diversas familias, como Herpesviridae (virus del herpes simple [VHS], virus de la varicela zóster [VVZ], virus de Epstein-Barr [EBV], herpesvirus humano 6 [HHV-6]); Retroviridae (virus linfotrópico humano tipo 1 [HTLV-1]); Paramyxoviridae (virus del sarampión, paperas y parainfluenza tipo 1); Coronaviridae (coronavirus) y Papovaviridae (virus JC). Tras la exposición a estos patógenos, se ha sugerido que algunos de sus antígenos comparten homología estructural con componentes de la mielina, como la proteína proteolipídica (PLP), la proteína básica de mielina (MBP) y la glicoproteína asociada a mielina (MAG). Esta similitud estructural podría desencadenar una respuesta inmune celular cruzada, provocando daño a la mielina como resultado del mimetismo molecular (24,25).

Otro de los factores que se ha visto asociado es la obesidad, ya que puede intervenir en el desarrollo de EM a partir de tres mecanismos.

El primero consiste en que hay un aumento tanto en el tamaño como en el número de adipocitos, es decir, procesos de hipertrofia e hiperplasia celular, lo que provoca una constante respuesta inflamatoria, conllevando a la producción sostenida y marcada de mediadores proinflamatorios; el segundo mecanismo es originado por la secreción modificada de las adipocinas, donde su función de regular el tejido adiposo se ve alterada debido al exceso de tal tejido en el cuerpo; y el tercero es causado por un



déficit de vitaminas en el organismo, puesto que con la obesidad hay una menor disponibilidad de vitamina D, lo que ocasiona que continúe el estado proinflamatorio en el individuo (25).

Asimismo, el estilo de vida, dependiendo la dieta puede conllevar a la presencia y síntesis de ácidos grasos, polifenoles, por ejemplo, las dietas altas en carbohidratos o grasas son capaces de desencadenar un estado proinflamatorio, de manera que este factor participa en la fisiopatología, facilitando o previniendo el estado proinflamatorio constante. La continua dieta con los componentes mencionados favorece el metabolismo celular hacia vías biosintéticas y la producción de metabolitos proinflamatorios, que pueden dar como resultado la presencia de: Factor de Necrosis Tumoral (FNT), interleucinas (IL), metaloproteinasas de matriz, prostaglandinas y leucotrienos, compuestos que contribuyen en gran medida hacia la inflamación sistémica y al estrés oxidativo. En contraste, el ejercicio, dietas con un buen consumo de verduras, frutas, legumbres, pescado, prebióticos y probióticos, son componentes que pueden actuar sobre receptores nucleares y enzimas, regulando el estrés oxidativo y disminuyendo la síntesis de moléculas proinflamatorias (26).

El tabaquismo es otro factor de riesgo importante que se debe destacar, ya que la producción de óxido nítrico y monóxido de carbono, afecta la activación y reclutamiento celular de neutrófilos, macrófagos y monocitos, a su vez incrementa la expresión de CD59 en Linfocitos B y Linfocitos TCD4, provocando un desbalance entre la respuesta Th1 y Th2 por parte de los linfocitos, lo que genera un aumento en la producción de proteína C reactiva, interleuquina 6 y metabolitos del tromboxano, proporcionando un ambiente apto para la inflamación (27).

Finalmente, uno de los factores que ha cobrado mayor relevancia en los últimos años en el estudio de enfermedades de impacto global, incluida la esclerosis múltiple, es la alteración del microbioma intestinal y su relación con el sistema nervioso central (SNC). Diversas investigaciones han señalado que la integridad y selectividad de la barrera hematoencefálica (BHE) se encuentra estrechamente asociada con una microbiota intestinal equilibrada. En condiciones óptimas, esta microbiota contribuye a la activación regulada de la microglía (principales células inmunológicas del SNC), lo que permite mantener la homeostasis y prevenir el daño neuronal. Este mecanismo será abordado con mayor detalle en secciones posteriores del presente artículo.



Fisiopatología y patogénesis de EM

La fisiopatología de la EM se asocia a una multitud de factores anteriormente mencionados, que incluyen desde estímulos ambientales hasta irregularidades inmunológicas. Básicamente ocurren tres acontecimientos clave para el desarrollo de la afección: Inflamación perivenosa, desmielinización y gliosis o aumento en la proliferación de astrocitos en el SNC. Inicialmente se ven implicados los linfocitos T (LT) autorreactivos, que posterior a su activación periférica, se produce una pérdida de autotolerancia a la mielina y a los antígenos específicos del SNC, esta autoinmunidad frente a las moléculas puede atribuirse al contacto con un antígeno ambiental a través del mimetismo molecular o bien por una reacción cruzada con proteínas propias tras contraer una infección, puesto que puede ocurrir que las proteínas contenidas en la mielina sean liberadas a circulación y reconocidas por el Complejo Mayor de Histocompatibilidad II (CMH II), lo que da paso a la presentación del antígeno y activación de las células inmunes (15).

Luego de tal activación celular, los LT autorreactivos son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), por la expresión de integrinas, estas proteínas permitirán la unión a moléculas de adhesión en la superficie endotelial, lo cual facilita la expresión, producción y regulación de moléculas de adhesión, quimiocinas y metaloproteinasas de matriz, provocando a una continua quimiotaxis, reclutamiento celular e inflamación en el SNC a partir de la degradación de la matriz extracelular, además compuestos como el colágeno, la fibronectina y enzimas proteolíticas, con el objetivo de producir la proteólisis de los componentes de la mielina (15).

Una vez en el interior del SNC, luego de producir como resultado la proteólisis, se desarrolla una respuesta inmune tipo Th1, produciendo por consiguiente citoquinas proinflamatorias, que corresponden a: interleucina 2, Factor de Necrosis Tumoral e Interferón, asimismo se activan las Células Presentadoras de Antígeno (CPA), lo que promueve una diferenciación hacia la respuesta Th1, inhibición de respuesta Th2 y reactivación de Linfocitos T, generando una cascada inflamatoria, lo que conlleva al reclutamiento de monocitos, linfocitos B y macrófagos, seguidamente se genera un proceso de desmielinización a través del daño en la mielina y pérdida de oligodendrocitos debido a la secreción de citoquinas, radicales libres de oxígeno y enzimas proteolíticas, asimismo puede ocurrir pérdida axonal; posteriormente a modo de respuesta rápida, se produce una remielinización parcial, sin



embargo, las neuronas afectadas no cumplen con su función adecuadamente provocando una neurodegeneración, de forma que para intentar suplir tal función se recurre a un proceso de gliosis, donde se genera una mayor cantidad de células gliales o astrocitos en la sustancia blanca y gris del SNC, finalmente lo anterior genera una serie de cicatrices según la cantidad de daño desarrollado, provocando sintomatología neurológica en el paciente (15,16).

Sintomatología y Diagnóstico de la Esclerosis Múltiple

La EM provoca sintomatología correspondiente a un déficit de tipo neurológico, cuyos síntomas más comunes son: rigidez muscular, espasmos, movilidad reducida, parestesia, fatiga, dolor y disfunción vesical. El inicio de este proceso puede ser agudo o subagudo, incluyendo etapas de estabilidad que interfieren en el avance de la afección; sin embargo, existen variaciones en los pacientes, puesto que en cada uno de ellos se desarrolla un daño en ubicaciones diferentes, pudiendo verse afectada la zona motora, sensitiva o ambas, por afectaciones en zonas periventriculares, nervio óptico, tronco encefálico, pedúnculos cerebelosos y/o médula espinal (16).

La enfermedad puede iniciar de dos maneras, la primera corresponde al Síndrome Clínicamente Aislado (CIS) y la segunda al Síndrome Radiológicamente Aislado (RIS).

El Síndrome Clínicamente Aislado (CIS) se define como el primer episodio de presentación de la enfermedad, generalmente ocurre en adultos jóvenes, es de tipo desmielinizante y puede producir daño en tres zonas: 1) Nervios ópticos, desarrollando una neuritis óptica, caracterizada por pérdida unilateral progresiva de la visión por unos días. 2) Tronco encefálico, provocando síntomas como visión doble, falsa percepción de un entorno en movimiento, pérdida de sensibilidad facial, vértigo y dificultad para hablar. 3) Médula espinal, desarrollando mielitis aguda o parcial, presentando alteraciones sensitivas y motoras, uno de los síntomas más asociados corresponde al “abrazo” de la EM, sensación de tensión alrededor del abdomen. Es común que el paciente pueda tener una recuperación; sin embargo, un tercio de los pacientes pueden no desarrollar una discapacidad neuronal o ser mínima y la mitad puede desarrollar discapacidad y generar EM secundaria o progresiva (28).

El Síndrome Radiológicamente Aislado (RIS) se define como el primer episodio de la enfermedad, pero encontrado a partir de lesiones compatibles a una enfermedad desmielinizante en una resonancia magnética, donde el paciente no refiere ninguna sintomatología mencionada anteriormente.



Posterior al primer episodio, los pacientes diagnosticados pueden agravarse y desarrollar un subtipo de EM clasificados como se describe a continuación:

EM Remitente Recurrente (EMRR)

Subtipo más común, se desarrolla hasta en un 85% de los casos. Se caracteriza por episodios de recuperación - recaídas; es decir, se generan tanto episodios de empeoramiento de la función neurológica como recuperación total o parcial sin progresión. Los síntomas más comunes corresponden a debilidad y alteraciones sensitivas, en el equilibrio, en la visión y en la percepción de colores con una duración de 24 horas. A su vez, puede subclasificarse *en activa*, si el paciente el último año ha presentado recaídas, presencia de nuevas lesiones vistas por resonancia magnética (RM) o un deterioro de la capacidad y en *no activa*, frente a inactividad de lo anterior. Para su diagnóstico debe haber diseminación del daño en tiempo y espacio, varios eventos con diferente afectación en el SNC, donde cada uno de los eventos presentan diferencia de un mes desde su aparición.

EM Primaria Progresiva (EMPP)

Se desarrolla entre un 10-20% de los pacientes, se caracteriza por avance de la afección constante, sin recuperación ni remisiones desde un inicio; sin embargo, pueden ocurrir períodos de supuesta estabilidad, pero que realmente se deben a lesiones menores en regiones donde no provocan sintomatología en el individuo.

EM Secundaria Progresiva (EMSP)

Presenta un inicio de EMRR, pero tras 10 a 15 años sin tratamiento, el 50% de los pacientes desarrollan un deterioro neurológico progresivo.

EM Progresiva Recurrente (EMPR)

Corresponde a los pacientes diagnosticados con EMPP activa, pero que desarrolló recaídas o nuevas lesiones observadas por resonancia magnética (28).

El diagnóstico de la EM se basa según criterios médicos a partir de una evaluación clínica inicial, apoyada por estudios de laboratorio como el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y en imágenes como Resonancia magnética (RM). Los criterios más conocidos son los seis establecidos por McDonald (28,29):



- DIS: Lesiones en regiones características del SNC vistas en RM
- DIT: Lesiones en diferentes momentos
- Diagnóstico diferencial: Debe haberse descartado las demás afecciones compatibles
- CIS: Primer episodio que demuestra la inflamación y lesión en el SNC
- Lesiones encontradas por RM, las cuales se observan como manchas brillantes u oscuras, que pueden aparecer en cualquier zona cerebral
- Presencia de anticuerpos en LCR

Las lesiones presentes en el SNC poseen una serie de patrones que clasifican el curso de la enfermedad hasta el momento de la muerte del paciente. Existen cuatro tipos de cicatrices o placas (30), tal y como se describen a continuación y se puede apreciar en la tabla 2.

- Placas agudas: Lesiones de extensión pequeña que duran aproximadamente un mes, es decir, que están presentes en la fase inicial de la enfermedad. Se observa pérdida de la estructura de la Barrera Hemato-Encefálica (BHE), de modo que se observan leucocitos en el endotelio, el infiltrado es perivascular, hay presencia de algunos axones con mielina, pero con alteración morfológica.
- Placas crónicas activas: Lesiones de extensión mayor a la aguda. Presentan un borde bien delimitado de desmielinización en proceso. Se observan escasos linfocitos y macrófagos en el endotelio, la desmielinización es completa excepto en el borde. Aumento en la pérdida axonal. Ausencia de infiltrado perivascular. Observación de mielina con alteración vesicular y macrófagos en fagocitosis.
- Placas crónicas inactivas: Lesiones de gran extensión. Se observa desmielinización completa en toda la zona, hay menor cantidad de axones y pérdida de oligodendrocitos. La placa posee principalmente astrocitos o tejido cicatrizal.
- Placas corticales: Lesiones presentes en la sustancia gris del SNC. Ausencia de infiltrados perivasculares. Pérdida de dendritas y sinapsis.



Tabla 2. Hallazgos de diferenciación para cada una de las placas (30).

	Placa aguda	Placa crónica activa	Placa crónica inactiva	Placa cortical
Linfocitos CD4	++	+	–	+
Linfocitos CD8	+++	+	–	+
Linfocitos B	++	+	–	+
Macrófagos	+++	+++	–	+
Microglía activada	++	++	+	++
Desmielinización	+	+++	+++	+
Remielinización	–	–	+	–
Pérdida axonal	+	+	+++	+
Pérdida de sinapsis	–	–	–	+++
Pérdida neuronal	–	–	–	+
Gliosis	–	+	+++	+

Microbioma y Eje Intestino-Cerebro e impacto en la salud del SNC

El eje intestino-cerebro se define como el conjunto de señalizaciones bidireccionales entre el cerebro y el intestino, mediadas por la microbiota intestinal asociado al Sistema Inmunológico, el Sistema Neuroendocrino Entérico y el Sistema Nervioso Central. A través de diferentes mecanismos este eje mantiene la regulación de importantes procesos fisiológicos (4). En los últimos años, la investigación sobre este eje ha abordado las vías de comunicación entre estos diferentes sistemas, centrándose en las vías mediadas por metabolitos de origen bacteriano, mediadores inmunológicos y mecanismos de señalización endocrina (31).

La variación de la microbiota y las consecuencias que puedan generar en el ser humano se pueden deber tanto a la dieta, como al estilo de vida y al consumo desmedido de antibióticos y antiparasitarios, esto último puesto a que dichos medicamentos tratan una infección de forma general, pudiendo afectar directamente el número de microorganismos tanto patógenos como beneficiosos presentes en el intestino, lo que traería como efecto el desarrollo de enfermedades inflamatorias y autoinmunes (32).



En la tabla 3 se observan algunos de los géneros principales que pertenecen a la microbiota intestinal y el mecanismo inmunológico en el que participa.

Tabla 3. Asociación de géneros bacterianos que pertenecen a la composición de la microbiota intestinal con su principal mecanismo inmunológico.

Género	Morfología	Mecanismo Inmunológico
Bacteroides	Bacilos Gramnegativos	Favorece la homeostasis intestinal, participa en la modulación de la respuesta inmune activando las células Tregs y la producción de AGCC, como el butirato (33).
Faecalibacterium	Bacilos Grampositivos	Promueve la tolerancia inmune mediante la modulación de AGCC (34).
Bifidobacterium	Bacilos Grampositivos, bifurcados	Asociado a la integridad de la barrera intestinal, presenta baja respuesta inmune (34).
Lactobacillus	Bacilos Grampositivos	Asociado a la integridad de la barrera intestinal, presenta baja respuesta inmune (35).
Lachnospiraceae	Varían desde Bacilos hasta Cocos Grampositivos	Promueve la tolerancia inmune mediante la modulación de AGCC (36).
Coprococcus	Cocos Grampositivos	Promueve la tolerancia inmune mediante la modulación de AGCC como el butirato, (37).
Ruminococcus	Bacilos Grampositivos	Productores de AGCC, principalmente butirato que modula la respuesta inmune (38).
Parabacteroides	Bacilos Gramnegativos	Mitiga la inflamación intestinal a partir de la modulación de AGCC como el propionato (39).
Akkermansia	Bacilos Gramnegativos	Asociado al equilibrio de la homeostasis en el intestino, sin embargo, se sigue estudiando su relación con enfermedades inflamatorias (40).
Eubacterium	Bacilos Grampositivos	Mantiene la homeostasis en el intestino (41).

El Sistema Nervioso Entérico se conecta al cerebro por inervación simpática y parasimpática presente en el intestino. El predominio de los nervios aferentes - sensitivos es del 50% y de los nervios eferentes - motores del 50%, lo que permite que la información transportada hacia el SNC por parte del intestino y viceversa, sea oportuna en la recepción y en la respuesta frente a un estímulo. Por otro lado, la conexión parasimpática corresponde al nervio vago, compuesto de: Nervios aferentes - sensitivos que componen el 80% y los nervios eferentes - motores que constituyen el 20% restante, es decir, la recepción del estímulo es de mayor importancia que la respuesta al mismo por parte del Sistema (42). Como primer mecanismo, la señalización endocrina, generan una regulación inmunológica mediada por la modulación de citocinas proinflamatorias, como las Interleucinas IL-1, 6 y 8, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el interferón gamma (IFN γ) a través del estímulo de leptinas (43). Además, en la regulación nerviosa, involucran las células enteroendocrinas del intestino, que detectan metabolitos bacterianos. Estos metabolitos dirigen señales químicas provenientes de la microbiota y pueden activar el Sistema Nervioso Autónomo a través de impulsos eléctricos o mediante la liberación de hormonas que activan el nervio vago, el cual actúa como la principal vía de comunicación entre el intestino y el cerebro (44).

De esta manera, también existe una regulación a partir de mecanismos endocrinos mediante la liberación de hormonas como la corticoliberina y la vasopresina. Estas hormonas desencadenan una cascada hormonal que estimula la glándula pituitaria anterior para liberar la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la cual al llegar a la corteza suprarrenal a través de la circulación sanguínea induce la secreción de glucocorticoides como el cortisol, un regulador clave de la respuesta al estrés (31,45). Una vez secretada, esta hormona influye en la composición y la abundancia de las especies bacterianas, lo que, a su vez, puede aumentar los niveles de bacterias oportunistas (46).

Por otro lado, el Sistema Nervioso Entérico (SNE), gracias a que su estructura está rodeada por glía (conjunto de células no neuronales del Sistema Nervioso) similar a los astrocitos del Sistema Nervioso Central (SNC), le permite mantener un contacto cercano con el tejido linfóide asociado al intestino (GALT) y con el tejido linfóide asociado a las mucosas (MALT). Esto facilita una comunicación directa mediante neurotransmisores y citoquinas, contribuyendo a la integración de las señales provenientes del intestino hacia el cerebro y viceversa (47).



Se han evidenciado cambios en la diversidad de la microbiota de pacientes con Parkinson, una enfermedad neurodegenerativa como la EM, con bajas concentraciones de los géneros como *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Fusicatenibacteria* lo que se ha correlacionado con la progresión de la enfermedad y un aumento del género *Akkermansia*, incrementando el número de bacterias en la microbiota intestinal, adicionalmente se ha identificado que dichas concentraciones podrían intervenir en la producción de neurotransmisores, modulación del sistema inmunológico y en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica e intestinal (48,49). De igual manera en un estudio elaborado por Jensen y colaboradores, investigó la influencia que tenía una dieta rica en isoflavonas sobre la esclerosis múltiple (EM), se observó que los géneros más predominantes en los controles sanos fueron *Adlercreutzia* y *Parabacteroides distasonis* y en aquellos modelos que presentaban un cuadro patológico se identificó la especie *Akkermansia muciniphila*, este género es comúnmente frecuente en pacientes con EM en comparación con individuos sanos (44).

De igual manera la síntesis de aminoácidos como el triptófano, cuyo metabolismo depende de algunas bacterias presentes en la microbiota, actúan como precursores de hormonas. Un ejemplo es la síntesis de serotonina, una hormona que también funciona como neurotransmisor y desempeña un papel crucial en el estado de ánimo de los seres humanos (4). El triptófano puede atravesar la barrera hematoencefálica e ingresar al SNC para ser transportado por el LAT1. Una vez localizado, la enzima triptófano hidroxilasa (TPH2), cataliza la hidroxilación del triptófano a 5-HTP, el cual es descarboxilado por la enzima L-aminoácido descarboxilasa (AADC) para producir serotonina, que se almacena en vesículas sinápticas y es liberada en la sinapsis para funciones regulares como el estado de ánimo, el sueño y el apetito (50). Diversos estudios realizados en muridos una familia de roedores, han demostrado una correlación directa entre el número de bacterias esporuladas y los niveles de serotonina producidos, observándose un impacto significativo en el cerebro, especialmente en individuos con niveles bajos de serotonina, condición que predomina en enfermedades neurodegenerativas, ya que como se ha mencionado estos cambios del microbioma podrían afectar tanto el estado emocional como el cuadro inflamatorio de la EM (50,51).



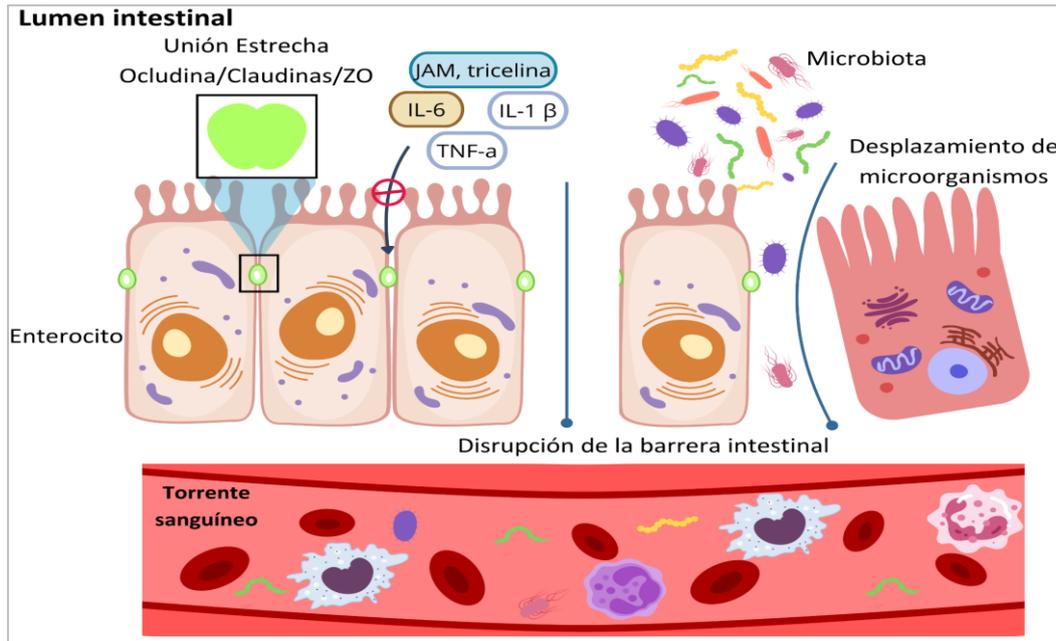
Como se mencionó anteriormente, la microbiota genera otros metabolitos bacterianos, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que son sintetizados por ciertos microorganismos y pueden atravesar la barrera hematoencefálica, ejerciendo efectos antiinflamatorios en el cerebro. En particular, el butirato, producido por la fermentación de fibra por la microbiota intestinal, juega un papel clave en la modulación de la neuroinflamación y en la promoción de la salud del sistema nervioso central (52).

Dado el papel de los AGCC en la regulación de la disfunción, cualquier alteración en la microbiota intestinal podría influir en su producción y, en consecuencia, en la respuesta inmune del sistema nervioso central. En ese sentido, se ha observado que en la esclerosis múltiple (EM), la composición de la microbiota intestinal presenta diferencias significativas sugiriendo una conexión entre la disbiosis y la progresión de la enfermedad.

En la interacción del microbioma intestinal y la esclerosis múltiple la integridad de las barreras protectoras del organismo es fundamental, ya que actúan como un sistema de protección a los órganos y sistemas externos del microbioma intestinal. La integridad de estas permite mantener el equilibrio, lo contrario ocurre cuando hay daños ya que se permiten el paso de que patógenos lleguen al torrente sanguíneo y puedan desencadenar procesos infecciosos e inflamatorios (53). Existen varios factores que pueden alterar el equilibrio de la microbiota intestinal y provocar efectos adversos, como lo es la disrupción de la barrera intestinal. Las células intestinales o enterocitos están unidos intracelularmente por proteínas como la ocludina, claudinas, moléculas de adhesión de unión (JAM) y tricelulina, que se unen a proteínas de la zonula occludens: ZO-1, ZO-2 y ZO-3. Las cuales actúan en la permeabilidad celular y la regulación de la adhesión. Factores como la inflamación y el estrés oxidativo inducen la secreción de citoquinas como TNF- α , IL-6 e IL-1 β que promueven la degradación de las uniones, provocando la pérdida de bacterias beneficiosas y el crecimiento excesivo de bacterias patógenas que pueden afectar la producción de metabolitos protectores. De igual forma el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA) es capaz de inducir la liberación de cortisol, alterando la homeostasis epitelial y la permeabilidad intestinal. Además, los lipopolisacáridos (LPS) de bacterias Gram negativas pueden atravesar la barrera intestinal alterada y activar el sistema inmunológico, favoreciendo la inflamación sistémica (54,55) (Figura 1).



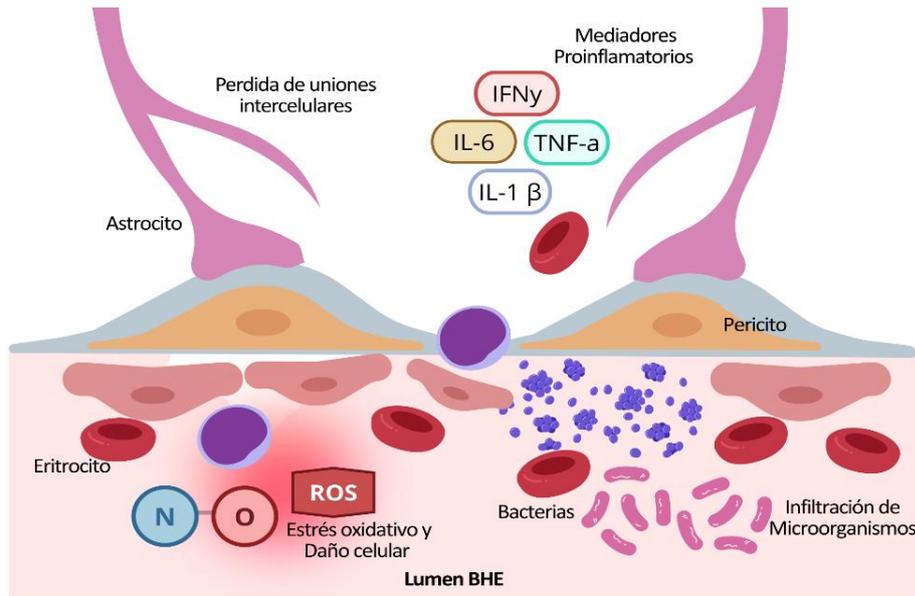
Figura 1. Disrupción en la barrera intestinal



Otro factor puede estar relacionado con el compromiso de la barrera hematoencefálica (BHE). La alteración de la BHE puede ocurrir por la disrupción de la microbiota intestinal, al facilitar la secreción de mediadores proinflamatorios como citoquinas (IL-1, IL-6, TNF- α), que alteran las uniones del endotelio al facilitar la expresión de moléculas de adhesión, las cuales promueven la migración de leucocitos al SNC. Esto hace que se pierdan las uniones intercelulares formadas por proteínas como la ocludina y claudina, de esta manera aumenta la inflamación y la permeabilidad de la BHE. A partir del proceso inflamatorio se exagera el estrés oxidativo y el daño celular, que termina con la producción de radicales libres (ROS) y óxido nítrico.

En este punto la integridad de la BHE se ha perdido y enzimas como las metaloproteinasas de matriz (MMPs) degradan componentes de la membrana basal, facilitando la rotura de la barrera. Esto permite que agentes patógenos como bacterias, virus y toxinas ingresen y ocasionen un daño directo en el tejido y el SNC (54,55) (Figura 2).

Figura 2. Infiltración de células inmunitarias en el SNC



De esta manera, se reconoce que las alteraciones en la microbiota intestinal pueden desencadenar una serie de respuestas inmunológicas, neuroendocrinas y neuroinflamatorias que afectan directamente la funcionalidad del Sistema Nervioso Central. La pérdida de la homeostasis microbiana y la integridad de las barreras intestinal y hematoencefálica favorece un entorno propenso a la neuroinflamación, lo cual ha sido asociado con la progresión de enfermedades como la esclerosis múltiple, el Parkinson y otros trastornos neurológicos. Estos hallazgos respaldan la importancia del eje intestino-cerebro como un componente clave en la regulación de la salud neurológica, y sugieren que su modulación podría representar una estrategia relevante en la prevención y manejo de patologías que afectan al SNC.

Eje Microbiota-Intestino-Cerebro en la Esclerosis Múltiple

La composición de la microbiota intestinal puede inducir los procesos patológicos que desencadenan en EM. Diversos estudios han demostrado que la variación entre la microbiota intestinal de pacientes con esclerosis múltiple (EM) frente a individuos sanos, varía en concentración y tipo de microorganismos presentes, identificando concentraciones disminuidas de bacterias con características antiinflamatorias y el aumento en aquellas con perfil proinflamatorio (56).

La etiología de la EM es multifactorial y diversa, sin embargo, en la última década se ha destacado evidencia que sugiere al desequilibrio en el microbioma intestinal como un factor de riesgo clave en el desarrollo de la enfermedad (57).

Algunos de estos factores de riesgo podrían estar relacionados con una dieta inadecuada provocando modificaciones genéticas en la microbiota y alterando las poblaciones bacterianas presentes, donde se tiende a aumentar el número de bacterias oportunistas y favorecer patrones patológicos en el organismo. Asimismo, el uso incorrecto o prolongado de antibióticos pueden generar cambios en algunas bacterias y modificaciones en la microbiota contribuyendo a la resistencia bacteriana, a la acumulación de sustancias tóxicas y a la alteración de la homeostasis del intestino y de esta manera pueden alterar el sistema inmunológico y favorecer las respuestas a procesos inflamatorios (58).

En este sentido, algunos géneros de bacterias que se han asociado a pacientes con EM y disbiosis intestinal son *Akkermansia muciniphila* y *Methanobrevibacter*, este aumento es inversamente proporcional para el crecimiento de otros géneros de bacterias con funciones inmunomoduladoras, como *Butyricoccus*, *Faecalibacterium prausnitzii* y *Bacteroides fragilis* (47,59). Un estudio reveló que hay cambios en el perfil microbiano en pacientes con subtipos diferentes del EM; respecto a la EMP presenta una disminución de *Faecalibacterium saccharivorans* y *Faecalibacterium prausnitzii* con aumento de *Ruthenibacterium lactatiformans*, *Hungatella hathaway* y *Eisenbergiella tayi*, mientras que en EMRR (Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente) sucede lo contrario (38). Estos cambios afectan la regulación del sistema inmunológico y contribuyen a la inflamación característica de la fisiopatología de la esclerosis múltiple.

En un estudio in vitro, se ha demostrado que ciertas bacterias formadoras de esporas pueden influir en la respuesta inmune y la inflamación. No obstante, en modelos animales tratados con antibióticos, que reducen la diversidad y la cantidad de bacterias intestinales, la presencia de estas bacterias no parece afectar significativamente la severidad de la EAE (Encefalomiелitis Autoinmune Experimental). Esto indica que la interacción entre la microbiota intestinal y la progresión de la EM es compleja y puede depender de factores específicos del entorno in vivo que no se replican en condiciones de laboratorio (60).

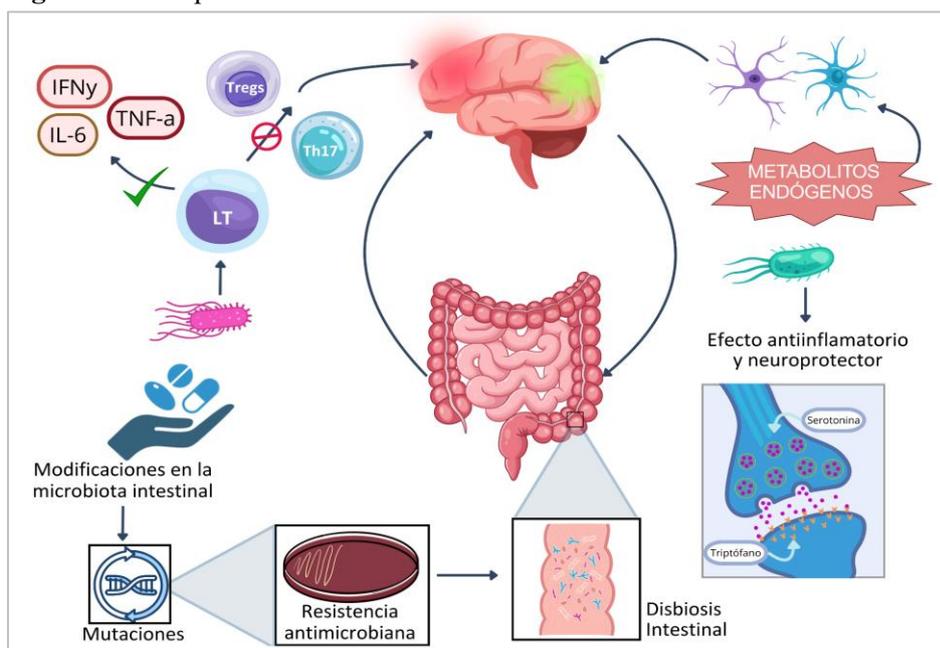
Al contrario, en los mecanismos inmunológicos se ha descrito en estudios comparativos frente a cohortes de pacientes sanos, la presencia y el aumento de los niveles de bacterias formadoras de esporas del género *Clostridioides* en pacientes con EM (61). Este género se involucra en la diferenciación de linfocitos T en el intestino, alterando el balance entre células Th17 proinflamatorias y las células Tregs



inmunosupresoras, de tal modo que estas bacterias presentan una menor capacidad para inducir la diferenciación de linfocitos T reguladores (Tregs) productores de IL-10, una citoquina clave en la regulación de la respuesta inmunitaria y la reducción de la inflamación (61,62). Dado que los Tregs desempeñan un papel esencial en la supresión de respuestas inflamatorias excesivas y la homeostasis inmunológica, su disminución podría facilitar la inflamación en el sistema nervioso central (SNC), más la aparición y progresión de la autoinmunidad en la EM, en la cual se ha documentado una menor actividad de estas células (63).

Cabe destacar que ciertos metabolitos bacterianos, como el indol y los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), desempeñan un papel clave en la modulación del sistema inmunológico. En particular, los AGCC, productos de la fermentación de la fibra dietética por bacterias intestinales, han demostrado la capacidad de fortalecer la función de las células T reguladoras (Tregs) y reducir la inflamación. Además, estos metabolitos pueden atravesar la barrera hematoencefálica y modular la actividad de la microglía, un tipo de célula inmunitaria del sistema nervioso central (SNC) implicada en la respuesta inflamatoria (64) (Figura 3).

Figura 3. Desequilibrio de la microbiota intestinal



En el contexto de la esclerosis múltiple (EM), las células microgliales cumplen una función inmunorreguladora al modular la activación de los astrocitos mediante la síntesis de citoquinas, como el factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α) y el factor de crecimiento endotelial vascular B

(VEGF-B), los cuales actúan de manera coordinada para atenuar las señales inflamatorias de la enfermedad. Esta interacción es regulada por la microglía a través de la activación de receptores como el del aril hidrocarburo (AHR), en respuesta a la presencia de metabolitos bacterianos endógenos (65).

CONCLUSIÓN

La creciente evidencia sobre el papel del microbioma intestinal en la modulación del sistema inmunológico y su interacción con el eje intestino-cerebro ha permitido comprender mejor la fisiopatología de enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple. La disbiosis, la pérdida de diversidad microbiana y la alteración en los metabolitos bacterianos (especialmente los ácidos grasos de cadena corta) pueden influir directamente en la integridad de las barreras intestinal y hematoencefálica, así como en la regulación de la respuesta inmune periférica y central. Estos cambios pueden favorecer un ambiente proinflamatorio y la activación de mecanismos autoinmunes que contribuyen al inicio y progresión de la EM.

Asimismo, la identificación de ciertos géneros bacterianos asociados a perfiles inflamatorios o inmunomoduladores ha ido abriendo nuevas perspectivas diagnósticas y terapéuticas, orientadas a la restauración del equilibrio microbiano mediante el uso de prebióticos, probióticos, dieta personalizada o trasplante de microbiota fecal. No obstante, es necesario continuar profundizando en los mecanismos específicos que vinculan el microbioma con el SNC, así como validar clínicamente las intervenciones dirigidas a su modulación. Comprender esta relación bidireccional entre el intestino y el cerebro no solo permitirá ampliar el panorama etiopatogénico de la esclerosis múltiple, sino que podría ofrecer nuevas oportunidades para el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas más eficaces.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vázquez-Gómez, L., Hidalgo-Mesa, C., Beltrán-González, B., Broche-Pérez, Y., & Mederos-Herrera, A. (2021). Perfil epidemiológico, clínico e imagenológico de la esclerosis múltiple. *Medisur*, 19(6). <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/5254>
2. Berer, K., Gerdes, L. A., Cekanaviciute, E., Jia, X., Xiao, L., Xia, Z., et al. (2017). Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(40), 10719–10724. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711233114>



3. El-Sayed, A., Aleya, L., & Kamel, M. (2021). Microbiota's role in health and diseases. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(28), 36967–36983.
<https://doi.org/10.1007/s11356-021-14593-z>
4. Mayer, E. A., Nance, K., & Chen, S. (2022). The gut–brain axis. *Annual Review of Medicine*, 73(1), 439–453. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042320-014032>
5. Lin, Q., Dorsett, Y., Mirza, A., et al. (2024). Meta-analysis identifies common gut microbiota associated with multiple sclerosis. *Genome Medicine*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s13073-024-01364-x>
6. Page, M., McKenzie, J., Bossuyt, P., Boutron, I., et al. (2021). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*, 74(9), 790–799. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
7. Gómez, M., & Sierra, J. (2020). The role of the intestinal microbiota. *Repositorio Institucional UNAD*. <https://repository.unad.edu.co/handle/10596/46309>
8. Harris, P. (2019). ¿Qué sabemos de la importancia de la microbiota intestinal a lo largo de la vida? *Gastroenterología Latinoamericana*, 30, 13–17.
<https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2019s1000.03.pdf>
9. Qin, X., Sun, J., Chen, S., et al. (2024). Gut microbiota predict retinopathy in patients with diabetes: A longitudinal cohort study. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 108(1).
<https://doi.org/10.1007/s00253-024-13316-x>
10. Requena, T., & Velasco, M. (2021). The human microbiome in sickness and in health. *Revista Clínica Española (English Edition)*, 221(4), 233–240. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2019.07.018>
11. Forster, S. C., Kumar, N., Anonye, B. O., et al. (2019). A human gut bacterial genome and culture collection for improved metagenomic analyses. *Nature Biotechnology*, 37(2), 186–192.
<https://doi.org/10.1038/s41587-018-0009-7>
12. Rueda, J., Gutiérrez, J., & Molina, L. (2024). Diversidad de la microbiota intestinal: características, funciones y su potencial como biomarcador para nuevas terapias. *Revista Electrónica de Portales Médicos*, 19(23), 987. <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/diversidad-de-la->



[microbiota-intestinal-caracteristicas-funciones-y-su-potencial-como-biomarcador-para-nuevas-terapias/](#)

13. Gamiño, A., Barrios, M., Cárdenas de la Peña, L., Anaya-Velázquez, F., & Padilla-Vaca, F. (2005). Flora normal, probióticos y salud humana. *Acta Universitaria*, 15(3), 34–40.
<https://www.actauniversitaria.ugto.mx/index.php/acta/article/view/212/190>
14. Adán, L., et al. (2023). La importancia de la microbiota en la salud humana. *Revista Sanitaria de Investigación*, 4(12), 53. <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/la-importancia-de-la-microbiota-en-la-salud-humana/>
15. García, J., Gómez, L., Navas, C., Zuluaga, M., Casallas, A., Cárdenas, S., et al. (2025). Fallo terapéutico en esclerosis múltiple remitente-recurrente: definición y algoritmo para su manejo, un consenso de expertos. *Acta Neurológica Colombiana*, 41(1).
<https://doi.org/10.22379/anc.v41i1.1862>
16. Guzmán Ríos, E. D., Romero, F., Hernández González, R., Jaramillo, M., Pérez, M., Madera, E., et al. (2025). Esclerosis múltiple: de la desmielinización a la neurodegeneración. *Alerta (San Salvador)*, 8(1), 122–132. <http://dx.doi.org/10.5377/alerta.v8i1.19198>
17. Nguengang Wakap, S., Lambert, D. M., Olry, A., et al. (2020). Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: Analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics*, 28(2), 165–173. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>
18. Multiple Sclerosis International Federation. (2023). New prevalence and incidence data now available in the Atlas of MS. <https://www.msif.org/news/2023/08/21/new-prevalence-and-incidence-data-now-available-in-the-atlas-of-ms/>
19. Instituto Nacional de Salud. (2020). *Informe de evento: Enfermedades huérfanas-raras. Periodo epidemiológico IX. Colombia*. <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/informe-de-evento-enfermedades-huerfanas-raras-2020.pdf>
20. Ministerio de Salud y Protección Social. (2023). *Resolución número 023 de 2023*. https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20023%20de%202023.pdf



21. Instituto Nacional de Salud. (2024). *Protocolo de vigilancia en salud pública: Enfermedades huérfanas-raras*. https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/Pro_Enfermedades%20huerfanas.pdf
22. Portal Único del Estado Colombiano. (2024). *Indicadores de enfermedades huérfanas en Bogotá. SaluData*. <https://saludata.saludcapital.gov.co/osb/indicadores/enfermedades-huerfanas/#:~:text=El%20reporte%20de%20casos%20notificados,los%20%C3%BAltimos%206%20a%C3%B1os%2C%20se>
23. Valls, C., Sánchez, A., & Comabella, M. (2021). Análisis de variantes en esclerosis múltiple en el sur de Europa. *Repositorio Universitat Oberta de Catalunya*. <http://hdl.handle.net/10609/147768>
24. Hernández-Salomón, L. F. (2025). Esclerosis múltiple y el virus de Epstein-Barr: Perspectivas actuales sobre sus mecanismos patogénicos [Multiple sclerosis and the Epstein-Barr Virus: Current perspectives on their pathogenic mechanisms]. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 63(2), e6391. <https://doi.org/10.5281/zenodo.14617124>
25. Platero, J., & Benlloch, M. (2022). Impacto en el estado de inflamación de pacientes con esclerosis múltiple, tras tratamiento con epigalocatequina galato y aceite de coco, posible disminución del riesgo cardíaco. *Repositorio Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir*. <https://www.educacion.gob.es/teseo/imprimirFicheroTesis.do?idFichero=JzgX7wy9daI%3D>
26. Melo, C., & Cuesta, S. (2024). Explorando la influencia de la dieta sobre el eje microbiota-intestino-cerebro y sus efectos en la esclerosis múltiple. *Repositorio Universidad de Valladolid*. <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/69335>
27. Hernández, H., Bertado, B., Gómez, D., & Rubio, D. (2025). Toxicomanías como factor de riesgo para progresión en esclerosis múltiple. *Repositorio Universidad Nacional Autónoma de México*. <https://ru.dgb.unam.mx/bitstream/20.500.14330/TES01000858729/3/0858729.pdf>
28. Vera, J., Hernández, F., Baggini, S., & Torres, M. (2024). Fisiopatología de la esclerosis múltiple: Características principales. *Polo del Conocimiento*, 85(9), 974–985. <https://polodelconocimiento.com/ojs/index.php/es/article/view/6418/16076>



29. Valdés, Y., Hidalgo, C., Conesa, N., & Hernández, C. (2024). La resonancia magnética en el diagnóstico y tratamiento de esclerosis múltiple: Avances y aplicaciones clínicas. *Medicentro Electrónica*. <https://medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/download/4290/3380>
30. Villoslada, P. (2010). *Esclerosis múltiple*. ICG Marge, S.L.
31. Góralczyk-Bińkowska, A., Szmajda-Krygier, D., & Kozłowska, E. (2022). The microbiota–gut–brain axis in psychiatric disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11245. <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/19/11245>
32. Preiningerová, J. L., Zakostelská, Z. J., Srinivasan, A., Tichá, V., Kovářová, I., Kleinová, P., et al. (2022). Multiple sclerosis and microbiome. *Biomolecules*, 12(3), 433. <https://www.mdpi.com/2218-273X/12/3/433>
33. Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. D. (2018). Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*, 361, k2179. <https://www.bmj.com/content/361/bmj.k2179>
34. Lopez-Siles, M., Duncan, S. H., Garcia-Gil, L. J., & Martinez-Medina, M. (2017). *Faecalibacterium prausnitzii*: From microbiology to diagnostics and prognostics. *The ISME Journal*, 11(4), 841–852. <https://dx.doi.org/10.1038/ismej.2016.176>
35. Colarossi, G. J. M., Lopez, Z. L. D. L. C. M., & Viñoles, F. J. C. (2021). Microbiota intestinal en pacientes con diabetes mellitus: Análisis de la evidencia actual. Revisión sistemática. *Revista Científica CMDLT*, 15(1). <https://cmdltditorial.org/index.php/CMDLT/article/view/20>
36. Zhang, J., Song, L., Wang, Y., Liu, C., Zhang, L., Zhu, S., et al. (2018). Beneficial effect of butyrate-producing *Lachnospiraceae* on stress-induced visceral hypersensitivity in rats. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 34(8), 1368. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7379616/>
37. Notting, F., Pirovano, W., Sybesma, W., & Kort, R. (2023). The butyrate-producing and spore-forming bacterial genus *Coprococcus* as a potential biomarker for neurological disorders. *Gut Microbiome*, 4, e16. <https://www.cambridge.org/core/journals/gut-microbiome/article/butyrateproducing-and-sporeforming-bacterial-genus-coprococcus-as-a-potential-biomarker-for-neurological-disorders/1182937AD49AC8894A025324EC0C5013>



38. Parada Venegas, D., De la Fuente, M. K., Landskron, G., González, M. J., Quera, R., Dijkstra, G., et al. (2019). Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Frontiers in Immunology*, *10*, 277.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>
39. Cui, Y., Zhang, L., Wang, X., Yi, Y., Shan, Y., Liu, B., et al. (2022). Roles of intestinal *Parabacteroides* in human health and diseases. *FEMS Microbiology Letters*, *369*(1), 1–11.
<https://dx.doi.org/10.1093/femsle/fnac072>
40. Zhang, T., Li, Q., Cheng, L., Buch, H., & Zhang, F. (2019). *Akkermansia muciniphila* is a promising probiotic. *Microbial Biotechnology*, *12*(6), 1109–1125.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1751-7915.13410>
41. Mukherjee, A., Lordan, C., Ross, R. P., & Cotter, P. D. (2020). Gut microbes from the phylogenetically diverse genus *Eubacterium* and their various contributions to gut health. *Gut Microbes*, *12*(1). <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/19490976.2020.1802866>
42. Parodi, B., & Kerlero de Rosbo, N. (2021). The gut-brain axis in multiple sclerosis. Is its dysfunction a pathological trigger or a consequence of the disease? *Frontiers in Immunology*, *12*, 718220.
<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.718220/full>
43. Hirayama, M., & Ohno, K. (2021). Parkinson's disease and gut microbiota. *Annals of Nutrition and Metabolism*, *77*(Suppl. 2), 28–35. <https://dx.doi.org/10.1159/000518147>
44. Jensen, S. N., Cady, N. M., Shahi, S. K., Peterson, S. R., Gupta, A., Gibson-Corley, K. N., et al. (2021). Isoflavone diet ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis through modulation of gut bacteria depleted in patients with multiple sclerosis. *Science Advances*, *7*(28).
<https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abd4595>
45. Arts, R. J. W., Joosten, L. A. B., & Netea, M. G. (2018). The potential role of trained immunity in autoimmune and autoinflammatory disorders. *Frontiers in Immunology*, *9*, 298.
46. Wang, Q., Yang, Q., & Liu, X. (2023). The microbiota–gut–brain axis and neurodevelopmental disorders. *Protein & Cell*, *14*(10), 762–775. <https://dx.doi.org/10.1093/procel/pwad026>



47. Socała, K., Doboszewska, U., Szopa, A., Serefko, A., Włodarczyk, M., Zielińska, A., et al. (2021). The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacological Research*, 172, 105840. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105840>
48. Jenkins, T. A., Nguyen, J. C. D., Polglaze, K. E., & Bertrand, P. P. (2016). Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis. *Nutrients*, 8(1), 56. <https://www.mdpi.com/2072-6643/8/1/56>
49. Leigh, S. J., Uhlig, F., Wilmes, L., Sanchez-Diaz, P., Gheorghe, C. E., Goodson, M. S., et al. (2023). The impact of acute and chronic stress on gastrointestinal physiology and function: A microbiota–gut–brain axis perspective. *The Journal of Physiology*, 601(20), 4491–4538. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1113/JP281951>
50. Álvarez, J., Fernández Real, J. M., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J. M., Saenz de Pipaon, M., et al. (2021). Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*, 44(7), 519–535. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
51. Gupta, S. K., Vyavahare, S., Duchesne Blanes, I. L., Berger, F., Isales, C., & Fulzele, S. (2023). Microbiota-derived tryptophan metabolism: Impacts on health, aging, and disease. *Experimental Gerontology*, 183, 112319. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112319>
52. Osadchiy, V., Martin, C. R., & Mayer, E. A. (2019). The gut–brain axis and the microbiome: Mechanisms and clinical implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(2), 322–332. <https://www.cghjournal.org/action/showFullText?pii=S1542356518310814>
53. Stalin, F., Vinuesa, V., Andrea, K., Párraga, E., Miguel, D., & Palacios, A. (2024). Impacto de la microbiota intestinal en la salud mental. *Journal Growing Health*, 1(1), 72–85. <https://www.reincisol.com/ojs/index.php/JG-H/article/view/179>
54. Disbiosis en la microbiota intestinal. (s.f.). *ResearchGate*. https://www.researchgate.net/publication/366015727_Disbiosis_en_la_microbiota_intestinal
55. Salvo-Romero, E., Alonso-Cotoner, C., Pardo-Camacho, C., Casado-Bedmar, M., & Vicario, M. (2015). Función barrera intestinal y su implicación en enfermedades digestivas. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 107(11), 686–696. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082015001100007



56. Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, 474(11), 1823–1836. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5433529/>
57. Kransel, M. S. S., Zafra, J. J. J., Diago, I. O., & Hernández, L. V. B. (2024). Depresión, ansiedad y microbiota intestinal: Mecanismos neurobiológicos. *Acta Neurológica Colombiana*, 40(3). <https://actaneurologica.com/index.php/anc/article/view/1341>
58. Sandoval, R., de Lourdes Patricia, M., Pérez, L., Ramírez, V., & Adriana, M. (2021). Antibióticos y disbiosis. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, 41(3), 118–122. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=101462>
59. Castillo-Álvarez, F., & Marzo-Sola, M. E. (2017). Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la esclerosis múltiple. *Neurología*, 32(3), 175–184. <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-papel-microbiota-intestinal-el-desarrollo-S0213485315001802>
60. Zhou, X., Baumann, R., Gao, X., Mendoza, M., Singh, S., Katz Sand, I., et al. (2022). Gut microbiome of multiple sclerosis patients and paired household healthy controls reveal associations with disease risk and course. *Cell*, 185(19), 3467–3486.e16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36113426/>
61. Katz Sand, I., Zhu, Y., Ntranos, A., Clemente, J. C., Cekanaviciute, E., Brandstadter, R., et al. (2018). Disease-modifying therapies alter gut microbial composition in MS. *Neurology® Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 6(1), e517. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6278850/>
62. Chen, Y. S., Chen, I. B., Pham, G., Shao, T. Y., Bangar, H., Way, S. S., et al. (2020). IL-17–producing $\gamma\delta$ T cells protect against *Clostridium difficile* infection. *The Journal of Clinical Investigation*, 130(5), 2377–2390. <https://doi.org/10.1172/JCI127242DS1>
63. Liu, Y. J., Tang, B., Wang, F. C., Tang, L., Lei, Y. Y., Luo, Y., et al. (2020). Parthenolide ameliorates colon inflammation through regulating Treg/Th17 balance in a gut microbiota-dependent manner. *Theranostics*, 10(12), 5225–5241. <https://www.thno.org/v10p5225.htm>
64. Silva, Y. P., Bernardi, A., & Frozza, R. L. (2020). The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 508738. <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2020.00025/full>



65. Rothhammer, V., Borucki, D. M., Tjon, E. C., Takenaka, M. C., Chao, C. C., Ardura-Fabregat, A., et al. (2018). Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites. *Nature*, 557(7707), 724–728. <https://www.nature.com/articles/s41586-018-0119-x>

