

La microbiota como regulador en la Esclerosis Múltiple

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune neurodegenerativa que afecta al cerebro y a la médula espinal a causa de una infiltración de células inmunes de la periferia hacia el sistema nervioso central a través de la barrera hematoencefálica; lo cual puede provocar discapacidad física y cognitiva en adultos jóvenes.

Existen diversos tratamientos farmacológicos, aunque conllevan efectos secundarios importantes; por lo que, recientemente se ha investigado el uso de la microbiota intestinal como un posible regulador del progreso de la enfermedad gracias a sus efectos anti-inflamatorios y del eje microbiota-intestino-cerebro. La regulación de este eje se logra con el uso de antibióticos lactámicos que regulan la función intestinal y la tolerancia del sistema inmune ante respuestas excesivas; además de ser considerado un tratamiento mínimamente invasivo.

Secciones

- 1. Introducción al estudio de la Esclerosis Múltiple**
- 2. Definición de Esclerosis Múltiple**
- 3. Manifestaciones clínicas**
- 4. Clasificación**
- 5. Fisiopatología**
- 6. Diagnóstico**
- 7. Factores de riesgo**
- 8. Tratamientos farmacológicos**
- 9. Tratamientos no farmacológicos**
- 10. Relevancia de los estudios en torno a la microbiota y la EM**

Introducción al estudio de la Esclerosis Múltiple

El área de las ciencias de la salud se encarga del estudio de los problemas de la salud humana, incluyendo su anatomía, su fisiología y la psicología. El campo de la medicina forma parte de las ciencias de la salud, pero este involucra el estudio de la patología humana, es decir, cómo el cuerpo puede ser dañado. Por ello, se estudia la

fisiopatología del sistema nervioso, encargado del control de todas las funciones de nuestro cuerpo, y que por lo tanto, las enfermedades relacionadas con este sistema son significativamente discapacitantes, provocando la pérdida importante de funciones motoras y cognitivas; en específico, una enfermedad autoinmune conocida como Esclerosis Múltiple (EM), la cual es provocada por la desmielinización de los axones del sistema nervioso central, y que no tiene una cura hasta el momento.

La esclerosis múltiple, acorde con un artículo publicado por la Gaceta Médica (2019), “es una enfermedad crónica, autoinmune, inflamatoria y degenerativa del sistema nervioso central. Esta enfermedad supone la primera causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes, ya que se trata de una enfermedad que provoca discapacidad física y cognitiva, así como un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes, cuyos primeros síntomas suelen comenzar en personas en torno a los 25-30 años”.

En cuanto a su incidencia, de acuerdo con una entrevista de la neuróloga Irene Treviño (2017): “en México existen de 15 a 18 casos de esclerosis múltiple (EM) por cada 100 mil habitantes; es decir, hay más de 20 mil casos en todo el país”.

Definición de Esclerosis Múltiple (EM)

En el estudio de Cuevas et al. (2018) se menciona que “la esclerosis múltiple es un trastorno inflamatorio crónico autoinmune mediado predominantemente por células T, que inducen desmielinización multifocal y gliosis con pérdida de oligodendrocitos y axones.” (p.589)

Se pueden determinar las características principales de esta enfermedad autoinmune mediante la definición del Dr. Deepak Viswanath (2013) donde explica que: “la autoinmunidad se define como el desarrollo del sistema inmunológico en forma de autoanticuerpos y respuestas de los linfocitos T a las estructuras propias”. Es decir, la autoinmunidad del sistema inmune significa que se ataca a sí mismo, pero distintos investigadores han encontrado que es un fenómeno natural causado por anticuerpos autorreactivos y células autoinmunes que están presentes en todos los seres humanos; sin embargo, durante la maduración del sistema inmunológico, estas células autoinmunes se eliminan para hacer que el sistema sea tolerante a sí mismo en condiciones normales, pero se llegan a activar en individuos susceptibles. (p.8)

Manifestaciones clínicas

Dendrou et al. (2015) indican en su investigación que "La enfermedad tiene una presentación heterogénea que incluye perturbaciones visuales y sensitivas, discapacidades motoras, fatiga, dolor y déficits cognitivos". (p.545)

Además, las manifestaciones clínicas, según Miguel Ángel Llana (2020), Coordinador del Grupo de Estudio de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología (SEN), explica que: "Dependiendo de la zona del sistema central en la que se produzca el daño, así como la gravedad del mismo, los síntomas de la enfermedad varían muchísimo. Casi podríamos decir que hay tantos síntomas como pacientes [...]".

Incluso, popularmente, la EM se conoce como la enfermedad de las mil caras, debido a la gran variación de síntomas entre la población con esta patología. De acuerdo con lo estipulado por el Consejo General de Colegios Farmacéuticos (2019), entre los indicios clínicos de la enfermedad se observan perturbaciones musculares (debilidad, espasticidad, parálisis), sensoriales (picor, hormigueos, pérdida de sensibilidad), neurológicas (deterioro cognitivo, dificultad del habla y de coordinación), visuales (visión borrosa o doble, distorsión de la percepción de los colores) o disfunciones sexuales, sin embargo, también puede haber afectaciones psicóticas y emocionales, tales como la depresión, paranoia y euforia. (pp. 8-9)

Clasificación

El Consejo General de Colegios Farmacéuticos (2019), menciona que, a causa de la gran variedad de casos, dependiendo del comportamiento y los síntomas que padecen los enfermos, la EM se clasifica principalmente en 4 subtipos: remitente-recurrente (EMRR), secundaria progresiva (EMSP), primaria progresiva (EMPP) y progresiva recidivante (EMPR).

La **EMRR** es la que tiene mayor incidencia dentro de la población con EM; se caracteriza por la presencia de recaídas y remisiones conocidos como brotes que pueden ser parciales o completas, suelen tener un inicio brusco y su intensidad

disminuye paulatinamente. Los brotes no indican señales antes de que acontezcan y pueden ocurrir en cualquier momento, durando desde algunos días hasta semanas.

La **EMSP** se asemeja al subtipo anterior, sin embargo, en algún punto de la historia natural de la enfermedad se produce un deterioro continuo, que no mantiene ningún tipo de conexión a los ataques ocasionales y el grado de daño debido a que la enfermedad aumenta con el pasar de los brotes, generalmente 15 años después de padecer EMRR.

La **EMPP** se caracteriza por la ausencia de brotes o recaídas definidas, así como también por un comienzo lento, aunque mantiene fases de estabilidad intermitentes y mejoras poco importantes; mientras que, la **EMPR** es la menos frecuente de padecer y, a diferencia de la EMPP, hay brotes agudos definidos, de los cuales, los pacientes pueden o no recuperarse. (p. 10)

Fisiopatología

En lo que respecta a la fisiopatología, es importante saber que los genes HLA en los humanos representan al Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), es decir, la forma en que los linfocitos T identifican a los elementos extraños y en otros casos, rechazan tejidos implantados; y que estos, existen de clase 1 y clase 2. Vega Robledo (2009), explica que la clase 1 son los receptores de los linfocitos T CD4+, clasificados como cooperadores; mientras que, los de clase 2 son los receptores de los linfocitos TCD8+, clasificados como citotóxicos; ya que, según la misma autora:

Si la molécula presentada resulta extraña, la célula T se activa y secreta citocinas. Estas citocinas, pueden activar a la célula presentadora y a linfocitos y células circundantes (respuesta predominante Th1), así como estimular la producción de anticuerpos (respuesta de predominio Th2). La clase de citocinas secretadas y por ende, la función que realicen, depende del tipo de célula Th que responde. (p. 88)

En términos generales, de acuerdo con Bartosik y Marek Psujek (2019), las células Th1 tienen efectos proinflamatorios, y las células Th2 tienen efectos antiinflamatorios en esta respuesta inmune. (p.112)

Sin embargo, en la Esclerosis Múltiple, acorde con Cuevas et al. (2018), predominan los fenotipos inflamatorios Th1 y Th17 (también conocidas como células naïve) y que en el proceso inflamatorio, los linfocitos T naïve escapan de la tolerancia periférica para ser reclutados y activados por autoantígenos, y posteriormente mostrados a las células presentadoras de antígenos. Así, en un ambiente favorecedor, aumentará la proliferación de linfocitos autorreactivos que producen anticuerpos o activan células T citotóxicas antígeno específicas.

Si los mecanismos de tolerancia periférica no son capaces de controlar los linfocitos T autorreactivos a través de las células supresoras como las Treg, se manifestará clínicamente una enfermedad autoinmune. Por lo que, en el contexto de la EM, las células dendríticas (CD) inician y dirigen a las respuestas inmunes innatas y adaptativas que promueven el desarrollo de células efectoras Th17 y Th1 productoras de citocinas que actuarán sobre células residentes del sistema nervioso central (SNC), lo que desencadenará neuroinflamación.

Los linfocitos T que escapan de la tolerancia periférica representan la filtración de células inmunes desde la periferia hacia el SNC a través de la BHE. “La BHE puede definirse como la propiedad funcional de los vasos sanguíneos del SNC, por la que se impide el intercambio libre de iones y moléculas orgánicas entre el plasma sanguíneo y el tejido nervioso”. (Pascual et al., 2004, p. 567). Esta barrera solo permite el paso de las sustancias necesarias para la función neuronal, lo que incluye oxígeno (O₂), dióxido de carbono (CO₂), glucosa y agua; debido a que es necesario separar el sistema nervioso de las demás sustancias del cuerpo para su correcto funcionamiento y mantenimiento de la homeostasis del medio extracelular del SNC. (Pascual et al., 2004, p. 567).

La BHE se ve involucrada en una gran cantidad de patologías que afectan al SNC, incluidas infecciones o inflamación secundaria, la integridad de la BHE se ve muy comprometida, ya que puede sufrir cambios en la permeabilidad de la membrana causados por varios grupos de moléculas, que incluyen: agentes vasoactivos como histamina, sustancia P, endotelina 1 y bradisinina; factores de crecimiento como fibroblasto básico, factor de crecimiento transformante b; y otros mediadores inflamatorios como citocinas, metaloproteinasas de la matriz, radicales libres y lípidos. (Tajes et al., 2014, p. 156).

Diagnóstico

Para su diagnóstico, aún no existe una prueba definitiva para determinar la presencia de la EM, se realiza una historia clínica completa del paciente, examen físico y examen neurológico detallados. Posteriormente, se utilizan los criterios de Poser para juntar diferentes aspectos clínicos como la frecuencia de los brotes, el déficit del SNC y el número de inmunoglobulinas presentes en el líquido cefalorraquídeo (LCR). (Consejo General de Colegios Farmacéuticos, 2019, p.11), Lo que se puede observar en el cuadro proporcionado por González et al. (2004):

Criterios de Poser et al¹ para el diagnóstico de esclerosis múltiple

Categoría	Número mínimo			Evidencia paraclínica	IgG LCR
	Brotos	Déficit del SNC			
Clinicamente definida	2	2			
Probable	2	1	y	1	
	2	1			
Definida con ayuda del laboratorio	1	2	y	1	
	1	1	o	1	+
Probable	1	2			+
	1	1	y	1	+
	2				+

LCR: líquido cefalorraquídeo; SNC: sistema nervioso central.

Los estudios que ayudan a recabar la evidencia clínica son: la resonancia magnética nuclear (RMN) que permite obtener imágenes de la cabeza y la columna para identificar las lesiones desmielinizantes, en algunas ocasiones con el uso de contrastes como el gadolinio, mostrando zonas de inflamación o lesiones activas que suelen indicar la ruptura de la BHE. Por otro lado, existe la neurofisiología, donde se colocan electrodos que emiten señales eléctricas sobre la piel, para medir qué tan rápido responde el sistema nervioso; y, por último, obtener una muestra de LCR, que comúnmente detectan la presencia de bandas oligoclonales que indican la síntesis intratecal de IgG. ¹

Factores de riesgo

¹ La presencia de bandas oligoclonales relacionada con la síntesis intratecal de inmunoglobulinas (IgG) por parte de las células B ocurre en distintos padecimientos donde la barrera hematoencefálica está dañada, es decir, indica un desarreglo inmunológico.

Las causas de la enfermedad aún son inciertas; sin embargo, en una entrevista con la neuróloga Irene Treviño (2017), se mencionó que: “La EM se vincula con cuestiones genéticas, pero también con factores del ambiente, como una menor exposición a la radiación solar, deficiencia de vitamina D, tabaquismo, exceso en el consumo de sal, antecedentes de infecciones por virus, sobre todo mononucleosis infecciosa y otros del grupo herpes”.

En correspondencia con el Consejo General de Colegios Farmacéuticos (2019: p. 7), el desarrollo de esta enfermedad, como en otras patologías autoinmunes, está determinado por una susceptibilidad genética que existe en ciertos individuos relacionada con el haplotipo HLADRB1, o algunos otros genes como el HLADR2 y HLADw2.

Vitamina D

Bartosik y Marek Psujek (2019: pp. 113-114) explican que la vitamina D tiene una fuerte relación con la EM gracias a que hay receptores de esta en muchos órganos y tejidos. Esta vitamina se obtiene de la exposición al sol, la dieta y suplementos; al estar en el cuerpo, pasa por un proceso de isomerización, dos veces por una hidroxilación y se convierte en un metabolito activo llamado calcitriol que puede entrar al receptor intracelular de vitamina D (RVD), de esta forma, logra participar en la expresión de proteínas involucradas en diversos procesos celulares como la apoptosis, el crecimiento celular, proliferación, diferenciación celular, estrés oxidativo y transporte de membrana.

La influencia de esta vitamina en distintos tejidos y procesos se relaciona con el sistema inmune, debido a que todas las células inmunes expresan los receptores RVD, y su presencia tiene efectos distintos en cada tipo de célula.

En los linfocitos T promueve la respuesta de células Th2 y disminuye la de células Th1, aumenta la acción de células T regulatorias (Treg) y disminuye la proliferación de linfocitos T autorreactivos. En macrófagos, aumenta la producción de citocinas IL-10 y disminuye la de citocinas IL-6, IL-1 y el factor de necrosis tumoral (TNF α) que dañan la barrera hematoencefálica (BHE). En el caso de las células dendríticas, aumenta la producción de citocinas IL-10 y proliferación de células Treg, mientras disminuye la producción de citocinas IL-

12 y la expresión de proteínas CD86, CD40 y CD80 en la superficie de los linfocitos T. Por último, en las células B, disminuye la síntesis intratecal de IgG e IgM, así aumenta la producción de citocinas IL-10.

Consecuentemente, la deficiencia de Vitamina D puede ser considerada un factor de riesgo.

Tabaco

Con respecto al uso del tabaco, Rosso y Chitnis (2020: p. 246) explican que fumar parece afectar el progreso de la enfermedad, así como la frecuencia y gravedad de las recaídas. Además, aumenta en un 80% el riesgo de padecer una EMSP, y el volumen de las lesiones neurológicas es mayor.

Este daño es posible, debido a que fumar irrita los pulmones y las células epiteliales filtran proteínas intracelulares llamadas epítomos², que activan macrófagos alveolares y estos epítomos reaccionan con los antígenos de la mielina por medio de la mimetización de estos, y entonces los linfocitos T acuden a los pulmones donde maduran y liberan citocinas proinflamatorias, para luego migrar hacia el sistema nervioso central (SNC).

Tratamientos farmacológicos

La información proporcionada por la Federación Galeana de Esclerosis Múltiple (2017) indica que, actualmente hay trece tratamientos farmacológicos que modifican el curso de la EM.

Estos medicamentos se clasifican en primera y segunda línea: aquellos considerados fármacos de primera línea son aquellos que se administran como un tratamiento de inicio, mejor conocidos como inmunomoduladores, ya que se encargan de modular la respuesta inmunológica, pero no la disminuyen. Por otro lado, los fármacos de segunda línea se administran cuando, a pesar de recibir un tratamiento inmunomodulador, siguen apareciendo brotes o hay lesiones activas; estos son conocidos como inmunosupresores, ya que reducen las fuerzas del organismo y son

² Es la parte de los antígenos que reconocen las células inmunes.

realmente eficaces deteniendo el progreso de la enfermedad, aunque los efectos adversos pueden ser importantes.

De acuerdo con el Consejo General de Colegios Farmacéuticos (2019: pp. 14-18), los tratamientos **inmunomoduladores** son: **Interferón 1b (Betaferon, Extavia)**, el cual es una variación del Interferón Beta Humano (IFN), usado en la EMRR y EMSP para reducir la gravedad y frecuencia de las recaídas, así como hacer más lento el progreso de la enfermedad. El **Interferón 1a (Avonex, Rebif)** tiene una estructura idéntica a las citocinas humanas, indicado para tratar pacientes con EMRR, mostrando una reducción de la frecuencia y gravedad de los brotes, aunque no reduce significativamente el progreso de la enfermedad. En cuanto al perfil toxicológico de los Interferones, indican síntomas gripales como dolores musculares, fiebre, escalofríos, sudoración, dolor de cabeza, náuseas y astenia³.

El **acetato de glatirámero (Copaxone, Glatiramer Mylan)**, es un péptido que mimetiza la forma de la proteína base de la mielina, además de inducir a los linfocitos T reguladores e inhibir a los linfocitos T autorreactivos que dañan la mielina, mediante su efecto en las CD que promueven la acción de las células Th1 y Th2. Reduce la frecuencia de las recaídas en pacientes con EMRR y el volumen de las lesiones neurológicas, aunque no hay evidencia de que reduzca la gravedad de estas. La toxicidad indica eritema⁴, dolor, tumefacción, prurito⁵, inflamación e hipersensibilidad.

El **fingolimod (Gilenya)** es el primer fármaco de administración oral, que actúa sobre el receptor de la superficie de los linfocitos, interfiriendo la señalización que provoca su entrada al SNC, evitando que causen inflamación y daño en el tejido nervioso; así, reduce significativamente la frecuencia de las recaídas en pacientes con EMRR. El perfil toxicológico, según la European Medicines Agency (2016: pp. 4-9), indica enfermedades cardíacas, virus del herpes, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), meningitis, virus del papiloma humano (VPH), edema macular, daño hepático, presión arterial y problemas respiratorios.

El **dimetil fumarato o fumarato de dimetilo (Tecfidera)** activa un factor llamado factor nuclear eritroide, tiene un efecto protector ante el daño oxidativo relacionado

³ Sentimiento de fatiga excesiva.

⁴ Irritación cutánea.

⁵ Hormigueo o irritación que provoca comezón.

con las especies de oxígeno reactivas que liberan las diferentes vías metabólicas, ofreciendo una gran protección a las neuronas y axones en pacientes con EMRR. Su perfil toxicológico indica sofocos, diarrea, dolor abdominal y exantema, aunque acorde con la European Medicines Agency (2016: p. 4), también hay un riesgo de LMP.

Por otro lado, los tratamientos clasificados como **inmunosupresores**, se utilizan en el tratamiento de la EMPP, e incluyen a: la **Ciclofosfamida (Genoxal)** que es beneficiosa en pacientes menores a 40 años, aunque puede ser muy tóxica. La **Azatioprina (Imurel)**, se considera tóxica en menor cantidad, reduce la frecuencia de las recaídas y el progreso de la enfermedad, aunque no reduce la gravedad ni el riesgo de discapacidad. La **Mitoxantrona (Novantrone, EFG)** actúa directamente sobre la cadena de ADN, inhibiendo las células B, linfocitos T, macrófagos y sustancias que promueven la inflamación como el TNF α y la IL-2, se indica para pacientes con EMRR con brotes frecuentes y que no hayan mostrado avance con el tratamiento inmunomodulador; sin embargo, su perfil toxicológico indica enfermedades cardíacas y desarrollo de leucemia aguda. La **Teriflunomida (Aubagio)** inhibe una enzima necesaria para la proliferación de células B y linfocitos T, que se administra en pacientes con EMRR y muestran una reducción de las recaídas; la toxicidad puede causar daño al hígado y al estómago. La **Cladribina (Mavenclad)** actúa sobre una enzima involucrada en la síntesis de purinas, y por lo tanto, actúa sobre el ADN y afecta principalmente a los linfocitos; está indicado para tratar la EM recurrente con actividad que se puede ver en la RMN. La toxicidad incluye linfocitopenia⁶ y herpes zóster.

Entre los medicamentos para la EM, conocidos como **anticuerpos monoclonales**, se encuentra **Natalizumab (Tysabri)**, que inhibe las moléculas de adhesión, evitando la entrada de los leucocitos al SNC inflamado, ayudando a reducir la inflamación y las lesiones neurológicas, así como la frecuencia y gravedad de las recaídas y discapacidad en pacientes con EMRR.

El **Alemtuzumab (Lemtrada)** actúa uniéndose a una glucoproteína de membrana que se encuentra presente en más del 95% de los linfocitos B (CD19+) y T (CD3+); así como en monocitos, macrófagos y linfocitos citotóxicos naturales (células NK),

⁶ Deficiencia de linfocitos.

teniendo una acción inmunomoduladora que limita el efecto de éstos sobre las proteínas de la mielina de las neuronas en pacientes con EMRR.

Por último, el **Ocrelizumab (Ocrevus)** actúa sobre los linfocitos B que expresan el receptor CD20, el cual está relacionado con procesos de apoptosis, fagocitosis y citotoxicidad que tiene efecto sobre la mielina de las neuronas. La toxicidad de los anticuerpos monoclonales está principalmente enfocada a la LMP.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

De acuerdo con Reginald y Chiedukam Adiele (2014: pp. 1-2), la LMP es una enfermedad que degrada la mielina causada por el virus John-Cunningham (JCV) a través de una infección de oligodendrocitos y astrocitos. Los anticuerpos monoclonales pueden activar JCV, una enfermedad asintomática que afecta a muchos órganos y solo es detectable en una prueba de ADN. Esta, comienza a infectar los orificios internos tracto gastrointestinal y respiratorio, luego invade el tejido linfoide (incluida la médula ósea y los riñones); posteriormente (aunque solo es una teoría) el JCV es transportado por los linfocitos B al cerebro, y es allí donde infecta a la microglia, los oligodendrocitos y los astrocitos, provocando un daño excesivo a la BHE, inflamación y desmielinización. Finalmente, las partículas virales se internalizan por endocitosis y se dirigen hacia el núcleo de las células a través del retículo endoplásmico, modificando el ADN y multiplicándose, provocando necrosis en neuronas y neuroglia.

Tratamientos no farmacológicos

A causa de que los trece medicamentos actualmente disponibles en el mercado conllevan efectos secundarios importantes, se han buscado otras alternativas para el tratamiento de la EM, que pueden ser consideradas mínimamente invasivas, en comparación con los riesgos que implican estos tratamientos farmacológicos. No obstante, son tratamientos que aún siguen en desarrollo y, por ello, son el foco de atención de diversos investigadores.

Microbiota intestinal

A raíz de que se ha buscado exhaustivamente el efecto de los factores ambientales, tales como el estrés, la latitud, y los ya mencionados tabaquismo y vitamina D, se han iniciado nuevas investigaciones que buscan encontrar nuevos factores que determinan o regulan la EM. Sin embargo, en últimas investigaciones se ha comenzado el estudio de otros factores como la ingesta de sodio, el índice de masa corporal elevado en la adolescencia, la vitamina A y la microbiota intestinal (Castillo & Marzo, 2015, p. 2).

La microbiota es definida por Obrenovich et al. (2020: p. 1) como aquella que "comprende la colección diversa y completa de microbios, micobiotas, parásitos, patógenos, comensales, virus, viroides, protozoos, sus genomas colectivos e individuales, ácidos nucleicos codificantes y no codificantes y los co-metabolismos entre cualquiera de estos microorganismos exógenos que viven dentro del intestino humano o en cualquier otro lugar".

La evidencia experimental indica que la microbiota intestinal afecta al balance de poblaciones de células inmunes proinflamatorias y antiinflamatorias y citoquinas relacionadas patológicamente a distintas enfermedades autoinmunes, así como un creciente número de estudios reportan diferencias en los porcentajes de taxones microbianos encontrados en el contenido intestinal de pacientes que sufren de alguna enfermedad autoinmune e individuos saludables (Kirby & Ochoa, 2015, p.2), lo cual, en correspondencia con lo que Obrenovich et al. (2020: p. 2) refieren en su investigación, explica que muchos tratamientos terapéuticos propuestos giran en torno a la idea de restaurar la flora intestinal, ya sea mediante trasplante fecal, antibióticos o mediante la administración de psicobióticos, lo cual ha sido un interés reciente en la investigación neurológica.

Además, se ha propuesto que un desequilibrio en la integridad y homeostasis del contenido intestinal tiene un papel importante en otras enfermedades neurológicas como la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), lo que ha ayudado a la redefinición de la relación que mantiene la microbiota intestinal y el ser humano, la cual pasa de ser una relación comensal a una mutualista, puesto que las bacterias aportan sus funciones metabólicas como la degradación de macromoléculas con propiedades antiinflamatorias tales como el butirato, el

propionato y el acetato, a cambio de un hospedador. (Castillo & Marzo, 2015: pp. 2-3)

El butirato, el propionato y el acetato “son los tres ácidos grasos de cadena corta (AGCC) producidos más comunes. Los AGCC incrementan la cantidad de células T reguladoras al actuar [...] a través del receptor GPCR43, disminuyendo la inflamación” (Kohl et al., 2020, p. 5) hasta la homeostasis inmunológica, que incluye el desarrollo de respuestas inmunes, la barrera a la colonización de patógenos y la maduración y desarrollo del sistema nervioso central) (Castillo & Marzo, 2015, p. 3).

En la investigación de Kohl et al. (2020: pp. 4-5), se menciona que actualmente es ampliamente aceptado que las bacterias intestinales son reguladores claves del sistema inmunológico al promover las células Tregs inducidas periféricamente para la producción de citoquinas antiinflamatorias, que, al mismo tiempo, regulan la proliferación de células inflamatorias.

Hay ciertos grupos de bacterias intestinales específicas que promueven la proliferación de estas células Tregs, tales como Clostridia, Polisacáridos A (PSA) produciendo *B. Fragilis*, Lactobacilos o *Prevotella Histolytica*. Estos, en conjunto con los metabolitos microbianos como los AGCC o productos microbianos como el PSA, modulan las respuestas antiinflamatorias del sistema inmunológico y disminuyen la inflamación.

En un estudio de Kohl et al. (2015: p.12) se explica que: “otra línea abierta de investigación es a través del PSA de *Bacteroides fragilis*, conocido por modular el sistema inmunológico a través de la corrección en las desviaciones en la relación Th1/Th2 [...] las cepas productoras de PSA mantenían la resistencia a la EAE y tenían un mayor ratio de conversión en linfocitos Treg Foxp3+ productores de IL-10.”.

Por lo que, es importante puntualizar que, todas estas comunicaciones eferentes y aferentes entre el cerebro y el sistema gastrointestinal se llevan a cabo a través del novedoso eje microbiota intestinal-cerebro, el cual ha sido investigado en los últimos años por su influencia en la funcionalidad del SNC, su implicación el desarrollo cerebral en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y en

cambios de proteínas moderadoras del desarrollo y función de las sinapsis neuronales (Castillo & Marzo, 2015: p. 3).

El funcionamiento del eje microbiota intestinal-cerebro, se lleva a cabo por medio de las células inmunes se transportan a través de los conductos linfáticos a todo el cuerpo, y que, según Kirby & Ochoa (2015: pp. 3-4), el tejido del intestino contiene al tejido linfoide asociado al intestino (GALT), el cual ayuda a proteger el intestino de patógenos y monitorear la actividad bacteriana. Este tejido está formado por las células M, que son las encargadas de llevar los antígenos a las poblaciones de células inmunes para que las CD activen a los linfocitos T a través del CMH II, y estos a su vez, comienzan una respuesta inmune proinflamatoria para eliminar los patógenos.

Kohl et al. (2020: p. 5) determinaron que la conexión del intestino con el sistema nervioso está mediada por el sistema entérico, conocido como el segundo cerebro, puesto que controla las funciones autónomas del cuerpo, incluyendo los movimientos peristálticos, el tracto gastrointestinal, síntesis de enzimas, e incluso la producción de neurotransmisores; especialmente el control de la microbiota intestinal mediante el control del flujo de oxígeno y nutrientes. Este sistema conecta con el SNC mediante el sistema nervioso simpático y parasimpático, que a su vez incluye al nervio vago (NV) en el control de las respuestas inflamatorias, el cual está forma parte del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. El NV mantiene una relación mutua con el SNC, ya que este altera los niveles de citocinas mientras que, los mediadores inflamatorios como el TNF- α , producido por las células inmunitarias en respuesta a la microbiota activan el NV.

Pruebas del tratamiento con Microbiota Intestinal

En lo que respecta a las pruebas del tratamiento, la EM cuenta con un modelo experimental de la enfermedad para su estudio en ratones, que se conoce como Encefalomiелitis Autoinmune Experimental (EAE); en esta experimentación, de acuerdo con Castillo & Marzo (2015: p. 4), se les aplicó una vacuna que contenía el factor antigénico de colonización I (CFA/I) fimbria de *Escherichia coli* enterotoxigénico, usando inmunizaciones orales con *Salmonella typhimurium* atenuadas y

modificadas para expresar el mencionado antígeno; a lo que los ratones respondieron muy bien, sufrían menos invasiones en la sustancia gris y blanca del cerebro, menos proliferación de linfocitos T y mayor producción de citocinas antiinflamatorias como IL-10, IL-4, IL-13, así como la expresión de linfocitos Treg que secretan una sustancia antiinflamatoria conocida como FoxP3.

En palabras de Castillo & Marzo (2015: p. 4): “[...] administrando una mezcla de kanamicina, colistina y vancomicina a ratones antes de la inducción de la enfermedad se suprimía su desarrollo, acompañado de una menor producción de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-17, IFN- y TNF- α) y una reducción en las células Th17 mesentéricas⁷”.

También se han estudiado microorganismos responsables de generar la enfermedad, como las bacterias filamentosas segmentadas (BFS), capaces de inducir una respuesta en Th17 que inducía la autoinmunidad, y con ello la EAE, acompañada de un aumento de IL-17 en el intestino, y de linfocitos Th17 en el SNC, el colon y el intestino delgado, lo que demuestra que esta única bacteria intestinal podría generar una inflamación a nivel neurológico y, consecuentemente, la enfermedad.

Las pruebas en humanos, acorde con Castillo & Marzo (2015: p. 7), en la reunión de la Academia Americana de Neurología de 2014 se presentaron dos trabajos; en uno de ellos se estudió a pacientes con EM que manejaban cantidades sanas de *Methanobrevibacteriaceae* (la cual se ha relacionado con procesos inflamatorios) y la disminución de organismos productores de butirato, *Butyricimonas* y la familia *Lachnospiraceae*, los cuáles tienen efectos antiinflamatorios y aumentaron en pacientes que recibían tratamiento. Por otro lado, en el segundo trabajo, se estudiaron diferencias en *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y proteobacterias en pacientes con EM y controles, pero trabajaron con muy pocos individuos.

⁷ El mesenterio es una parte del tejido del intestino delgado.

Más adelante, durante la reunión ACTRIMS-ECTRIMS de 2014 se presentaron cuatro trabajos; en el primero, aplicado a niños, encontraron un enriquecimiento significativo en los casos en *Shigella* y *Escherichia*, bacterias asociadas a infecciones gastrointestinales, y una disminución en *Eubacterium rectale* y *Corynebacterium*, con lo que se trató de determinar que la presencia de Archaea se asociaba un fenotipo activado de células presentadoras de antígeno y a la expresión de IFN γ ; en el caso del grupo de Ochoa Repáraz se cultivaron células presentadoras de antígeno y linfocitos T en presencia de PSA, encontrando que el antígeno era capaz de inducir Treg e IL-10, y que estas células inducidas por PSA eran más capaces de suprimir el TNF α que produce inflamación; por último, se presentó un estudio realizado con mujeres tratadas con acetato de glatirámico (AG) para demostrar la utilidad de la suplementación con vitamina D3 en el tratamiento de la EM, durante el que se establecieron diferencias entre algunos géneros bacterianos como la familia *Faecalibacterium*, considerada antiinflamatoria y que era menos abundante en los pacientes con EM, la cual se vio más presente luego del tratamiento con vitamina D que no estaban en tratamiento con AG.

Relevancia de los estudios en torno a la microbiota y la EM

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune que causa discapacidad física y cognitiva en adultos jóvenes, especialmente mujeres. En esta patología, el sistema inmunológico promueve una respuesta inflamatoria en el sistema nervioso central, que causa la desmielinización de los axones y por ende, afecta la conducción de impulsos nerviosos en todo el cuerpo.

Esta enfermedad no tiene una etiología definida, sino que existen distintas teorías y relaciones que se han encontrado mediante distintos estudios que explican que se desarrolla en individuos susceptibles genéticamente por el haplotipo HLADRB1 principalmente, el cual determina el medio por el que los linfocitos T reconocen antígenos y las mimetizaciones de estos; además, la influencia de otros factores ambientales como la vitamina D y el tabaco.

Las diversas investigaciones de las que hay registro actualmente aportan información relevante para desarrollar nuevos tratamientos con más beneficios que riesgos, a través de la comprensión de la influencia del entorno en nuestro organismo y cambiar la dirección por la cual se trata la enfermedad con métodos mínimamente invasivos. A diferencia de los trece tratamientos farmacológicos disponibles en el mercado, enfocados a modificar el curso de la EM, que aumentan el riesgo de padecer enfermedades cardíacas, hepáticas y, en primer lugar, la leucoencefalopatía multifocal progresiva; los tratamientos no farmacológicos como la microbiota intestinal, que han causado gran interés para los investigadores, han demostrado la relación con el balance de las poblaciones de células inmunes proinflamatorias y antiinflamatorias a través del eje microbiota intestinal-cerebro y el sistema entérico que involucra al eje hipotálamo-hipófisis-adrenal; además de ser fácilmente controlables con antibióticos, trasplante fecal o psicobióticos, siendo mucho menos invasivos. Quizá una de las bacterias más destacables para esta regulación de la respuesta inmune incluye el PSA de *Bacteroides fragilis*, la cual corrige las desviaciones en la relación Th1/Th2.

Por ello, tiene una gran importancia la investigación y difusión del conocimiento de esta alternativa, puesto que actualmente la experimentación está dirigida a la EAE, donde se les aplica una “vacuna” a ratones, que contiene un factor antigénico de colonización I (CFA/I) fimbria de *Escherichia coli* enterotoxigénico y *Salmonella typhimurium*, a lo que han respondido exitosamente y se han recuperado; de esta forma, en el futuro podría promoverse la experimentación en humanos, existiendo la posibilidad de lograr una mejora en los pacientes que no se ha alcanzado con ningún medicamento.

Anexo 1. Índice de abreviaturas y siglas.

1. AG: Acetato de Glatiramero
2. AGCC: Ácidos Grasos de Cadena Corta
3. BFS: Bacterias Filamentosas Segmentadas
4. BHE: Barrera Hematoencefálica
5. CD: Células Dendríticas

6. CMH: Complejo Mayor de Histocompatibilidad
7. EAE: Encefalomiелitis Autoinmune Experimental
8. ELA: Esclerosis Lateral Amiotrónica
9. EM: Esclerosis Múltiple
10. EMRR: Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente
11. EMPP: Esclerosis Múltiple Primaria-Progresiva
12. EMPR: Esclerosis Múltiple Progresiva-Recidivante
13. EMSP: Esclerosis Múltiple Secundaria-Progresiva
14. GALT: Tejido Linfóide Asociado al Intestino
15. JVC: Virus de John Cunningham
16. LCR: Líquido cefalorraquídeo
17. LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva
18. NV: Nervio Vago
19. PSA: Polisacárido A
20. RMN: Resonancia Magnética Nuclear
21. RVD: Receptor de Vitamina D
22. SEN: Sociedad Española de Neurología
23. SNC: Sistema nervioso central
24. TNF α : Factor de Necrosis Tumoral
25. Treg: Linfocitos T regulatorios
26. VEB: Virus de Epstein-Barr

REFERENCIAS

1. Adiele, Reginald. (2014). Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Journal of Multiple Sclerosis. 1. 1-5. <http://dx.doi.org/10.4172/jmso.1000118>
2. Ángel Llana, M. (2020, 28 mayo). *En España se diagnostican 2.000 nuevos casos de esclerosis múltiple al año.* Redacción Médica. <https://www.redaccionmedica.com/secciones/neurologia/en-espana-se-diagnostican-2-000-nuevos-casos-de-esclerosis-multiple-al-ano-6283>

3. Bartosik-Psujek, H., & Psujek, M. (2019). Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis. *Neurochirurgia Polska*, 53(2), 113–122. <https://doi.org/10.5603/pjnns.a2019.0015>
4. Castillo F., Marzo, M. (2015) *Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la esclerosis múltiple*. ELSEVIER. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.07.005>
5. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. (2019). *Esclerosis Múltiple* (Vol. 139). Farmacéuticos. <https://www.portalfarma.com/Profesionales/comunicacionesprofesionales/informes-tecnico-profesionales/Documents/Informe-Esclerloris-Multiple-PF139.pdf>
6. Cuevas-García, C. F., Segura-Méndez, N. H., & Herrera-Sánchez, D. A. (2018). Actualidades en la inmunopatología de la esclerosis múltiple. *Gaceta de México*, 154(5), 588–597. <https://doi.org/10.24875/gmm.18003407>
7. Dendrou, Calliope & Fugger, Lars & Friese, Manuel. (2015). Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature reviews. Immunology*. 15 (10),1038. Retrieved from: https://www.researchgate.net/publication/280910740_Immunopathology_of_multiple_sclerosis
8. Federación Galega de Esclerosis Múltiple. (2017, 5 diciembre). *Tratamiento farmacológico de la Esclerosis Múltiple*. https://esclerosismultiplegalicia.org/tratamiento_farmacologico_esclerosis_multiple_es.html
9. Gaceta Médica. (2019, 18 diciembre). *La esclerosis múltiple afecta ya a más de 50.000 personas en España*. <https://gacetamedica.com/investigacion/la-esclerosis-multiple-afecta-ya-a-mas-de-50000-personas-en-espana-ha2367801/> (Gaceta Médica, 2019)
10. Gilenya (2016). Ficha técnica o resumen de las características del producto. European Medicines Agency (EMA). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_es.pdf
11. Kohl, H. M., Castillo, A. R., & Ochoa-Repáraz, J. (2020). The microbiome as a therapeutic target for multiple sclerosis: Can genetically engineered probiotics treat the disease? *Diseases*, 8(3), 33. doi:<http://dx.doi.org/10.3390/diseases8030033>
12. Obrenovich, M., Jaworski, H., Tadimalla, T., Mistry, A., Sykes, L., Perry, G., & Bonomo, R. (2020). The Role of the Microbiota–Gut–Brain Axis and Antibiotics in ALS and Neurodegenerative Diseases. Recuperado 2021, de <https://www.mdpi.com/2076-2607/8/5/784>
13. Pascual-Garvi, J. M., González-Llanos, F., Prieto-Arribas, R., Cerdán, S., & Roda, J. M. (2004). La barrera hematoencefálica: desarrollo de una estructura que permite la heterogeneidad funcional del sistema nervioso central. *Revista de Neurología*, 38(6), 565–581.
14. Prieto González, J. M., Lema Bouzasa, M., Dapena Bolaño, M. D. (2004, noviembre). *Criterios de poseer et al para el diagnóstico de esclerosis múltiple* [Tabla]. ELSEVIER. <https://multimedia.elsevier.es/PublicationsMultimediaV1/item/multimedia/13069311:2v123n19-13069311tab03.gif?idApp=UINPBA00004N>
15. Rosso M, Chitnis T. Association Between Cigarette Smoking and Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA Neurol*. 2020;77(2):245–253. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.4271>
16. Tajés, Marta & Ramos-Fernández, Eva & Weng-Jiang, Xian & Bosch-Morató, Mònica & Guivernau, Biuse & Eraso-Pichot, Abel & Salvador, Bertran & Busquets, Xavier & Roquer, Jaume & Muñoz, Francisco. (2014). The blood-brain barrier: Structure, function and therapeutic approaches. *Molecular membrane biology*. 31. 1-16. <http://dx.doi.org/10.3109/09687688.2014.937468>

17. Tecfidera (2016). Ficha técnica o resumen de las características del producto. European Medicines Agency (EMA). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_es.pdf
18. Trevor O. Kirby & Javier Ochoa-Repáraz. The Gut Microbiome in Multiple Sclerosis: A Potential Therapeutic Avenue. *Med Sci* (Basel). 2018; 6(3): 69. doi: <https://doi.org/10.3390/medsci6030069>
19. Vega Robledo, G. B. (2009). Complejo mayor de histocompatibilidad. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 52(2), 86–89. <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2009/un092j.pdf>
20. Viswanath, Deepak. (2013). Understanding Autoimmune Diseases- A Review. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 6. 8-15. <http://dx.doi.org/10.9790/0853-0660815>