

Los desequilibrios en la microbiota intestinal se han relacionado con afecciones como la depresión y el trastorno bipolar, mientras que los subproductos microbianos beneficiosos, incluidos los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y los neurotransmisores, contribuyen a la función cerebral y la regulación emocional. Las investigaciones actuales destacan una conexión prometedora entre la salud intestinal y el bienestar mental, aún quedan varios desafíos por superar. Los estudios futuros deberían centrarse en poblaciones más amplias y diversas para establecer vínculos causales y evaluar la eficacia a largo plazo de las terapias dirigidas al intestino.

Para este Tópico de Actualidad hemos seleccionado al investigador especialista Salvador Marcelo Buccella Sifontes, de la Universidad de Magallanes, de Chile.

Comité Editorial Salus

Microbioma intestinal y salud cerebral: mecanismos emergentes y relevancia traslacional

Gut microbiome and brain health: emerging mechanisms and translational relevance

En la última década la interacción bidireccional entre el microbioma intestinal y el sistema nervioso central (SNC) ha adquirido relevancia central en neurociencias y medicina traslacional^{1,2}. Más allá de asociaciones observacionales, la evidencia contemporánea identifica mecanismos específicos mediante los cuales el microbioma modula la inmunidad sistémica, la integridad de barreras biológicas y procesos neuroinflamatorios.^{3,4}

Desde una perspectiva funcional, los metabolitos derivados del microbioma, en particular los ácidos grasos de cadena corta (butirato, propionato y acetato), representan un nexo funcional entre dieta, microbiota e inmunidad⁵. El butirato ejerce efectos antiinflamatorios mediante la inhibición de histonas desacetilasas, promueve la diferenciación de células T reguladoras y refuerza la integridad de la barrera intestinal. El propionato, por su parte, modula la maduración de células mieloides y atenúa respuestas de linfocitos Th17, con impacto directo sobre la inflamación sistémica.^{3,5}

Por otro lado, la reducción sostenida de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), asociada con dietas occidentales pobres en fibra y al uso repetido de antibióticos, provoca aumento de la permeabilidad intestinal^{3,4,5,6}. Como consecuencia, aparece la endotoxemia metabólica y la activación inmune crónica, configurando un entorno propicio para la disrupción del eje intestino-cerebro. La disbiosis intestinal influye en la activación y polarización de la inmunidad adaptativa más allá del intestino.²

Evidencia experimental, respaldada por estudios clínicos indica que subpoblaciones de linfocitos Th17, inducidas en el tejido linfoide asociado al intestino, pueden migrar al SNC y contribuir a la disrupción de la barrera hematoencefálica (BHE)^{2,4}. Citocinas proinflamatorias como IL-17 alteran la expresión de proteínas de uniones estrechas endoteliales,

facilitando el acceso de células inmunes al parénquima cerebral^{4,7}. Estas premisas sugieren que el microbioma actúa como regulador temprano de la integridad de barreras críticas para la protección cerebral, lo que es particularmente relevante en enfermedades neuroinflamatorias e inmunomediadas.^{5,8}

Desde una perspectiva traslacional la esclerosis múltiple (EM) se constituye en un modelo clínico paradigmático para explorar la contribución del microbioma a la patogénesis neurológica^{2,4,7,8}. Estudios metagenómicos han identificado una disminución consistente de bacterias productoras de butirato (como *Faecalibacterium* y *Roseburia*) y un enriquecimiento de taxones asociados a perfiles proinflamatorios. Estas alteraciones se correlacionan con una polarización inmune hacia Th17 y una menor actividad reguladora.²⁻⁶

Si bien, desde el punto de vista clínico las intervenciones dirigidas al microbioma no forman parte del estándar terapéutico en neurología, la evidencia apoya su potencial como estrategia coadyuvante^{2,4,6,8}. Intervenciones dietéticas ricas en fibra y patrones alimentarios antiinflamatorios se asocian con mayor diversidad microbiana y aumento de AGCC4. Aunque con tamaños muestrales limitados y heterogeneidad metodológica, ensayos clínicos preliminares con probióticos específicos han mostrado reducción de marcadores inflamatorios y beneficios modestos en dominios neuropsiquiátricos.^{2,3,5,6,8}

En otros estudios estrategias terapéuticas emergentes, como el ayuno intermitente, los prebióticos y los posbióticos, apuntan a restaurar funciones metabólicas microbianas más que composiciones taxonómicas específicas, alineándose con un enfoque funcional del microbioma^{4-6,8}. Sin negar que persisten desafíos clave para la traslación clínica como: (i) establecer causalidad en humanos, (ii) integrar datos

multiómicos que reflejen función microbiana real y (iii) definir biomarcadores que permitan estratificación de pacientes y predicción de respuesta terapéutica, la comprensión de la interacción entre genética del huésped, exposoma y dinámica microbiana será esencial para el desarrollo de intervenciones personalizadas.^{2,4-6,8}

De acuerdo con lo expuesto, la evidencia posiciona al microbioma intestinal como un modulador activo, y no meramente asociativo, de la salud cerebral, constituyendo una frontera estratégica para la neurología traslacional contemporánea. En la práctica clínica recomendamos prudencia, orientación basada en evidencia y priorizar investigaciones que vinculen cambios microbianos con resultados clínicos relevantes.

Referencias

1. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000Res*. 2020;9(F1000 Faculty Rev):69. doi:10.12688/f1000research.20510.1.
2. Ruiz-Tovar J, editor. *Dysbiosis: Correlation between Changes in Microbiota and Pathology*. Cham (Switzerland): Springer; 2024. 144 p. doi:10.1007/978-3-031-65650-7.
3. Olejnik P, Golenia A, Malyszko J. The Potential Role of Microbiota in Age-Related Cognitive Decline: A Narrative Review of the Underlying Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2025 Feb 13;26(4):1590. doi:10.3390/ijms26041590.
4. Abolfazli P, Apue Nchama CN, Lucke-Wold B. The impact of gut microbiome on neuro-autoimmune demyelinating diseases. *Academia Biology*. 2024;2(4). doi:10.20935/AcadBiol7397.
5. Prajapati SK, Jain S, Yadav H. Age-Related Cognitive Decline and Dementia: Interface of Microbiome–Immune–Neuronal Interactions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2025 Jul;80(7):glaf038. doi:10.1093/gerona/glaf038
6. Safarchi A, Al-Qadami G, Tran CD, Conlon M. Understanding dysbiosis and resilience in the human gut microbiome: biomarkers, interventions, and challenges. *Front Microbiol*. 2025 Mar 4;16:1559521. doi:10.3389/fmicb.2025.1559521.
7. Prajapati SK, Wang S, Mishra SP, Jain S, Yadav H. Protection of Alzheimer's disease progression by a human-origin probiotics cocktail. *Sci Rep*. 2025 Jan 10;15(1):1589. doi:10.1038/s41598-024-84780-8.
8. O'Riordan KJ, Moloney GM, Keane L, Clarke G, Cryan JF. The gut microbiota-immune-brain axis: Therapeutic implications. *Cell Rep Med*. 2025 Mar 18;6(3):101982. doi:10.1016/j.xcrm.2025.101982

Salvador Marcelo Buccella Sifontes 

Oficina de Educación Médica. Escuela de Medicina

Universidad de Magallanes, Chile

email: fsalvador.buccella@gmail.com