eBook

Microbiota Prebióticos y Probióticos

Aplicación clínica basada en la evidencia



www.esi.academy

esi
Escuela de Salud Integrativa



Aviso Legal y Descargo de Responsabilidad

Este ebook ha sido elaborado con fines exclusivamente informativos y educativos, y está dirigido a profesionales de la salud con formación superior en medicina, enfermería, farmacia, nutrición, fisioterapia u otras titulaciones sanitarias reconocidas.

No pretende, en ningún caso, sustituir la evaluación, diagnóstico o tratamiento indicadon por un profesional sanitario. No debe considerarse como consejo médico ni reemplaza el criterio clínico de un médico u otro profesional de la salud cualificado. Antes de realizar cualquier cambio en su tratamiento, suplemento o estilo de vida, consulte siempre con su médico o profesional sanitario de confianza.

El contenido aquí incluido se basa en fuentes científicas actualizadas y en la práctica clínica integrativa, pero no sustituye en ningún caso la valoración, diagnóstico ni tratamiento personalizado por parte de un profesional sanitario cualificado.

Las recomendaciones nutricionales y de suplementación recogidas en esta publicación tienen un carácter general. Cada intervención debe ser evaluada, ajustada y supervisada según el estado clínico, historial médico, interacciones farmacológicas y características individuales del paciente.

En cumplimiento con lo dispuesto por la Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias, y el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, se recuerda que:

• La prescripción de suplementos nutricionales debe realizarse dentro del marco de competencias profesionales.

• El uso de cualquier complemento alimenticio debe respetar las indicaciones legales y sanitarias vigentes.

• El autor y la entidad responsable de esta publicación no se hacen responsables del uso inadecuado de la información contenida en este documento.

Ante cualquier duda clínica o terapéutica, se recomienda consultar con el especialista correspondiente

Haz click aquí cuando lo necesites para volver al índice



1. Microbioma humano: fundamentos biológicos avanzados **4**
1.1 Ecología microbiana intestinal 4

2. Probióticos: mecanismos moleculares y base celular de acción **6**
2.1 Interacciones luminales: competencia ecológica y secreción antimicrobiana 6
2.2 Interacción con la barrera epitelial: regulación molecular 6
2.3 Modulación inmunitaria: interacción con TLR y células dendríticas 7
2.4 Influencia en metabolómica sistémica 7
2.5 Impacto sobre el eje intestino-cerebro: visión molecular 7

3. Prebióticos: fermentación, señalización y modulación metabólica avanzada **9**
3.1 Más allá de la fibra: concepto funcional y precisión biológica 9
3.2 Fermentación colónica: bioquímica y rutas metabólicas 9
3.3 Butirato: molécula central en la fisiología intestinal 9
3.4 Propionato y regulación metabólica hepática 10
3.5 Acetato y señalización sistémica 10
3.6 Prebióticos y modulación inmunitaria 10
3.7 Limitaciones clínicas y consideraciones terapéuticas 10

4. Postbióticos: bioactividad sin viabilidad microbiana **12**
4.1 Evolución conceptual 12
4.2 Componentes bioactivos implicados 12
4.3 Interacción con receptores inmunitarios 12
4.4 Señalización epitelial y reparación tisular 13
4.5 Ventajas clínicas potenciales 13
4.6 Postbióticos y regulación inflamatoria sistémica 13
4.7 Diferenciación con metabolitos aislados 13

5. Microbioma y salud sistémica: integración metabólica, inmunológica y neuroinflamatoria **14**
5.1 Microbioma, metabolismo y resistencia a insulina 14
5.2 Microbioma y enfermedad hepática: el eje intestino-hígado 15
5.3 Microbioma y autoinmunidad 15
5.4 Neuroinflamación y eje intestino-cerebro 16
Integración sistémica 17

6. Factores moduladores y entorno metabólico: el contexto que determina la eficacia de la modulación microbiana **18**
6.1 Impacto de la dieta occidental en la ecología intestinal 18
6.2 Estrés crónico y eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HPA) 19
6.3 Micronutrientes y mantenimiento de la barrera intestinal 19
6.4 Antibióticos y resiliencia del ecosistema microbiano 20
6.5 Integración final del entorno metabólico 20

CONCLUSIÓN ACADÉMICA **20**

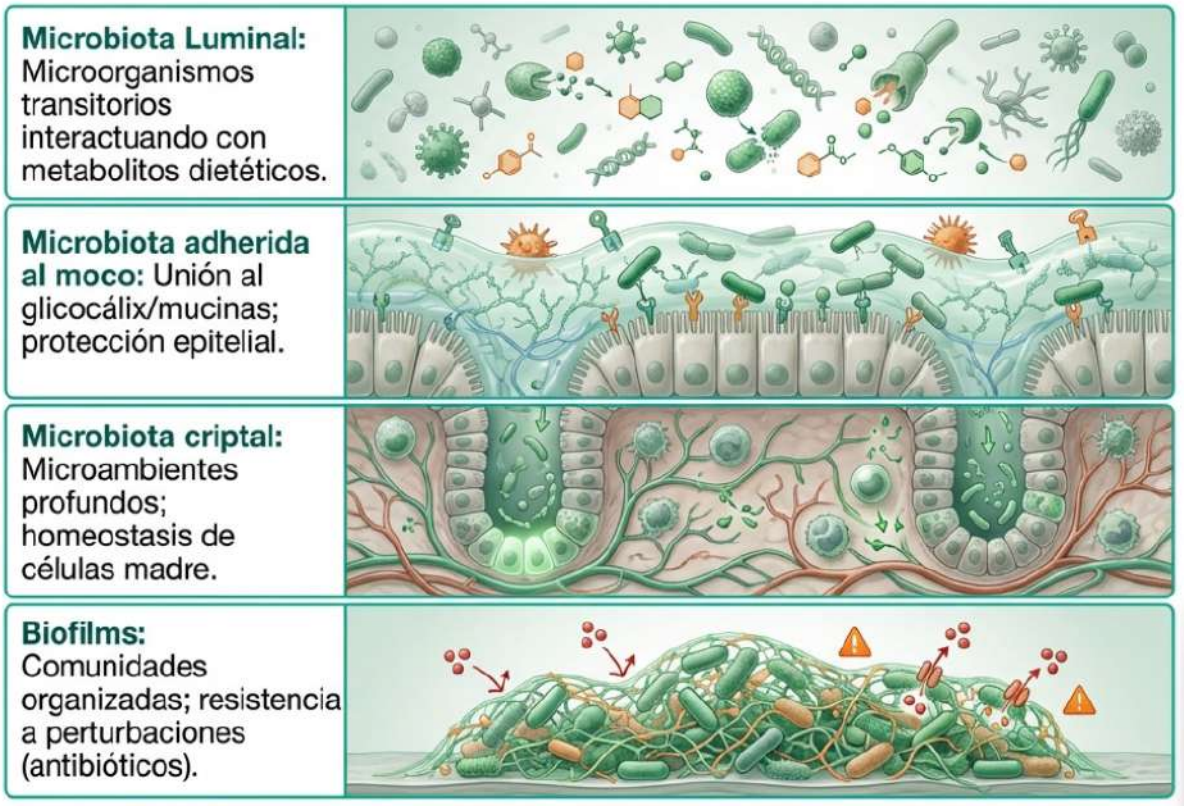
TEMARIO ACADÉMICO **23**

1. Microbioma humano: fundamentos biológicos avanzados

El microbioma intestinal constituye un ecosistema altamente complejo y dinámico, compuesto por aproximadamente 10^{13}–10^{14} microorganismos que incluyen bacterias, arqueas, virus, hongos y protozoos. El contenido genético colectivo de estas comunidades, conocido como microbioma, supera en más de 100 veces el genoma humano, lo que amplía significativamente la capacidad metabólica del huésped y define lo que se denomina el "metagenoma extendido humano". Esta riqueza genética no solo permite la síntesis de metabolitos que el huésped no puede producir, sino que también influye en la modulación inmunitaria, la digestión de nutrientes complejos y la comunicación con sistemas distantes como el eje intestino-cerebro.

1.1 Ecología microbiana intestinal

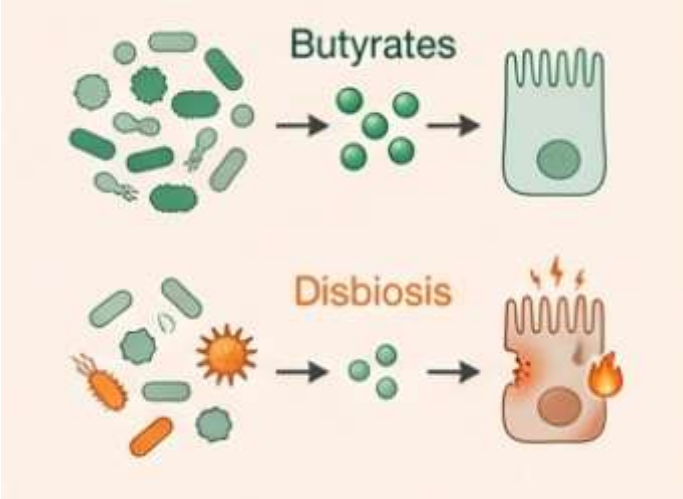
El ecosistema intestinal no es homogéneo, sino que está organizado en distintos nichos funcionales y espaciales. Entre estos destacan:



En adultos sanos, los principales filos que dominan este ecosistema son Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria. La estabilidad de estas comunidades microbianas depende de múltiples factores interrelacionados: la disponibilidad de sustratos fermentables provenientes de la dieta, el pH local, las interacciones competitivas y cooperativas entre especies y la regulación inmunitaria mucosal.

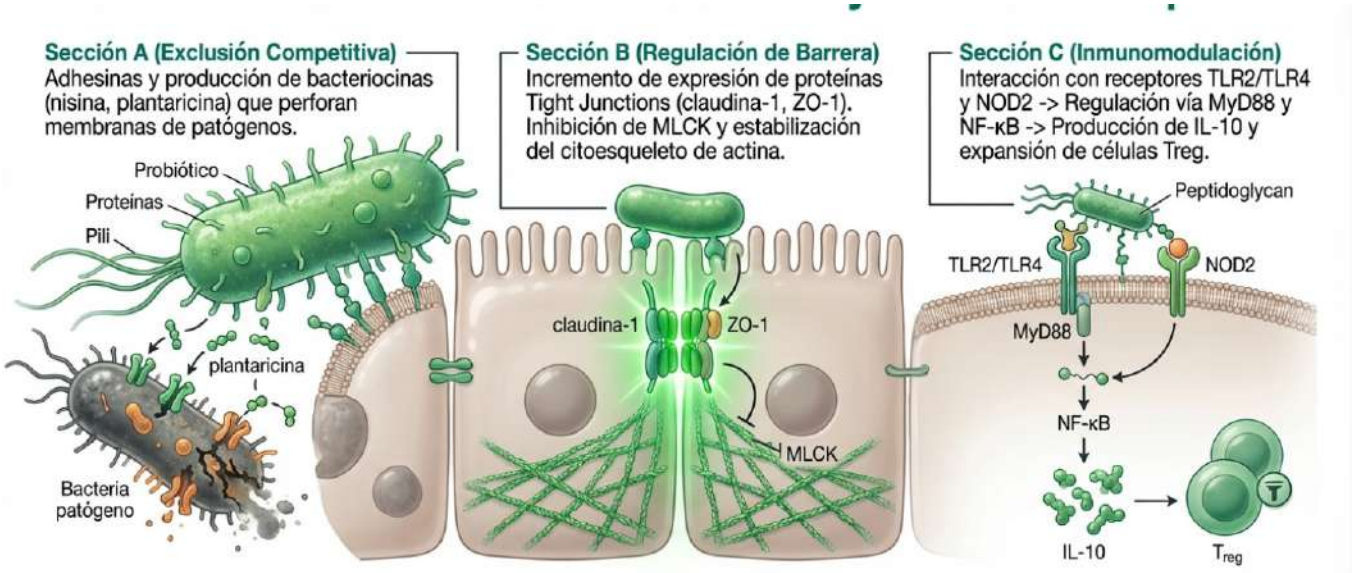
Es importante destacar que la disbiosis no necesariamente implica una pérdida de diversidad taxonómica, sino que puede manifestarse como alteración funcional de rutas metabólicas críticas. Un ejemplo clásico es la reducción en la producción de butirato, un ácido graso de cadena corta esencial para la nutrición de los colonocitos y la integridad de la barrera intestinal, que puede ocurrir incluso en contextos de diversidad aparente normal. Este enfoque funcional resalta la necesidad de analizar la microbiota no solo desde la composición, sino también desde su capacidad metabólica y su impacto fisiológico en el huésped.

El entendimiento avanzado de la ecología intestinal permite reconocer la microbiota como un órgano metabólico y regulador sistémico. Las interacciones entre los distintos nichos microbianos, sus metabolitos y el huésped constituyen la base de la homeostasis intestinal, la modulación inmunitaria y la comunicación con sistemas distantes, subrayando su relevancia no solo en salud digestiva, sino también en salud metabólica, neurológica e inmunológica.



2. Probióticos: mecanismos moleculares y base celular de acción

Los probióticos ejercen sus efectos a múltiples niveles, desde interacciones luminales hasta modulaciones sistémicas, implicando rutas moleculares complejas que sustentan su acción clínica y fisiológica. Este apartado profundiza en la bioquímica, la señalización celular y la base inmunológica de los probióticos, mostrando cómo determinadas cepas ejercen efectos específicos sobre el huésped.



2.1 Interacciones luminales: competencia ecológica y secreción antimicrobiana

En el lumen intestinal, los probióticos establecen competencia ecológica frente a patógenos mediante varios mecanismos sofisticados. Uno de los principales es la exclusión competitiva por adhesión. Las bacterias probióticas expresan adhesinas de superficie, proteínas tipo pili, proteínas de unión a mucina y lipoteicoicos modificados, estructuras que les permiten ocupar receptores epiteliales específicos e impedir la adhesión de patógenos como *Escherichia coli* enteropatógena o *Salmonella*. Esta adhesión no solo bloquea a los invasores, sino que también desencadena señalización intracelular en las células epiteliales, modulando la vía NF-κB y contribuyendo a la regulación de la inflamación.

Otro mecanismo relevante es la producción de bacteriocinas, péptidos antimicrobianos ribosomales que perforan membranas bacterianas sensibles, alteran gradientes electroquímicos e inhiben la síntesis proteica de competidores. Ejemplos bien documentados incluyen la nisina y la plantaricina. La acción de las bacteriocinas es altamente específica, lo que permite inhibir patógenos sin alterar de manera indiscriminada el ecosistema intestinal.

Los probióticos fermentativos también modifican el microambiente metabólico mediante la producción de lactato, acetato, peróxido de hidrógeno (particularmente en la microbiota vaginal) y diacetilo. La disminución del pH resultante inhibe patógenos sensibles a ambientes ácidos. Además, el lactato puede ser utilizado por bacterias butirato-productoras mediante crossfeeding, generando efectos metabólicos secundarios importantes para la salud intestinal.

2.2 Interacción con la barrera epitelial: regulación molecular

La integridad de la barrera intestinal depende críticamente de proteínas de unión estrecha como occludina, claudinas y ZO-1, así como del citoesqueleto de actina y de la señalización intracelular mediada por AMPK y PKC. Diversos probióticos incrementan la expresión de claudina-1, reducen la fosforilación patológica de la miosina ligera, inhiben la activación excesiva de MLCK (myosin light chain kinase) y estabilizan el citoesqueleto epitelial. Estos efectos combinados reducen la permeabilidad paracelular inducida por LPS o citocinas proinflamatorias como TNF-α, protegiendo así la barrera intestinal frente a agresiones luminales y manteniendo la homeostasis epitelial.

2.3 Modulación inmunitaria: interacción con TLR y células dendríticas

Los probióticos interactúan con receptores de reconocimiento de patrones (PRR) como TLR2, TLR4 y NOD2. La activación controlada de TLR2 por componentes bacterianos induce la producción de IL-10, favorece la expansión de células T reguladoras (Treg) y disminuye la producción de IL-6 e IL-17 en contextos inflamatorios. Esta señalización depende de la vía MyD88, la regulación de NF-κB y el equilibrio de las MAPK (p38, ERK, JNK), lo que explica por qué determinadas cepas ejercen efectos antiinflamatorios mientras que otras carecen de estas propiedades. Así, la inmunomodulación probiótica es cepa-específica y altamente regulada.

2.4 Influencia en metabolómica sistémica

Más allá de la interacción local, algunas cepas probióticas modifican el perfil de ácidos biliares secundarios, la producción de indoles derivados del triptófano y la activación del receptor AhR (aryl hydrocarbon receptor). La activación de AhR contribuye a mantener la integridad mucosal, estimular la producción de IL-22 y mejorar la defensa frente a patógenos, conectando los efectos probióticos con mecanismos avanzados de inmunidad epitelial y regulación metabólica.

2.5 Impacto sobre el eje intestino-cerebro: visión molecular

El microbioma modula el eje intestino-cerebro a través de múltiples mecanismos. Los probióticos pueden influir en la producción periférica de serotonina (aproximadamente el 90% intestinal), el metabolismo del triptófano vía la ruta de la quinurenina, la producción de neurotransmisores bacterianos como GABA y acetilcolina, y la activación del nervio vago. En modelos animales, ciertas cepas reducen la activación microglial y los niveles de corticosterona inducidos por estrés. Aunque la evidencia en humanos todavía es emergente, la plausibilidad neuroinmunológica respalda un papel significativo de los probióticos en la modulación molecular del eje intestino-cerebro.

En conjunto, los probióticos actúan mediante un entramado complejo de interacciones luminales, regulación de la barrera epitelial, modulación inmunitaria, influencia metabolómica y comunicación con el sistema nervioso central. Estos mecanismos moleculares explican cómo determinadas cepas específicas pueden promover la homeostasis intestinal, proteger frente a patógenos y contribuir a la regulación sistémica de la inflamación y el metabolismo, consolidando su relevancia clínica y biológica en nutrición y terapéutica basada en microbiota.

3. Prebióticos: fermentación, señalización y modulación metabólica avanzada

3.1 Más allá de la fibra: concepto funcional y precisión biológica

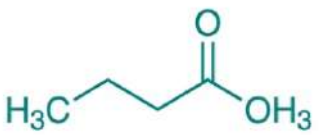
El concepto de prebiótico ha evolucionado significativamente desde su formulación inicial en los años 90. Según el consenso actual de la International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP), un prebiótico se define como un sustrato que es utilizado selectivamente por microorganismos del huésped y que confiere un beneficio para la salud. Este matiz es fundamental: no toda fibra es prebiótica. Para que un compuesto sea considerado prebiótico, debe cumplir tres criterios esenciales: resistir la digestión en el tracto gastrointestinal superior, ser fermentado selectivamente por bacterias beneficiosas y generar un efecto fisiológico demostrable en el huésped. La palabra clave es "selectividad": un sustrato que alimenta de manera indiscriminada a la microbiota, incluyendo especies potencialmente patógenas, no cumple el criterio funcional de prebiótico. Este enfoque de precisión biológica establece la base para estrategias de nutrición funcional que buscan modular la microbiota intestinal de manera específica y segura.

3.2 Fermentación colónica: bioquímica y rutas metabólicas

Cuando los prebióticos alcanzan el colon, son metabolizados por bacterias anaerobias estrictas mediante fermentación. Este proceso implica rutas metabólicas complejas, que incluyen la glucólisis bacteriana modificada, la vía de Embden–Meyerhof, la ruta de las pentosas fosfato, las vías acetil-CoA dependientes y la fermentación succinato-propionato, característica de bacterias del filo Bacteroidetes. El resultado de estas rutas es la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) principales: acetato (C2), propionato (C3) y butirato (C4), cada uno con funciones biológicas diferenciadas, que van desde la regulación local de la mucosa intestinal hasta efectos sistémicos sobre metabolismo y señalización inmunitaria.

3.3 Butirato: molécula central en la fisiología intestinal

El butirato es la molécula SCFA más estudiada debido a su papel central en la fisiología intestinal. Actúa como el principal combustible de los colonocitos y participa activamente en la regulación epigenética celular. A nivel molecular, el butirato inhibe histona deacetilasas (HDAC), modula la acetilación de histonas y regula la expresión de genes antiinflamatorios, promoviendo la diferenciación de células T reguladoras (Treg) y reduciendo la activación de NF-



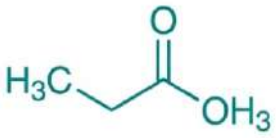
Butirato (C4)

Principal combustible de colonocitos. Inhibidor de histona deacetilasas (HDAC). Regulación epigenética antiinflamatoria.

κB. Esta actividad epigenética permite la transcripción de genes implicados en reparación epitelial y supresión de procesos inflamatorios. Además, el butirato refuerza la integridad de la barrera intestinal mediante el aumento de la expresión de proteínas de unión estrecha como claudina-1, ZO-1 y ocludina, reduciendo así la permeabilidad inducida por citocinas proinflamatorias como TNF-α.

3.4 Propionato y regulación metabólica hepática

El propionato, absorbido y transportado al hígado a través de la circulación portal, ejerce efectos importantes sobre el metabolismo energético y hepático. Participa en la gluconeogénesis regulada, inhibe la síntesis lipídica excesiva y modula la sensibilidad a insulina. Su acción se mediatiza principalmente a través de receptores acoplados a proteína G, como GPR41 y GPR43 (FFAR3 y FFAR2), influyendo en la liberación de GLP-1, la regulación del apetito y el metabolismo energético sistémico. Estos mecanismos explican el creciente interés en el uso de prebióticos como estrategia complementaria en el manejo del síndrome metabólico y la obesidad.

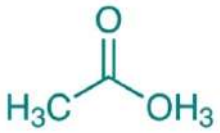


Propionato (C3)

Regulación metabólica hepática. Transporte vía portal. Modula GPR41/GPR43 y liberación de GLP-1 (sensibilidad a insulina).

3.5 Acetato y señalización sistémica

El acetato es el SCFA más abundante en plasma y tiene un papel significativo en señalización sistémica, incluyendo la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. Su presencia modula centros hipotalámicos implicados en el control del apetito, influye en el metabolismo lipídico y participa en la síntesis de colesterol. Aunque su acción local en el intestino es menor que la del butirato, su efecto sistémico es relevante y contribuye a la regulación metabólica global.



Acetato (C2)

Señalización sistémica. Capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y modular centros hipotalámicos.

3.6 Prebióticos y modulación inmunitaria

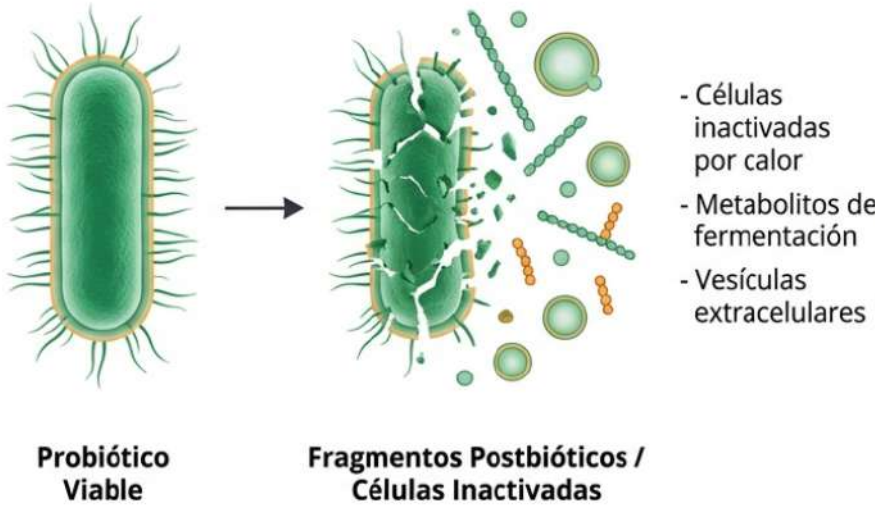
Los SCFA derivados de la fermentación prebiótica también ejercen un efecto inmunomodulador significativo. Entre los mecanismos conocidos se incluyen la activación de GPR43 en neutrófilos y células dendríticas, la promoción de células T reguladoras mediante regulación epigenética, la disminución de producción de IL-6 e IL-17 y el aumento de IL-10 antiinflamatoria. Esta capacidad de modular la respuesta inmune sugiere un papel potencial en enfermedades inflamatorias crónicas, aunque la evidencia clínica definitiva todavía está en desarrollo y requiere estudios controlados adicionales.

3.7 Limitaciones clínicas y consideraciones terapéuticas

A pesar de sus beneficios, el uso de prebióticos requiere precaución. La fermentación excesiva en individuos con disbiosis fermentativa o sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) puede provocar distensión abdominal, producción excesiva de hidrógeno o metano y exacerbación de síntomas de intestino irritable. Por ello, la introducción de prebióticos debe evaluarse considerando el contexto microbiano previo, realizarse de manera progresiva y acompañarse de monitorización clínica. La modulación de la microbiota no debe ser indiscriminada, sino guiada por objetivos terapéuticos claros y personalizados.

En conjunto, los prebióticos representan un enfoque avanzado de nutrición funcional, que va más allá de la fibra tradicional y combina fermentación colónica, señalización metabólica y modulación inmunitaria. Su capacidad para producir SCFA con efectos locales y sistémicos, regular la expresión génica, reforzar la barrera intestinal y contribuir a la homeostasis metabólica los posiciona como herramientas estratégicas en la prevención y manejo de enfermedades metabólicas, inflamatorias y digestivas.

4. Postbióticos: bioactividad sin viabilidad microbiana



4.1 Evolución conceptual

El concepto de postbiótico ha evolucionado como un enfoque innovador dentro de la microbiología y la salud intestinal. Formalmente definido por la International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) en 2021, un postbiótico se describe como una preparación de microorganismos inanimados y/o sus componentes que confieren un beneficio para la salud del huésped. Esta definición surge de la comprensión de que muchos de los efectos beneficiosos tradicionalmente atribuidos a los probióticos no dependen necesariamente de la colonización microbiana viva, sino de los componentes estructurales y metabolitos que estas bacterias producen. Así, la viabilidad microbiana deja de ser un requisito para obtener efectos positivos, lo que abre nuevas posibilidades para aplicaciones clínicas más seguras y controladas.

4.2 Componentes bioactivos implicados

Los postbióticos comprenden una amplia variedad de componentes bioactivos, cada uno con capacidad de interactuar con el huésped y el sistema inmunitario. Entre estos se incluyen: células bacterianas inactivadas por calor, fragmentos de pared celular, peptidoglicanos, ácidos teicoicos, polisacáridos extracelulares, metabolitos derivados de fermentación y vesículas extracelulares bacterianas. Esta diversidad de elementos permite que los postbióticos ejerzan efectos complejos y sinérgicos, modulando la inmunidad, favoreciendo la integridad epitelial y contribuyendo a la homeostasis intestinal sin necesidad de coloniza-

ción microbiana.

4.3 Interacción con receptores inmunitarios

Los componentes estructurales bacterianos presentes en los postbióticos pueden activar receptores del sistema inmunitario como TLR2, TLR4, NOD1 y NOD2. Esta activación controlada genera respuestas beneficiosas, incluyendo la producción de IL-10, la regulación de citocinas inflamatorias, la estimulación de defensinas epiteliales y el aumento de mucina intestinal. A diferencia de una infección, estas señales son moduladas y no patológicas, lo que permite inducir efectos inmunomoduladores de manera segura, aprovechando la bioactividad microbiana sin riesgo de inflamación descontrolada.

4.4 Señalización epitelial y reparación tisular

Además de su papel inmunomodulador, los postbióticos pueden intervenir directamente en la señalización epitelial y la reparación de tejidos. Algunas preparaciones estimulan la proliferación de colonocitos, aumentan la expresión de proteínas de unión estrecha (tight junction), potencian la producción de mucina MUC2 y facilitan la reparación del epitelio tras daño inflamatorio. Estas propiedades los convierten en herramientas prometedoras en situaciones de inflamación intestinal leve, alteraciones de la barrera intestinal o recuperación post-inflamatoria, ofreciendo un enfoque seguro para mantener la integridad del intestino.

4.5 Ventajas clínicas potenciales

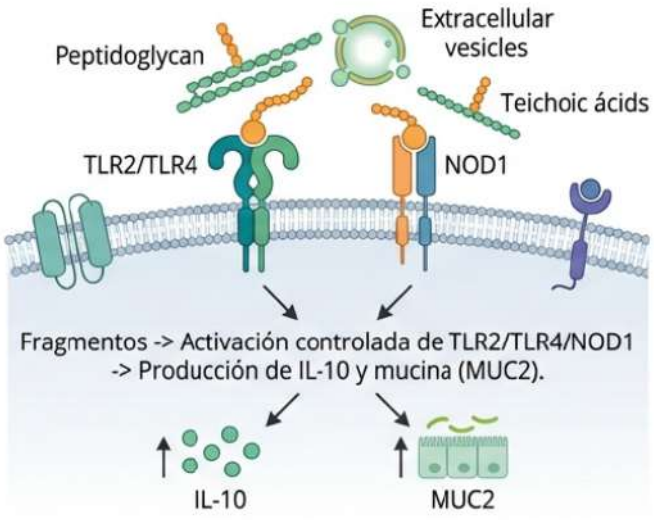
Los postbióticos presentan múltiples ventajas tanto teóricas como prácticas. Al no requerir viabilidad, ofrecen mayor estabilidad durante almacenamiento y transporte, eliminan el riesgo de translocación bacteriana y permiten su uso concurrente con antibióticos. Esto resulta especialmente relevante en neonatología, cuidados intensivos y en pacientes inmunocomprometidos, donde la administración de probióticos vivos podría ser limitada o riesgosa. Su perfil de seguridad y estabilidad los convierte en candidatos ideales para aplicaciones clínicas donde se busca modular la microbiota y la inmunidad de manera controlada.

4.6 Postbióticos y regulación inflamatoria sistémica

Estudios recientes indican que los postbióticos también pueden ejercer efectos a nivel sistémico. Preparaciones inactivadas han mostrado potencial para reducir marcadores inflamatorios circulantes, modificar respuestas alérgicas y equilibrar la relación entre linfocitos Th1 y Th2. Aunque los resultados son prometedores, el campo todavía se encuentra en expansión, y se requieren ensayos clínicos de alta calidad para establecer de manera definitiva su eficacia y seguridad en la regulación inmunológica sistémica.

4.7 Diferenciación con metabolitos aislados

Es crucial distinguir entre los postbióticos y los metabolitos purificados individuales. Mientras los primeros constituyen preparaciones completas de microorganismos inanimados con todos sus componentes estructurales y metabolitos integrales, los metabolitos aislados, como el butirato farmacológico, carecen de la complejidad bioactiva del microorganismo completo. Por lo tanto, un metabolito aislado no se considera postbiótico, ya que no reproduce la interacción multicomponente que caracteriza a estas preparaciones y que es responsable de sus efectos integrales sobre el huésped.



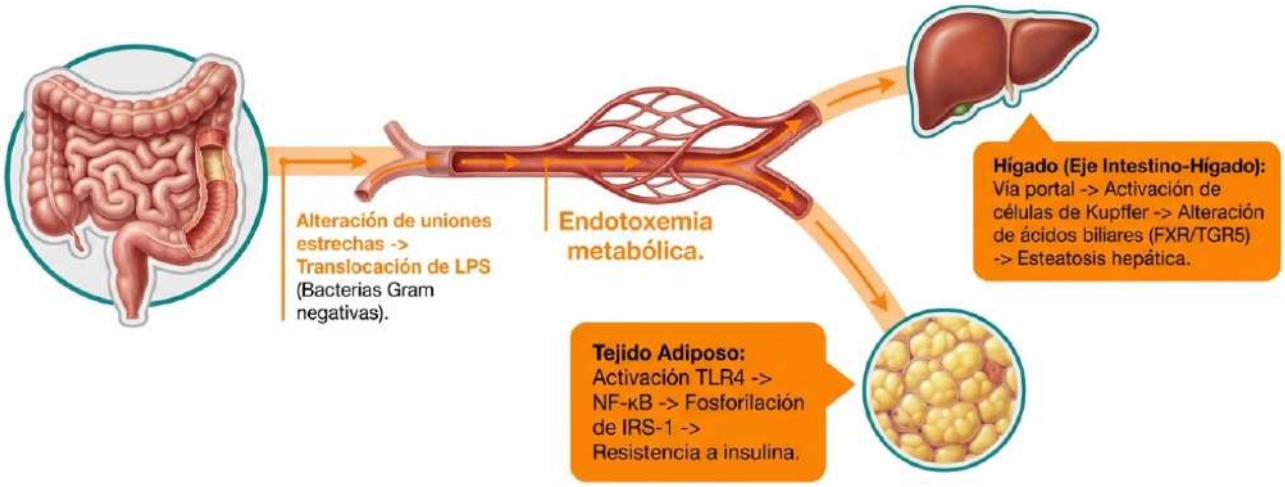
Ventaja Clínica
Alta estabilidad, sin riesgo de translocación bacteriana. Ideales para UCI, neonatología, inmunodeprimidos y uso concurrente con antibióticos.

En conjunto, los postbióticos representan un enfoque innovador que combina microbiología, inmunología y terapéutica clínica, ofreciendo bioactividad microbiana sin requerir viabilidad. Su capacidad de modular la respuesta inmunitaria, favorecer la reparación epitelial, regular la inflamación sistémica y mantener estabilidad práctica los posiciona como una estrategia segura, versátil e innovadora dentro de la nutrición funcional y la medicina basada en la microbiota.

5. Microbioma y salud sistémica: integración metabólica, inmunológica y neuroinflamatoria

La concepción contemporánea del microbioma ha superado definitivamente la visión limitada de su papel exclusivamente digestivo. Actualmente se entiende que el ecosistema intestinal actúa como un regulador sistémico capaz de influir en el metabolismo energético, la inflamación crónica, la función hepática, la autoinmunidad y la neurobiología. Esta influencia se ejerce mediante un conjunto complejo de mecanismos que incluyen señalización inmunitaria, producción de metabolitos bioactivos, regulación epigenética y modulación endocrina.

La interacción constante entre microbiota y huésped configura un sistema bidireccional en el que las alteraciones ecológicas intestinales pueden desencadenar efectos sistémicos profundos. A continuación se desarrolla esta interacción en los principales ejes fisiopatológicos.



5.1 Microbioma, metabolismo y resistencia a insulina

Uno de los hallazgos más consistentes en la literatura científica es la asociación entre disbiosis intestinal y alteraciones metabólicas, especialmente resistencia a insulina y síndrome metabólico.

En condiciones de equilibrio, la barrera intestinal limita el paso de componentes bacterianos al torrente sanguíneo. Sin embargo, cuando la integridad epitelial se ve comprometida —por alteración de *tight junctions* o degradación de la capa mucosa— aumenta la translocación de lipopolisacáridos (LPS) derivados de bacterias Gram negativas. Este fenómeno se conoce como endotoxemia metabólica.

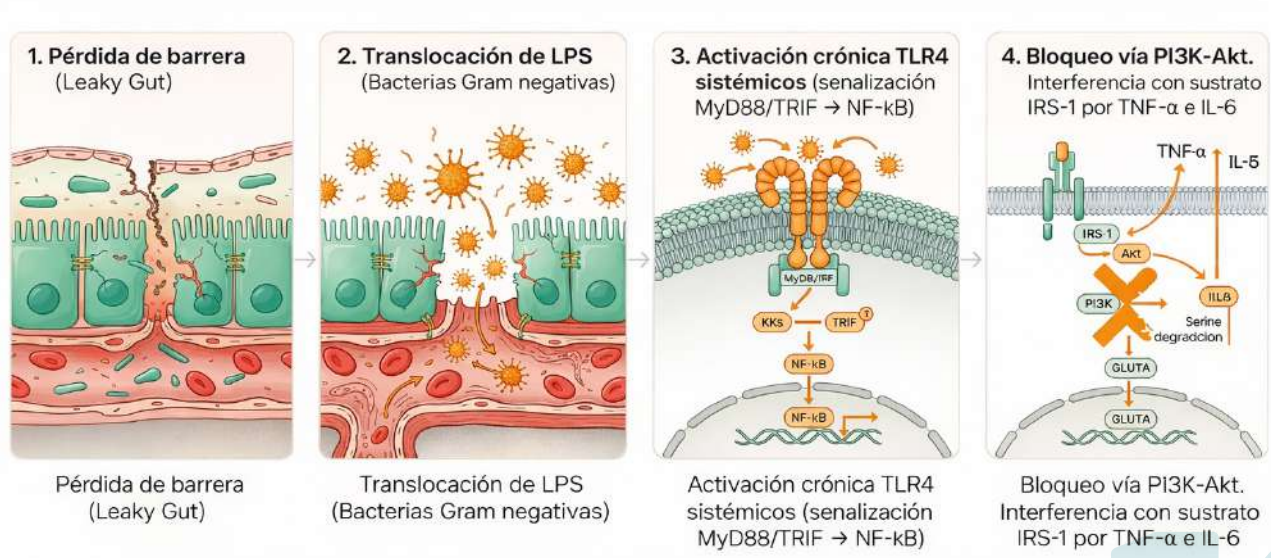
El LPS circulante activa receptores TLR4 presentes en tejido adiposo, hígado y células inmunitarias. La activación crónica de TLR4 desencadena señalización intracelular dependiente de MyD88 y TRIF, culminando en la activación del factor de transcripción NF-κB. Como consecuencia, se incrementa la producción de citocinas proinflamatorias como TNF-α e IL-6.

Este estado inflamatorio subclínico interfiere con la señalización del receptor de insulina, particularmente mediante fosforilación serina del sustrato IRS-1, reduciendo la eficacia de la vía PI3K-Akt. El resultado es una disminución de la captación de glucosa periférica y el desarrollo progresivo de resistencia a insulina.

Paralelamente, la reducción de bacterias productoras de butirato agrava el problema. El butirato no solo fortalece la barrera intestinal, sino que también estimula la liberación de péptidos incretínicos como GLP-1 a través de la activación de receptores GPR41 y GPR43 en células enteroendocrinas. La disminución de señalización GLP-1 reduce la sensibilidad hepática a insulina y altera la regulación glucémica.

Los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) desempeñan un papel central en la regulación metabólica sistémica. Estos metabolitos influyen en la activación de AMPK (proteína quinasa activada por AMP), un sensor energético clave que regula la oxidación de ácidos grasos, la síntesis lipídica y el gasto energético. La reducción de SCFA puede favorecer lipogénesis hepática excesiva y disminuir la eficiencia metabólica global.

Por tanto, la disbiosis no solo acompaña a la enfermedad metabólica, sino que puede participar activamente en su fisiopatología a través de mecanismos inflamatorios, hormonales y epigenéticos.



Resultado Clínico: Reducción severa de la captación periférica de glucosa e inicio de la resistencia a la insulina sistémica.

5.2 Microbioma y enfermedad hepática: el eje intestino-hígado

El hígado se encuentra anatómicamente y funcionalmente conectado al intestino a través de la circulación portal, que transporta nutrientes, metabolitos bacterianos y componentes microbianos directamente desde el tracto gastrointestinal.

En condiciones de homeostasis, el hígado procesa estos compuestos sin generar respuesta inflamatoria significativa. Sin embargo, cuando existe aumento de permeabilidad intestinal, la exposición hepática a LPS y otros productos bacterianos se incrementa notablemente.

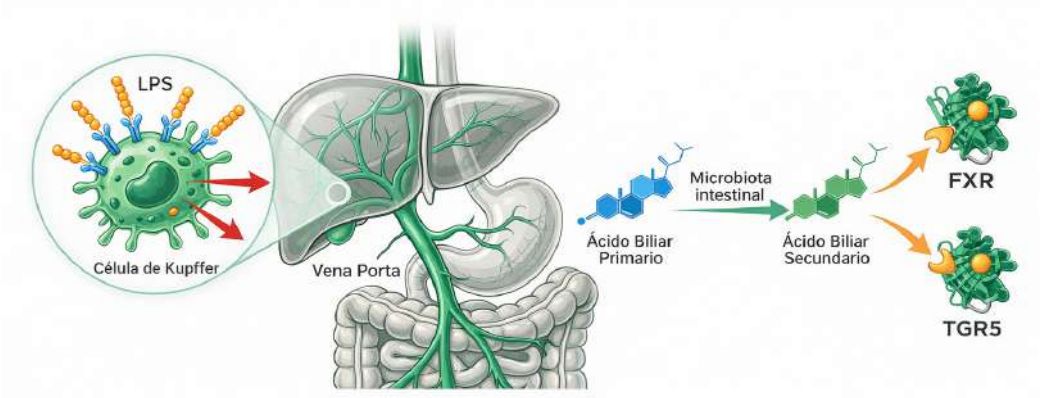
La activación de TLR4 en células de Kupffer —macrófagos residentes hepáticos— induce producción de citocinas inflamatorias y especies reactivas de oxígeno, favoreciendo inflamación hepática crónica. Este proceso contribuye al desarrollo de esteatosis hepática metabólica (anteriormente NAFLD) y su progresión hacia esteatohepatitis.

Además, el microbioma modula el metabolismo de ácidos biliares primarios producidos en el hígado, transformándolos en ácidos biliares secundarios. Estos compuestos actúan como ligandos de receptores nucleares como FXR (farnesoid X receptor) y TGR5, que regulan:

- Síntesis hepática de lípidos.
- Metabolismo de glucosa.
- Sensibilidad a insulina.
- Inflamación sistémica.

La alteración del perfil microbiano puede modificar la composición del pool de ácidos biliares, alterando la señalización de FXR y contribuyendo a desregulación metabólica hepática.

Así, el eje intestino-hígado representa un circuito funcional en el que la disbiosis puede amplificar inflamación y disfunción metabólica hepática.



Impacto Inflamatorio

- Circulación portal: Vía directa de metabolitos bacterianos al hígado.
- Activación de células de Kupffer por LPS → esteatohepatitis.

Receptores Nucleares

- Transformación a ácidos biliares secundarios.
- Actúan como ligandos para FXR y TGR5.
- Regulan la síntesis lipídica, sensibilidad a la insulina e inflamación.

5.3 Microbioma y autoinmunidad

Las enfermedades autoinmunes constituyen otro ámbito en el que el microbioma ha adquirido relevancia creciente. Diversos estudios han identificado alteraciones en la diversidad y composición microbiana en patologías como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y esclerosis múltiple.

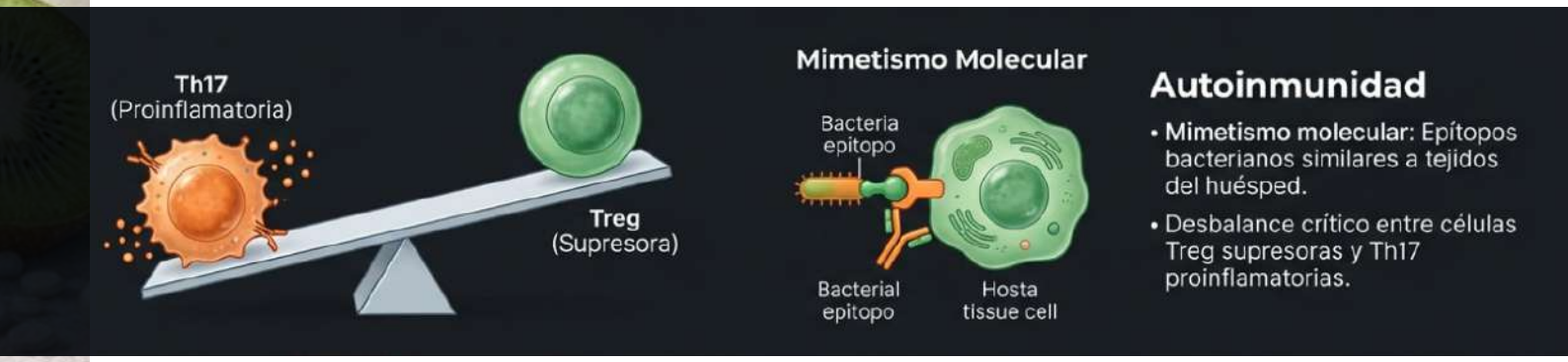
Aunque la causalidad directa aún no está completamente establecida, los mecanismos propuestos son biológicamente plausibles.

Uno de ellos es el mimetismo molecular: ciertos epítopos bacterianos pueden compartir similitud estructural con proteínas del huésped, induciendo activación cruzada del sistema inmunitario y pérdida de tolerancia.

Otro mecanismo central es la alteración del balance entre células T reguladoras (Treg) y células Th17. La reducción de bacterias productoras de butirato puede disminuir la diferenciación de Treg, mientras que un entorno inflamatorio favorece expansión de Th17, asociadas a procesos autoinmunes.

El aumento de permeabilidad intestinal también facilita la exposición sistémica a antígenos microbianos, amplificando la activación inmunitaria. Este fenómeno, a veces denominado "leaky gut", puede contribuir a la ruptura de la tolerancia inmunológica en individuos predispuestos genéticamente.

Si bien la relación entre microbioma y autoinmunidad es compleja y multifactorial, la coherencia inmunológica de estos hallazgos refuerza la hipótesis de una participación activa del ecosistema intestinal en la regulación de la tolerancia inmunitaria sistémica.



5.4 Neuroinflamación y eje intestino-cerebro

El eje intestino-cerebro constituye uno de los campos más dinámicos en investigación del microbioma. Este eje integra comunicación neuronal, endocrina e inmunitaria entre sistema nervioso central y tracto gastrointestinal.

Los metabolitos bacterianos pueden influir en la función cerebral por múltiples vías. Algunos SCFA, como el acetato y el butirato, pueden atravesar la barrera hematoencefálica y ejercer efectos directos sobre células gliales y neuronas.

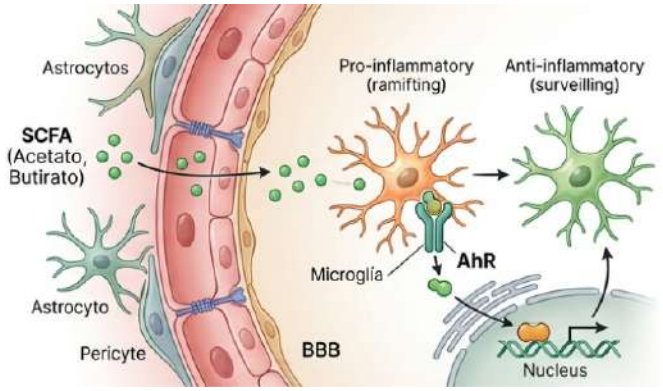
El butirato, en particular, actúa como inhibidor de histona deacetilasas (HDAC) también en tejido cerebral, modulando la expresión génica neuronal. Este efecto epigenético puede influir en plasticidad sináptica, neuroinflamación y regulación del estado de ánimo.

Además, metabolitos derivados del triptófano pueden activar el receptor AhR en células inmunitarias del sistema nervioso central, modulando la actividad microglial. La microglía, cuando se encuentra en estado activado crónico, contribuye a procesos neuroinflamatorios implicados en diversas patologías.

Se investiga activamente el papel del microbioma en:

- Trastornos depresivos.
- Trastornos del espectro autista.
- Enfermedad de Parkinson.
- Deterioro cognitivo asociado a envejecimiento.

Aunque los datos clínicos aún son heterogéneos, la plausibilidad mecanística está respaldada por estudios experimentales que muestran que la manipulación del microbioma puede alterar comportamiento, respuesta al estrés y marcadores neuroinflamatorios.



Eje Intestino-Cerebro

- Acetato y butirato cruzan la barrera hematoencefálica.
- Metabolitos del triptófano activan el receptor AhR.
- Modulación de la microglía, afectando neuroinflamación y plasticidad neuronal.

Integración sistémica

El microbioma no actúa como un órgano aislado, sino como un regulador sistémico capaz de influir en múltiples ejes fisiológicos simultáneamente. La inflamación de bajo grado, la resistencia a insulina, la alteración hepática, la disfunción inmunitaria y la neuroinflamación comparten mecanismos comunes en los que la señalización microbiana desempeña un papel modulador.

La comprensión de estas interacciones permite conceptualizar la medicina del microbioma como una estrategia de regulación sistémica, más que como una intervención localizada.

Sin embargo, es esencial mantener una interpretación crítica: la asociación no implica causalidad universal, y la heterogeneidad interindividual del microbioma obliga a evitar generalizaciones simplistas.

El futuro de este campo dependerá de integrar metagenómica, metabolómica y ensayos clínicos bien diseñados que permitan identificar qué perfiles microbianos y qué intervenciones son verdaderamente relevantes en cada contexto patológico.





6. Factores moduladores y entorno metabólico: el contexto que determina la eficacia de la modulación microbiana

La intervención con probióticos, prebióticos o postbióticos no puede analizarse de manera aislada del entorno metabólico en el que se aplican. El microbioma no opera en el vacío; su estructura y funcionalidad dependen de un entramado dinámico de señales nutricionales, endocrinas, inmunológicas y ambientales. Cuando el entorno sistémico del huésped es proinflamatorio, oxidativo o metabólicamente disfuncional, cualquier intento de modulación microbiana puede verse significativamente limitado o incluso neutralizado.

En términos fisiológicos, el ecosistema intestinal responde continuamente a señales derivadas de la dieta, el estrés, el estado hormonal, la disponibilidad de micronutrientes y la exposición farmacológica. Estos factores no solo alteran la composición bacteriana, sino que modifican la expresión génica microbiana, la producción de metabolitos y la interacción con el sistema inmunitario mucosal. Por ello, la eficacia clínica de los bióticos depende en gran medida de la restauración simultánea de un entorno metabólico compatible con la homeostasis intestinal.

6.1 Impacto de la dieta occidental en la ecología intestinal

Uno de los determinantes más poderosos del estado del microbioma es el patrón dietético. La denominada “dieta occidental”, caracterizada por un alto contenido en azúcares refinados, grasas industriales, productos ultraprocesados y baja ingesta de fibra fermentable, genera un entorno metabólico que favorece la disbiosis.

El exceso de azúcares simples incrementa la disponibilidad de sustratos rápidamente fermentables en segmentos proximales del intestino, favoreciendo la expansión de bacterias oportunistas y reduciendo la presión selectiva sobre bacterias especializadas en degradación de polisacáridos complejos. Esta alteración puede disminuir la diversidad funcional y reducir la producción de ácidos grasos de cadena corta, especialmente butirato.

La baja ingesta de fibra fermentable tiene implicaciones aún más profundas. Cuando la microbiota no dispone de polisacáridos complejos como sustrato energético, algunas bacterias recurren a la degradación de la capa de mucina intestinal como fuente alternativa de carbono. Este fenómeno reduce el grosor de la capa mucosa, aumentando la proximidad física entre bacterias y epitelio intestinal. El resultado es una mayor activación de receptores inmunitarios como TLR4 por exposición a lipopolisacáridos, favoreciendo inflamación de bajo grado.

A este escenario se suma el impacto de los emulsionantes alimentarios, ampliamente utilizados en productos procesados. Estudios experimentales han mostrado que ciertos emulsionantes pueden alterar la estructura de la capa mucosa, modificar la composición

bacteriana y aumentar el contacto directo entre microbiota y epitelio. Esta proximidad incrementa la activación inmunitaria y puede inducir inflamación crónica subclínica, contribuyendo a endotoxemia metabólica y resistencia a insulina.

Las grasas trans y ciertos ácidos grasos industriales también influyen en la composición de ácidos biliares, lo que a su vez modifica la ecología microbiana y la señalización a través de receptores nucleares como FXR y TGR5. Esta interacción entre dieta, microbiota y metabolismo hepático configura un circuito bidireccional de regulación y disfunción.

En este contexto, introducir probióticos sin modificar el patrón dietético equivale a intentar reequilibrar un ecosistema sin corregir las condiciones ambientales que generaron su alteración inicial.

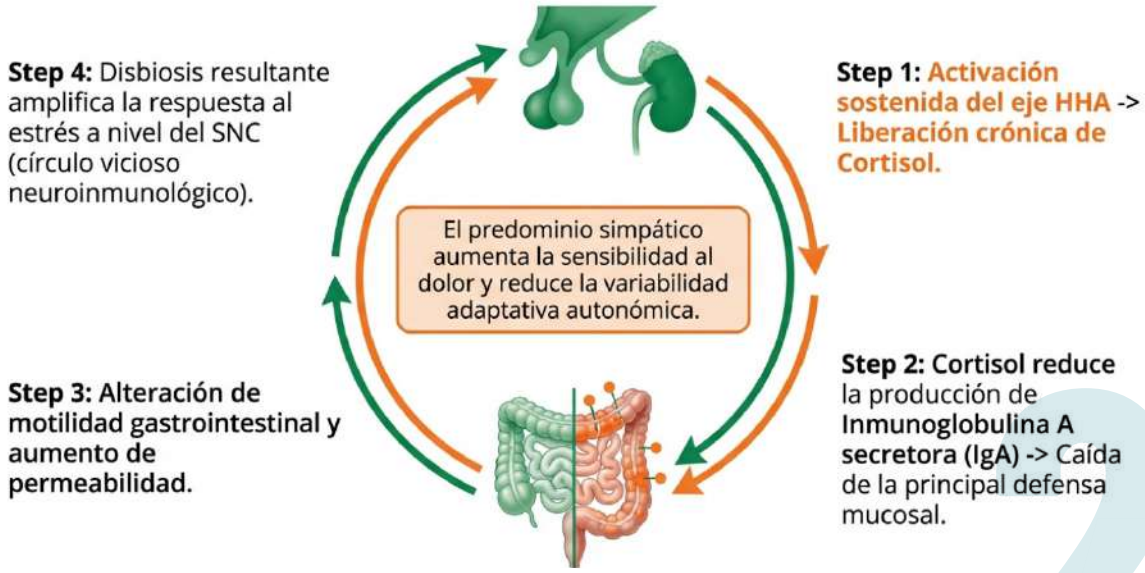
6.2 Estrés crónico y eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HPA)

El estrés psicológico crónico constituye otro modulador crítico del microbioma. La activación sostenida del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal conduce a liberación persistente de cortisol, hormona con efectos profundos sobre la fisiología intestinal.

El cortisol altera la motilidad gastrointestinal, modifica la secreción de ácido gástrico y bilis, y reduce la producción de inmunoglobulina A secretora (IgA), uno de los principales mecanismos de defensa mucosal. La disminución de IgA reduce la capacidad del sistema inmunitario para regular la composición bacteriana luminal, favoreciendo la expansión de microorganismos oportunistas.

Además, el estrés aumenta la permeabilidad intestinal a través de la activación de mediadores inflamatorios y la alteración de proteínas tight junction. Este fenómeno facilita la translocación de LPS hacia la circulación sistémica, promoviendo inflamación de bajo grado.

La comunicación bidireccional entre microbiota y sistema nervioso central implica que la disbiosis puede, a su vez, amplificar la respuesta al estrés, generando un círculo vicioso neuroinmunológico. En individuos sometidos a estrés crónico, la introducción de bióticos puede tener eficacia limitada si no se aborda simultáneamente la regulación del eje HPA.



6.3 Micronutrientes y mantenimiento de la barrera intestinal

La integridad de la barrera intestinal depende no solo de la microbiota, sino también del estado nutricional del huésped. Diversos micronutrientes participan activamente en la regulación epitelial y en la modulación inmunitaria.

La vitamina D, a través de su receptor nuclear (VDR), regula la expresión de proteínas tight junction y modula la respuesta inmunitaria mucosal. La deficiencia de vitamina D se ha asociado con mayor permeabilidad intestinal y alteraciones microbianas. La activación adecuada del VDR también influye en la producción de péptidos antimicrobianos como catelicidinas.

El zinc desempeña un papel estructural y enzimático fundamental. Participa en la estabilización de membranas celulares, en la reparación epitelial y en la regulación de la respuesta inflamatoria. La deficiencia de zinc puede comprometer la integridad de la barrera intestinal y aumentar la susceptibilidad a infecciones y disbiosis.

Los polifenoles dietéticos, presentes en frutas, verduras y ciertos alimentos vegetales, actúan como sustratos para la microbiota. Su biotransformación genera metabolitos con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Estos compuestos pueden modular la composición bacteriana y favorecer el crecimiento de especies beneficiosas. De esta manera, los polifenoles representan un puente entre nutrición y ecología microbiana.

Sin un soporte micronutricional adecuado, la capacidad regenerativa del epitelio intestinal puede verse comprometida, reduciendo la eficacia de intervenciones microbiológicas.

6.4 Antibióticos y resiliencia del ecosistema microbiano

La exposición a antibióticos representa uno de los factores más disruptivos para el microbioma. Estos fármacos reducen drásticamente la diversidad bacteriana, disminuyen la producción de SCFA y favorecen la expansión de Proteobacteria, un filo frecuentemente asociado a inflamación.

La recuperación tras antibioterapia no es inmediata ni siempre completa. Estudios longitudinales han demostrado que algunas alteraciones pueden persistir durante meses o incluso años. La pérdida de especies clave puede alterar permanentemente ciertas rutas metabólicas.

Además, tras el uso de antibióticos, el ecosistema puede volverse más susceptible a colonización por patógenos oportunistas como Clostridioides difficile. La reducción de competencia ecológica facilita la expansión de microorganismos resistentes.

En este escenario, los postbióticos pueden ofrecer ventajas frente a probióticos viables. Al no depender de colonización ni competir con el efecto antibacteriano residual, pueden ejercer efectos inmunomoduladores y de refuerzo de barrera sin riesgo de inactivación farmacológica.

No obstante, la restauración de la resiliencia microbiana requiere tiempo, diversidad dietética adecuada y reducción de factores proinflamatorios sistémicos.

6.5 Integración final del entorno metabólico

En conjunto, dieta, estrés, estado micronutricional y exposición farmacológica configuran el "terreno biológico" sobre el cual actúan los bióticos. Si este terreno es proinflamatorio, hipercortisolemico, pobre en fibra y rico en compuestos disruptores, la capacidad de cualquier intervención probiótica o prebiótica se verá limitada.

La modulación eficaz del microbioma requiere un enfoque ecosistémico: no basta con añadir microorganismos o sustratos; es necesario restaurar las condiciones ambientales que permitan la resiliencia y la funcionalidad metabólica del sistema.

En última instancia, la medicina del microbioma no consiste únicamente en intervenir sobre bacterias, sino en gestionar el entorno metabólico integral del huésped para permitir que el ecosistema intestinal recupere su equilibrio dinámico.

7. Plan de intervención integrativa

01 Fase 1 (Semanas 2-4): Apagar el Fuego

Objetivo: Bajar carga inflamatoria y estabilizar la barrera.

- Retirar ultraprocesados y azúcares.
- Aumentar proteína/vegetales tolerados.
- Revisar uso de IBP/AINEs (coordinación médica).
- Instaurar rutina mínima de sueño.

02 Fase 2 (Semanas 4-8): Reconstruir Diversidad

- Reconpiecta de IBP/AINEs y (coordinación médica).
- Empenster (eosmontase calumlato).

Objetivo: Aumentar producción de SCFA (butirato).

- Introducción progresiva de fibra prebiótica según tolerancia.
- Alimentos fermentados.
- Asegurar regularidad del tránsito intestinal

03 Fase 3: Regulación Eje Intestino-Cerebro



Objetivo: Disminuir sensibilización central y tono simpático.

- Trabajo vagal (respiración diafragmática, exposición a la naturaleza).
- Ejercicio graduado para estimular analgesia endógena.

04 Fase 4: Consolidación Musculoesquelética



Objetivo: Restauración funcional de la articulación.

- Entrenamiento de fuerza y control motor.
- Optimización biomecánica y dosificación precisa de cargas.

Señales de Alarma (Red Flags sistémicas):

- Dolor generalizado severo sin correlación a imagen.
- Niebla mental severa y fatiga paralizante.
- Falta de respuesta tras mejora digestiva inicial.

Seguimiento (Evaluar cada 2-4 semanas):

- Escala de rigidez matutina (0-10).
- Intensidad del dolor y 'rebote' tras esfuerzo.
- Mejora en distensión abdominal y calidad del tránsito.
- Reducción en latencia/despertares del sueño.
- Menor necesidad de medicación de rescate (AINEs).

CONCLUSIÓN ACADÉMICA

La investigación contemporánea del microbioma ha transformado radicalmente el paradigma biomédico tradicional, desplazando una visión centrada exclusivamente en el huésped hacia un modelo integrador huésped–microbioma. Esta transición conceptual implica reconocer que gran parte de la fisiología humana emerge de una interacción simbiótica dinámica entre células humanas y comunidades microbianas.

Los probióticos, prebióticos y postbióticos no deben interpretarse como suplementos aislados, sino como moduladores de un ecosistema biológico complejo con profundas implicaciones metabólicas, inmunológicas y epigenéticas. Su efecto no depende únicamente de la presencia o ausencia de determinadas especies bacterianas, sino de la reorganización funcional de redes metabólicas, rutas de señalización intracelular y equilibrios inmunorreguladores.

A nivel molecular, la modulación del microbioma impacta sobre:

- La integridad de la barrera intestinal mediante regulación de proteínas tight junction.
- La señalización inflamatoria a través de TLR, NOD y NF-κB.
- La diferenciación inmunitaria mediante regulación epigenética de células T.
- El metabolismo hepático y adiposo mediante interacción con receptores nucleares como FXR.
- La neuroinflamación y plasticidad neuronal a través de metabolitos capaces de atravesar la barrera hematoencefálica.

Sin embargo, es esencial mantener una postura científica rigurosa. Aunque la plausibilidad biológica es sólida y la evidencia mecanística robusta, muchos campos clínicos aún requieren ensayos controlados de mayor calidad metodológica, mayor tamaño muestral y mejor caracterización de cepas.

El futuro de la medicina del microbioma se orienta hacia:

- Intervenciones personalizadas basadas en perfil metagenómico.

- Integración de metabolómica y transcriptómica para evaluación funcional.
- Desarrollo de postbióticos específicos con actividad dirigida.
- Estrategias combinadas que integren nutrición, estilo de vida y modulación microbiana.

En definitiva, la modulación del microbioma no constituye una tendencia pasajera, sino una expansión estructural del conocimiento biomédico. El desafío actual no es demostrar que el microbioma importa, sino comprender con precisión cuándo, cómo y en quién intervenir.

La medicina del futuro probablemente no se limitará a tratar enfermedades, sino que gestionará ecosistemas biológicos complejos con una visión sistémica y personalizada. En ese escenario, los bióticos representan herramientas fundamentales dentro de una estrategia terapéutica basada en ciencia, precisión y comprensión integral del organismo humano.



¿Quiere profundizar en el papel de la microbiota en la salud?

¿Comprender cómo los microorganismos que conviven con nosotros influyen de forma directa enla inmunidad, el metabolismo, la inflamación o el equilibrio emocional?

Ahora con el aval del Instituto Nebrija de competencias profesionales



Matricúlese ahora y lleve a su consulta un enfoque integrativo, aplicable desde el primer día

Infórmese

Infórmese

TEMARIO ACADÉMICO



Módulo 1: Microbiota, Microbioma, Microbiología básica y metagenómica. *Docente: D. Juan Serrano.*

Módulo 2: Microbiota y endotoxemia intestinal. *Docente: Dr. Domingo Pérez León.*

Módulo 3: Estudios clínicos y diagnóstico en microbiota. *Docente: Dña. Mar Alonso.*

Módulo 4: Uso de probióticos, prebióticos, simbióticos y postbióticos. *Docente: Dña. Gema Atienza.*

Módulo 5: Nutrición y microbiota. *Docente: Dña. Marta Alonso.*

Módulo 6: Microbiota y cáncer. *Docente: Dra. Teresa Lajo.*

Módulo 7: Microbiota y enfermedades reumáticas y autoinmunes. *Docente: Dra. Susana Benito.*

Módulo 8: Microbiota y patología psiquiátrica. *Docente: Dra. Marta González-Corró.*

Módulo 9: Microbiota y síndrome metabólico. *Docente: Dra. Teresa Lajo*

Módulo 10: Microbiota y sistema cardiovascular. *Docente: Dr. Sergio Mejía.*

Módulo 11: Microbiota y salud de la mujer. *Docente: Dra. Isabel Rosas.*

Módulo 12: Microbiota y sistema digestivo. *Docente: Dña. Mar Alonso*.

Módulo 13: Microbiota y metales pesados. *Docentes: Dña. Mar Alonso y Dr. Sergio Mejía.*

Módulo 14: Microbiota oral. Docente: *Dr. Miguel Hornero Corisco.*

Módulo 15: Microbiota y enfermedades de la piel. *Docente: Dra. Cristina Zemba*

Módulo 16: Microbiota en neonatología y pediatría. *Docente: Dña. Mar Begara.*

Módulo 17: Microbiota y enfermedades neurodegenerativas. *Docente: Dra. Marta González Corró.*

Módulo 18: La microbiota en el TEA. *Docente: Dña. Mar Alonso.*

Módulo 19: Microbiota y envejecimiento. *Docente: Dra. Mayca González.*

Módulo 20: Futuras perspectivas en microbiota. *Docente: Dña. Mar Alonso.*

Módulo 21: Webinario de resolución de dudas. *Docentes: Dra. Marta González Corró y Dña. Mar Alonso.*



esi

Escuela de Salud Integrativa

¡Acceda a nuestras redes sociales o contacte con nosotros haciendo clic sobre los iconos!

www.esi.academy
info@esi.academy

+34 664 095 797 | +34 919 03 11 18

Corazón de María 80, 28002 Madrid – ESPAÑA