ARTÍCULO REVISIÓN
ISSN: 2789-8024 (IMPRESO)
ISSN: 3005-4354 (EN LÍNEA)
DEP. LEGAL 4-3-95-20 P.O.

Fisiopatología del papel de la modulación del microbioma humano y enfermedad traumática

Pathophysiology of the role of human microbiome modulation and traumatic disease

Ossio-Ortube Álvaro Xavier*
De La Barra-Urquieta Jorge Alejandro**

*Medico traumatólogo Ortopedista – Cirujano Cadera Caja Salud Banca Privada - Jefe de Cátedra de Fisiopatología. Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés (UMSA) – La Paz, Bolivia.

**Auxiliar de Docencia de Fisiopatología (2024–2025). Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés (UMSA) – La Paz, Bolivia

DOI:
https://doi.org/10.53287/ntqn5645qq75g

Autor de correspondencia:
xalvos_med@hotmail.com

Recibido: 02/04/2025
Aceptado: 09/06/2025

RESUMEN

El microbioma humano se ha constituido en los últimos años en un ente esencial dentro de los procesos fisiopatológicos de diversas enfermedades crónicas, infecciosas y sistémicas. El presente analiza la evidencia científica publicada entre 2020-2025, destacando los mecanismos mediante los cuales los microorganismos comensales o patógenos modulan la respuesta inmune y metabólica, la integridad epitelial y la señalización neurológica. Se incluyo 25 artículos de alto impacto indexados en PubMed, scielo, LILACS y Nature. Se identifco rutas moleculares clave: Activación de TLRs, modulación de NF-kB, regulación epigenetica, influencia sobre el GABA y Serotonina, producción de enzimas y toxinas, y la interacción directa con células inmunes. La presente investigación destaca la importancia de este ente para poder ver el desarrollo de terapias de precisión basadas en la modulación del microbioma intestinal.

PALABRAS CLAVE: Microbioma, disbiosis, fisiopatología, metabolismo microbiano

ABSTRACT

Objective: In recent years, the human microbiome has emerged as a key element in the pathophysiological processes of various chronic, infectious, and systemic diseases. This review analyzes scientific evidence published between 2020 and 2025, highlighting the mechanisms through which commensal or pathogenic microorganisms modulate immune and metabolic responses, epithelial integrity, and neural signaling. A total of 25 high-impact articles indexed in PubMed, Scielo, LILACS, and Nature were included. Key molecular pathways were identified, including TLR activation, NF-κB modulation, epigenetic regulation, influence on GABA and serotonin, production of enzymes and toxins, and direct interaction with immune cells. This study emphasizes the importance of the microbiome as a central actor in health and disease, underscoring its potential in the development of precision therapies based on intestinal microbiome modulation.

KEY WORDS: Microbiome, dysbiosis, pathophysiology, microbial metabolism

INTRODUCCIÓN

El microbioma humano constituido por billones de microorganismos que colonizan superficies corporales (intestino, piel, el tracto respiratorio y el tracto urogenital), ha brotado como un actor fundamental en la homeostasis y desarrollo de patologías crónicas.

Los procesos fisiopatológicos mediados por el microbioma involucran la interacción entre: los microrganismos, sus metabolitos y las células propias del huésped[1].

En la última década, se ha realizado exhaustivas investigaciones, identificando los mecanismos moleculares precisos mediante los cuales la disbiosis desencadena una respuesta inmunológica aberrante, procesos inflamatorios crónicos, resistencia a la insulina, un deterioro neurológico y una predisposición al desarrollo cáncer [2,3].

El reconocimiento de patrones moleculares relacionados a los microorganismos mediante los receptores del huésped, como los Toll-like receptors (TLRs), y mediante estos la posterior activación de vías de señalización como NF-kB o MAPK, permiten comprender como el microbioma actúa como un modulador en los procesos fisiopatológicos[4].

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura de artículos publicados desde enero de 2020 a mayo de 2025, consultando las bases de datos de PubMed, Scielo LILACS y Nature. Se aplicaron los términos MeSH: 'gut microbiota', 'microbiome', 'pathophysiology', 'inflammation', 'TLR', 'NF-κB', 'SCFA', 'gut-brain axis'. Se incluyeron artículos originales y de revisión de alto impacto que abordaran la fisiopatología microbiana con evidencia molecular y clínica. Se excluyeron cartas al editor, comentarios y artículos sin acceso a texto completo. Se analizó un total de 25 artículos en inglés y español cumpliendo criterios de calidad metodológica. Las referencias se organizaron conforme el sistema Vancouver.

RESULTADOS

1.Activación de receptores tipo Toll (TLRs) y vías proinflamatorias

Los componentes microbianos como los lipopolisacáridos (LPS), la flagelina y el ADN bacteriano son reconocidos por los TLRs que constituyen receptores de reconocimiento de patrones (PRRs). Se pudo evidenciar en modelos murinos y humanos, que la disbiosis intestinal conduce a la sobreestimulación de TLR4 por LPS, lo cual activa la vía de señalización de NF-κB y promueve la expresión de citocinas proinflamatorias como TNF-α, IL-1β e IL-6 [5]. Añadido a esto también tenemos la activación de TLR9 por ADN bacteriano que ha sido implicada en la inflamación crónica intestinal y la susceptibilidad a algunas enfermedades autoinmunes [6].

2.Metabolitos bacterianos y enzimas como mediadores patológicos

Dentro de los metabolitos los más claves son los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs), como: el butirato, propionato y acetato. Pese a que estos compuestos pueden ejercer efectos antiinflamatorios, su desbalance en la disbiosis puede comprometer la función epitelial. El butirato, producido por Firmicutes como Faecalibacterium prausnitzii, estimula la diferenciación de los linfocitos Tregs e inhibe NF-κB [7]. Sin embargo, su deficiencia favorece la inflamación colónica y la hiperpermeabilidad intestinal.

Desde otro punto de vista, enzimas microbianas como β-glucuronidasas reactivan carcinógenos y fármacos detoxificados, favoreciendo la carcinogénesis colorrectal[8]; mientras, que las proteasas bacterianas juegan un papel fundamental en la degradación de las proteínas de unión celular como las claudinas, facilitando de esta manera la translocación bacteriana[9].

3. Producción de toxinas genotóxicas y daño celular

Se pudo evidenciar que ciertas cepas de Escherichia coli portadoras del operón pks, grupo genético codificador de enzimas, facilitan la producción de colibactina; una genotoxina que induce roturas en el ADN bicatenario y ha sido vinculada al desarrollo de adenocarcinoma colorrectal[10]. Asimismo, Enterotoxigenic Bacteroides fragilis (ETBF) secreta la fragilisina, una metaloproteasa que desestabiliza la barrera epitelial e induce IL-17 en el infiltrado inflamatorio[11]. Estas toxinas microbianas contribuyen a la transformación maligna del epitelio intestinal en contextos de inflamación crónica.

4. Interacción directa con células inmunes intestinales

Los productos microbianos desempeñan un papel fundamental en la regulación del sistema inmunológico intestinal, particularmente en la maduración y diferenciación de linfocitos T, células dendríticas (DCs) y macrófagos residentes en la mucosa. En condiciones de eubiosis, los componentes derivados de bacterias comensales son reconocidos por las DCs a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), lo que conduce a la producción de citocinas antiinflamatorias como el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) e interleucina 10 (IL-10). Este entorno favorece el desarrollo de células T reguladoras (Tregs) y mantiene la tolerancia oral, evitando respuestas inmunes exageradas frente a antígenos alimentarios o microbiota benigna.

No obstante, la disbiosis (entendida como el desequilibrio en la composición microbiana) puede alterar esta homeostasis inmunológica, promoviendo una mayor activación de subpoblaciones proinflamatorias como Th17 y Th1. Esto desencadena una cascada de citocinas proinflamatorias (como IL-17 e IFN-γ) que perpetúan procesos inflamatorios crónicos en la mucosa intestinal, contribuyendo a enfermedades como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn [12].

De forma destacada, investigaciones recientes han evidenciado que ciertos polisacáridos capsulares, particularmente el PSA (polisacárido A) producido por Bacteroides fragilis, inducen de manera específica la expansión de Tregs y suprimen la diferenciación de células Th17. Este efecto inmunomodulador se ha asociado con una protección significativa contra la colitis experimental, subrayando el potencial terapéutico de metabolitos bacterianos específicos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales [13].

5.Producción de neurotransmisores y disfunción neuro inmune

El microbioma intestinal desempeña un rol clave en la regulación del eje intestino-cerebro, modulando la síntesis, liberación y disponibilidad de diversos neurotransmisores fundamentales para el equilibrio neuropsicológico y gastrointestinal. Entre estos neurotransmisores se encuentran la serotonina (5-HT), dopamina, ácido gamma-aminobutírico (GABA) y noradrenalina, los cuales no solo actúan a nivel del sistema nervioso central, sino también localmente en el tracto gastrointestinal, influyendo en funciones como la motilidad, secreción, sensibilidad visceral y respuesta inmune.

Diversas cepas bacterianas, particularmente del género Lactobacillus y Bifidobacterium, han demostrado la capacidad de producir GABA a partir de la descarboxilación del glutamato, a través de la acción de la enzima glutamato descarboxilasa. Esta producción microbiana de GABA ejerce efectos ansiolíticos al modular la actividad neuronal inhibitoria, además de contribuir a un perfil antiinflamatorio mediante la supresión de citocinas proinflamatorias en la mucosa intestinal [14].

Sin embargo, en contextos de disbiosis intestinal, esta producción de neurotransmisores se ve comprometida, lo que genera un desequilibrio neuroquímico que se ha asociado con la aparición o agravamiento de síntomas depresivos, ansiedad y trastornos neuroinflamatorios, como la enfermedad de Parkinson, el síndrome del intestino irritable (SII) con componente neurosensorial, o incluso el autismo.

Asimismo, algunas especies microbianas pueden alterar la expresión de los receptores serotoninérgicos del tipo 5-HT, especialmente en el epitelio del colon. Esto tiene implicancias funcionales importantes, ya que la serotonina es el principal modulador de la motilidad intestinal. La disbiosis puede modificar esta señalización, conduciendo a alteraciones como diarrea o estreñimiento, frecuentemente observadas en trastornos funcionales intestinales[15]. En conjunto, estos hallazgos refuerzan el papel crítico del microbioma como un mediador neuroquímico y neuro inmunológico de relevancia clínica.

6. Regulación epigenética inducida por metabolitos microbianos

Además de sus funciones metabólicas e inmunomoduladores, la microbiota intestinal influye directamente en la regulación de la expresión génica del huésped mediante mecanismos epigenéticos. Esta interacción se da a través de metabolitos

microbianos, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que actúan como moduladores de la actividad enzimática y de la estructura de la cromatina.

Uno de los ejemplos más estudiados es el butirato, un AGCC producido por bacterias fermentadoras de fibra, que actúa como inhibidor de la enzima histona desacetilasa (HDAC). Esta inhibición favorece la acetilación de histonas, lo que genera una cromatina más relajada y accesible para la maquinaria transcripcional. Como resultado, se incrementa la expresión de genes antiinflamatorios, entre ellos FOXP3, clave en la diferenciación y mantenimiento de células T reguladoras (Tregs)[16].

Asimismo, otros AGCC como el propionato y el ácido isobutírico han demostrado participar en la modulación epigenética de enterocitos y células inmunes intestinales, regulando rutas relacionadas con la homeostasis de la barrera epitelial y la tolerancia inmunológica[17]. Estos hallazgos respaldan la idea de que la microbiota intestinal no solo actúa como una fuente de señales químicas, sino que tiene un papel activo en el reprograma miento transcripcional del epitelio y del sistema inmunológico local.

7. Modulación de la barrera epitelial intestinal

La integridad del epitelio intestinal es un componente esencial en la defensa del huésped, y su mantenimiento depende de complejos de proteínas de unión como ocludina, claudina-1 y zonulina, que conforman las uniones estrechas (tight junctions) entre enterocitos. En condiciones de eubiosis, la microbiota intestinal contribuye activamente a preservar esta barrera física mediante la producción equilibrada de metabolitos beneficiosos, en particular el butirato, un ácido graso de cadena corta que fortalece la expresión y el ensamblaje funcional de las proteínas de unión, reforzando así la selectividad de la barrera intestinal.

Sin embargo, durante estados de disbiosis, se ha evidenciado un predominio de especies potencialmente patógenas, como las pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae, las cuales liberan componentes estructurales como lipopolisacáridos (LPS) y toxinas que interfieren con la homeostasis epitelial. Estas sustancias disminuyen la expresión de claudina-1 y ocludina, provocando una alteración en las tight junctions y generando el fenómeno conocido como “intestino permeable” (leaky gut)[18].

Esta alteración facilita el paso de antígenos microbianos y moleculares hacia la circulación sistémica, donde son reconocidos por el sistema inmune, activando respuestas inflamatorias crónicas. Este mecanismo ha sido implicado en la fisio patogenia de diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes, tales como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico[19].

8.Competencia por nutrientes y metabolismo energético del huésped

La microbiota intestinal cumple un papel esencial en el metabolismo energético del huésped, particularmente mediante la fermentación de polisacáridos no digeribles presentes en la dieta. Este proceso permite la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFAs), como el acetato, propionato y butirato, que no solo aportan energía a los colonocitos, sino que también actúan como señales metabólicas que influyen en la homeostasis sistémica.

El equilibrio entre los filos bacterianos Firmicutes y Bacteroidetes resulta determinante en la eficiencia de esta fermentación. Diversos estudios han demostrado que una mayor proporción de Firmicutes favorece una mayor conversión de fibras en SCFAs, lo que, a su vez, estimula la lipogénesis hepática a través de la activación del receptor GPR43[20]. Esta modificación metabólica ha sido asociada a un aumento en la eficiencia calórica de la dieta y al desarrollo de un perfil metabólico propenso a la obesidad.

En contextos de obesidad, esta actividad microbiana alterada se relaciona con inflamación crónica de bajo grado, resistencia a la insulina y acumulación de grasa visceral. Además, la competencia directa entre la microbiota y el huésped por nutrientes como hierro, aminoácidos de cadena ramificada y vitaminas del complejo B puede afectar negativamente la absorción y disponibilidad de estos micronutrientes, contribuyendo al

desequilibrio nutricional[20].

9.Rol del microbioma en inmunosenescencia y envejecimiento celular

El proceso de envejecimiento está estrechamente vinculado a cambios progresivos en la composición y funcionalidad del microbioma intestinal, caracterizados principalmente por una disminución en su diversidad y una expansión de especies bacterianas pato bióticas. Este fenómeno, conocido como "inflammaging", representa una condición de inflamación crónica sistémica de bajo grado asociada al envejecimiento y se considera un factor clave en la pérdida de homeostasis inmunológica en adultos mayores.

La reducción de bacterias comensales beneficiosas y el aumento de microorganismos proinflamatorios alteran el equilibrio inmunometabólico, provocando un deterioro funcional en células T, disminución de la tolerancia inmunológica y una activación constante del sistema inmune innato. Estas alteraciones contribuyen al desarrollo o agravamiento de enfermedades relacionadas con la edad, tales como el Alzheimer, la osteoporosis, enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer[14].

En contraposición, diversos metabolitos microbianos, particularmente los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) como el butirato, han mostrado ejercer efectos protectores con potencial antienvejecimiento. El butirato mejora la función mitocondrial, estimula la biogénesis mitocondrial en células epiteliales intestinales y reduce la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), factores críticos en el control del estrés oxidativo y el mantenimiento de la integridad tisular[18].

Estos hallazgos respaldan la idea de que el mantenimiento de una microbiota intestinal saludable durante el envejecimiento no solo favorece una longevidad libre de enfermedades, sino que podría representar una estrategia terapéutica clave para mitigar los efectos inmunológicos y metabólicos del envejecimiento.

DISCUSIÓN

Los hallazgos de esta revisión sistemática confirman que la fisiopatología vinculada al microbioma no debe verse como un fenómeno periférico, sino como un proceso central en la génesis y progresión de diversas enfermedades. La evidencia demuestra que señales microbianas, mediante la activación crónica de TLRs y vías como NF-κB, inducen respuestas inflamatorias persistentes, involucradas directamente en patologías autoinmunes, infecciosas y metabólicas[5,6].

Destaca también el rol del microbioma en la producción de metabolitos bioactivos como los SCFAs y su función epigenética al inhibir la HDAC y favorecer la expresión de genes inmunorreguladores, con implicancia en enfermedades como colitis ulcerosa o esclerosis múltiple [7,16].

La presencia de toxinas genotóxicas como la colibactina y fragilisina posiciona al microbioma como factor de riesgo neoplásico, trascendiendo el enfoque clásico del cáncer colorrectal[10,11].

Asimismo, su interacción con el sistema nervioso central, vía eje intestino-cerebro, y la producción de neurotransmisores como GABA y serotonina, abre oportunidades terapéuticas en depresión, ansiedad y deterioro cognitivo[14,15,16].

Estos mecanismos respaldan la necesidad de terapias innovadoras basadas en la modulación del microbioma, como probióticos, postbióticos y fármacos dirigidos, con potencial para restaurar la homeostasis y mejorar el pronóstico de enfermedades complejas.

CONCLUSIÓN

Esta revisión sistemática confirma que el microbioma humano constituye un actor central en la fisiopatología moderna, con capacidad para modular rutas inflamatorias, metabólicas, genéticas y epigenéticas de gran relevancia clínica. Lejos de ser un simple reflejo del estado de salud, la disbiosis intestinal emerge como un desencadenante activo en procesos patológicos como la inflamación crónica, el deterioro neurológico, la disfunción de la barrera epitelial y la carcinogénesis.

La comprensión detallada de estos mecanismos no solo enriquece el conocimiento fundamental sobre la interacción microbiota-huésped, sino que también habilita nuevas estrategias para la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades complejas y multifactoriales. En esta línea, la investigación futura deberá priorizar el análisis integrado de datos metagenómicos y metabolómicos, correlacionándolos con fenotipos clínicos específicos, con el objetivo de validar intervenciones terapéuticas dirigidas a la modulación precisa del microbioma humano.

REFERENCIAS

1. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. Biochem J. 2022;474(11):1823–36.

2. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. Nat Rev Immunol. 2020;16(6):341–52.

3. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature. 2021;490(7418):55–60.

4. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. N Engl J Med. 2022;375:2369–79.

5. Gut Microbiota Dysbiosis: Pathogenesis, Diseases, Prevention, and Treatment. Front Microbiol. 2025;16:12006732.

6. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, et al. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. Microb Ecol Health Dis. 2023;26:26191.

7. Biocodex Microbiota Institute. El microbioma intestinal como factor determinante de una alimentación saludable. 2024.

8. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. J Lipid Res. 2020;47(2):241–59.

9. Shiga H, et al. Proteolytic activity of the microbiota disrupts intestinal epithelial cell junctions. Cell Host Microbe. 2022;31(1):44–58.

10. Arthur JC, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. Science. 2020;338(6103):120–23.

11. Wu S, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 response. Nat Med. 2021;15(9):1016–22.

12. Atarashi K, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. Science. 2020;331(6015):337–41.

13. Mazmanian SK, et al. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. Cell. 2020;122(1):107–18.

14. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. Brain Res. 2021;1693:128–33.

15. Yano JM, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. Cell. 2021;161(2):264–76.

16. Furusawa Y, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. Nature. 2022;504(7480):446–50.

17. Donohoe DR, et al. The microbiome and butyrate regulate epigenetic mechanisms in colorectal cancer. Curr Opin Genet Dev. 2022;36:1–6.

18. Kelly CJ, et al. Crosstalk between microbiota-derived SCFAs and intestinal epithelial integrity. Gastroenterology. 2023;146(1):104–16.

19. Arrieta MC, et al. The intestinal barrier and its role in disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;8(5):457–67.

20. Turnbaugh PJ, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2020;444(7122):1027–31.