

Artículo Original

Nutr Clín Diet Hosp. 2025; 45(4):332-342
DOI: 10.12873/454martinez-2

Microbiota intestinal y eje intestino-cerebro: una revisión de su interacción con el sistema nervioso central

Gut–brain axis and intestinal microbiota: a review of their interaction with the central nervous system

Vicente Manuel MARTÍNEZ CÁRDENAS¹, Vivian R. MENA MIRANDA²

¹ Children's Medical Center, Lake City, Florida, USA.

² Hospital Pediátrico Universitario Centro Habana, Cuba.

Recibido: 23/agosto/2025. Aceptado: 26/noviembre/2025.

RESUMEN

Introducción: El eje intestino-cerebro constituye una red de comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central y el sistema digestivo. La microbiota intestinal desempeña un papel fundamental en esta interacción, modulando funciones neurológicas, endocrinas, inmunológicas y metabólicas. La disbiosis se ha vinculado con trastornos gastrointestinales funcionales y alteraciones del sistema nervioso central, como ansiedad, depresión, autismo y enfermedades neurodegenerativas.

Objetivo: Revisar la evidencia científica disponible sobre la interacción entre la microbiota intestinal y el eje intestino-cerebro, destacando los mecanismos fisiopatológicos implicados y sus repercusiones clínicas.

Métodos: Se realizó una revisión narrativa con búsqueda sistemática, de acuerdo con la declaración PRISMA 2020, de la literatura publicada en PubMed, Scopus y Web of Science entre enero de 2013 y julio de 2025. Se incluyeron estudios originales en humanos (ensayos clínicos, cohortes, estudios caso-control y transversales), revisiones sistemáticas/metaanálisis y estudios experimentales relevantes (modelos animales y ex vivo) sobre microbiota intestinal, eje intestino-cerebro y trastornos neurológicos asociados. Los estudios se jerarquizaron priorizando la evidencia humana y la síntesis

se realizó de forma cualitativa y temática, sin metaanálisis cuantitativo.

Resultados: Los hallazgos muestran que la microbiota influye en el eje intestino-cerebro mediante múltiples vías: producción de metabolitos (ácidos grasos de cadena corta, neurotransmisores), modulación de la barrera intestinal y hematoencefálica, regulación inmunitaria e interacción con el sistema nervioso entérico y el nervio vago. La disbiosis se asocia con síndrome de intestino irritable, trastornos del espectro autista, depresión, ansiedad y enfermedades neurodegenerativas, evidenciando un papel clave en la fisiopatología de estas condiciones.

Conclusiones: La comprensión del papel de la microbiota en el eje intestino-cerebro abre nuevas perspectivas diagnósticas y terapéuticas, incluyendo el uso de probióticos, prebióticos, psicobióticos, trasplante de microbiota fecal y modulaciones dietéticas como estrategias prometedoras en el manejo de trastornos gastrointestinales y neurológicos.

PALABRAS CLAVE (MESH)

Metabolitos microbianos; Barrera hematoencefálica; Inflamación neuroinmune; Psicobióticos; Neurotransmisores microbianos; Sistema nervioso entérico; Modulación dietética.

ABSTRACT

Introduction: The gut–brain axis is a bidirectional communication network between the central nervous system and the gastrointestinal tract. The intestinal microbiota plays a central role in this interaction, modulating neurological, endocrine, immune, and metabolic functions. Dysbiosis has

Correspondencia:

Vicente Manuel Martínez Cárdenas
vicente7757@yahoo.com

been linked to functional gastrointestinal disorders and central nervous system alterations, including anxiety, depression, autism spectrum disorders, and neurodegenerative diseases.

Objective: To review the available scientific evidence on the interaction between intestinal microbiota and the gut-brain axis, emphasizing the underlying pathophysiological mechanisms and clinical implications.

Methods: A narrative review with a systematic search was conducted in accordance with the PRISMA 2020 statement of the literature published in PubMed, Scopus, and Web of Science between January 2013 and July 2025. We included original human studies (clinical trials, cohort, case-control, and cross-sectional designs), relevant systematic reviews/meta-analyses, and experimental studies (animal and ex vivo models) addressing intestinal microbiota, the gut-brain axis, and associated neurological disorders. Evidence was hierarchically appraised prioritizing human data, and findings were synthesized qualitatively using a thematic, non-quantitative approach.

Results: Evidence shows that microbiota influences the gut-brain axis through multiple pathways: metabolite production (short-chain fatty acids, neurotransmitters), modulation of intestinal and blood-brain barriers, immune regulation, and interaction with the enteric nervous system and vagus nerve. Dysbiosis is associated with irritable bowel syndrome, autism spectrum disorders, depression, anxiety, and neurodegenerative conditions, highlighting its key role in the pathophysiology of these disorders.

Conclusions: Understanding the role of microbiota in the gut-brain axis opens new diagnostic and therapeutic perspectives, including probiotics, prebiotics, psychobiotics, fecal microbiota transplantation, and dietary interventions as promising strategies for managing gastrointestinal and neurological disorders.

KEYWORDS (MESH)

Microbial metabolites; Blood-brain barrier; Neuroimmune inflammation; Psychobiotics; Microbial neurotransmitters; Enteric nervous system; Dietary modulation.

ABREVIATURAS

ACTH: hormona adrenocorticotropa.

AGCC: ácidos grasos de cadena corta.

ASD / TEA: trastorno del espectro autista (*Autism Spectrum Disorder*).

CRF / FLC: factor liberador de corticotropina.

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

EIC: eje intestino-cerebro.

ENS / SNE: sistema nervioso entérico.

FMT / MTT: trasplante de microbiota fecal / terapia de transferencia de microbiota.

GI: gastrointestinal.

GF: *germ-free* (ratones libres de gérmenes).

HPA / HPS: eje hipotalámico-pituitario-adrenal / suprarrenal.

IBS / SII: síndrome de intestino irritable (*Irritable Bowel Syndrome*).

IMC: índice de masa corporal.

MIA: activación inmune materna (*Maternal Immune Activation*).

PMC: PubMed Central.

RMN: resonancia magnética nuclear.

SNC: sistema nervioso central.

SNA: sistema nervioso autónomo.

TD: desarrollo típico (*Typical Development*).

INTRODUCCIÓN

El eje intestino-cerebro (EIC) constituye una compleja red de comunicación bidireccional que conecta el sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso autónomo, el sistema nervioso entérico y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal con el tracto gastrointestinal¹. Esta interacción se basa en mecanismos neuronales, inmunológicos, endocrinos y humorales, a través de los cuales el cerebro puede influir en la motilidad, secreción y respuesta inmune intestinal, mientras que el intestino, mediante la microbiota y sus metabolitos, modula funciones cognitivas y emocionales².

La microbiota intestinal, compuesta principalmente por Firmicutes y Bacteroidetes, representa una comunidad dinámica con funciones metabólicas, inmunológicas y neuroendocrinas esenciales³. Su equilibrio es determinante para la homeostasis intestinal y sistémica³¹, y su alteración (disbiosis) se ha vinculado tanto a enfermedades gastrointestinales funcionales como al desarrollo de trastornos neurológicos y psiquiátricos^{4,5,6}.

Diversos estudios han demostrado que la microbiota influye en el comportamiento y la regulación emocional. En encefalopatía hepática, por ejemplo, la mejoría clínica tras antibióticos refuerza la hipótesis del papel directo de los microorganismos intestinales sobre el sistema nervioso⁴. Asimismo, se ha observado asociación entre disbiosis y trastornos ansiosos-depresivos^{5,6}, así como alteraciones específicas de la microbiota en pacientes con autismo^{7,8}.

En los trastornos gastrointestinales funcionales, como el síndrome de intestino irritable, la desregulación del EIC se manifiesta en alteraciones de motilidad, secreción, hipersensibilidad visceral e interacción anómala del sistema inmune y

enteroendocrino con la microbiota⁸⁻¹¹. Esta relación bidireccional contribuye a la perpetuación de los síntomas y justifica la consideración del síndrome de intestino irritable como un trastorno del microbioma-EIC^{12,13}.

En este contexto, comprender cómo la microbiota intestinal modula la actividad cerebral y, a su vez, cómo el cerebro afecta la composición y función microbiana, permite explicar fenómenos clínicos que integran síntomas digestivos y neuropsiquiátricos, y abre la posibilidad de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas al microbioma¹⁴⁻¹⁶.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio y pregunta de investigación

Se llevó a cabo una revisión narrativa de la literatura con búsqueda sistemática, orientada por las recomendaciones de la declaración PRISMA 2020. El objetivo fue responder a la siguiente pregunta estructurada:

¿Cómo se relacionan la microbiota intestinal y el eje intestino-cerebro en términos de mecanismos fisiopatológicos (metabolitos microbianos, barreras intestinal y hematoencefálica, inflamación neuroinmune, señalización neuronal) y sus correlatos clínicos en trastornos gastrointestinales funcionales, trastornos del espectro autista, trastornos afectivos y enfermedades neurodegenerativas en población pediátrica y adulta?

De forma aproximada, el enfoque PICO fue:

- **P (Población):** Niños, adolescentes y adultos con trastornos gastrointestinales funcionales, trastornos del espectro autista, trastornos afectivos o enfermedades neurodegenerativas, así como modelos animales y ex vivo relevantes para el eje intestino-cerebro.
- **I (Intervención/Exposición):** Características y modulación de la microbiota intestinal (composición, metabolitos, probióticos, psicobióticos, dieta, FMT).
- **C (Comparador):** Controles sanos, placebo, tratamiento estándar o ausencia de intervención, según el diseño del estudio.
- **O (Desenlaces):** Síntomas gastrointestinales, manifestaciones neuropsiquiátricas y del neurodesarrollo, biomarcadores inflamatorios y neuroendocrinos, metabolitos (AGCC, triptófano y derivados), hallazgos de neuroimagen o correlatos experimentales.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en **PubMed**, **Scopus** y **Web of Science (Core Collection)** desde enero de 2013 hasta julio de 2025. Se combinaron términos MeSH y palabras clave

(Keywords) en inglés, utilizando operadores booleanos (AND/OR/NOT) y filtros específicos.

Las **ecuaciones de búsqueda literales** empleadas fueron:

• PubMed

("Gut-Brain Axis"[MeSH] OR "gut-brain axis"[tiab] OR "brain-gut axis"[tiab])
AND ("Microbiota"[MeSH] OR "intestinal microbiota"[tiab] OR "gut microbiota"[tiab])
AND ("Central Nervous System"[MeSH] OR "central nervous system"[tiab] OR brain[tiab])
AND (irritable bowel syndrome[MeSH Terms] OR "functional gastrointestinal disorders"[tiab] OR "autism spectrum disorder"[MeSH Terms] OR "depression"[MeSH Terms] OR "Parkinson Disease"[MeSH Terms] OR "Alzheimer Disease"[MeSH Terms])
AND ("2013/01/01"[dp]: "2025/07/31"[dp])
AND (humans[MeSH Terms] OR animals[MeSH Terms])
AND (english[la] OR spanish[la])

• Scopus

(TITLE-ABS-KEY("gut-brain axis" OR "brain-gut axis") AND TITLE-ABS-KEY("intestinal microbiota" OR "gut microbiota") AND TITLE-ABS-KEY("central nervous system" OR brain) AND TITLE-ABS-KEY("irritable bowel syndrome" OR "functional gastrointestinal disorder*" OR "autism spectrum disorder" OR depression OR "Parkinson*" OR "Alzheimer*"))

AND (PUBYEAR > 2012 AND PUBYEAR < 2026)
AND (LIMIT-TO(DOCTYPE, "ar") OR LIMIT-TO(DOCTYPE, "re"))

AND (LIMIT-TO(LANGUAGE, "English") OR LIMIT-TO(LANGUAGE, "Spanish"))

• Web of Science (Core Collection)

TS=(“gut-brain axis” OR “brain-gut axis”) AND TS=(“intestinal microbiota” OR “gut microbiota”) AND TS=(“central nervous system” OR brain) AND TS=(“irritable bowel syndrome” OR “functional gastrointestinal disorder*” OR “autism spectrum disorder” OR depression OR Parkinson* OR Alzheimer*)

Refined by:

DOCUMENT TYPES: (ARTICLE OR REVIEW)

AND LANGUAGES: (ENGLISH OR SPANISH)

Timespan: 2013–2025.

Además, se realizaron búsquedas secundarias en la bibliografía de los artículos seleccionados y en fuentes complementarias (PubMed Central y libros de acceso abierto) para identificar publicaciones adicionales no capturadas inicialmente.

Criterios de inclusión

Se incluyeron artículos revisados por pares, con texto completo disponible en inglés o español, que cumplieran los siguientes criterios:

- 1. Población y contexto:** estudios en humanos (niños, adolescentes o adultos) o en modelos animales/ex vivo relevantes para el eje intestino-cerebro.
- 2. Contenido:** abordan de forma explícita la interacción entre microbiota intestinal y eje intestino-cerebro o microbiota–SNC, describiendo mecanismos fisiopatológicos (metabolitos, barrera intestinal/hematoencefálica, inflamación neuroinmune, neurotransmisores microbianos, sistema nervioso entérico) y/o correlatos clínicos (trastornos gastrointestinales funcionales, TEA, trastornos afectivos, enfermedades neurodegenerativas).
- 3. Desenlaces:** reportan al menos un desenlace clínico, conductual, neurobiológico o metabolómico (p. ej., síntomas gastrointestinales, ansiedad/depresión, manifestaciones del espectro autista, marcadores inflamatorios, AGCC, triptófano y derivados, hallazgos de neuroimagen).
- 4. Diseño:**
 - Estudios originales en humanos (ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes, caso-control y transversales).
 - Estudios experimentales en modelos animales o ex vivo que aportan información mecanística relevante.
 - Revisiones sistemáticas y meta-análisis sobre el eje microbiota–EIC–SNC.

Criterios de exclusión

Se excluyeron:

- Editoriales, cartas al editor, opiniones, protocolos sin resultados y resúmenes de congresos.
- Estudios con $n < 5$ en humanos.

- Trabajos sin relación directa con la microbiota intestinal o sin vínculo explícito con el eje intestino-cerebro/SNC.
- Artículos duplicados entre bases de datos.
- Publicaciones sin acceso a texto completo o con datos no extractables/metodología insuficiente para la evaluación crítica.
- Revisiones narrativas muy generales sin descripción clara de métodos de búsqueda ni de selección de estudios.

Proceso de selección de estudios

La selección se realizó en **dos fases**:

1. Cribado inicial por título y resumen:

Dos revisores independientes evaluaron los 476 registros tras la eliminación de duplicados. Se excluyeron 392 por irrelevancia temática (p. ej., estudios centrados exclusivamente en microbiota no intestinal, patologías no relacionadas con el EIC o sin información sobre SNC).

2. Evaluación de texto completo:

Se intentó recuperar 84 textos completos (7 no pudieron obtenerse). Se evaluaron 77 artículos íntegros y se excluyeron 41 por las siguientes razones:

- Fuera de tema ($n = 23$).
- Metodología inadecuada o insuficiente descripción de desenlaces ($n = 12$).
- Duplicados ($n = 6$).

El número final de estudios incluidos en la síntesis cualitativa fue **36**. El flujo completo se resume en el **diagrama PRISMA (Figura 1)**.

Extracción de datos y evaluación de calidad

La extracción de datos se realizó mediante una **ficha estandarizada**, que recogió:

- Población (edad, características clínicas).
- Diseño del estudio y tamaño muestral.
- Tipo de exposición/intervención (p. ej., composición de la microbiota, probióticos/psicobióticos, dieta, FMT).
- Comparadores o grupo control.
- Desenlaces principales (clínicos, neuropsiquiátricos, de neurodesarrollo, biomarcadores, metabolitos, neuroimagen).
- Resultados principales y conclusiones de los autores.

Para la **evaluación de calidad y riesgo de sesgo**, se utilizaron herramientas específicas según el diseño:

- **RoB 2** para ensayos clínicos aleatorizados.

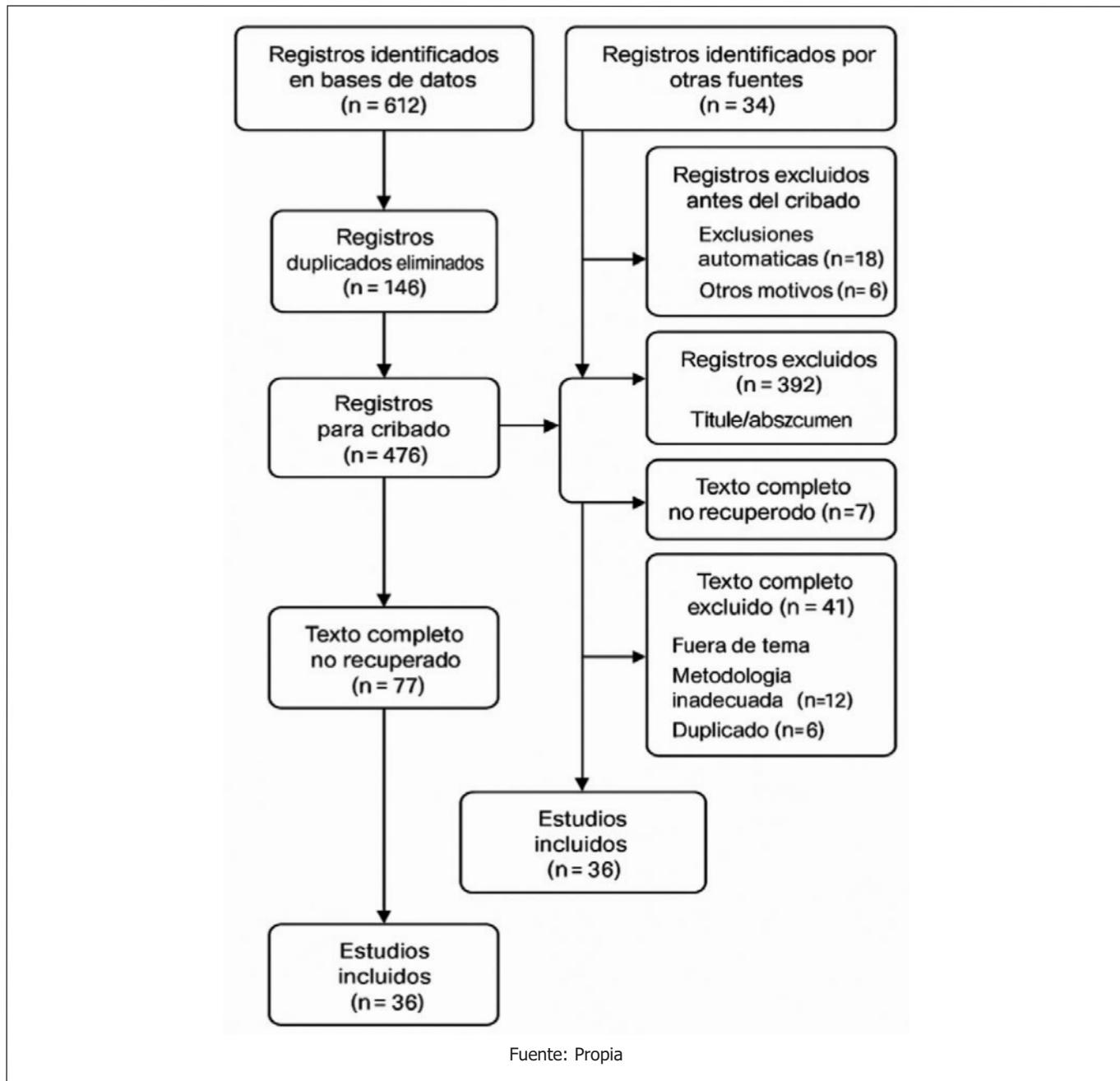


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de estudios incluidos en la revisión sistemática (2020–2025)

- **ROBINS-I** para estudios observacionales (cohorte, caso-control).
- **SYRCLE risk of bias tool** para modelos animales.
- Para revisiones sistemáticas y meta-análisis, se valoró la calidad metodológica de acuerdo con criterios generales PRISMA (claridad de la pregunta, estrategia de búsqueda, criterios de inclusión/exclusión y síntesis).

Las discrepancias entre revisores se resolvieron por consenso.

Jerarquización de la evidencia y manejo de distintos tipos de estudios

Dado que el objetivo principal era integrar **mecanismos fisiopatológicos** y **repercusiones clínicas**, se estableció una **jerarquización explícita de la evidencia**:

1. Mayor peso a la evidencia en humanos:

- En primer lugar, revisiones sistemáticas y meta-análisis.

- En segundo lugar, ensayos clínicos aleatorizados.
- Posteriormente, estudios observacionales (cohortes, caso-control, transversales).

2. Modelos animales y estudios ex vivo:

- Se incluyeron de forma **justificada**, únicamente cuando aportaban información mecanística que complementaba o explicaba hallazgos en humanos (p. ej., producción de metabolitos, efectos sobre AGCC, permeabilidad de barrera hematoencefálica, modulaciones del sistema nervioso entérico o vías neuroinmunes).
- Estos estudios se usaron para construir plausibilidad biológica, pero no para cuantificar efectos clínicos.

3. Revisiones sistemáticas y meta-análisis:

- Para evitar **doble conteo o solapamientos**, los estudios primarios incluidos en dichos trabajos no se contabilizaron de nuevo en los resultados cuantitativos; solo se citaron individualmente cuando aportaban detalles clínicos o mecanísticos relevantes que no se desprendían claramente del meta-análisis.

Método de síntesis

Debido a la heterogeneidad de los diseños, poblaciones, desenlaces y técnicas analíticas (16S, metagenómica, metabólica, neuroimagen, escalas clínicas), **no se realizó metaanálisis cuantitativo**. En su lugar, se aplicó una **síntesis narrativa temática**:

- Los estudios se agruparon según **cuatro dominios clínicos principales**:
 - (1) Trastornos gastrointestinales funcionales (especialmente SII y dispepsia).
 - (2) Trastornos afectivos (ansiedad, depresión).
 - (3) Trastornos del espectro autista (TEA).
 - (4) Enfermedades neurodegenerativas (Parkinson, Alzheimer).
- Dentro de cada dominio se describieron de forma integrada:
 - o Alteraciones de la microbiota (composición, diversidad, disbiosis específica).
 - o Metabolitos clave (AGCC, derivados del triptófano, otros neurotransmisores microbianos).
 - o Cambios en la barrera intestinal y hematoencefálica.
 - o Marcadores de inflamación neuroinmune.
 - o Hallazgos clínicos y de comportamiento.

- Se resaltaron patrones consistentes entre estudios humanos y modelos animales (por ejemplo, reproducción de fenotipos tipo TEA tras FMT desde pacientes; inducción de neuroinflamación en modelos de Parkinson; reversión de alteraciones mediante probióticos específicos o *Bacteroides fragilis*).

La metodología se concibió, por tanto, como una **revisión narrativa robusta**, apoyada en una **búsqueda sistemática reproducible**, con jerarquización explícita de la evidencia y enfoque cualitativo.

RESULTADOS

Se identificaron 646 referencias (612 en bases de datos y 34 en otras fuentes). Tras eliminar 146 duplicados, 18 exclusiones automáticas y 6 por otros motivos, se cribaron 476 registros por título/resumen, de los que 392 se excluyeron por irrelevancia. Se recuperaron 84 textos completos (no recuperados 7) y se evaluaron 77; se excluyeron 41 (fuera de tema 23, metodología inadecuada 12, duplicados 6). La síntesis final incluyó 36 estudios.

Los estudios se agruparon en: (1) trastornos gastrointestinales funcionales (SII —síndrome de intestino irritable— y dispepsia), con evidencia consistente de disbiosis y alteraciones en sensibilidad/motilidad¹⁻⁶; (2) neuropsiquiatría (ansiedad y depresión), con asociación entre microbiota y conducta/emoción⁷⁻⁹; y (3) neurodegeneración (Parkinson/Alzheimer), con perfiles metabólicos y de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) alterados^{12-14,19,20}.

Subgrupo Trastornos del Espectro Autista (TEA). Los trabajos incluidos mostraron: (i) diferencias en composición microbiana (reducción de *Bifidobacterium/Prevotella* y aumento de clostridiales en varios estudios)^{14,15}; (ii) evidencia traslacional de causalidad: el trasplante de microbiota de pacientes con TEA a ratones libres de gérmenes reproduce rasgos conductuales tipo TEA¹⁰, y en el modelo de activación inmune materna la corrección de disbiosis con *Bacteroides fragilis* revierte alteraciones gastrointestinales y conductuales¹¹; (iii) intervenciones: un protocolo abierto de terapia de transferencia de microbiota (MTT/FMT) mostró mejoría de síntomas gastrointestinales (GI) y de TEA con persistencia a 2 años^{12,13}, y, en modelos murinos, *Lactobacillus reuteri* restauró conductas sociales mediante vías oxitocinérgicas mesolímbicas¹⁶. Los mecanismos implicados incluyen AGCC, triptófano/serotonina entérica y vías vagales/inmunes¹⁵⁻¹⁷.

DISCUSIÓN

La presente revisión muestra que el eje intestino-cerebro (EIC) es un sistema de comunicación bidireccional en el que participan el sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso entérico (SNE), el sistema nervioso autónomo (SNA), el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) y la microbiota intestinal, influyendo recíprocamente en la regulación gas-

trointestinal, inmunológica, endocrina y neuroconductual¹⁻³. El estrés psicosocial y las citocinas proinflamatorias modulan la actividad del eje HPA y la secreción de cortisol, lo que repercute directamente en la función digestiva y la permeabilidad intestinal^{4,5}.

En los trastornos gastrointestinales funcionales, especialmente en el síndrome de intestino irritable (SII), existe abundante evidencia de que la disbiosis intestinal y las alteraciones en los metabolitos microbianos (AGCC) contribuyen a la hipersensibilidad visceral y a la disfunción del SNE⁶⁻⁹. Estudios longitudinales han confirmado que el EIC es bidireccional: síntomas intestinales crónicos se asocian a alteraciones emocionales y viceversa¹⁰. En consecuencia, terapias que combinan la modulación de la microbiota (p. ej., rifaxima, probióticos) con intervenciones psicológicas han mostrado beneficios superiores al manejo convencional aislado^{12,13}. (Ver figura 2).

En el ámbito de la psiquiatría, los datos sugieren una asociación entre la composición de la microbiota y los trastornos afectivos. Se han descrito correlaciones entre disbiosis fecal y síntomas depresivos, así como mejoría clínica tras el uso de probióticos con efectos ansiolíticos y antidepresivos (psico-bióticos)^{7,8,14-16,32}. Los AGCC, en particular butirato y propio-

nato, han demostrado modular la inflamación sistémica, la función de la barrera hematoencefálica y la neurotransmisión, siendo posibles mediadores entre microbiota y conducta^{7,9,17}. (Ver figura 2).

En los trastornos neurodegenerativos, la evidencia es creciente. En la enfermedad de Parkinson (EP), se ha documentado disminución de bacterias productoras de AGCC, incremento de la permeabilidad intestinal y activación de la microglía^{9,18-20}. Ensayos en modelos animales demostraron que la microbiota influye en la neuroinflamación y la expresión motora, sugiriendo un rol causal²¹. En la enfermedad de Alzheimer (EA), la disbiosis intestinal se asocia a mayor inflamación sistémica, acumulación de beta-amiloide y alteraciones en metabolitos derivados del triptófano^{22,23}. Estudios multi-ómicos refuerzan la utilidad del metaboloma fecal como marcador funcional de la microbiota en estas patologías²⁴. (Ver figura 2).

La relación entre el EIC y el trastorno del espectro autista (TEA) ha adquirido especial relevancia. Diversos estudios han descrito disbiosis característica en niños con TEA, con reducción de *Bifidobacterium* y *Prevotella* y aumento de clostridiales^{25,26}. Más importante aún, investigaciones traslacionales

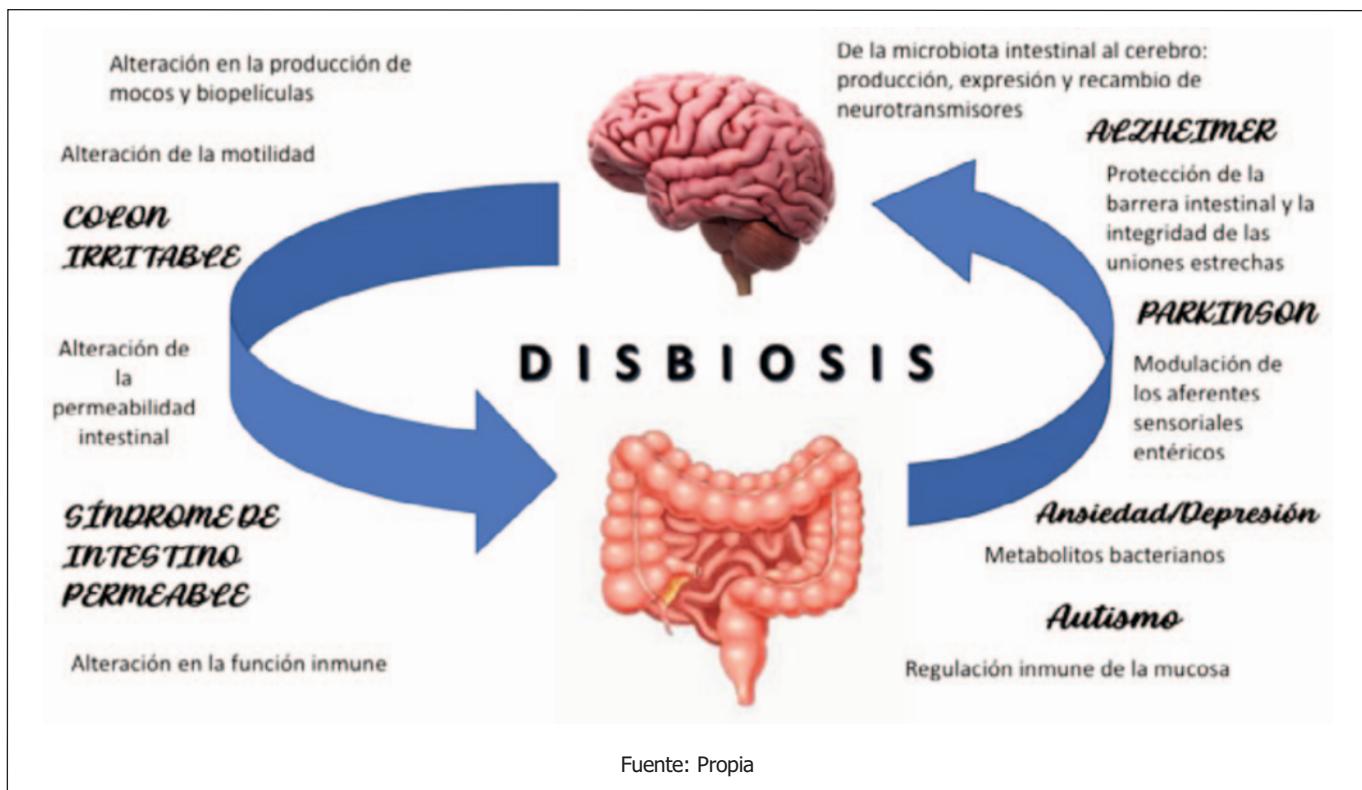


Figura 2. Ejemplos de influencias típicas en el eje intestino-cerebro de la microbiota, incluidos la genética/epigenética, los medicamentos, el modo de parto, la lactancia, el tabaquismo, el ejercicio físico y el medio ambiente. Diversas enfermedades afectadas por la disbiosis del eje cerebro-intestino, incluidas las enfermedades neurodegenerativas, el cáncer, la EII, la depresión, la obesidad, el dolor y la epilepsia. Mecanismos de comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro

han demostrado que la microbiota de pacientes con TEA, trasplantada a ratones libres de gérmenes, reproduce fenotipos conductuales tipo autista^{10,27}. En el modelo de activación inmune materna, la administración de *Bacteroides fragilis* corrigió alteraciones gastrointestinales y conductuales²⁸. En el ámbito clínico, un protocolo abierto de terapia de transferencia de microbiota fecal (FMT/MTT) mostró mejorías persistentes a dos años en síntomas GI y de TEA^{14,29,30}. (Ver figura 2).

Los mecanismos implicados incluyen la producción microbiana de serotonina entérica^{2,30}, la modulación de vías oxitocinérgicas sociales (*Lactobacillus reuteri*)³⁰, la generación de

metabolitos neuroactivos como catecolaminas, óxido nítrico y sulfuro de hidrógeno^{25,30}, y la regulación de la inmunidad de mucosas mediada por proteasas^{6,24,25,27,28}. Estos mecanismos integran vías metabólicas, endocrinas, inmunes y neuronales, ofreciendo múltiples blancos terapéuticos.

En conjunto, los hallazgos refuerzan que la modulación de la microbiota —mediante probióticos, prebióticos, psicobióticos, dieta o FMT— podría convertirse en una estrategia terapéutica prometedora no solo en enfermedades gastrointestinales, sino también en trastornos psiquiátricos, neurodegenerativos y del neurodesarrollo. (Ver Tabla 2). Sin embargo, la evidencia aún

Tabla 1. Síntesis de los estudios sobre TEA (autismo) vinculados al eje intestino-cerebro y la microbiota

| Autor (año) | Diseño | n (ASD / ctrl) | Población / modelo | Exposición / Intervención | Hallazgos principales | Calidad / notas |
|---|------------------------------------|-------------------|--|---|--|--|
| Sharon (2019) ¹⁰ | Traslacional (FMT humano→ratón GF) | Donantes ASD / TD | Ratones GF colonizados con microbiota humana | FMT de niños con TEA vs controles típicos | Microbiota TEA induce fenotipos conductuales tipo TEA y alteraciones neuroquímicas | Evidencia causal en modelo; traslación indirecta |
| Hsiao (2013) ¹¹ | Experimental (MIA, ratón) | — | Modelo de activación inmune materna | Probiótico <i>Bacteroides fragilis</i> | Revierte alteraciones GI y mejora conducta tipo TEA | Sólido preclínico; mecanismo inmune-GI |
| Kang (2017) ¹² | Intervención abierta (MTT/FMT) | 18 / — | Niños con TEA | Microbiota Transfer Therapy (10 semanas) | Mejoras en síntomas GI y comportamiento pos-tratamiento | Abierto, sin control; señal de eficacia |
| Kang (2019) ¹³ | Seguimiento longitudinal | 18 / — | Cohorte Kang 2017 | MTT/FMT (follow-up 2 años) | Persisten mejoras GI y conductuales a 2 años | Sin grupo control; durabilidad sugerente |
| Strati (2017) ¹⁴ | Observacional 16S | 40 / 40 | Niños TEA y controles | — | Disbiosis: ↓ <i>Bifidobacterium/ Prevotella</i> ; ↑ clostridiales | Asociación; no causalidad |
| De Angelis (2013) ¹⁵ | Observacional multi-ómica | 10 / 10 | Niños TEA y controles | — | Perfil fecal microbiano y metabolómico alterado (AGCC) | Tamaño pequeño; converge con [14] |
| Chaidez (2014) ²⁵ | Observacional | 960 / — | Niños con TEA | — | Alta comorbilidad GI y correlación con severidad conductual | Epidemiológico; hipótesis generadora |
| Sgritta (2019) ¹⁶ | Experimental (ratón) | — | Modelos TEA murinos | <i>Lactobacillus reuteri</i> | Restaura conducta social vía circuitos oxitocinérgicos | Mecanismo neurocircital plausible |
| Yano (2015) ¹⁷ | Experimental (ratón) | — | Ratón SPF/GF | Microbiota autóctona | Microbiota regula biosíntesis de serotonina entérica | Vía serotoninérgica del EIC |
| Mayer, Padua, Tillisch (2014) ²⁸ | Revisión | — | — | — | EIC alterado en TEA; integración clínica-mecanística | Marco conceptual; apoya síntesis |

Fuente: Propia.

Tabla 2. Intervenciones sobre la microbiota intestinal en TEA: evidencia y nivel de recomendación

| Intervención | Estudios / referencia | Población / modelo | Hallazgos principales | Nivel de evidencia* |
|--|--|--|--|--|
| Terapia de transferencia de microbiota (MTT/FMT) | Kang 2017 ¹² ; Kang 2019 ¹³ | 18 niños con TEA (seguimiento 2 años) | Mejoría sostenida de síntomas GI y conductuales; persistencia a 2 años | Moderado (abierto, sin control; señal robusta de eficacia) |
| Probióticos multicepas | Strati 2017 ¹⁴ ; De Angelis 2013 ¹⁵ | Niños con TEA y disbiosis | Disbiosis caracterizada; estudios preliminares con probióticos muestran mejoras parciales GI | Bajo (heterogéneo; sin ECA robustos) |
| Probiótico <i>Lactobacillus reuteri</i> | Sgritta 2019 ¹⁶ (ratón modelo TEA) | Ratones modelo TEA | Restaura conducta social vía activación oxitocinérgica mesolímbica | Preclínico fuerte (traslación pendiente) |
| Probiótico <i>Bacteroides fragilis</i> | Hsiao 2013 ¹¹ (modelo MIA) | Ratón con activación inmune materna | Revierte alteraciones GI y mejora conducta | Preclínico fuerte (mecanismo plausible) |
| Psicobióticos (cepas moduladoras de GABA/serotonina) | Yano 2015 ¹⁷ ; Cryan & Dinan 2013 ²⁶ | Ratones GF y estudios de revisión | Microbiota regula biosíntesis de serotonina y conducta ansiosa | Preliminar (prueba de concepto) |
| Dieta y prebióticos (fibra fermentable, AGCC) | Dalile 2019 ⁹ ; Chaidez 2014 ²⁵ | Niños con TEA y GI+; estudios en población general | Modulación de AGCC influye en síntomas GI y cognición; comorbilidad GI frecuente en TEA | Moderado (observacional; indirecto en TEA) |
| Psicobióticos/simbóticos experimentales | Sharon 2019 ¹⁰ (traslación humana → ratón GF) | Ratones GF colonizados con microbiota TEA | Microbiota TEA induce conductas tipo autismo; potencial diana para simbiosis correctiva | Preclínico |

Fuente: Propia.

es heterogénea y requiere ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos y con criterios estandarizados que permitan confirmar causalidad y eficacia.

En neurodegeneración, la reducción de AGCC, la permeabilidad intestinal aumentada y la neuroinflamación respaldan la hipótesis de un eje microbiota-neurodegeneración (especialmente en Parkinson), incluida evidencia en modelos murinos y estudios multi-ómicos humanos^{12-14,18,20}. La integración futura de metagenómica, metabolómica y neuroimagen permitirá clarificar causalidad y guiar intervenciones personalizadas.

Limitaciones. La heterogeneidad metodológica (diseño, técnicas 16S/metagenómica, control de dieta/medicación) y el predominio de estudios observacionales limitan la inferencia causal. Aun así, la coherencia multimodal (microbiota, metabolitos, conducta) y la replicación traslacional (TEA, Parkinson) refuerzan la solidez del EIC como marco fisiopatológico.

CONCLUSIONES

- La evidencia revisada confirma que el eje intestino-cerebro (EIC) constituye un sistema de comunicación bi-

direccional en el que la microbiota intestinal desempeña un papel modulador clave sobre la función gastrointestinal, la inmunidad, el metabolismo y la actividad del sistema nervioso central.

- En pediatría, los trastornos gastrointestinales funcionales (particularmente el síndrome de intestino irritable) muestran una fuerte asociación con la disbiosis, alteraciones en la producción de metabolitos y la activación de vías neuroinmunes, lo que sugiere que su fisiopatología debe entenderse dentro del marco del EIC.
- En el trastorno del espectro autista (TEA), múltiples estudios observacionales y preclínicos han demostrado diferencias consistentes en la composición de la microbiota, así como la capacidad de la disbiosis para reproducir fenotipos conductuales en modelos animales. Intervenciones como el trasplante de microbiota fecal o el uso de probióticos específicos han mostrado resultados prometedores, aunque preliminares, tanto en síntomas gastrointestinales como en aspectos conductuales.
- En los trastornos neuropsiquiátricos (ansiedad, depresión) y neurodegenerativos (Parkinson y Alzheimer),

se evidencian alteraciones microbianas y metabolómicas (ácidos grasos de cadena corta, neurotransmisores entéricos) que refuerzan la hipótesis de la microbiota como modulador fisiopatológico y posible blanco terapéutico.

5. Las intervenciones dirigidas a la microbiota —probióticos, prebióticos, psicobióticos, simbióticos, dietas moduladoras y trasplante de microbiota— constituyen estrategias emergentes con potencial de impacto clínico. Sin embargo, la evidencia disponible aún es heterogénea y se basa en estudios con limitaciones metodológicas.
6. Se requieren ensayos clínicos controlados, multicéntricos y con desenlaces clínicos y neurobiológicos estandarizados que permitan validar la eficacia, seguridad y sostenibilidad de estas intervenciones en la práctica clínica pediátrica y neurológica.

En conjunto, la revisión respalda que la modulación de la microbiota intestinal podría convertirse en un enfoque terapéutico innovador para diversos trastornos digestivos, neuropsiquiátricos y del Neurodesarrollo, pero aún se encuentra en una fase de transición desde la investigación experimental hacia la aplicación clínica consolidada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2014 May;146(6):1500-1512. doi:10.1053/j.gastro.2014.02.037.
2. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*. 2019 Oct 1;99(4):1877-2013. doi:10.1152/physrev.00018.2018.
3. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res*. 2002 Oct; 53(4):865-871. doi:10.1016/S0022-3999(02)00429-4.
4. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome Foundation report. *Gut*. 2013 Jan;62(1):159-176. doi:10.1136/gutjnl-2012-302167.
5. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Irritable bowel syndrome: a microbiome-gut-brain axis disorder? *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 21;20(39):14105-14125. doi:10.3748/wjg.v20.i39.14105.
6. Soufan F, Ghosson A, Jaber R, Ghandour A, Uwishema O. The Gut-Brain Axis in Irritable Bowel Syndrome: Implementing the Role of Microbiota and Neuroimmune Interaction in Personalized Prevention-A Narrative Review. *Health Sci Rep*. 2025 Apr 18;8(4):e70660. doi:10.1002/hsr2.70660. Epub 2025 Apr 18. PMID:40256131; PMCID:PMC12006843.
7. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013 May;36(5):305-312. doi:10.1016/j.tins.2013.01.005.
8. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linløkken A, Wilson R, Rudi K. Correlation between fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil*. 2014 Aug;26(8):1155-1162. doi:10.1111/nmo.12378.
9. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Aug;16(8):461-478. doi:10.1038/s41575-019-0157-3. PMID:31123355.
10. Sharon G, Cruz NJ, Kang DW, Gandal MJ, Wang B, Kim YM, et al. Human gut microbiota from autism promotes behavioral symptoms in mice. *Cell*. 2019 May 30;177(6):1600-1618.e17. doi:10.1016/j.cell.2019.05.004.
11. Hudobenko J, Di Gesù CM, Mooz PR, et al. Maternal dysbiosis produces long-lasting behavioral changes in offspring. *Mol Psychiatry*. 2025;30:1847-1858. doi:10.1038/s41380-024-02794-0.
12. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, et al. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms. *Microbiome*. 2017 Jan 23;5(1):10. doi:10.1186/s40168-016-0225-7.
13. Experto Nutrición. Rifaximina y N-acetilcisteína: nuevos tratamientos para el síndrome del intestino irritable con diarrea [Internet]. 2023 [citado 2025 Ago 22]. Disponible en: <https://expertonutricion.com/rifaximina-y-n-acetilcisteina-nuevos-tratamientos-para-el-sindrome-del-intestino-irritable-con-diarrea/>
14. Wan Y, Su Q, Ng SC. New insights on gut microbiome and autism [Internet]. *Trends Mol Med*. 2024 Dec;30(12):1100-1102. Disponible en: https://moodle2.units.it/pluginfile.php/755654/mod_resource/content/0/New%20insights%20on%20gut%20microbiome%20and%20autism.pdf
15. Tompa R. The gut-brain connection: what the science says. Stanford Medicine News Center [Internet]. 2025 Mar 6 [cited 2025 Aug 22]. Disponible en: <https://med.stanford.edu/news/insights/2025/03/gut-brain-connection-long-covid-anxiety-parkinsons.html>
16. Ramadan YN, Alqifari SF, Alshehri K, Alhowiti A, Mirghani H, Alrasheed T, Aljohani F, Alghamdi A, Hetta HF. Microbiome GutBrainAxis: Impact on Brain Development and Mental Health. *Mol Neurobiol*. 2025 Aug;62(8):1081310833. doi:10.1007/s12035025048460.
17. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015 Apr 9;161(2):264-276. doi:10.1016/j.cell.2015.02.047.
18. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell*. 2016 Dec 1;167(6):1469-1480.e12. doi:10.1016/j.cell.2016.11.018.
19. Tan AH, Chong CW, Lim SY, Teh CSJ, Yap IKS, Loke MF, et al. Gut microbial ecosystem in Parkinson disease: new clinicobiological insights from multi-omics. *Ann Neurol*. 2021 Mar;89(3):546-559. doi:10.1002/ana.25982. PMID:33274480.
20. Zierer J, Jackson MA, Kastenmüller G, Mangino M, Long T, Telenti A, MohneyRP, Small KS, Bell JT, Steves CJ, Valdes AM, Spector TD, Menni C. The fecal metabolome as a functional readout of the gut microbiome. *Nat Genet*. 2018 Jun;50(6):790-795. doi:10.1038/s41588-018-0135-7.

21. Gracie DJ, Guthrie EA, Hamlin PJ, Ford AC. Bi-directionality of brain-gut interactions in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2018 May;154(6):1635-1646.e3. doi:10.1053/j.gastro.2018.01.027.
22. Cheng X, Ren C, Mei X, Jiang Y, Zhou Y. Gut microbiota and irritable bowel syndrome: status and prospect. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Oct 17;11:1429133. doi:10.3389/fmed.2024.1429133.
23. Lupu VV, Ghiciuc CM, Stefanescu G, Mihai CM, Popp A, Sasaran MO, BozomituL, Starcea IM, Adam Raileanu A, Lupu A. Emerging role of the gut microbiome in post-infectious irritable bowel syndrome: a literature review. *World J Gastroenterol*. 2023 Jun 7;29(21):3241-3256. doi:10.3748/wjg.v29.i21.3241. PMID:37377581.
24. Ho T, Elma Ö, Kocanda L, Brain K, Lam T, Kanhere T, Dong H-J. The brain-gut axis and chronic pain: mechanisms and therapeutic opportunities. *Front Neurosci*. 2025 Feb 14;19:1545997. doi:10.3389/fnins.2025.1545997.
25. Chaidez V, Hansen RL, Hertz-Pannier I. Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development. *J Autism Dev Disord*. 2014 May;44(5):1117-1127. doi:10.1007/s10803-013-1973-x.
26. Tremblay A, Lingrand L, Maillard M, Feuz B, Tompkins TA. The effects of psychobiotics on the microbiota-gut-brain axis in early-life stress and neuropsychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Mar 8;105:110142. doi:10.1016/j.pnpbp.2020.110142.
27. Quigley EMM. Small intestinal bacterial overgrowth: what it is and what it is not. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014 Mar;30(2):141146. doi:10.1097/MOG.0000000000000040. PMID:24406476.
28. Wong GC, Montgomery JM, Taylor MW. The gut-microbiota-brain axis in autism spectrum disorder. In: Grabrucker AM, editor. *Autism spectrum disorders* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021 Aug 20. Chapter 8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573606/>;doi:10.36255/exonpublications.autismspectrumdisorders.gutmicrobiotabrainaxis
29. O'Riordan KJ, Moloney GM, Keane L, Clarke G, Cryan JF. The gut microbiota-immune-brain axis: therapeutic implications. *Cell Rep Med*. 2025 Mar;6(3):101982. doi:10.1016/j.crm.2025.101982.
30. Tompa R. Autism symptoms reduced nearly 50 percent two years after fecal transplant [Internet]. ASU News. 2019 Apr 9 [cited 2025 Aug 22]. Disponibleen: <https://news.asu.edu/20190409-discoveries-autism-symptoms-reduced-nearly-50-percent-two-years-after-fecal-transplant>
31. Sánchez-Macías A, Calvo-Losada M, Melchor-Rincones MA, Abellán R, Molina-Tijeras JA, Abecia L. Microbiota intestinal: composición, funciones y relación con enfermedad metabólica y cardiovascular. *Nutr Clín Diet Hosp*. 2023;43(3):102–115. doi: 10.12873/433macias
32. Fernández-Pacheco MD, Pérez-Montero A, Navarro-López V, Valero-Cases E. Modulación nutricional de la microbiota intestinal y salud mental: evidencia actual. *Nutr Clín Diet Hosp*. 2022;42(4):120–132. doi: 10.12873/424pacheco