



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

MICROBIOTA INTESTINAL: EL ÓRGANO OLVIDADO

Discurso de presentación del Académico Numerario

Ilmo. Sr. D. Agustín Llopis González

Discurso de recepción como Académico correspondiente

Dr. D. Santiago Vega García

Leídos en Valencia el día 2 de diciembre de 2019

Microbiota Intestinal: El órgano olvidado

© Santiago Vega García

I.S.B.N. 978-84-09-16921-4

Edición e impresión:

Art Grafic, Fotografía y Artes Gráficas S.L.

C/ San Francisco de Borja, 16 bajo. 46007 Valencia

www.artgrafic.es · correo@artgrafic.es · 96 384 13 10

Impreso en España

Valencia, 2019

Este libro no podrá ser reproducido, ni total ni parcialmente, sin el permiso previo y por escrito de su autor. Ninguna de las partes de la misma puede ser reproducida, almacenada ni transmitida en ninguna forma ni por medio alguno, electrónico, mecánico o de grabación, incluido fotocopias, o por cualquier otra forma. Reservados todos los derechos.

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL
ACADÉMICO NUMERARIO,
EXCMO. SR. D. AGUSTÍN LLOPIS GONZÁLEZ

Ilma. Sra. Presidenta e Ilmos. Sres. Presidentes de los Colegios
Oficiales de Farmacéuticos de la Comunitat Valenciana.

Excmos. e Ilmos. Señoras y Señores Académicos.

Excmas e Ilmas. Autoridades.

Compañeros y amigos.

Señoras y Señores.

La recepción de un nuevo académico es siempre un acto de especial relieve y de los más importantes entre los muchos que desarrolla la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana. Es costumbre de

las Academias y Reales Academias que el discurso de ingreso de los nuevos Académicos Correspondientes lo lleve a cabo un Académico de Número, y en este sentido quiero que mis primeras palabras sean de agradecimiento a los Excmos e Ilmos. Señores Académicos de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana por brindarme la oportunidad de proceder en este sentido con el nuevo académico don Santiago Vega García.

Santiago Vega García, nace en Santoña (Cantabria) en 1962, se licencia en Veterinaria por la Universidad Complutense de Madrid, doctorándose por esta misma universidad con una tesis sobre el virus de la «Diarrea Virica Bovina», obteniendo la calificación de Sobresaliente «cum laude» (1999), Diplomado en Sanidad por la Escuela Nacional de Sanidad Carlos III de Madrid (1996), Certificado de aptitud pedagógica por la Universidad Complutense de Madrid (2006), Master Universitario en Dirección y Gestión de Centros y Proyectos Socio-sanitarios por la Universidad CEU-Cardenal Herrera de Valencia (2010) y Máster en Sanidad y Producción Porcina por la Universidad de Lleida (2011).

Su trayectoria y vocación docente universitaria se inicia contractualmente en el curso 1997/1998 como profesor titular de la Universidad CEU Cardenal Herrera donde ha impartido docencia en la licenciatura en Veterinaria y Diplomatura en Enfermería, en ambos casos desarrollando la asignatura de Microbiología, además ha sido profesor de Epidemiología, Medicina Preventiva y Policía Sanitaria y de Enfermedades Infecciosas en la Licenciatura de Veterinaria, profesor del Master de Salud Pública y Gestión Sanitaria de la Escuela Valencia de Estudios para la Salud (2003-2004) y del Master en Seguridad Alimentaria de la Universidad CEU Cardenal Herrera (2014-2015), y en el Modulo Jean Monet organizado por la Comisión Europea (2001-2004). Profesor en el programa de doctorado en «Ciencia Animal» de la Universidad Politécnica de Valencia (1999-2002), y programa de doctorado de «Ciencias de la Salud» de la Universidad CEU Cardenal Herrera (2002-2008). Actualmente en el nuevo Grado en Veterinaria participa en la docencia de las asignaturas de Introducción a la Veterinaria, Agentes biológicos de interés veterinario, Gestión de explotaciones, Sanidad y Producción de Porcino y Clínica Equina I y II, tutor del *Practicum*, tutor de Trabajos final de Grado y tutor de Trabajos de final de Master. En enero de 2019 es promocionado a la categoría de catedrático de universidad en el área

de Sanidad Animal.

Posee la Evaluación Positiva para la contratación de profesorado en las universidades valencianas, en la figura de profesor CONTRATADO DOCTOR/PROFESOR DE UNIVERSIDAD PRIVADA (2004). *Venia docendi* concedida por la Universidad Politécnica de Valencia (1997), para impartir docencia en el área de conocimiento «Sanidad Animal».

En lo relativo a la innovación docente ha participado en 12 proyectos de innovación docente financiados por distintas instituciones. Miembro de la Red de Expertos de la Universidad CEU Cardenal Herrera en «Educación y Veterinaria».

En cuanto a su **experiencia investigadora**, ha disfrutado de una Beca de Formación y Especialización Técnica y Científica para Licenciados en Veterinaria del Gobierno de Madrid en el Laboratorio Regional Agrario (1992-1996). Ha centrado su actividad investigadora en dos líneas bien definidas como son por un lado la investigación en virología, concretamente en los virus de la Diarrea Vírica Bovina, Enfermedad de Border, ambos pertenecientes al género *Pestivirus*, *Virus West Nile* y *Pneumovirus* aviaries. Como segunda línea tiene el estudio de aquellas enfermedades relacionadas con la Salud Pública, Leishmaniosis, Leptospirosis, Salmonelosis, Campilobacteriosis y Ehrlichiosis, y posibles Zoonosis como la Hepatitis E, actualmente pertenece al grupo de investigación que se aglutina entorno a la línea «Mejora de la seguridad alimentaria en el sistema productivo y en sus productos derivados», esta actividad productiva se ha plasmado en: 63 artículos científicos y de divulgación, entre otros en las revistas “PlusOne”, “Archives of Virology”, “Journal Veterinary Medicine”, etc. Ha presentado 143 comunicaciones a congresos nacionales e internacionales. Ha sido miembro del Comité organizador de 50 Congresos, Jornadas, Reuniones de Investigación o similares. Ha dirigido 13 tesis doctorales, 4 de ellas con Mención europea y una de ellas reconocida con el Premio Extraordinario de doctorado, y 18 tesinas y Diplomas de Estudios Avanzados (DEAs). Ha participado en 36 proyectos y contratos de investigación financiados por agencias públicas o empresas privadas, destacando su participación en un proyecto europeo *Life09-Trachemys* (2009) y en un proyecto del Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA), en el marco del Programa de I+D+i del Ministerio de Economía y Competitividad español y la Agencia Estatal de Inves-

tigación (2017-2020). Ha escrito 9 libros, monografías o capítulos de libros científicos, 2 de ellos en inglés y 1 en turco. Tiene depositadas 11 secuencias de Genes en el Gene Bank NCBI. Valoración positiva de 2 Sexenios de Investigación por el comité asesor de la CNEAI (2000-2008) y (2010-2015). 2 Premios de Iniciación a la Investigación Gregorio Mayans i Siscar.

En lo relativo a la **experiencia profesional**, es Perito Veterinario del Ilustre Colegio Oficial de Veterinarios de Valencia (2006-actualidad) y Experto de la Comisión del Medicamento Veterinario de la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana (2008-Actualidad). Ha trabajado como responsable de Organización y Desarrollo del Departamento de Medios de Cultivo del Instituto Llorente S.A. de Madrid (1986-1988). Ha organizado y desarrollado el Laboratorio de Campañas de Saneamiento Ganadero del Laboratorio Regional Agrario de la Comunidad de Madrid (1997). Ha realizado estancias pre-doctorales en el departamento de Virología del *Central Veterinary Laboratory* de Weybridge (Reino Unido) (1994), en el Laboratorio de Sanidad Animal (1990), Departamento de Microbiología de los Alimentos y Laboratorio de Salud Pública de la Diputación Regional de Cantabria (1994) y en el departamento de Virología del Laboratorio de Sanidad Agraria de la Generalitat de Cataluña (1998), desarrollando diferentes técnicas de diagnóstico en virología veterinaria; en su etapa post-doctoral en el *Istituto Superiore di Sanità, Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare de Roma* (Italia) (2010), *Università de Pisa* (Italia) (2005), *Università de Bologna* (Italia) (2008), *Università Degli di Perugia* (Italia) (2010), *Faculty of Veterinary Science of Budapest* (Hungria) (2010), etc.

Labor de **gestión universitaria**, ha sido durante tres años Secretario Académico (1997/2000) de las titulaciones de Veterinaria primero a la que se sumaría Farmacia después, ambas pertenecientes al Centro Universitario San Pablo-CEU-Veterinaria, Coordinador del Programa de Doctorado en «Ciencia Animal» de la Universidad Politécnica de Valencia y el programa «Ciencias de la Salud» de la Universidad CEU Cardenal Herrera, y Decano (2000-2008) de la Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud, inicialmente constituida por las titulaciones de Veterinaria y Farmacia, a las que posteriormente se añadirían Odontología, Enfermería y Fisioterapia. Ha sido Decano de la Facultad de Veterinaria de la Universidad CEU-Cardenal Herrera desde 2008 hasta diciembre

de 2017, y miembro de las Conferencias de Decanos Europeas y Nacionales de las distintas titulaciones de Ciencias de la Salud, llegando a ser Secretario de la Conferencia Española de decanos de Facultades de Veterinaria. En todos estos años ha pertenecido como miembro de pleno derecho en diversas Comisiones de la Universidad, procesos de Autoevaluación de los estudios de Veterinaria por la Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación (ANECA), *Agència Valenciana d'Avaluació i Prospectiva (AVAP)* y la *European Association of Establishments for Veterinary Education (EAEVE)*, de la que obtuvo la acreditación de la facultad el 28 de noviembre de 2017 cuando todavía era el decano de la facultad, siendo la única facultad privada de Europa en obtener esta acreditación, evaluador de la (ANECA) (1997-1999) (2014-2016), delegado por el Rector en los cinco proyectos de diseño de plan de estudios y título de grado en Fisioterapia, Farmacia, Odontología, Veterinaria y Enfermería (2003-2004). Coordinador del Título propio de Especialista Universitario en Atención Farmacéutica y Farmacia Asistencial, organizado por la Universidad CEU Cardenal Herrera, en colaboración con la *Conselleria de Sanitat* de la *Generalitat Valenciana*, la Escuela Valenciana de Estudios para la Salud, la Sociedad Española de Farmacia Comunitaria, la Sociedad de Farmacia Comunitaria de la Comunidad Valenciana y el Jardín Botánico (2002-2008), y del Título propio de Especialista Universitario en Análisis Clínicos, organizado por el Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia (2003-2008).

Miembro de la *European Network of Physiotherapy in Higher Education (ENPHE)* (2004-2008), *Association for Dental Education in Europe (ADEE)* (2004-2008), *European Association of Faculties of Pharmacy (EAFP)* (2004-2008), *European Association of Establishments for Veterinary Education (EAEVE)* (2001-2017).

Es académico correspondiente de las Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana (2015), de la Academia de Ciencias Veterinarias de la Región de Murcia (2018), y de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Occidental (2018). Finalmente destacar que ha sido durante 3 años Director de los Cursos de Verano de Santoña (Cantabria), organizados en colaboración con la Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), la Consejería de Cultura del Gobierno de Cantabria, la Caixa y el Instituto de Historia y Cultura Naval (1988-1990).

Santiago Vega García

**MICROBIOTA INTESTINAL:
EL ÓRGANO OLVIDADO**

Excelentísimo Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana

Excelentísimos e Ilustrísimos Señores académicos

Ilma. Sra Presidenta e Ilmos. Sres. Presidentes de los Colegios Oficiales de farmacéuticos de la Comunitat Valenciana

Miembros de otras Academias

Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades

Familiares, compañeros, amigos.

Señoras y Señores

Quiero que mis primeras palabras sirvan para expresar mi más profunda gratitud a todos los miembros de ésta muy honorable Corporación, por el honor que me dispensan al acogerme en esta Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana; honor, que sin duda, debo al afecto con que me distinguen los señores Académicos que me han considerado digno de pertenecer a ella y a la confianza que depositan

en mi persona, confianza que supone para mí una inmensa satisfacción, inevitablemente unida a una ilusionante y obligada responsabilidad de no defraudarla. Me gustaría que mi contribución a la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana confirme en todos ellos el acierto de este inmerecido respaldo.

En paráfrasis de una introducción que tiene por autor al admirado **Don Francisco de Quevedo y Villegas**, ... «*mereciera yo ser digno de represión pública si...*», en mi caso, no mostrase un devoto agradecimiento a la Ilustre Academia que me acoge en su seno, a los académicos que me han propuesto como miembro, y a los que sostuvieron con su aquiescencia la propuesta.

Quiero por ello expresar también mi más profundo agradecimiento a quienes integran la Junta Directiva de esta Academia, personalizado en su Presidente, el **Excmo. Sr. Dr. D. José Luis Moreno Frigols**, gran personalidad de la farmacia valenciana, cuyo prestigio farmacéutico y científico es emblemático, fruto de profundos conocimientos farmacéuticos, pero también de una gran inquietud intelectual, y del que admiro no sólo su saber académico, sino también su gran visión global de la farmacia y su profunda cultura universal, y a los Dres. **D. Fernando Rius Alarcó**, **D. Agustín Llopis González**, y **D. Javier Hernández Haba**, que avalaron mi propuesta.

De manera significativa, quisiera agradecer al **Ilmo. Sr. Dr. D. Agustín Llopis González** su presentación y aval de mi candidatura, y por su discurso de presentación en este Acto Académico de Toma de Posesión como Académico Correspondiente.

Además, deseo expresar mi gratitud a aquellos que se encuentran en esta sala acompañándome en un momento tan importante y, también, a aquellos que aun no estando, me acompañan en la distancia porque me han ayudado e inspirado para estar hoy aquí.

Lo mejor de la vida es la confianza, el saber que siempre tienes a tu lado a personas que te escuchan, que te entienden y que comparten contigo todas tus inquietudes, dándote lo mejor que tienen cada día, y eso sois todos los aquí presentes, motivo por el cual quiero compartir con vosotros este momento de alegría y satisfacción personal.

Como decía al principio, **Gratitud** fue en lo que pensé en pri-

mer lugar cuando me hicieron la propuesta de ingreso en la Academia. *Denken ist danken*: «pensar es agradecer», decía Heidegger. Este ha sido, efectivamente, mi primer sentimiento, al pensar y meditar en el significado del acto que íbamos a celebrar hoy: un sentimiento de gratitud, que en estos momentos no les oculto que me conmueve y emociona.

Es realmente difícil tratar de no ponerse nervioso ante un acto tan trascendente como es el ingreso como Académico Correspondiente en esta Academia. Esta responsabilidad se magnifica aún más –si cabe– cuando ha de hacerse ante autoridades, colegas de profesión y amigos, con el añadido de que, en varios de ellos, se unen dos o más de estas características en la misma persona.

Tras más de veinte años dedicados a la docencia en Salud Pública y Medicina Preventiva he considerado oportuno referirme, en mi exposición, a «*Microbiota intestinal: el órgano olvidado*». En la elección del tema concreto de este discurso de ingreso han jugado un papel fundamental una serie de consideraciones que me gustaría mencionar, ya que lo más importante es que sea relevante para ustedes. Había varias posibilidades en cuanto a la elección del tema, todas ellas relacionadas con la Veterinaria y Ciencias Afines, Medicina, Biología, Farmacia, Química, ... pues las líneas divisorias entre las Ciencias no existen o no deberían existir, apostando claramente por una unidad científica, en la línea del concepto, «*One World, One Health*», concepto en el que este que les habla ha empeñado buena parte de su tiempo y esfuerzo en trabajar porque ese objetivo fuera una realidad, y porque además sea conocido por el público en general, los estudiantes y los profesionales de las Ciencias de la Salud. Debería ser este un discurso atrayente y novedoso, algo que estuviese interrelacionado con otras Ciencias, como señalaba antes, y, sobre todo, que aportara información y conocimiento a la sociedad en general. Debo reconocer que ha entrañado enormes dificultades la elección del tema para cumplir con el deber, ser científico, pero también asequible para aquellos no versados. Debe suscitar el interés general y que no entre en profundidades que no puedan ser seguidas, además de ser interesante. Al final, tras resolver las dudas en cuanto a qué tema elegir, como señalaba antes, me decidí a escribir sobre la Microbiota intestinal, una microbiota intestinal que contiene 100 billones de bacterias, lo que supone una cifra diez veces superior al número de células de nuestro cuerpo. Hay más de 3 millones de

genes microbianos en nuestra microbiota intestinal, es decir, 150 veces más genes que en el genoma humano. La microbiota intestinal, en su totalidad, puede llegar a pesar 2 kg. **Una buena microbiota es sinónimo de una buena salud.** Tenemos que cuidarla, porque cuando la maltratamos nuestra salud se resquebraja. Hay muchos ejemplos que relacionan la microbiota con la enfermedad: desde alergias, diabetes, obesidad y enfermedades autoinmunes, hasta alzhéimer, párkinson, autismo, e incluso cáncer. En esta conferencia pretendemos conocer mejor nuestra microbiota y presentarla como un órgano más de nuestro cuerpo, con una influencia beneficiosa sobre nuestra salud, y como no, sobre nuestras carencias de salud.

Pero antes de empezar con mi disertación, quiero, en primer lugar, dar las gracias a toda mi familia, de manera profunda y emotiva. Nada hubiera sido posible ni tendría sentido sin haber contado con el apoyo de mi familia, a los que no están, por lo que fueron y nos han dejado. Su recuerdo me acompañará siempre, sus enseñanzas y ejemplo, hacen norma de conducta, y su penosa ausencia deja ese permanente vacío. Aquí quiero tener un especial recuerdo para **mi padre, Santiago**, al que he comprendido cuando ya se había ido, y que curiosamente me inculco el amor a la farmacia, no siendo farmacéutico, desde pequeño, pero había servido durante su servicio militar en la oficina de farmacia del cuartel de Tetuán, en África, quedando para siempre en él la impronta de querer ser farmacéutico. Y no siendo farmacéutico, mantenía la ilusión de estudiar la carrera de farmacia cuando se jubilará. El destino quiso que luego fuera decano de la facultad de Farmacia de la Universidad CEU Cardenal Herrera, que impulsara el crecimiento de la misma, y que incorporara sus estudios a la Conferencia de decanos de Farmacia de España y a la *European Association of Faculties of Pharmacy* (EAFP). Y a mi **abuela Josefa**, sin su abnegación diaria, sus privaciones personales y sus «rarezas», nunca hubiera podido alcanzar el final de mis estudios de veterinaria. A los que están por su apoyo, cariño y compañía. Especialmente a **mi madre M^a Teresa**, que hoy no ha podido acompañarme en este acto, muy a su pesar, por la distancia y por su edad avanzada, que junto con mi padre nos educaron en la creencia de que con trabajo y esfuerzo se puede lograr cualquier objetivo, ellos supieron crear un entorno familiar, lleno de cariño y dedicación, me enseñaron el valor de la perseverancia, el esfuerzo y la honestidad, me transmitieron la riqueza de la fe, y el valor de decir siempre la ver-

dad, permaneciendo en todo momento a mi lado y han hecho de mi lo que hoy soy. A **mis hermanos** por haberme dado su apoyo y ánimo en cualquier circunstancia. A **mis hijos Marcos y Mónica**, que suponen una alegría constante y el aliciente diario para seguir trabajando por un futuro mejor, y que son un motor constante en mi vida. Mónica, muchas gracias por ser como eres, espontánea, un poco alocada, sin dobleces, y la mayor alegría de este padre, porque como siempre me dices, hay que ser siempre optimistas porque «**la vida son dos días, y uno llueve**». Marcos, es la mejor persona que he conocido, y por ello en ocasiones fácilmente influenciado, pero eso es lo que te hace especial, eso es lo que hace que te quiera hasta el dolor. A **Invictus**, que al igual que Argos, el perro de Ulises, no desfallece día a día en su espera, y como escribiera Lord Byron en el epitafio a su perro **Boatswain**,

«poseyó la belleza sin la vanidad, la fuerza sin la insolencia, el valor sin la ferocidad, y todas las virtudes del hombre sin sus vicios. Este elogio, constituiría una absurda lisonja si estuviera escrito sobre cenizas humanas».

También quisiera aprovechar este momento para agradecer desde esta Tribuna a todas aquellas personas que han sido importantes en mi formación, realizando un recuerdo general para evitar que la emoción me haga olvidarme de algunas de ellas. Sin embargo, si quiero mencionar a una de ellas que ejerció una positiva influencia en mi etapa formativa: el **Profesor Dr. D. Ricardo de la Fuente**, por haberme brindado la posibilidad de realizar mi Tesis Doctoral bajo su supervisión. Mi paso por su grupo de investigación, ha influido de manera decisiva en mi formación científica.

Mención especial cabe hacer a aquellos compañeros de trabajo que coinciden en el día a día en el desarrollo de la actividad docente, investigadora, y de gestión. Primeramente, quisiera agradecer la profunda amistad que me une a la **Prof. Clara Marín Orega** cómplice absoluta en todas las aventuras de gestión e investigación en las que nos hemos ido embarcando desde hace muchos años y que compartimos con paciencia, mucho esfuerzo y entusiasmo. Agradecimiento también, por tener la fortuna de contar con un grupo magnífico de colegas y colaboradores en el laboratorio, aquellos que conformamos en su conjunto el Grupo de «**Mejora de la Seguridad Alimentaria en el sistema**

productivo y en sus productos derivados». A todos ellos gracias por su vocación y entrega; por ayudarme (sobre todo en tareas de gestión) y por su compromiso honesto de sacar el trabajo adelante, con ilusión y vocación. También agradecer la amistad con la que me honran los profesores.

Mi trabajo en la Facultad de Veterinaria me ha permitido llegar a conocer de manera más intensa a muchos compañeros. Todos ellos han sido importantes para mí y enriquecen mi «día a día» por diversos motivos.

No quiero dejar de dar las gracias a todas esas personas que se obstinan en poner dificultades en mi vida, son y han sido el contrapunto que despierta en mí el afán de superación.

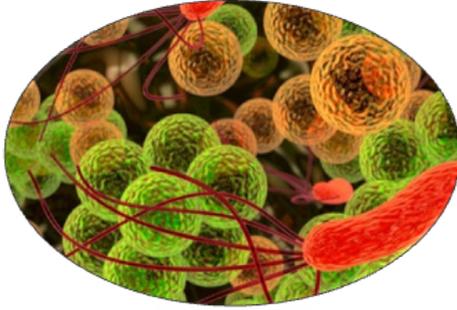
Y he dejado para el final, a sabiendas de lo que hacía, al alimento, la motivación, el leitmotiv de cualquier profesor universitario, sus estudiantes, algunos presentes hoy en este acto y a los que quiero dar las gracias por estar hoy aquí. A ellos les he entregado lo más valioso que tenía, mi tiempo y mis conocimientos:

«Ningún ladrón, por hábil que sea, puede robar uno de los conocimientos, y es por ello que el conocimiento es el mejor y más seguro tesoro a adquirir». (Frank Baum)

Todos sois piezas del puzle que es mi vida, me gusta pensar que están todas bien encajadas, y que con las oscilaciones propias del día a día, hemos construido una existencia apacible y positiva.

Sé que he sido parco en manifestar mi gratitud. Como **Hamlet**, en la tragedia, afirmo sin un ápice de falsa humildad:

«Mendigo como soy, también soy pobre en agradecimientos».



MICROBIOTA INTESTINAL: EL ÓRGANO OLVIDADO

Microbiota intestinal, información relevante:

- La microbiota intestinal desempeña un papel muy importante en nuestras vidas y en el funcionamiento de nuestro organismo.
- La **composición** de la microbiota intestinal es **única para cada individuo** y puede caracterizarnos a cada uno de nosotros, como lo hace **nuestra huella dactilar**.
- Se calcula que el **volumen de bacterias en el colon** es de unas 1 011 por gramo. Considerando que el volumen del colon es de unos 0,4 l o kg (400 g), se concluye que hay en torno a **3,8 x 1 013 (38 billones)**.
- **Hay** más de 3 millones de genes microbianos en nuestra microbiota intestinal, es decir, **150 veces más genes que en el genoma humano**.
- La microbiota intestinal, en su totalidad, **puede llegar a pesar 2 kg**.
- **Más de 1.000 especies de bacterias conocidas pueden hallarse en la microbiota intestinal** del ser humano. Sin embargo, solo entre 150 y 170 predominan.

INDICE

INTRODUCCIÓN	21
DE LA MICROBIOTA INTESTINAL AL MICROBIOMA	21
MICROBIOMA	24
¿Cómo podemos describir a un ser humano?	27
Factores que influyen en la composición del microbioma	30
Un complejo ecosistema con un delicado equilibrio	34
Interconexión entre los diferentes microbiomas	39
IMPLICACIÓN EN SALUD Y ENFERMEDAD	40
Aspectos funcionales de la microbiota intestinal humana normal	41
Proyecto de microbioma humano, el mayor mapa microbiano jamás realizado hasta la fecha	45
Microbiota intestinal que controla la ansiedad	49
Enfermedades relacionadas con alteraciones del microbioma	50
¿Qué sucede cuando enfermamos?	53
Terapia bacteriana. Traslación de materia fecal	54
¿Cuál es el vínculo entre microbiota intestinal y alergia?	59
Estrategias para intervenir en la estructura del microbioma y su funcionalidad y por lo tanto en el mantenimiento de la salud y prevención y mejora de la enfermedad	60
Estos son los 3 alimentos que peor le sientan al segundo cerebro	63
RETOS TECNOLÓGICOS	67
Retos para la traslación a la aplicación clínica	68
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES PARA AVANZAR EN EL ESTUDIO DEL MICROBIOMA Y EN SU APLICACIÓN A LA MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN	69
BIBLIOGRAFÍA	71
Artículos de investigación	71
Artículos de divulgación para mayor consulta	73
¿Quieres saber más sobre el tema?	74
Vídeo o Animaciones	74
Juego Interactivo	74
Webs	74
En prensa o revistas	75

INTRODUCCIÓN

DE LA MICROBIOTA INTESTINAL AL MICROBIOMA

Mucho tiempo ha pasado, y mucho se ha avanzado, desde que, en **1683**, **Anton van Leeuwenhoek** escribiera sobre unos «animáculos» que había observado en el tracto gastrointestinal al microscopio, fabricado por el mismo, sin saber que era la primera vez que alguien describía el aspecto de una bacteria. Casi dos siglos más tarde, en **1861**, **Louis Pasteur**, el brillante bacteriólogo francés, descubriría las bacterias intestinales anaerobias. Al propio Pasteur se le atribuye el pensamiento

«el papel de lo infinitamente pequeño en la naturaleza es infinitamente grande.»

Ilya Metchnikov, un científico ucraniano galardonado con el Premio Nobel en 1908 y profesor del Instituto Pasteur de París, ya había propuesto que las llamadas bacterias ácido lácticas brindaban beneficios a la salud y, de alguna forma, eran capaces de promover la longevidad. Sugería que la llamada «**autointoxicación intestinal**» y el envejecimiento resultante podrían suprimirse modificando la microbiota intestinal y reemplazando los microbios proteolíticos, tales como *Clostridium*, que producen sustancias tóxicas como fenoles, indoles y amoníaco a partir de la digestión de las proteínas, por microbios útiles como los *Lactobacillus*.

El término **microbioma** lo acuñó, en **2001**, **Joshua Lederberg**, biólogo molecular estadounidense que fue uno de los tres investigado-

res que obtuvieron en 1958 el Premio Nobel de Medicina. Se lo otorgaron por sus estudios genéticos en bacterias. Lederberg afirma que:

«los microorganismos simbióticos y nosotros formamos una gran unidad metabólica, reconociendo que aquellas bacterias que se localizan en nuestro organismo, en realidad, nos están protegiendo.»

Durante los últimos años, dos grandes proyectos llevan a cabo la tarea de descifrar la estructura y funcionalidad de la microbiota humana, así como su relación con estados de enfermedad: el Proyecto MetaHIT (*Metagenomics of the Human Intestinal Tract*; www.metahit.eu), financiado por la Unión Europea, y el **Human Microbiome Project** (<http://hmpdacc.org>), subvencionado por el *National Institute of Health* de Estados Unidos.

La gran mayoría de las bacterias, más del 90%, residen en el colon, habiéndose estimado previamente en torno a unas 10^{14} , es decir, unos 100 billones. Estudios mucho más recientes y con unas técnicas mucho más precisas, han concluido que el volumen de bacterias en el colon es de unas 10^{11} por gramo. Considerando que el volumen del colon es de unos 0,4 l o kg (400 g), se concluye que hay en torno a $3,8 \times 10^{13}$ (38 billones) de bacterias en el colon en un «hombre de referencia», entendiendo por este a un hombre de entre 20 y 30 años, con un peso en torno a los 70 kg y una altura de unos 170 cm, tal como se recoge en la literatura. Revisando la literatura, no parece que las concentraciones bacterianas del colon se modifiquen de forma significativa a lo largo del tiempo, de niño a anciano.

En cuanto al número de células humanas, se ha estimado, de forma global, que en un hombre adulto estándar existen unas $3,0 \times 10^{13}$, unos treinta billones, el 84% de las cuales (25×10^{12}) son eritrocitos. Podría pensarse que el hombre es un transportador de bacterias.

Con estos números actualizados, la ratio entre bacterias y células humanas es de aproximadamente 1.3 (en un varón de 70 kg), casi 1:1, que debe reemplazar los valores 10:1 o 100:1 que se indicaban en la literatura hasta que se ha dispuesto de mediciones más precisas.

Por otro lado, se ha estimado que la masa/peso total de las bacterias del colon es, aproximadamente, la mitad del peso de este, es

decir, unos 200 g (50 a 100 g en peso seco), considerando que el colon tiene un peso próximo a los 400 g. Dicho peso viene a representar un 0,3% del peso corporal total, muy inferior al 1-3% (1 a 2 kg del peso corporal total era la masa bacteriana) que se pensaba hasta hace un tiempo.

El microbioma está definido, principalmente, por **dos filotipos** (grupo taxonómico definido por el grado de similitud entre secuencias de ADN del gen 16S, y no por características fenotípicas) de bacterias, *Firmicutes* y *Bacteroidetes* (estos últimos suponen el 90% de la microbiota intestinal) y, en menor medida, *Actinobacterias*. Los primeros incluyen un gran número de géneros, siendo los más importantes los *Lactobacillus* y *Clostridium*. Las *Bacteroidetes* incluyen bacterias pertenecientes al género *Bacteroides* y al *Prevotella*. El género principal perteneciente al filo *Actinobacteria* en el intestino humano es *Bifidobacterium*.

Un importante avance en el conocimiento de la microbiota intestinal se produjo en **2011**, al definirse los **enterotipos** en los sujetos adultos, entendiéndose por tales las diferentes agrupaciones de la microbiota intestinal de acuerdo a estados de equilibrio. Cada uno de los enterotipos se diferencia por la variación en cada uno de los tres géneros bacterianos predominantes: *Bacteroides* (**enterotipo tipo 1**), *Prevotella* (**enterotipo tipo 2**) y *Ruminococcus* (**enterotipo tipo 3**), probablemente relacionados con patrones dietéticos de larga evolución. El enterotipo tipo 1 se ha asociado con una dieta rica en proteínas y grasa y el tipo 2 está más asociado al consumo de hidratos de carbono

Esta categorización parece independiente del sexo, edad, nacionalidad o índice de masa corporal. En los sujetos europeos, el enterotipo tipo 1 es el más prevalente, con un 56%, seguido del tipo 2, con un 31%.

MICROBIOMA

Si bien en ocasiones se usan indistintamente los términos microbiota y microbioma, el término **microbiota** hace referencia al conjunto de microorganismos (bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos) que residen en nuestro cuerpo, mientras que el término **microbioma** es más amplio y hace referencia a todo el hábitat, incluyendo estas comunidades microbianas, sus genes y metabolitos, así como las condiciones ambientales que los rodean en cada una de las localizaciones (Figura 1).

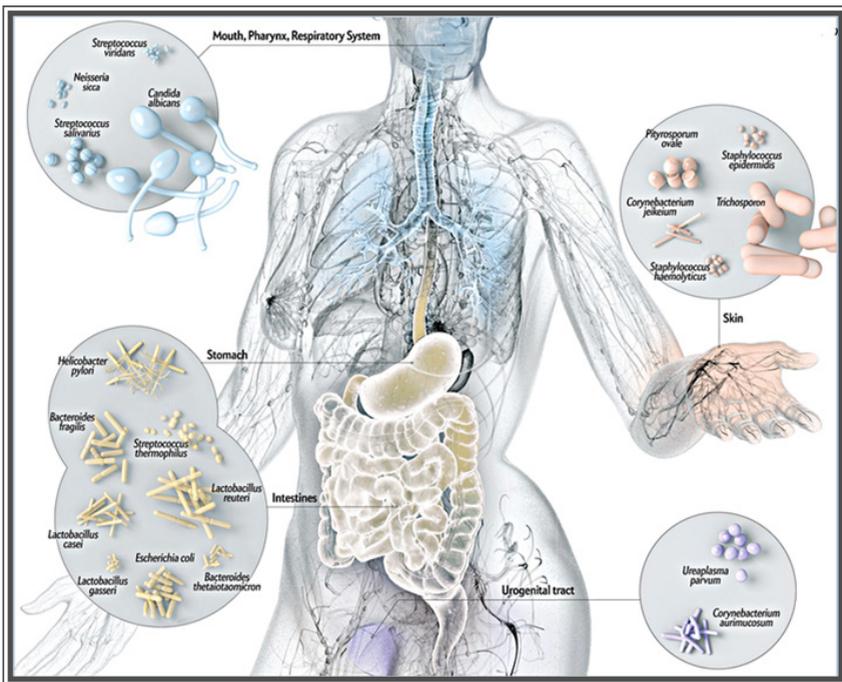


Figura 1. Localizaciones de la microbiota humana. (<https://www.scientificamerican.com/article/microbiome-graphic-explore-human-microbiome/>)

Estos ecosistemas microbianos complejos y adaptados a las particularidades de cada localización o nicho se encuentran en el tracto gastrointestinal, el genitourinario, la cavidad oral, la nasofaringe, el tracto respiratorio y la piel, entre otros. Entre todas estas localizaciones destaca el **microbioma intestinal** (anteriormente llamado microflora intestinal) por ser el más complejo, diverso y numeroso, siendo hasta el momento el más estudiado. Así pues, podemos hablar de microbioma de forma global o referido a cada una de sus localizaciones concretas.

El microbioma es considerado como un «**órgano**» imprescindible para la vida y con clara influencia en la salud y la enfermedad. Estas comunidades microbianas tienen un comportamiento **simbiótico y mutualista** con las células humanas manteniendo un importante diálogo con nuestro sistema inmune.

Una persona que goza de buena salud tiene en general una relación de **mutualismo** con su microbioma; es decir, tanto la persona como el microbioma se benefician de vivir juntos. Si vemos partes más específicas del microbioma, como por ejemplo el del intestino, las bacterias disfrutan en él principalmente de una relación de **comensalismo**, donde ellas se benefician de los alimentos que ingerimos sin causarnos daño alguno. Cuando nos enfermamos a causa de un organismo externo, durante el periodo que dure la enfermedad estos invasores también forman parte de nuestro microbioma, y mantienen con él una relación de **parasitismo**.

De lo anterior se concluye que el microbioma es dinámico, va cambiando y creciendo junto con nosotros, y una enfermedad grave puede modificarlo por completo y para siempre, sin que esto conlleve a desenlaces fatales.

Varias funciones esenciales conferidas por el microbioma, como la transformación de componentes de alimentos no digeribles en metabolitos absorbibles, la síntesis de vitaminas esenciales, la eliminación de compuestos tóxicos, el fortalecimiento de la barrera intestinal o la regulación del sistema inmune, demuestran su importancia. Además, presenta particularidades y características propias inherentes en cada individuo, pudiendo variar en función del sustrato genético, la dieta, la exposición temprana, la geografía y la interacción con el medio ambiente.

A pesar de que desde hace siglos se conocía que los animales -incluido el ser humano- eran portadores de muchos microorganismos, apenas se les prestó atención. Dado que la gran parte de los microorganismos que forman parte del microbioma no son cultivables en los medios tradicionales, los avances tecnológicos, incluyendo las técnicas de **secuenciación masiva** o las herramientas de **análisis masivo de datos** (técnicas meta-ómicas) han supuesto una revolución en el conocimiento de la microbiota. En los últimos años y gracias a estas nuevas técnicas que nos permiten estudiar las comunidades microbianas sin necesidad de cultivarlas, se ha constatado que en realidad dependemos de ellos para nuestro correcto desarrollo y mantenimiento de la salud.

Estudios recientes sugieren que, más que la composición microbiana, la importancia del microbioma radica en su funcionalidad dado que diferentes especies microbianas pueden llevar a cabo funciones metabólicas equivalentes y una misma especie, diferentes funciones.

En los últimos años numerosas evidencias científicas relacionan al microbioma y su potencial metabólico con diversos estados patológicos, originando nuevas estrategias terapéuticas para controlar y regular este ecosistema. Por tanto, el estudio del microbioma, es actualmente un campo de rápido avance científico partiendo de la premisa de que una microbiota «sana» es necesaria para alcanzar un estado de salud adecuado.

En el marco de la **Medicina Personalizada de Precisión (MPP)**, las diferencias interindividuales en la composición del microbioma podrían servir como base para la instauración de estrategias de estratificación, la búsqueda de biomarcadores de riesgo, diagnóstico y pronóstico, el diseño de planes terapéuticos personalizados, así como el desarrollo de nuevos tratamientos basados en estrategias de modulación o modificación del microbioma.

Como ejemplo de ello, de acuerdo a los últimos hallazgos se ha demostrado que las alteraciones del microbioma por influencias ambientales, exposición a antibióticos, infección o estrés, podrían inducir efectos a largo plazo en la fisiología y el comportamiento del individuo derivando en una variedad de trastornos, que incluyen desde enfermedades locales como la **Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)** o el

cáncer colorrectal (CCR) hasta enfermedades sistémicas como **enfermedades metabólicas, alérgicas y asma o enfermedades del sistema nervioso central**, incluyendo enfermedades neurodegenerativas como son la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de **Parkinson** y la **esclerosis múltiple**.

Este revolucionario hallazgo coincide con el impulso que el gobierno de Estados Unidos (EE. UU) ha dado a la investigación en este campo, con un plan estratégico de cinco años (2018-2023), que financiará estudios no solo sobre las **implicaciones de la microbiota para la salud, sino también para la bioseguridad, el medio ambiente o el desarrollo de nuevas técnicas forenses** para resolver crímenes. Este nuevo plan se suma al que en 2007 inició una carrera científica para conocer mejor a nuestros compañeros microbianos, catalogando la totalidad de genes de ese conjunto de organismos.

Si bien queda camino por recorrer, las evidencias actuales en cuanto a la implicación del microbioma en la salud humana y su potencial en el diseño de nuevos productos o estrategias diagnósticas y terapéuticas, anticipan que la incorporación de medidas preventivas, diagnósticas y terapéuticas basadas en el microbioma, junto con otras ciencias ómicas, contribuirá a la configuración de la atención médica personalizada y de precisión del futuro.

¿Cómo podemos describir a un ser humano?

Una manera sencilla sería haciendo un inventario de lo que compone a una persona: tenemos 206 huesos, más o menos 36 dientes, ocho metros y medio de intestino, dos pulmones, un corazón, un cerebro y con todo más de la mitad de nuestro organismo no es humano. **Sólo el 43% de las células que forman el cuerpo humano son de nuestra especie**. El resto son organismos microscópicos, que viven en lugares como nuestra piel o en importantes colonias que conforman la **microbiota intestinal**.

Durante mucho tiempo se llegó a pensar que el 90% de nuestras células eran bacterias. Los últimos cálculos, en cambio, sitúan este porcentaje en un 47%. Puede parecer poco, pero el hecho de poseer la misma cantidad de bacterias que de células humanas es como afirmar que somos «mitad humano, mitad bacteria». El ser humano, por lo tanto, no es una unidad independiente, sino una comunidad dinámica e interactiva de células humanas y microbianas. Una especie de «superorganismo».

De acuerdo con un estudio realizado por más de 80 universidades y 200 investigadores, los seres humanos estamos hechos de más microbios que de células humanas. A pesar de que estos datos nos muestran la importancia de los microbios en nuestra salud, los conocimientos en este campo han sido escasos hasta 2007, cuando el organismo de Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos inició un estudio de 5 años de duración denominado **Proyecto de Microbioma Humano** (*Human Microbiome Project*, **HMP** en sus siglas en inglés).

También en las últimas décadas hemos confirmado que la diversidad de microbios de nuestro organismo es enorme, y que la composición difiere en cada persona, con muchos factores que influyen en su evolución. Se estima que en un cuerpo sano habitan más de 10 000 especies bacterianas diferentes, de las cuales menos del 1% corresponderían a potenciales patógenos. En general, nuestras comunidades microbianas se componen de algunos tipos bacterianos (muy pocos) muy abundantes y frecuentes, junto con muchas bacterias distintas pero representadas en pequeño número.

Formada sobre todo por bacterias —pero también por arqueas, hongos o virus— la microbiota puede variar mucho de un individuo a otro, aunque es más parecida entre individuos de la misma familia y también de la misma región o población. Así, todo apuntaba a que venía determinada fundamentalmente por los genes, que definen las condiciones particulares de cada entorno colonizado por los microorganismos. Y serían esas condiciones internas, como la acidez de los jugos gástricos o el pH de la piel, las responsables de que determinados microbios se adapten mejor y proliferen con mayor éxito. Pero ahora sabemos que **el 98% de la composición del microbioma de cada persona viene determinado por factores externos**, principalmente la dieta y el estilo o hábitos de vida.

Es la microbiota, una enorme población muy personal, con una composición tan particular que creíamos, como hemos señalado anteriormente, que estaba escrita en los genes de cada individuo. Sin embargo, un estudio acaba de desmontar esa creencia y **podría traer una revolución médica**, pues ese universo microbiano que llevamos dentro afecta a casi cualquier aspecto de nuestra la salud: de las alergias a enfermedades mentales; del peso corporal al cáncer.

Investigadores del **Instituto Weizmann de Ciencias**, en Israel, han concluido que la genética del huésped humano juega un papel muy minoritario, casi residual, en la composición de cada microbiota. Esto supone —en palabras del profesor Eran Segal, uno de los autores de este macroestudio— que:

«nuestra microbiota podría ser una poderosa vía para mejorar la salud. No podemos cambiar nuestros genes, pero ahora sabemos que podemos actuar, e incluso remodelar, la composición de diferentes colonias de bacterias que se hospedan en nuestro organismo.» (Figura 2)



Figura 2. Según un reciente estudio, la microbiota afecta a casi cualquier aspecto de nuestra salud. (<https://www.bbvaopenmind.com/ciencia/biociencias/microbioma-la-proxima-frontera-la-medicina/>)

Factores que influyen en la composición del microbioma

El microbioma evoluciona a lo largo de la vida de cada persona y a pesar de las variaciones interpersonales y las fluctuaciones a lo largo de la vida, varios estudios han encontrado patrones similares de modificación del microbioma. Estas modificaciones en la composición del microbioma se relacionan tanto con **factores intrínsecos**, es decir propios del individuo, como la genética y el sistema inmunológico, como con **factores extrínsecos** como la dieta, la exposición a antimicrobianos y otros fármacos, factores ambientales o el intercambio/interacción con otros microbiomas (Figura 3).

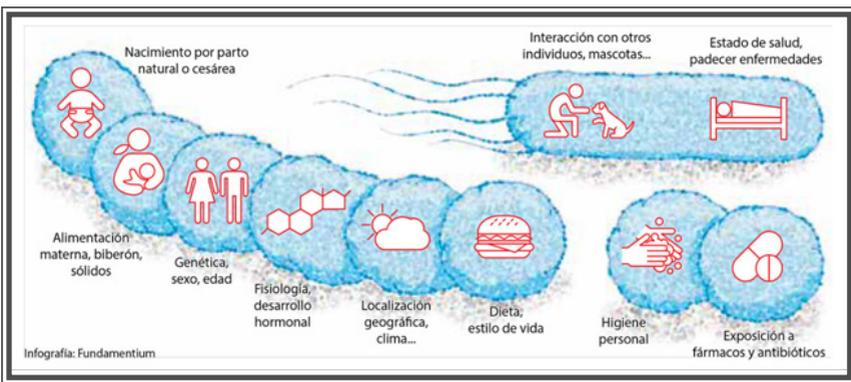


Figura 3. Factores que influyen en la composición de la microbiota.

En cuanto a las variaciones del microbioma en las distintas etapas etarias, los recién nacidos presentan una microbiota inestable y con poca diversidad influenciada por la propia microbiota intrauterina de la madre. Durante la gestación nos mantenemos libres de cualquier contacto con cualquier otro organismo que no sea nuestra madre; debemos esperar hasta el momento del parto para tener el primer contacto con las bacterias que nos colonizarán. Aun antes de ver la luz, durante el paso por el canal de parto, entramos en contacto con algunos de los microorganismos con los que conviviremos a lo largo de nuestra vida.

La presencia de microbiota en la placenta, que después puede detectarse en el meconio del recién nacido, ha supuesto un hallazgo importante, aunque muy debatido, ampliando los conocimientos rela-

cionados con el desarrollo del sistema inmunológico durante la vida intrauterina. Este hallazgo establece la posibilidad de que el sistema inmune de este nuevo individuo se esté modulando en cierta medida por la microbiota de la madre antes del nacimiento, sentando así las bases para la instauración de una microbiota sana tras el parto y durante la infancia.

El **tipo de nacimiento** es otro de los factores que condicionan la microbiota del recién nacido ya que durante el parto natural se produce una transferencia de microbiota vaginal de la madre al niño que no ocurre en los nacimientos por cesárea. En quienes nacen por cesárea el microbioma se inocula a través de la piel de nuestra madre; esto, sin embargo, parece dar lugar en algunos casos a un sistema inmune más débil, pues las bacterias que nos colonizan son diferentes a las del canal de parto y hacen más complicada la interacción con el sistema inmune, que recibe información de todos los microorganismos con los que entra en contacto para hacerse más robusto. Cuando el parto es vaginal,

el recién nacido estará colonizado principalmente por los microorganismos del canal vaginal que son principalmente **lactobacilos**, un tipo de bacterias ácido lácticas que son necesarias para el desarrollo de unas respuestas inmunológicas correctas frente a posibles infecciones. Mientras que, si el parto es por cesárea, el neonato estará colonizado por microorganismos de la piel de la madre, del entorno hospitalario y de la microbiota autóctona de los profesionales sanitarios que asistan el parto (*Klebsiella*, *Enterobacter* y *Clostridium*). (Figura 4).

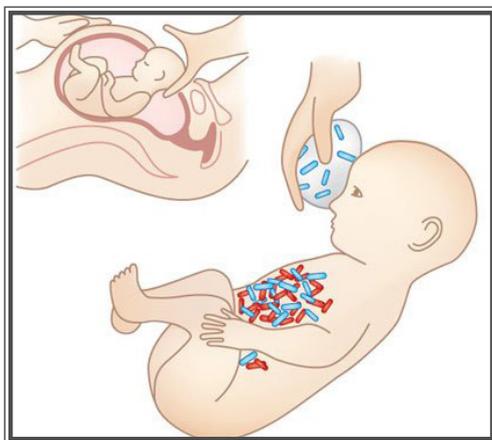


Figura 4. Restauración de la microbiota en niños nacidos por cesárea. La Dra. Maria Domínguez Bello de la Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York y sus colaboradores han publicado los primeros resultados de su estudio de intervención en el que se demuestra que inocular microbiota vaginal de la madre en la boca, la cara y el cuerpo de los recién nacidos por cesárea puede restaurar parcialmente su microbiota. (<https://andreuprados.com/restauracion-la-microbiota-nins-nacids-cesarea/>)

En la línea de lo señalado, el desarrollo del sistema inmune comienza antes del nacimiento y se desarrolla fundamentalmente durante los dos primeros años de vida. El desarrollo de una inmunidad de mucosa efectiva durante el periodo postnatal es fundamental para la protección frente a infecciones y el control de la exposición a alérgenos. A su vez, la interacción del **Sistema Inmune Asociado al Intestino** (GALT, del inglés *gut-associated lymphoid tissue*) con la microbiota intestinal es necesaria para una buena maduración del sistema inmune local y sistémico. Fisiológicamente este contacto postnatal con la microbiota vaginal materna es lo esperado y deseable y no es de extrañar que si el bebé nace por cesárea y no se expone a estas bacterias beneficiosas tendrá un mayor riesgo de desarrollar desórdenes inmunológicos (alergias y enfermedades autoinmunes) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18266879>) y metabólicos (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25126780>). Lamentablemente, cada vez hay más partos por cesárea en todo el mundo y en algunos países llegan a superar el 50% del total de nacimientos. En España (https://www.eldiario.es/sociedad/Sanidad-Espana-cesareas_0_237627037.html), los partos por cesárea ascienden hasta el 30%, muy por encima del 15% que recomienda la Organización Mundial de la Salud.

Por último, el **tipo de alimentación** juega también un papel importante en la configuración de esta primera microbiota ya que la lactancia materna es otra vía por la cual la madre transfiere microbiota al recién nacido. Se ha demostrado la existencia de una vía enteromamaria que permite la transmisión de microbiota desde las mucosas del intestino y la boca hasta las glándulas mamarias, transfiriéndose a través de la leche materna al recién nacido.

Durante los **primeros 85 días**, nuestro intestino es habitado casi por completo por bacterias del grupo *Firmicutes*, la mayoría de ellas son *Lactobacilos* que se alimentan de la leche materna.

A partir de las primeras fiebres del bebé (aproximadamente del **día 92 al 118**), la comunidad de nuestro intestino cambia y el grupo de las *Actinobacterias* se vuelve dominante; éstas son capaces de sintetizar antibióticos y de soportar mejor el inicio del cambio de dieta. Conforme se van incorporando más elementos a la dieta, principalmente plantas con alto contenido de fibra, leguminosas y granos, el grupo de los *Bacteroidetes* - acostumbrados a este tipo de dieta y presentes desde hace tiempo en el intestino (quizá ingeridos junto con alguna de

nuestras primeras comidas) - se convierte en mayoría y la mantendrá durante el resto de nuestra vida.

Todos estos factores condicionan la composición y la diversidad de la microbiota de manera que el establecimiento y desarrollo de la microbiota intestinal en el período neonatal temprano constituye uno de los pasos más críticos y determinantes para la salud posterior del individuo. A partir de los 2–3 años se produce una maduración de la microbiota intestinal que permanece estable a lo largo de la edad adulta si bien ciertos factores pueden modificarla (*Figura 5*).

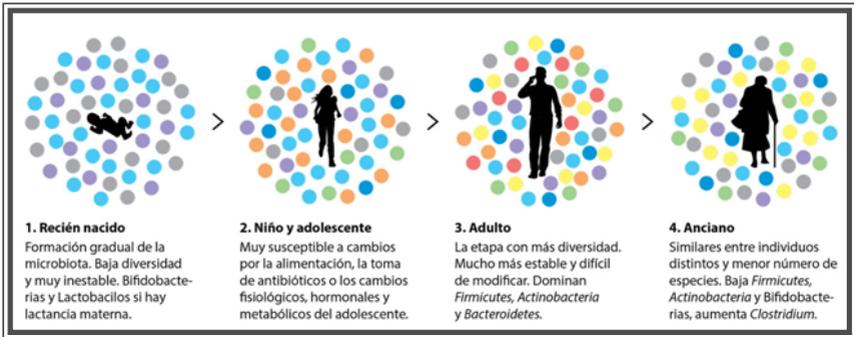


Figura 5. Evolución de la Microbiota intestinal a lo largo de la vida.

El proceso de envejecimiento va acompañado de cambios en la microbiota que inducen alteraciones fisiológicas capaces de modificar la homeostasis del sistema inmune y el estado inflamatorio contribuyendo a un aumento del riesgo de enfermedad y fragilidad. La disminución general del estado de salud acompañada de desnutrición y una creciente necesidad de medicamentos como antiinflamatorios y antimicrobianos condicionan los cambios en el microbioma que no tienen por qué estar necesariamente causados de manera exclusiva por el propio envejecimiento.

Lo anterior es sólo un ejemplo de lo compleja que puede ser la colonización bacteriana de un ser humano y cómo su cantidad y diversidad van cambiando junto con nosotros. Aunque ciertas partes de nuestro cuerpo nunca sean colonizadas, como el corazón y el cerebro, algunas bacterias son capaces de enviar señales que llegan a nuestro cerebro, influyendo en la sensación de hambre e incluso en el estado de ánimo, a partir de moléculas parecidas a las hormonas.

No obstante, las especies que albergamos (y el número de ellas) no solo cambian con la edad, sino que se ven influenciadas según seamos hombre o mujer, por nuestra genética, el tipo de dieta, el clima y la localización geográfica; así como por la exposición a fármacos, los tratamientos con antibióticos, la ocupación o la interacción con otros individuos.

Por todo ello, el estudio del microbioma representa un importante avance para la comprensión de su implicación e influencia en el desarrollo inmunológico de cada individuo a lo largo de la vida. También se ha comprobado su relación con el estado neurológico.

Un complejo ecosistema con un delicado equilibrio

A nivel individual, como veíamos antes, es justo al nacer, al exponernos al mundo exterior, cuando cada persona comienza a adquirir su microbiota, que se modela en gran medida durante los tres primeros años de vida (*Figura 6*). A partir de entonces tiende a estabilizarse. Pero seguirá cambiando a lo largo de toda la vida en función de factores externos como enfermedades, medicamentos, condiciones ambientales, el clima, situaciones de estrés, hábitos de higiene o cambios en la dieta. En este sentido, otro estudio recién publicado ha demostrado que adoptar una dieta rica en fibra induce la proliferación de determinadas cepas bacterianas que al interactuar con el organismo favorecen la producción de insulina y por tanto reducen los niveles de azúcar en sangre, con lo que disminuye el riesgo de padecer diabetes.

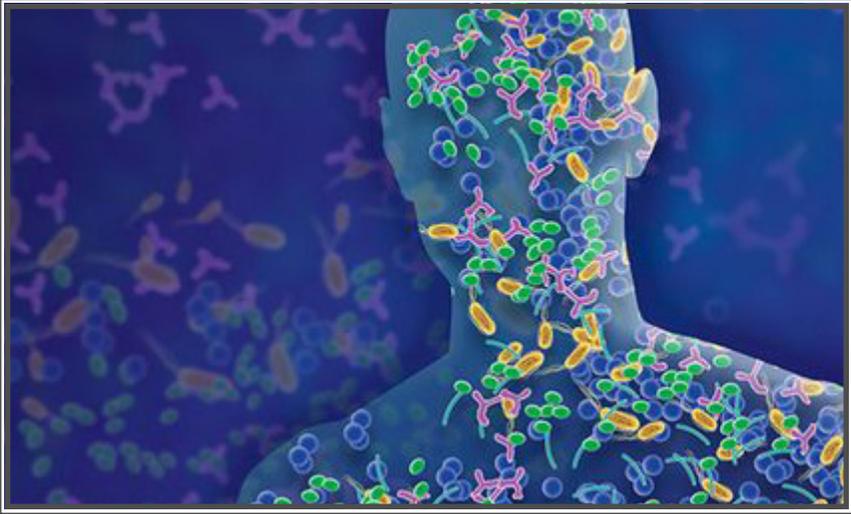


Figura 6. Al nacer, cada persona comienza a adquirir su microbiota, que se modela en gran medida durante los tres primeros años de vida. (Darryl Leja, NHGRI)

Pero que se pueda cambiar la microbiota no significa que sea sencillo. La microbiota de cada individuo constituye un ecosistema complejo con un delicado equilibrio. Cualquier cambio sutil puede sacudirlo y provocar a su vez toda una serie de cambios no deseados o inesperados. De ahí la importancia de estudiar el microbioma y de hacerlo como un todo. Tal y como lo explica **Tim Spector**, profesor de epidemiología genética:

«Es como un bosque. Podrías tener un helecho que te hace muy feliz, pero si no cuentas con una mayor diversidad en tu bosque, va a ser perjudicial para el sustrato».

Por eso resulta,

«Importante entender cómo el microbioma interactúa con su anfitrión humano antes de comenzar a manipularlo para tratar dolencias y enfermedades».

puntualiza **Lindsay Kalan**, bioquímica de la Universidad de Wisconsin-Madison.

De todas formas, los investigadores embarcados en su estudio se muestran esperanzados en que en un futuro se pueda actuar sobre la composición del microbioma y en consecuencia sobre la salud mediante alimentos **pre y probióticos**, así como modificando hábitos de vida y condiciones del entorno.



El microbioma de las primeras heces del bebé puede predecir el futuro sobrepeso a los 3 años. CHILDREN'S NATIONAL HEALTH SYSTEM. El microbioma en bebés recién nacidos es capaz de predecir el riesgo del niño posteriormente de tener sobrepeso, según revela una nueva investigación presentada en el Congreso Europeo de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas – ECCMI -. <https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-microbioma-primeras-heces-bebe-puede-predecir-futuro-sobrepeso-anos-20190415074834.html>

El equilibrio de la microbiota intestinal puede verse afectado con el paso de los años y, como consecuencia de ello, las personas mayores tienen una microbiota substancialmente diferente a la de los jóvenes adultos (*Figura 7*).

Mientras la composición general de la microbiota intestinal es similar en la mayoría de las personas sanas, también hay una parte que es totalmente personal y determinada por nuestro entorno y dieta. Al mismo tiempo, la microbiota intestinal puede adaptar su composición a los componentes de la dieta, ya sea de manera temporal o permanente. Por ejemplo, los japoneses pueden digerir las algas marinas que forman parte de su dieta diaria, gracias a enzimas específicas que su microbiota ha adquirido de las bacterias marinas.

Aunque la microbiota intestinal puede adaptarse a los cambios, en algunas situaciones puede aparecer una pérdida de balance en su

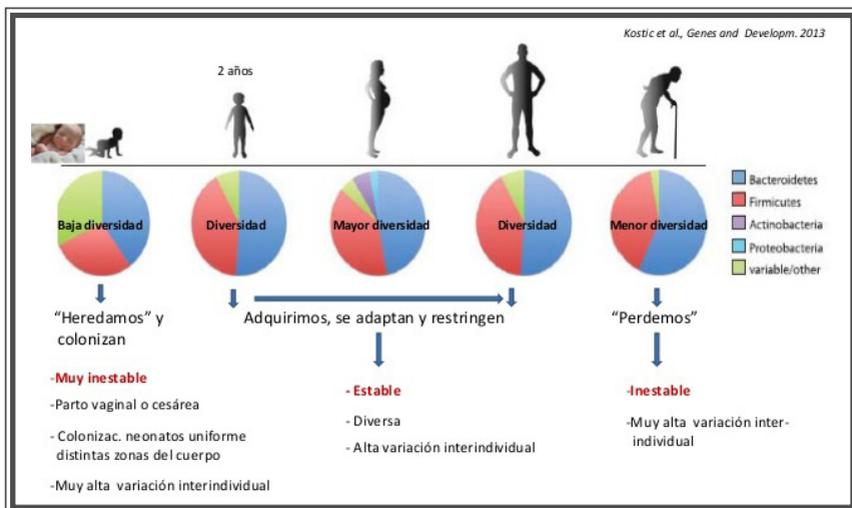


Figura 7. Evolución de la Microbiota intestinal a lo largo de la vida. Grupos bacterianos más prevalentes por grupos de edad. (Kostic et al., Genes and Develom. 2013.)

composición. Nos encontramos entonces frente a una **disbiosis**. La disbiosis puede estar relacionada con problemas de salud, tales como desórdenes funcionales del intestino, EII, alergias, obesidad o diabetes.

Múltiples estudios han demostrado los efectos beneficiosos en nuestra microbiota intestinal de los prebióticos y probióticos. Los **prebióticos** ayudan a mejorar el funcionamiento de la microbiota mientras permiten el crecimiento y la actividad de algunas bacterias buenas, actuando estos como «alimento» para las mismas. Presentes en algunos alimentos fermentados como el yogur, los **probióticos**, por su parte, ayudan a la microbiota intestinal manteniéndola equilibrada, íntegra y diversa (Figura 8).

Cómo puede modificarse

Tipos de estrategias:

- Modulan la microbiota existente
- Añaden nuevos microorganismos



Dieta personalizada

Cambios en la dieta modifican la microbiota de forma temporal. Se podrán personalizar dietas para conseguir cambios permanentes.



Probióticos

Ingestión de bacterias vivas. En el futuro, nuevos microorganismos podrán deprestar a bacterias patógenas o portar moléculas bioactivas.



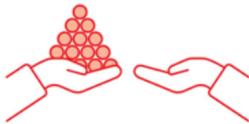
Antibióticos

Se debe pasar del uso indiscriminado que altera la microbiota a un uso personalizado basado en cada microbiota y sus resistencias.



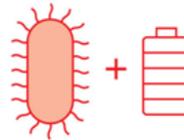
Prebióticos

Nutriente no digerible por el sistema digestivo humano pero que estimula y favorece el crecimiento y la actividad de las bacterias intestinales.



Trasplante de microbiota

Se puede sustituir la microbiota intestinal de un enfermo por la de donantes sanos, cultivos controlados o autotrasplante.



Simbióticos

Ingerir un microorganismo probiótico junto con un carbohidrato prebiótico para obtener un beneficio nutricional.

Infografía: Fundamentium

Figura 3. Métodos para modificar la microbiota intestinal.

<https://www.sebbm.es/revista/articulo.php?id=500&url=microbioma-humano-un-universo-en-nuestro-interior>

Gracias a los avances tecnológicos, el conocimiento sobre las bacterias que habitan el aparato digestivo se está convirtiendo en algo más nítido y claro. Aparte de otras técnicas, hoy en día los investigadores utilizan herramientas derivadas de la biología molecular para descubrir los misterios de la microbiota. A pesar de que todavía quedan muchas dudas por resolver y mucho que avanzar, la comunidad de expertos se muestra optimista en el hecho de que esta situación no se prolongará en el tiempo.

Interconexión entre los diferentes microbiomas

Las interconexiones entre los diferentes microbiomas presentes en un mismo individuo pueden enfocarse por dos vías: la primera hace referencia a las interconexiones entre las diferentes comunidades microbianas que forman el microbioma en una localización concreta y, la segunda, a las interconexiones entre los microbiomas alojados en las diferentes localizaciones del propio cuerpo humano.

En cuanto a las **primeras interconexiones** mencionadas, la mayor parte de la información acumulada hasta el momento se centra en el denominado **bacterioma** (microbioma bacteriano) pero hay evidencias de las relaciones existentes entre este y el **viroma** (microbioma vírico), p. ej. a través de **profagos** y **bacteriófagos** que de alguna manera modifican la funcionalidad bacteriana, y, en menor medida, de este con el **fungioma** (microbioma fúngico), ya que comparten espacio y por tanto forman parte de un mismo ecosistema.

El **segundo grupo de interconexiones** hace referencia a la relación entre los diferentes microbiomas presentes en distintas localizaciones anatómicas de un mismo individuo y que es posible, en muchos casos, gracias a la ausencia de barreras que impiden el paso de microorganismos de un lugar a otro. Existe una clara interconexión

entre el **microbioma bucal y orofaríngeo**, el **microbioma intestinal** y el **microbioma respiratorio** a través de mecanismos como la deglución, la aspiración o el reflujo. Los diferentes microbiomas están más conectados entre sí de lo que cabría esperar en un principio, aumentando por fenómenos de translocación en momentos concretos como es el caso de los pacientes críticos donde se ha demostrado migración de microorganismos entre el microbioma intestinal y el pulmonar o durante el embarazo, en especial en las etapas finales, ya que los cambios en el cuerpo de la mujer a nivel físico y hormonal fomentan que los fenómenos de translocación sean más frecuentes.

Estas interconexiones hacen que un desequilibrio puntual en una región anatómica en concreto, influya en todo el ecosistema microbiano de nuestro organismo.

IMPLICACIÓN EN LA SALUD Y ENFERMEDAD

Las particularidades del microbioma y la asociación de cambios en cuanto a su composición y funcionalidad con ciertas patologías, aún por terminar de definir, apuntan a la posibilidad de que el microbioma pudiera utilizarse en un futuro como estrategia de estratificación. Por un lado, permitiría clasificar a los pacientes con una misma patología en función del riesgo de que esta evolucione o se agrave y, por otro, permitiría individualizar los tratamientos farmacológicos, seleccionando aquellos que resulten más adecuados para cada paciente en función de su microbioma ya que estudios recientes sugieren la relación entre el microbioma y la respuesta a algunos fármacos (p. ej. a la inmunoterapia) o de la aparición de toxicidad en algunos tipos de quimioterapias.

Los posibles tratamientos relacionados con el trasplante (transferencia) de microbiota o la modificación del microbioma a través, por ejemplo, del empleo de antimicrobianos o probióticos deberán con-

siderar su interacción con el perfil genético del paciente, ya que es probable que la respuesta a los mismos se vea modulada o modificada por factores específicos del individuo que interactúen con el «nuevo» microbioma modificado. Por todo ello, será fundamental que futuros enfoques en el marco de la MPP incorporen características individuales de cada paciente en la selección del régimen de tratamiento óptimo para lograr los mejores resultados en salud.

El establecimiento de estrategias de modulación o modificación del microbioma parece que formarán parte de los tratamientos personalizados del futuro, lo que haría necesaria la caracterización del microbioma individual del paciente con el objetivo de poder realizar un seguimiento individualizado y observar como impactan dichas estrategias de modulación en el microbioma, permitiendo restaurar el microbioma sano propio del paciente y recuperando el estado de salud general. Algunas de estas estrategias estarían basadas en la nutrición personalizada, el diseño de probióticos personalizados o el autotrasplante de microbiota intestinal. Un ejemplo de esto podría ser en aquellos pacientes en los que, como consecuencia del tratamiento recibido, como es el caso de la radioterapia, su microbiota intestinal se ha visto afectada pudiendo restaurarse tras el tratamiento a partir de materia fecal congelada del propio paciente sano.

Aspectos funcionales de la microbiota intestinal humana normal

Esta tiene **funciones metabólicas y nutricionales**, de protección antimicrobiana, de mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal y de regulación de la respuesta inmune, y aunque cada uno de nosotros tiene una microbiota única, esta cumple las mismas funciones fisiológicas, con un impacto directo en nuestra salud (*Tabla 1*).

Respecto a las funciones metabólicas, habría que destacar:

1.- La **fermentación bacteriana anaerobia de los carbohidratos** de la fibra dietética conduce a la formación de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que son el combustible respiratorio preferido de los colonocitos y tienen un efecto antiinflamatorio, al inhibir ciertas citoquinas proinflamatorias, e, interesantemente, pueden inducir la apoptosis de células malignas en el cáncer de colon.

2.- Los AGCC producidos por la fermentación de los carbohidratos son **acetato, propionato y butirato**, que son absorbidos por el colon. La mayor parte del **propionato** es metabolizado en el hígado, donde **actúa reduciendo los niveles séricos de colesterol y glucosa**. El **butirato** proporciona la **mayor fuente de energía para las células del epitelio colónico**. Los AGCC promueven la integridad de las uniones celulares en el colon, aumentan la velocidad de proliferación de las células epiteliales, aceleran la reparación epitelial en respuesta a la lesión y facilitan la diferenciación de las células epiteliales con los consiguientes **efectos contra el cáncer de colon**.

3.- La microbiota intestinal actualmente se ve como un nuevo factor implicado, cada vez más, en el **manejo del peso corporal**. Puede participar en el metabolismo energético a través de la energía obtenida de la dieta, en la regulación del almacenamiento de la grasa corporal, en la regulación de la lipogénesis, o en la regulación de la oxidación de los ácidos grasos. Las evidencias actuales sugieren que ciertos cambios en la microbiota intestinal, en concreto un aumento de los *Firmicutes* y disminución de los *Bacteroidetes*, juegan un papel importante en la génesis y mantenimiento de la obesidad en el humano, probablemente interactuando con factores genéticos. Además de otros muchos mecanismos, uno de los más importantes que parecen contribuir a la **obesidad incluye una mayor obtención de energía del colon a través de la fermentación de los carbohidratos no absorbibles**. Aparte, y en sentido contrario, parece ser que los cambios en la microbiota intestinal también pueden jugar un papel decisivo en la anorexia nerviosa, con la grave pérdida de peso que se produce, incluso en los trastornos mentales (ansiedad y depresión) que se asocian.

4.- La microbiota intestinal **sintetiza la vitamina K y varios componentes de la vitamina B**, incluida la vitamina B12, aunque es impro-

bable que esta última esté disponible directamente para el huésped humano, debido a la fisiología de la absorción de la misma, que requiere la unión al factor R en el estómago, la transferencia al factor intrínseco en el intestino delgado y la absorción del complejo en el íleon terminal.

En cuanto a la **inmunomodulación o regulación de la respuesta inmune**, en el sujeto sano la microbiota está en simbiosis homeostática con el huésped merced a una barrera epitelial intestinal funcional que contiene altas concentraciones de IgA secretora (IgA S). Esta última, producida por las células plasmáticas localizadas en las placas de Peyer y en la lámina propia, forma complejos con las bacterias comensales, con la microbiota, que están en la luz intestinal y presenta selectivamente los componentes bacterianos a las células dendríticas, las cuales inducen la producción de interleucina 10 (IL-10) antiinflamatoria, que contribuye al cambio de clase de la IgA S a IgA. Todo ello asegura una comunicación efectiva entre la microbiota y el sistema inmune, induciendo un ambiente tolerogénico hacia la microbiota, a la par que estimula la actividad del sistema inmune.

La composición de la microbiota **ayuda a mantener la homeostasis inmunológica**, llegándose a postular que la microbiota podría ser un órgano más del organismo humano.

Por otro lado, el metabolismo de la prolina, escribe en un comentario **Margaret Glasner**, del departamento de Bioquímica y Biofísica de la Universidad de Texas A&M,

«puede ser un nexo importante entre el microbioma del intestino y la salud humana, porque el metabolismo de ese aminoácido se asocia en humanos con el cáncer y con las respuestas celulares al estrés».

A todo ello hay que añadir la existencia de un **eje microbiota-intestino-cerebro**, que es un sistema bidireccional. En una dirección, el cerebro puede afectar indirectamente la microbiota intestinal mediante cambios en la secreción, motilidad y/o permeabilidad intestinal, o puede influenciar directamente la microbiota por vía neuronal mediante la liberación de sustancias por parte de las células enterocromafines y células inmunes. En la otra dirección, la microbiota intestinal se comu-

nica con el cerebro mediante la estimulación directa de ciertos receptores a través de aferentes vagales o de una vía humoral recientemente descrita. Todo ello puede alterar la morfología y la neuroquímica cerebrales, en concreto, los niveles de GABA y serotonina. Esta comunicación microbiota-cerebro está implicada en la percepción del dolor visceral y en la modulación de la respuesta inmune y de las emociones.

Funciones de la microbiota	Enfermedades relacionadas
<ul style="list-style-type: none"> • Evitar la colonización de patógenos • Mantener la barrera intestinal: uniones entre células, mucina... • Modular el sistema inmune • Maduración de linfocitos, inducir producción de IgA... • Balancear el proceso inflamatorio • Degradación sales biliares, proteínas, polisacáridos... • Producción de ácidos grasos de cadena corta • Producción de cofactores y vitaminas • Degradación de drogas y toxinas • Producción de neurotransmisores, neuromoduladores y hormonas 	<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad, diabetes tipo 2 • Enfermedades autoinmunes, alergias, asma • Enfermedad inflamatoria intestinal • Enfermedad de Crohn • Cáncer colorrectal • Depresión, estrés • Esclerosis múltiple • Alzheimer, Parkinson, autismo • EPOC, fibrosis pulmonar • Caries • Cáncer

Tabla 1
Funciones y enfermedades relacionados con la microbiota.

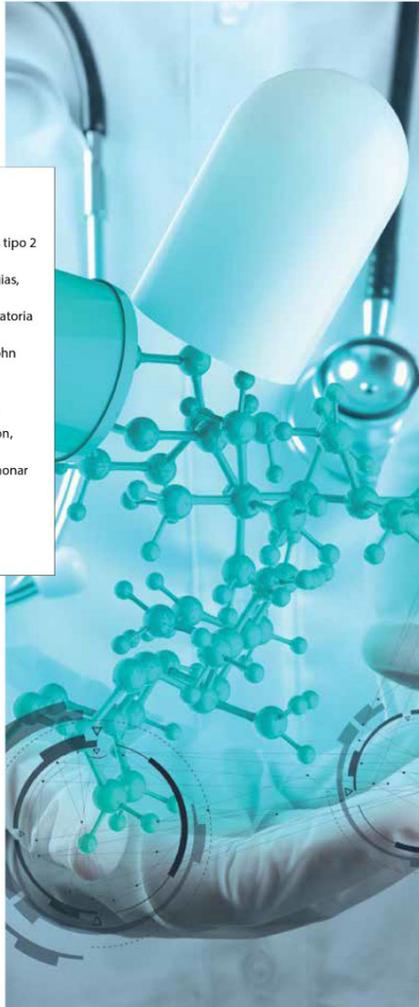


Tabla 1. Funciones y enfermedades relacionados con la microbiota.
<https://www.sebbm.es/revista/articulo.php?id=500&url=microbioma-humano-un-universo-en-nuestro-interior>

Teniendo en cuenta el importante papel que la microbiota intestinal desempeña en el funcionamiento de nuestro cuerpo y las diferentes funciones que cumple, hoy en día los expertos la consideran como un órgano. Se trata de un «**órgano adquirido**» ya que los bebés nacen estériles: la colonización del intestino comienza justo después del nacimiento y evoluciona a medida que el ser humano crece.

Proyecto de microbioma humano, el mayor mapa microbiano jamás realizado hasta la fecha

En 2007, el NIH (*National Institutes of Health*) de los EEUU inició el Proyecto Microbioma Humano (*Human Microbiome Project* o *HMP*).

Las investigaciones científicas sobre el microbioma han dirigido sus esfuerzos a definir su composición y características en las diferentes localizaciones anatómicas y en la población sana como punto de partida para detectar y corregir aquellas configuraciones que impliquen algún tipo de patología.



Human Microbiome Project

Inicialmente, se consideró el «microbioma sano» como un conjunto ideal de microorganismos asociado con un estado de salud de tal manera que la ausencia o variación en esta composición desencadenarían una disbiosis que podría estar relacionada con un estado patológico. Sin embargo, la variabilidad detectada entre el microbioma de personas sanas descartó esta posibilidad.

El HMP, ha permitido sentar las bases para la definición del microbioma «sano» a través del análisis del microbioma, en diferentes localizaciones, a 300 voluntarios sanos. Los resultados de este análisis demostraron, por un lado, que cada territorio corporal tiene su propia comunidad microbiana, constituyendo un hábitat microbiano único y, por otro, que las funciones metabólicas colectivas de estas comunidades microbianas son similares para cada una de las regiones del cuerpo en los sujetos sanos.

Actualmente, se define como «**microbioma sano**» la complementariedad entre el metabolismo propio de cada persona y otras funciones metabólicas que realiza el microbioma dentro de un hábitat particular pero que no necesariamente se corresponde con la presencia de los mismos microorganismos en diferentes personas.

Además, este «microbioma sano» se caracteriza por su comportamiento en el tiempo cumpliendo, *a priori*, dos características clave: por un lado, la resistencia al estrés y las perturbaciones y, por otro, la capacidad de recuperar un perfil funcional saludable después de una perturbación (resiliencia).

Dentro de este objetivo se incluía producir el genoma de referencia de al menos 900 bacterias del microbioma humano, así como catalogar todos sus genes y desarrollar técnicas de **metagenómica** y **pangenómica** para analizarlos. Hasta el momento se ha secuenciado el genoma de 356 microbios, de los que sólo 178 han sido completamente anotados, y se han identificado 547 968 polipéptidos con más de 100 aminoácidos. Muchos están «repetidos» pero se han encontrado al menos 30 867 polipéptidos diferentes, de los cuales 29 987 (~ 97%) son únicos. Lo más curioso es la gran biodiversidad del microbioma humano. Se han introducido varias métricas para medir esta biodiversidad y se han aplicado a tres géneros en detalle: 36 cepas de *Lactobacillus*, 16 de *Bifidobacterium* y 21 de *Bacteroides* (Figura 9).

El HMP ha brindado la primera idea de la diversidad microbiana de humanos sanos y está explorando las posibles relaciones entre enfermedades humanas particulares y el microbioma.

Pero, ¿cómo es posible que vivamos con tantas bacterias en todo nuestro cuerpo? Esto sucede porque las bacterias que forman nuestro

microbioma no nos provocan ningún daño o enfermedad, muchas de ellas nos ayudan y otras parecen ser esenciales. Las bacterias que se encuentran en nuestra piel ayudan a combatir las infecciones; por ejemplo, la especie *Staphylococcus epidermis* secreta toxinas que matan a los patógenos y además envían señales a nuestro sistema inmune para acelerar la curación de heridas o infecciones.

Los microorganismos de nuestras gargantas reconocen y atacan a patógenos que pueden llegar a enfermarnos.

Bacterias presentes en nuestros pulmones ayudan a aminorar la respuesta de nuestro sistema inmune al polvo y a algunos otros patógenos, impidiendo los ataques de asma; las personas que sufren estos ataques tienen un balance de especies bacterianas muy distinto al de una persona saludable.

La bacteria *Helicobacter pylori* es capaz de causar úlceras y gastritis en los adultos, pero es esencial durante el desarrollo del sistema digestivo en los infantes, ayudándolo a madurar y a prevenir alergias.

Nuestro microbioma también es capaz de beneficiarse del contacto con otros microbiomas; los bebés que están en contacto con perros en sus casas tienen una menor probabilidad de desarrollar asma. Al notar esto, biólogos de la **Universidad de California** expusieron a varios ratones al polvo casero de donde viven perros y después pusieron a esos mismos ratones en contacto con el *Virus Sincitial Respiratorio*, capaz de desarrollar asma en niños pequeños. El resultado fue que los ratones presentaron inmunidad al virus, mientras que los ratones expuestos al polvo casero de donde no había perros desarrollaron asma.

También se ha descubierto que determinadas bacterias que colonizan nuestra piel producen un compuesto que frena la síntesis de ADN en las células tumorales, y por eso los individuos que las portan están más protegidos frente al desarrollo de tumores cutáneos. Un hallazgo que realza aún más el «potencial del microbioma para influir sobre las enfermedades», en palabras de **Lindsay Kalan**. Y ese trascendental papel de la microbiota (y su microbioma) en nuestra salud tampoco debería resultar tan sorprendente, añade **Paul Cyran**, profesor de neurofarmacología:

«Toda la evolución humana y todos los sistemas de nuestro organismo han coevolucionado junto a sus huéspedes microbianos».

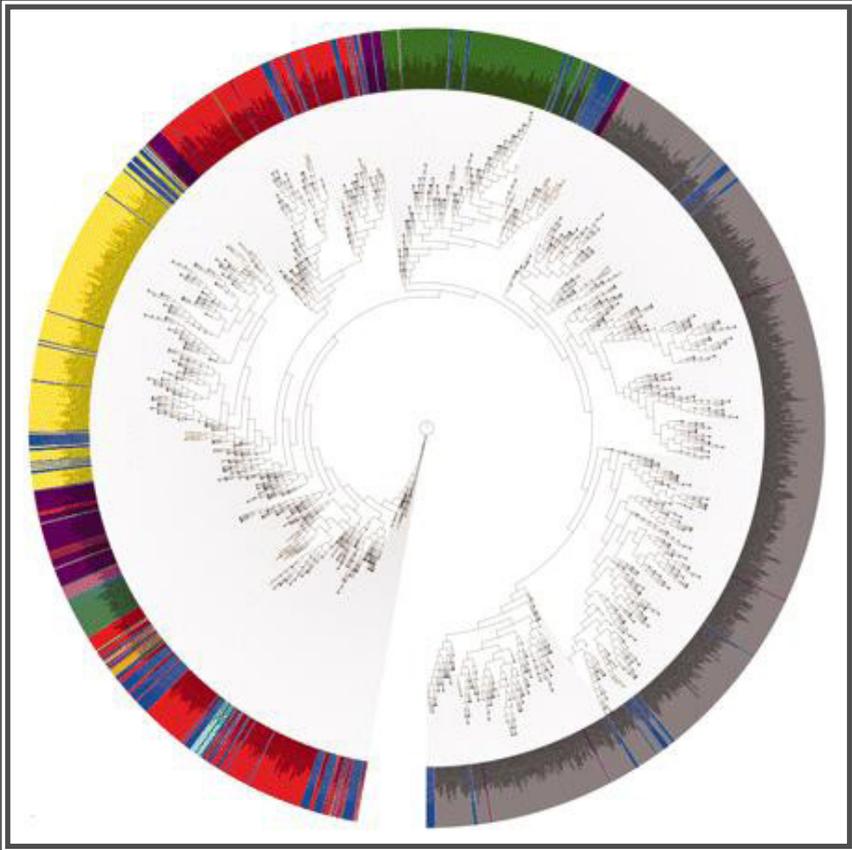


Figura 9. Análisis filogenético de las secuencias de ADN ribosomal 16S con microbios del Proyecto Microbioma Humano, resaltados en azul se muestra la distribución de estos simbioses humanos alrededor del árbol microbiano de la vida. Los phylum están separados por color de la siguiente manera: **amarillo**, Actinobacteria; **verde oscuro**, Bacteroidetes; **verde claro**, Cyanobacteria; **rojo**, Firmicutes; **cian**, Fusobacterias; **rojo oscuro**, Planctomycetes; **gris**, Proteobacteria; **magenta**, Espiroquetas; **rosa claro**, TM7; **mostado**, Tenericutes.

<https://cs.lbl.gov/news-media/news/2010/data-acquisition-and-coordination-key-to-human-microbiome-project/>

Aunque parezca que se trate solo de un estupendo hecho científico (y lo es), la realidad es que está teniendo además un fuerte impacto en la sociedad ya que está modificando nuestra percepción de las bacterias. Tal y como comentaba la BBC, ahora disponemos del **mayor mapa microbiano jamás realizado**. Gracias al HMP podemos entender mejor que no todos los gérmenes necesitan ser eliminados, y que, al contrario, es importante cuidar de ellos.

Microbiota intestinal que controla la ansiedad

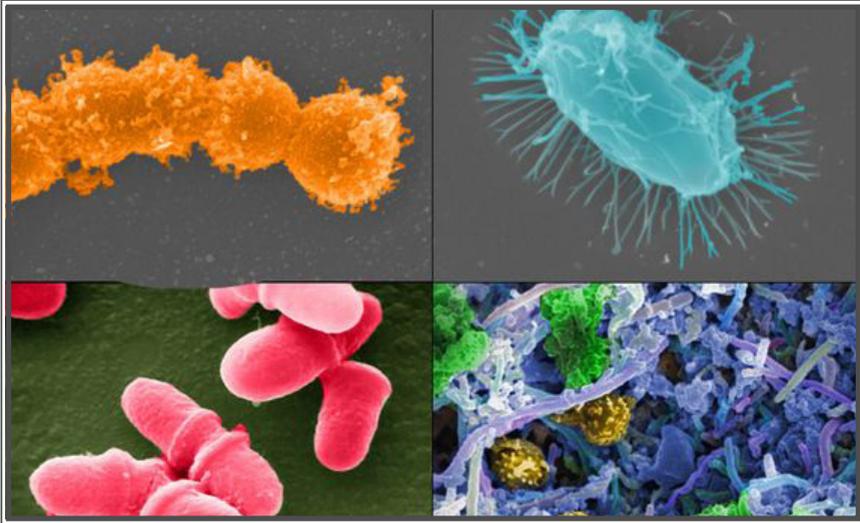
Desde entonces el HMP ha llevado a descubrimientos tan relevantes como que las bacterias de la microbiota del intestino ejercen una acción remota sobre el cerebro —se cree que a través del nervio vago que conecta ambos órganos— regulando la producción de proteínas que controlan los estados de ansiedad.

«La forma en que pensamos o cómo nos sentimos podría estar controlada por nuestra microbiota intestinal»,

explica **Gerard Clarke**, uno de los coautores del estudio.

De este modo la presencia o ausencia de determinadas poblaciones bacterianas intestinales determina que padezcamos (o seamos más propensos a) trastornos y desórdenes mentales, desde depresión a autismo. Tanto es así que, tal y como refiere Paul Cyran,

«se ha acuñado el término psicobiótica para referirse a la intervención de la microbiota en la salud mental».



Hacia la derecha desde la esquina superior izquierda: Streptococcus; biopelícula microbiana de especies mixtas, del cuerpo humano; Bacillus y Malassezia lophobilis. Crédito de la composición de imágenes: Jonathan Bailey, National Human Genome Research Institute, NIH.

Enfermedades relacionadas con alteraciones del microbioma

Cada vez son más numerosas las evidencias que relacionan alteraciones en el microbioma con diversas patologías, si bien no para todas ellas se tiene una certeza plena de esta asociación. En este sentido, el HMP arrojó luz concluyendo que, salvo casos excepcionales, no se detecta una comunidad microbiana característica asociada con el estado de enfermedad y sugiriendo que más bien pueden existir pérdidas o ganancias de funciones clave del microbioma asociadas con enfermedades particulares.

La relación del microbioma intestinal con el desarrollo de diversas patologías ha sido la más estudiada hasta el momento detectándose evidencias de su implicación en enfermedades a nivel local, como la

EII, la diarrea por *Clostridium difficile* o el CCR, y a nivel sistémico, con enfermedades metabólicas, alergias y asma o enfermedades del sistema nervioso central.

ENFERMEDADES ASOCIADAS A DISFUNCIÓN DE LA MICROFLORA INTESTINAL

Disfunción de la Microbiota Intestinal

- Diarrea aguda (infecciosa, inducida por antibióticos)
- Trastornos funcionales (estreñimiento, diarrea, distensión abdominal, síndrome del intestino irritable)
- Sepsis por translocación bacteriana, diverticulitis, apendicitis, fallo multi-orgánico Encefalopatía hepática
- Obesidad, diabetes tipo 2, síndrome metabólico
- Enfermedades atópicas (eczema atópico)
- Enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enterocolitis necrotizante)
- Cáncer de colon

Un desequilibrio en la relación entre el sistema inmune y el microbioma podría desencadenar un proceso patológico. La producción de metabolitos tóxicos, la respuesta inmune exagerada ante estímulos bacterianos o la inflamación intestinal mantenida serían algunos de los elementos clave en la aparición y desarrollo de enfermedades como la EII, el CCR, la obesidad o la diabetes tipo 2. El tipo de alimentación o la exposición temprana a antibióticos actuarían como factores de riesgo que parecen estar implicados en los cambios que sufre la microbiota.

Por otra parte, la microbiota intestinal y el sistema nervioso central interactúan de manera bidireccional mediante el denominado eje cerebro-intestino. Esta comunicación se produce principalmente por medio del **nervio vago** y está regulada por muchos intermediarios como el sistema inmune, la señalización hormonal intestinal, el metabolismo de aminoácidos y los propios metabolitos del microbioma. A través de la regulación de este eje, el microbioma parece jugar un papel crítico en procesos fisiológicos como el **neurodesarrollo** o los **trastornos neurodegenerativos relacionados con la edad**.

Las alteraciones del microbioma, como resultado de **influencias ambientales, exposición a antibióticos, infección o estrés**, podrían inducir efectos a largo plazo en la fisiología y el comportamiento del individuo derivando en una variedad de trastornos, que incluyen depresión,

autismo, esquizofrenia y enfermedades neurodegenerativas como son la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple. En esta última, según estudios recientes, el microbioma podría actuar como agente esencial en el desencadenamiento de la desmielinización autoinmune.

Además, las alteraciones del microbioma relacionadas con el envejecimiento parecen ser un factor importante en la aparición de desórdenes patológicos relacionados con la edad y, por el contrario, el mantenimiento de su funcionalidad es uno de los procesos determinantes en el aumento de la longevidad.

El microbioma también parece estar implicado en patologías respiratorias, observándose una pérdida de diversidad en la composición de la microbiota respiratoria relacionada con la gravedad en la **enfermedad pulmonar obstructiva crónica** (EPOC), la **fibrosis pulmonar idiopática** (FPI) y la **fibrosis quística** (FQ). En este sentido aún están por definir el impacto de la competencia entre especies, la exposición a antibióticos, la respuesta inmune del huésped u otros factores que puedan impulsar la pérdida de diversidad y la abundancia de diferentes especies.

Un aspecto relevante a tener en cuenta es el impacto local y sistémico de los diferentes microbiomas ya que pueden ejercer importantes efectos a distancia mediante la producción de metabolitos, así como también por la liberación de microorganismos o mediadores (inductores) de la inflamación en el torrente sanguíneo. Un ejemplo de ello es la posible relación existente entre las enfermedades de la cavidad oral (gingivitis y periodontitis) y el aumento de riesgo cardiovascular o el incremento de partos prematuros.

Los retos actuales se centran en profundizar en la composición e interacciones del microbioma, así como en descifrar los mecanismos bioquímicos relacionados con los procesos patológicos con el fin de desarrollar estrategias capaces de preservar y mejorar la microbiota, demostrar si los cambios observados en el microbioma son la causa o la consecuencia de dichas enfermedades y, en definitiva, mejorar la salud de los individuos.

¿Qué sucede cuando enfermamos?

Como hemos visto, nuestro microbioma está muy relacionado con nuestra salud y cuando nosotros nos enfermamos el microbioma también sufre cambios. Cuando sufrimos alguna enfermedad a causa de un patógeno, se debe normalmente a que éste ha aumentado mucho en número y ha cambiado el equilibrio de nuestro ecosistema bacteriano. Aun cuando la presencia de este microbio externo nos cause mal tanto a nosotros como al microbioma establecido antes de su llegada, por estar dentro de nosotros o sobre nuestra piel, también pasa a ser parte de nuestro microbioma. Un claro ejemplo de esto son las infecciones con la bacteria *Clostridium difficile*. Los padecimientos de esta infección suelen ser una colitis y una diarrea lo suficientemente intensa como para causar la muerte; el tratamiento que se sigue cuando el paciente presenta estos síntomas es una fuerte y continua dosis de antibióticos. Los antibióticos no siempre logran erradicar a *C. difficile* del intestino, pero si logran hacerlo, el resto de la microbiota del paciente sufre más esta terapia que el invasor, pues no es tan resistente a los antibióticos como el patógeno. Tomando en cuenta lo anterior, no es de extrañarse que el paciente suela tener recaídas y un cambio en su calidad de vida (Figura 10).

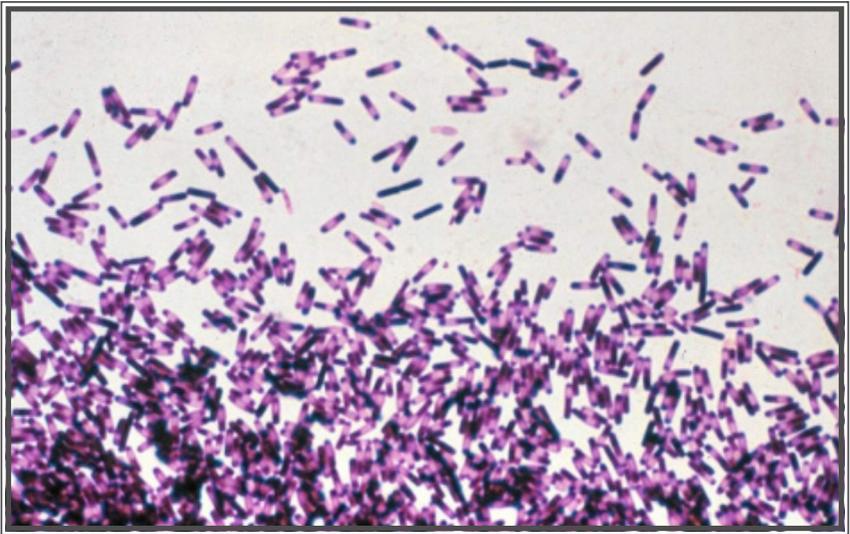


Figura 10. La bacteria *C. difficile* vista bajo el microscopio.
<https://www.elmundo.es/elmundosalud/2013/09/03/noticias/1378190950.html>

Terapia bacteriana. Tránsito de materia fecal.

En 1958 el doctor Eiseman y un grupo de cirujanos de la Universidad de Colorado decidieron combatir la infección que sufría un paciente restaurando su microbiota intestinal mediante lo que llamaron **terapia bacteriana**. Ésta consistió en obtener una comunidad bacteriana sana de un donador sano mediante un lavado de sus heces y trasplantarlas al colon del paciente enfermo. Si bien el tratamiento suena un poco repulsivo, tiene un 90% de efectividad (que puede subir a un 95% si el paciente acepta un segundo trasplante), y ningún efecto secundario. Es más, en un estudio realizado en Alemania para saber qué efectivo es el tratamiento comparado con la terapia de antibióticos, los pacientes que fueron tratados con los medicamentos pidieron ser cambiados de grupo y recibir la terapia bacteriana al ver la mejoría de los otros pacientes. Algo más que aprendemos de esta historia es que los microbiomas humanos son intercambiables y compatibles entre sí; de hecho, cada día intercambiamos un poco de ellos con las personas con las que estamos en contacto, con las que comemos, jugamos, hablamos y besamos. Hasta intercambiamos varios microbios con nuestras mascotas (*Figura 11*).

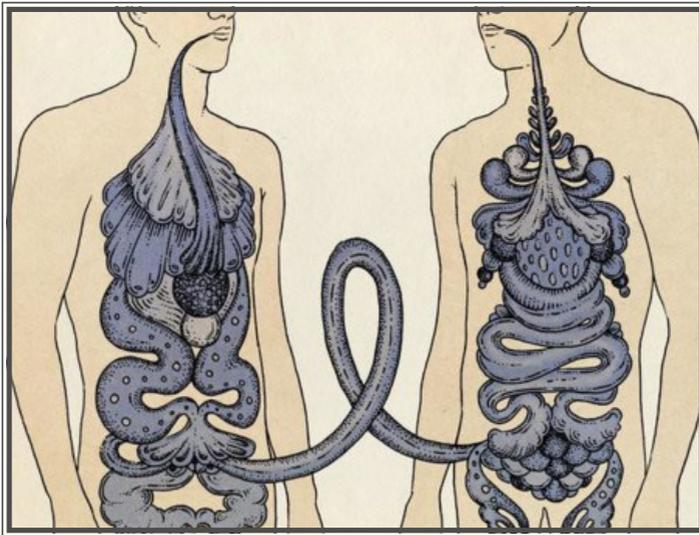


Figura 11. En el siglo IV a. C durante la dinastía de Dong Jin, el médico Ge Hong descubrió la «sopa amarilla».

<https://www.xataka.com/otros/donar-y-trasplantar-heces-se-postula-como-una-solucion-para-tratar-ciertas-enfermedades>

Otro ejemplo que relaciona los cambios en el microbioma y nuestra salud, es la comparación del microbioma intestinal de las personas obesas contra el de las personas delgadas. En las bacterias presentes en nuestro intestino hay principalmente dos grupos, *Bacteroidetes* y *Firmicutes*; una persona delgada suele tener una mayor cantidad de *Bacteroidetes* que de *Firmicutes*, en las personas obesas sucede al revés. En el experimento realizado por investigadores de la Universidad de Washington, se inocularon ratones que habían crecido sin ningún tipo de bacteria en sus intestinos, con la microbiota intestinal de ratones obesos y de ratones delgados. Los ratones inoculados fueron alimentados con la misma dieta y el resultado obtenido fue que los que fueron inoculados con la microbiota de los ratones obesos desarrollaron obesidad, y los que fueron inoculados con la microbiota de ratones delgados se mantuvieron delgados. Los *Firmicutes* ayudan y promueven la absorción de grasas, lo cual resulta beneficioso mientras no sea excesivo, y también influyen en el apetito de las personas, provocando que se coma más (Figura 12).

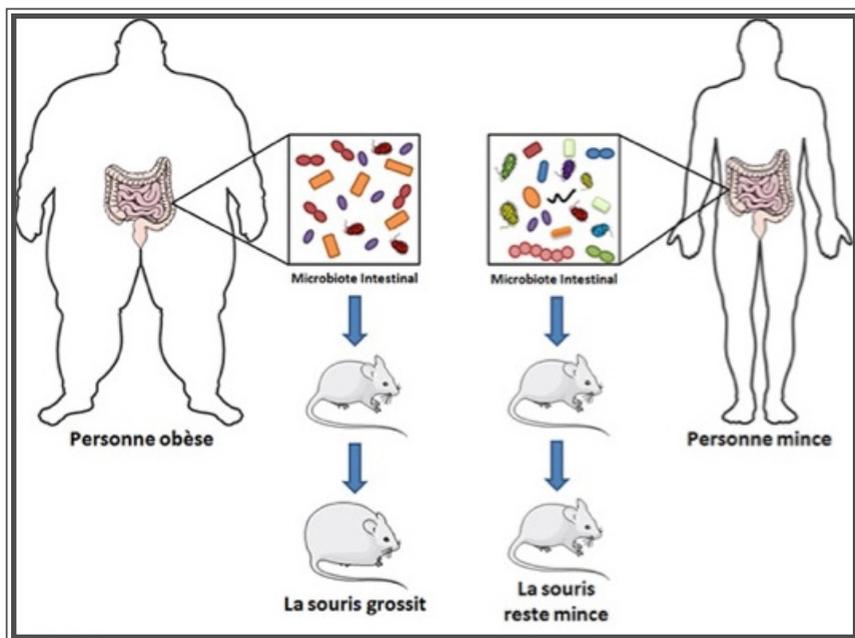


Figura 12. La microbiota intestinal: un órgano por derecho propio.

<https://www.museum.toulouse.fr/-/le-microbiote-intestinal-un-organe-a-part-entiere>

El equilibrio en nuestro microbioma es importante y a pesar de que es muy resistente, los cambios severos pueden afectarlo de manera permanente y al no sobrevivir él, es difícil que sobrevivamos nosotros.

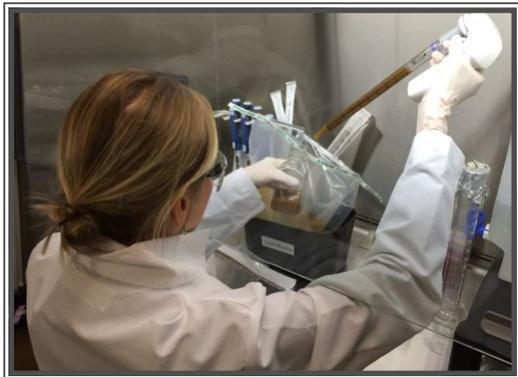
Otro factor muy relevante es la **conexión intestino-cerebro**. Según apunta una investigación de la **Universidad de Zaragoza**, estos microorganismos modulan los niveles de serotonina, un neurotransmisor relacionado con los estados de ánimo. Por eso se habla de la microbiota como el **segundo cerebro**. Todo este cúmulo de información lleva al nutricionista **Miguel Aganzo Yeves**, de los hospitales madrileños Fundación Jiménez Díaz y Rey Juan Carlos, a afirmar que:

«la microbiota intestinal es un componente más a tener en cuenta en el tratamiento de las enfermedades»

Estudios recientes muestran la relación entre la diversidad de bacterias que habitan el intestino humano y enfermedades como la depresión o la ansiedad.

Un buen número de experimentos con animales, principalmente ratones de laboratorio criados en condiciones muy controladas, han mostrado que los microorganismos del intestino pueden afectar a su comportamiento y modificar el equilibrio químico de su cerebro. Se ha comprobado, por ejemplo, que cuando se introduce en ratones heces de humanos con depresión reproducen síntomas propios de esa enfermedad. En nuestra especie, también se han observado vínculos entre dolencias gastrointestinales y patologías psiquiátricas como el autismo, la ansiedad o la depresión.

Trasplantar heces de personas depresivas a ratones inducen la enfermedad en los animales.



Una investigadora maneja una muestra de heces. OPEN BIOME

«Se han realizado estudios en humanos en los que se compara la microbiota de personas sanas con la de otras que tienen cierta enfermedad y se ha visto que modificando el ecosistema intestinal o sus funciones se pueden reducir los estados de ansiedad»,

explica Yolanda Sanz, investigadora del CSIC y coordinadora del proyecto europeo *MyNewGut*. Sin embargo, añade,

«con enfermedades más graves no hay evidencia de causa efecto».

Sanz también menciona el interés de algo que casi todo el mundo ha experimentado, la relación entre estados emocionales alterados y el malestar intestinal.

«En personas con alteraciones gastrointestinales, como síndrome de intestino irritable, se había observado que tienen problemas como la ansiedad o incluso depresión», señala Sanz. *“En estos pacientes con estos trastornos mentales, se ha observado que la mitad tenían problemas del sistema digestivo»*

Ahora, apunta la científica del CSIC, queda por delante el reto de comprender qué es causa y qué efecto en las relaciones entre problemas intestinales y mentales. Una de las formas de lograrlo consistirá en realizar intervenciones en los pacientes...

«a través de alimentos o bacterias prebióticas o probióticas»

que modifiquen los equilibrios entre microbios que marcan la diferencia entre la enfermedad y la salud. No obstante, Sanz reconoce que el conocimiento aún es escaso para pensar en intervenir sobre el ecosistema microbiano con éxito:

«Hay algunas publicaciones que muestran que algunos probióticos pueden reducir la ansiedad, pero son estudios pequeños que en su mayoría no se han reproducido. Es pronto para poder hacer recomendaciones generalizadas, porque la complejidad del eco-

sistema intestinal es muy alta y pensar que con una sola bacteria vamos a solucionar el problema es simplista. Habrá que pensar en modificar el ecosistema con intervenciones más integrales».

Investigadores de todo el mundo están comenzando a identificar los mecanismos a través de los que las bacterias del intestino, mediante la producción de hormonas o las moléculas que generan al alimentarse, modifican la química de nuestro cerebro. Sin embargo, por ahora, el conocimiento sobre la influencia del microbioma ha llegado más a través del estudio de correlaciones que del análisis de los procesos concretos que las producen. Una serie de estudios publicada recientemente en la revista *Science* mostraba que una mayor diversidad bacteriana en el intestino estaba relacionada con una mejor salud. Además, vinculaba esa diversidad al consumo de yogurt o café, y señalaba a algunos fármacos como los ansiolíticos o los antibióticos o a comer demasiado como culpables de un descenso en la variedad microbiana (Figura 13).



Figura 13. El consumo de yogurt o café se ha relacionado con una mayor diversidad bacteriana en el intestino.

¿Cuál es el vínculo entre microbiota intestinal y alergia?

Pregunte a sus abuelos si cuando eran pequeños oían a menudo hablar de alergia a la leche o a los cacahuetes. Seguro que le contestan que no. La incidencia del asma también era prácticamente anecdótica por aquella época. Sin embargo, hoy todos conocemos a alguien con asma o dermatitis atópica. Las alergias son cada vez más frecuentes y tras múltiples intentos infructuosos de encontrar la causa, por fin recientemente unas investigaciones han conseguido identificar un elemento determinante: la microbiota.

Investigadores del Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS) y del Hospital Clínic de Barcelona, han analizado la literatura científica sobre los vínculos entre microbiota intestinal y enfermedades alérgicas, publicada entre 1989 y 2017.

A continuación, resumimos lo que han estimado que se puede considerar probado sobre la relación entre microbiota intestinal y alergia. Los investigadores españoles han constatado que, en los niños nacidos por cesárea, ciertas especies de bacterias son menos numerosas en comparación con aquellos nacidos vaginalmente. Estas diferencias en la composición de la microbiota intestinal estarían vinculadas a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas y asma.

En segundo lugar, que la alimentación es un factor clave en la prevención de la aparición de alergias. La lactancia materna favorece la colonización de bacterias beneficiosas como *Lactobacilos* y *Bifidobacterias*, cuyos nombres le resultarán sin duda familiares. La leche materna contiene, por ejemplo, oligosacáridos, unos carbohidratos complejos que constituyen el alimento principal de la microbiota intestinal. Contribuyen asimismo al mantenimiento de una comunidad bacteriana equilibrada, capaz de entrenar al sistema inmunitario. Tras el destete, la composición de la microbiota intestinal de los bebés cambia: esta se diversifica y algunos estudios han puesto de manifiesto la importancia de optar por una dieta rica en fibra, y así seguir nutriendo las bacterias beneficiosas.

Por último, tal y como recalca Pérez-Gordo, se ha demostrado que la exposición a los antibióticos es una de las principales causas de desequilibrios en la microbiota intestinal. Sin embargo, actualmente se

sabe que estos desequilibrios están ligados a diversos problemas de salud. Existen pruebas sólidas de que la toma de antibióticos por la madre durante el embarazo aumenta el riesgo de alergias en el recién nacido. La toma de antibióticos por el recién nacido durante el primer mes de vida también ha sido vinculada a la alergia a la leche de vaca más adelante en la vida.

Desafortunadamente, no siempre podemos decidir acerca del modo de nacimiento, la lactancia o incluso la toma de antibióticos. Es el caso de la otitis, por ejemplo, tan frecuente en bebés, que tiene un origen bacteriano y debe por tanto tratarse con antibióticos. Sin embargo, podría contemplarse la opción de utilizar probióticos para contrarrestar los efectos secundarios de los antibióticos. Los científicos españoles han llegado a la conclusión de que pueden administrarse probióticos, prebióticos o simbióticos, (una mezcla de prebióticos y probióticos), para restaurar la microbiota intestinal, o incluso para reforzar el sistema inmune contra las alergias.

Estrategias para intervenir en la estructura del microbioma y su funcionalidad y por lo tanto en el mantenimiento de la salud y prevención y mejora de la enfermedad

En el caso de la **microbiota intestinal**, modificar su composición en cuanto a poblaciones bacterianas es relativamente fácil a partir del diseño de estrategias basadas en la dieta, diferentes regímenes antibióticos, los probióticos o la **trasferencia de materia fecal (TMF)**. Diversos estudios han demostrado que dos semanas de intervención dietética pueden cambiar significativamente la naturaleza de la composición de la microbiota intestinal en humanos.

Los **probióticos**, a los que ya nos hemos referido anteriormente, definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud del hospedador, pueden ser utilizados con éxito en la modificación o modulación de la microbiota intes-

tinal. Evidencias recientes muestran que los cambios en la microbiota intestinal a través del uso de probióticos pueden reducir la inflamación crónica, restaurar la microecología y normalizar la permeabilidad de la mucosa intestinal actuando incluso como inmunomoduladores. Sin embargo, son necesarios más estudios para el desarrollo de dietas y suplementos nutricionales con capacidades preventivas y terapéuticas, así como estudios de seguridad dirigidos a detectar los posibles riesgos del tratamiento prolongado con probióticos.

La TMF, aprobada en 2013 por la *Food and Drug Administration (FDA)* y cuya única indicación en la actualidad es el tratamiento de la recidiva de la diarrea por *C. difficile*, consiste en transferir, generalmente por colonoscopia, un filtrado de heces de un donante sano al tracto intestinal del receptor, lo que supone la transferencia de microbiota sana para tratar una enfermedad particular. EL TMF tiene un gran potencial como estrategia preventiva y terapéutica en otro tipo de patologías como la EII, la obesidad, el síndrome metabólico, las alergias, otras enfermedades autoinmunes, y algunas enfermedades neuropsiquiátricas, entre otras. Hasta el momento, de todas ellas, es en la colitis ulcerosa en la que se han obtenido mejores resultados clínicos. Si bien los efectos secundarios parecen ser escasos y poco relevantes, no se conocen los efectos a largo plazo por lo que se deben ampliar los estudios de seguridad y eficacia. Por otro lado, es importante resaltar que hay factores que no se suelen tener en cuenta, como la obesidad o la condición anímica del donante, que podrían repercutir en el receptor (por ejemplo, se ha descrito algún caso de desarrollo de obesidad después de una TMF a partir de un donante obeso (*Figura 14*)).

Actualmente se está estudiando la posibilidad de realizar TMF controlados, es decir transferir microbiota diseñada a partir de consorcios de especies bacterianas cultivadas de manera controlada evitando la variabilidad y los problemas de seguridad relacionados con la TMF a partir de un donante, o la TMF a partir de materia fecal propia obtenida en un período de salud y previamente congelada. Además, a largo plazo es posible que el campo de la transferencia de microbiota se extienda más allá de la TMF consiguiendo llevar a cabo esta transferencia en otras localizaciones (oral, vaginal o respiratoria) si bien es necesario la realización de ensayos que proporcionen a estas futuras estrategias una validez científica.

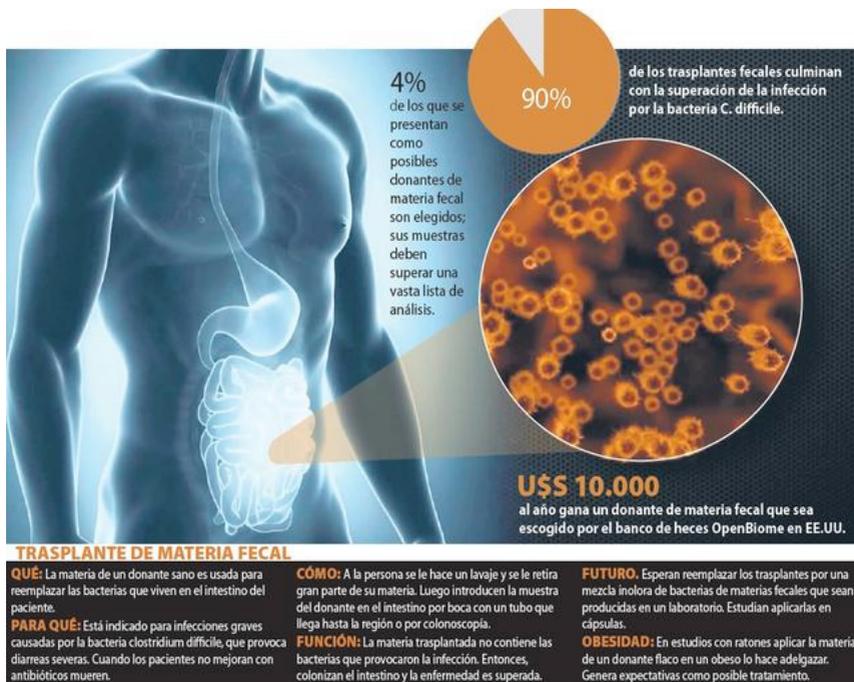


Figura 14. Trasplante de materia fecal.

<https://www.elpais.com.uy/vida-actual/trasplantes-materia-fecal.html>

En un futuro próximo se abren múltiples opciones de intervención sobre la microbiota humana. A través de la **bioingeniería** se prevé factible la aparición de nuevos probióticos personalizados, con propiedades y funciones nuevas, diseñados *ad hoc* para un paciente determinado en función de su microbiota y la patología que se pretenda tratar, así como la producción de sustancias potencialmente promotoras de la salud y con propiedades terapéuticas o antienvjecimiento. Por otra parte, los **prebióticos**, término que hace referencia a los ingredientes no digeribles de los alimentos que producen efectos beneficiosos sobre el huésped estimulando selectivamente el crecimiento y/o actividad de un tipo o de un número limitado de bacterias en el colon, hasta ahora poco explorados, tienen una alta probabilidad de éxito dado que permitirán estimular el crecimiento de los microorganismos con efectos positivos que forman parte de la microbiota del propio individuo. Esta estrategia

presenta una ventaja clara frente a los probióticos cuyo efecto es temporal por tratarse de bacterias exógenas que pueden ser eliminadas por el sistema inmune del paciente que no las reconoce como propias o por otros microorganismos presentes en la microbiota propia del paciente.

Estudios recientes plantean la posibilidad de diseñar nuevas estrategias de intervención sobre el microbioma no exploradas hasta el momento, basadas en las denominadas **bacterias depredadoras**, detectadas a bajas concentraciones en el microbioma intestinal y pulmonar, capaces de eliminar selectivamente otras bacterias que podrían jugar un papel perjudicial en el organismo.

En todas estas estrategias futuras habrá que tener en cuenta la importancia de la intervención temprana ya que, por sus características, la modificación de la microbiota durante los primeros años de vida, incluso en el período gestacional, será más factible y duradera debido al desarrollo en paralelo del sistema inmune del individuo. También debe considerarse la interconexión existente entre microbiomas de diferentes localizaciones ya que permite inducir cambios en un microbioma a través de modificaciones en otro microbioma conectado y más accesible (p. ej. modificar el microbioma respiratorio a partir de la introducción de cambios en el microbioma bucal y orofaríngeo).

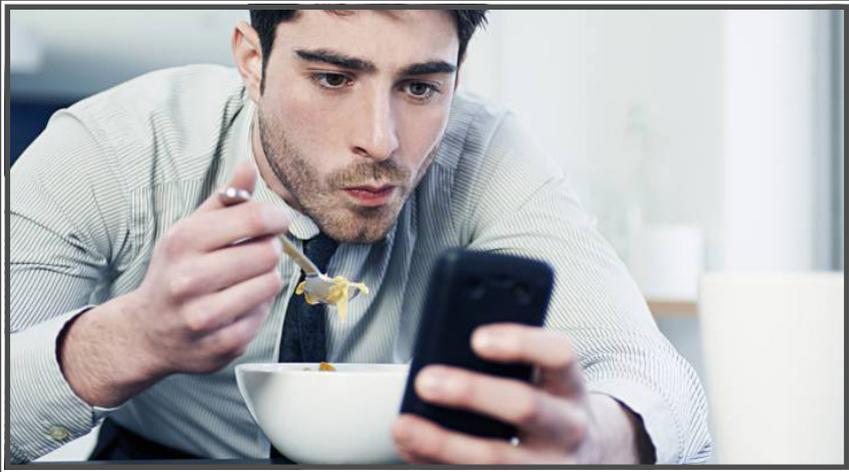
Por tanto, el microbioma se posiciona como un elemento a considerar en el diseño de estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades en los próximos años.

Estos son los 3 alimentos que peor le sientan al segundo cerebro

Las preferencias gastronómicas de nuestra microbiota han cautivado el interés de los científicos, y durante los últimos años se han multiplicado las publicaciones al respecto.

La alimentación que damos a esa comunidad bacteriana afecta de forma directa a nuestra salud. Las grasas saturadas, por ejemplo, favorecen el aumento de poblaciones microbianas (*firmicutes*) asocia-

das a la obesidad. En cambio, los alimentos ricos en fibra insoluble (como las verduras, el pan integral y las semillas) facilitan el crecimiento de bacterias beneficiosas (*bacteroidetes*) que reducen el sobrepeso, según una investigación publicada en *Gut and Liver* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3493718/#B10>).



Y no solo la silueta está influenciada por estos habitantes de nuestras tripas. La diabetes tipo 2, las enfermedades inflamatorias intestinales y algunos tipos de cáncer y trastornos inmunológicos también mantienen una estrecha relación con la microbiota. Últimamente han aumentado las evidencias sobre su relación con el eccema y la dermatitis atópica, según recoge el portal médico Intramed (<https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=90113>). E incluso se ha vinculado con la longevidad.

1. Bollería industrial

Hay que huir de las dietas ricas en grasas saturadas.

«Las comidas precocinadas y la mayoría de alimentos envasados suelen llevarlas. Y los aceites de palma y coco, si se consumen en exceso, también pueden alterar la microbiota»,

apunta el nutricionista. Aganzo insiste en que el problema

«son los estilos de vida basados en comidas con exceso de grasa. Por comer ocasionalmente algo que no sea muy saludable no se va a alterar nada».

Y viceversa:

«Consumir yogures mejora la diversidad de la microbiota intestinal, pero hay que tomarlos regularmente. Por hacerlo un día no se consigue nada».

2. Helados

Esta recomendación, no es la que nos gustaría oír. Pero hace referencia a los helados industriales. Y se extiende también a las mayonesas. Concretamente, a los emulsionantes que contienen estos productos, que

«son los aditivos que se emplean en la fabricación industrial, para dar una textura cremosa a un alimento que contiene grasa», explica el especialista. Y añade: «Se desconocía si podían afectar negativamente a la salud humana, hasta que se ha descubierto cómo alteran la microbiota».

En este sentido, una investigación liderada por la **Universidad Estatal de Georgia (EE UU)** señala estos emulsionantes como responsables de cambios en la microbiota, que pueden favorecer la aparición de CCR.

3. Edulcorantes artificiales

Tomar dosis continuas de **aspartamo**, aunque sea en poca cantidad, modifica la composición de la microbiota y podría alterar la resistencia a la insulina (favoreciendo la aparición de diabetes), apunta una

investigación coordinada por la **Universidad de Calgary (Canadá)**. La **sucralosa**, por su parte, reduce esa microbiota (el descenso se mantiene durante semanas) y aumenta el pH fecal, lo que dificulta la absorción de algunos medicamentos tomados por vía oral.

Además de estos tres alimentos, las carnes de animales que han recibido antibióticos también pueden disminuir la variedad de especies que contiene la microbiota y, en definitiva, aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con el intestino.

Sin duda, el estudio de esa numerosa comunidad bacteriana será en el futuro una pieza fundamental de la medicina personalizada. Muchas veces, una muestra de heces, en lugar de una de sangre, será suficiente para que el médico prescriba cambios en nuestra dieta con el objetivo de atajar problemas metabólicos. Así lo afirma un estudio realizado por la **Universidad Estatal de Luisiana (EE UU)** en el que queda claro que la variedad de alimentos (sanos) es la piedra angular para mantener su segundo cerebro saludable (*Figura 15*).

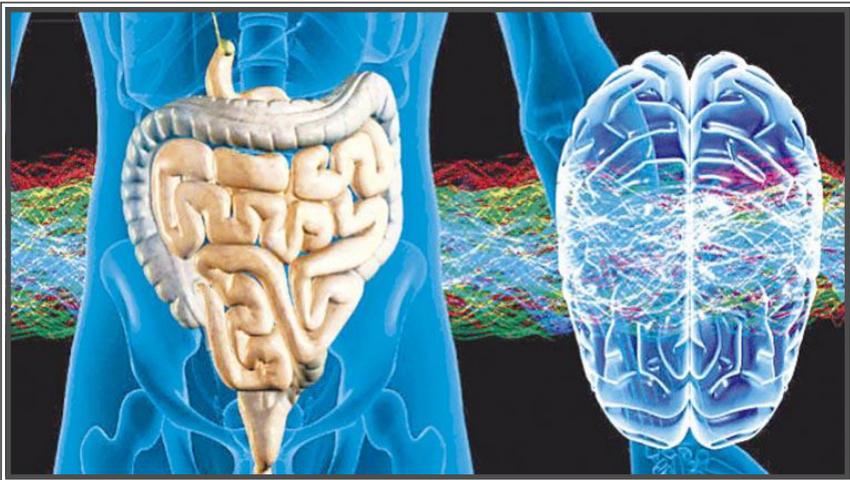


Figura 15. El sistema nervioso entérico: segundo cerebro.
<https://lamenteesmaravillosa.com/sistema-nervioso-enterico/>

RETOS TECNOLÓGICOS

Dado que los tipos de especies microbianas parecen no ser un factor tan determinante en cuanto al estado de salud del individuo, sino que más bien la importancia del microbioma radica en su funcionalidad, parece clara la necesidad de analizar las propiedades funcionales del microbioma, y la relación de estas con las del propio individuo. En este sentido, recientemente se han desarrollado nuevos métodos analíticos y herramientas computacionales de cara a analizar el conjunto completo de datos relacionados con propiedades biológicas del microbioma derivados de la **metatranscriptómica** (estudio de la expresión genética de los genes de la microbiota), la **metaproteómica** (estudio de la síntesis de proteínas por parte de la microbiota) y la **metabolómica** (estudio de los metabolitos originados por la microbiota), entre otras. La recolección de todos estos datos, así como su posterior análisis es una labor complicada y costosa que, actualmente, sólo es posible realizar en algunos laboratorios de investigación.

La utilización de las **técnicas de secuenciación masiva**, especialmente las de **segunda generación** (*Next Generation Sequencing*) han supuesto un gran avance tecnológico que ha permitido profundizar en el conocimiento del microbioma y sus funciones. Sin embargo, el aluvión de datos multi-ómicos derivados del estudio del microbioma (el microbioma intestinal contiene unos 3 millones de genes lo que equivale, aproximadamente, a 150 veces el genoma humano) requiere el avance en el ámbito de la **biología de sistemas** de manera que por un lado se progrese en la **integración de datos de diferente origen** que permitan su estudio, así como en el **diseño de modelos metabólicos** sobre el que analizar dichos datos en un marco biológicamente relevante.

El análisis del microbioma y su interacción con el huésped de manera global se enfrenta a grandes retos, como la necesidad de **estandarizar los datos derivados** de las ciencias ómicas. El uso de enfoques basados en el **análisis de redes** ofrece una vía prometedora para el estudio de la relación microbioma - huésped más allá de la integración de las ómicas. Además, la **definición y validación de un modelo metabólico microbiano holístico y multiómico** proporcionaría la plataforma ideal para la adición, a los estudios de funcionalidad, de otros sistemas del huésped como el sistema inmune o el sistema nervioso.

Retos para la traslación a la aplicación clínica

A pesar de que los clínicos son cada vez más conscientes de la importancia del microbioma y de las posibilidades de aplicación a futuro, por el momento el uso de la información derivada del estudio del microbioma no está reflejado en las guías de práctica clínica. Este paso es necesario para que se normalice su uso, así como de cara al futuro diseño de estrategias de intervención basadas en el microbioma dentro de la estrategia terapéutica de los pacientes.

Además, con el objetivo de que los análisis del microbioma tengan un impacto real en la práctica clínica es necesario disminuir los tiempos tanto del análisis del propio microbioma, incluyendo el análisis del componente metabólico, como del posterior análisis bioinformático de los datos de manera que sea posible hacer un seguimiento y valorar las intervenciones llevadas a cabo para modular el microbioma en un tiempo adecuado a dicha práctica clínica. Esta disminución de los tiempos acompañada de un abaratamiento de los costes y una simplificación de los métodos permitiría incorporar en análisis del microbioma en la rutina asistencial de los hospitales.

La ausencia, en la mayoría de centros, de la figura del **bioinformático integrado en la rutina asistencial** y la ausencia en ocasiones de una

interacción a igual nivel en el lenguaje utilizado dificulta la posibilidad de dar un sentido biológico a los datos obtenidos y, por tanto, su posterior aplicación clínica.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES PARA AVANZAR EN EL ESTUDIO DEL MICROBIOMA Y EN SU APLICACIÓN A LA MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN

Para concluir, y retomando la afirmación inicial, ¿somos más humanos o bacterias? De todas las bacterias que viven con nosotros todas pueden vivir en otros ambientes, y aunque podemos vivir sin la gran mayoría de ellas, necesitamos de su presencia para mantenernos sanos. Durante el largo camino evolutivo que llevó a que nos desarrolláramos como *Homo sapiens*, las bacterias tuvieron una gran influencia, fuimos aprovechándolas, beneficiándonos de ellas y volviéndonos dependientes de la relación que se estableció. Aunque no se ha encontrado un tipo específico que sea completamente necesario para nuestra supervivencia, la ausencia de todas ellas reduciría mucho nuestra dieta. Además de que asimilaríamos de manera diferente lo que comemos y seríamos más propensos a desórdenes alimenticios como la obesidad, seríamos más susceptibles a enfermedades e infecciones y el contacto con otros humanos y animales se tendría que llevar a cabo con rutinas de higiene muy estrictas. En pocas palabras, no hubiéramos podido crecer como especie e interactuar con el mundo como lo hacemos. Es por esto que algunos investigadores sugieren que empecemos a reconocer que nosotros mismos y el resto de los animales somos supraorganismos que viven junto con su microbioma, y que éste ha moldeado sus dietas, hábitos y genoma.

La doctora Trudy M Wassenar, experta en genómica y cuidadora del museo virtual de las bacterias (<http://www.bacteriamuseum.org/>) explica muy bien nuestra relación con los microorganismos

«Aceptémoslo: somos un soporte vital para bacterias, y estas pequeñas maravillas de la evolución nos han hecho lo que somos.»



Bacterias de la mano de una niña, tras tocar una placa de agar con medio de cultivo para las bacterias y dejarla incubar unos días. IGNACIO LÓPEZ-GONÍ Y ALBERTO DELGADO

A pesar de las evidencias en la implicación del microbioma en la salud humana, de su gran potencial en el diseño de nuevos productos o estrategias diagnósticas y terapéuticas, con el consiguiente impacto en la sociedad, y de recursos destinados hasta el momento para su estudio, aún queda mucho camino por recorrer en la comprensión de la complejidad de este «órgano» vital.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos de investigación

1. Aberrant IgA responses to the gut microbiota during infancy precede asthma and allergy development. Dzidic, M., Abrahamsson, T.R., Artacho, A., Björkst, B., Collado, M.C., Mira, A., Jenmalm, M.C. 2016, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.
2. Combined therapies to treat complex diseases: The role of the gut microbiota in multiple sclerosis. Calvo-Barreiro, L., Eixarch, H., Montalban, X., Espejo, C. 2017, *Autoimmunity Reviews*.
3. Context and the human microbiome. McDonald, D., Birmingham, A., Knight, R. 2015, *Microbiome*.
4. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI and Knight R (2009). Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science* Vol. 326.
5. Early microbiota, antibiotics and health. Nogacka, A. M., Salazar, N., Arboleya, S., Suárez, M. 2017, *Cellular and Molecular Life Sciences*.
6. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, and Kauvar AJ. (1958). Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 44, 854 – 859. 10. Aas J, Gessert CE and Bakken JS. (2003) Recurrent *Clostridium difficile* colitis: Case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clinical Infectious*.
7. Elevated circulating levels of succinate in human obesity are linked to specific gut microbiota. Serena, C., Ceperuelo-Mallafre, V., Keiran, N., Queipo-Ortuño, M., Bernal. R., Gomez-Huelgas, R., Urpi-Sarda, M., Sabater, M., Pérez-Brocal, V., Andrés-Lacueva, C., Moya, A., Tinahones, F.J., Fernández-Real, J.M., Vendrell J., Fernández-Veledo, S. 2018, *ISME Journal*.
8. Functional Genomics of Host-Microbiome Interactions in Humans. Luca, F., Kupfer, S. S., Knights, D., Khoruts, A., Blekhman, R. 2018, *Trends in Genetics*.
9. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging. Vaisermana, A. M., Koliadaa, A. K. , Marottab, F. 2017, *Ageing Research Reviews*.
10. Health-Associated Niche Inhabitants as Oral Probiotics: The Case of *Streptococcus dentisani*. López-López, A., Camelo-Castillo, A., Ferrer, M.D., Simon-Soro, A., Mira, A. 2017, *Frontiers in Microbiology*.

11. Human Gut Microbioma: Function Matters. Heintz-Buschart, A., Wilmes, P. 2017, Trends in Microbiology.
12. Individual Patterns of Complexity in Cystic Fibrosis Lung Microbiota, Including Predator Bacteria, over a 1-year Period. Caballero, J.D., Vida, R., Cobo, M., Máiz, L., Suárez, L., Galeano, J., Baquero, F., Cantón, R., del Campo, R. s.l.: American Society for Microbiology, 2017, mBio.
13. Jenkinson HF, Lamont RJ (2005). Oral microbial communities in sickness and in health. Trends Microbiol 13:589–595.
14. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh, Knight R, Angenent LT, and Ley RE (2010). Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. El microbioma humano / CIENCIORAMA 11 Proc. Nat. Acad. Scien. Vol 108.
15. Konopka A (2006). Microbial ecology: searching for principles. Microbe 1:175–179.
16. Ley RE, Knight R, Gordon JI (2007). The human microbiome: eliminating the biomedical/environmental dichotomy in microbial ecology. Environmental Microbiology, 9, 1–11.
17. Metabolic modeling with Big Data and the gut microbiome. Sung, J., Hale, V., Merkel, A. C., Kima, P., Chia, N. 2016, Applied & Translational Genomics.
18. Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers. Mira-Pascual, L., Cabrera-Rubio, R., Ocon, S., Costales, P., Parra, A., Suarez, A., Moris, F., Rodrigo, L., Mira, A., Collado, M. C. 2014, Journal Gastroenterology.
19. Microbiome at the Frontier of Personalized Medicine. Kashyap, P.C., Chia, N., Nelson, H., Segal, E. 2017, Mayo Clinic Proceedings.
20. Microbiota and Aging. A Review and Commentary. García-Peña, C., Álvarez-Cisneros, T., Quiroz-Baez, R., Friedland, R.P. 2017, Archives of Medical Research.
21. Microbiota. Alarcón Cavero T, D'Auria G, Delgado Palacio S, Del Campo Moreno, R, Ferrer Martínez, M. 2016, Procedimientos en Microbiología Clínica. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).
22. Pascal M, Pérez-Gordo M, Caballero T et al. Microbiome and Allergic Diseases. Frontiers in Immunology. 2018; DOI=10.3389/fimmu.2018.01584
23. Periodontal disease and systemic complications. Oppermann, R. V., Weidlich, P., Musskopf, M. L. 2012, Brazilian Oral Research.
24. Raes J, Bork P (2008). Molecular eco-systems biology: towards an understanding of community function. Nat Rev Microbiol 6:693–699.
25. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on the Role of

- Microbiota in Blood Pressure Regulation. Raizada, M.K., Joe, B., Bryan, N.S., Chang, E.B., Dewhirst, F.E., Borisy, G.G., Galis, Z.S., Henderson, W., Jose, P.A., Ketchum, C.J., Lampe, J.W., Pepine, C.J., Pluznick, J.L., Raj, D., Seals, D.R., Gioscia-Ryan, R.a., Wilson Tang, W.H., Oh, Y.S. 2017, Hypertension.
26. The fecal microbiota as a biomarker for disease activity in Crohn's disease. Tedjo, D.I., Smolinska, A., Savelkoul, P.H., Masclee, A.A., van Schooten, F.J., Pierik, M.J., Penders, J., Jonkers, D.M.A.E. 2016, Scientific Reports.
27. The healthy human microbiome. Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G., Huttenhower, C. 2016, Genome Medicine.
28. The microbiome in respiratory medicine: current challenges and future perspectives. Faner, R., Sibila, O., Agustí, A., Bernasconi, E., Chalmers, J. D., Huffnagle, G. B., Manichanh, C., Molyneaux, P. L., Paredes, R., Pérez Brocal, V., Ponomarenko, J., Sethi, S., Dorca, J., Eduard Monsó, E. 2017, European Respiratory Journal.
29. The National Institutes of Health Human Microbiome Project. Proctor, L. M. 2016, Seminars in Fetal & Neonatal Medicine.
30. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R and Gordon JI (2007). The Human Microbiome Project. Nature Vol. 449.
31. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. 2011. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature. Vol. 472.

Artículos de divulgación para mayor consulta

1. Guillermo Cárdenas Guzmán. El microbioma humano. ¿Cómo ves? No. 167. Octubre 2012.

¿QUIERES SABER MÁS SOBRE ESTE TEMA?

Hemos seleccionado para ti páginas webs, vídeos y otros enlaces, para que puedas adentrarte en este campo y estar al día de los últimos descubrimientos en estos temas.

VÍDEO O ANIMACIONES

¿Qué es el microbioma?

Toni Gabaldon, responsable científico de Saca La Lengua en el CRG, explica en este vídeo porqué es tan interesante estudiar el microbioma.

<https://www.youtube.com/watch?v=0gcd7jrYpJk>

The gut flora: You and your 100 trillion Friends. TEDxBrussels.

En 2012 el investigador Jeroen Raes fue pionero en este campo. En esta charla explica lo que descubrió en su laboratorio en el Instituto de Biología de Flandes, que se reveló un gran avance no sólo en la medicina gastrointestinal, sino en nuestro conocimiento fundamental de la biología humana. (En inglés, subtulado)

<https://www.youtube.com/watch?v=Af5qUxl1ktl>

JUEGO INTERACTIVO!

Descubre datos curiosos sobre el microbioma bucal a través de esta página interactiva, elaborada por el CRG.

<https://www.sacalalengua.org/juego/>

WEBS

THE HUMAN MICROBIOME:

Artículos divulgativos sobre el microbioma humano, desde la Universidad de Utah. (En inglés)

<https://learn.genetics.utah.edu/content/microbiome/>

TEACH THE MICROBIOME:

Página web creada por un estudiante americano de 4º años de Biología, rica de contenido para profesores y estudiantes para enseñar y aprender sobre el microbioma. (En inglés)

<https://teachthemicrobiome.weebly.com/classroom-experiments-and-activities.html>

BDEBATES: RESÚMENES.

La Obra Social La Caixa y Biocat, co-organizan, de forma bianual, encuentros de expertos internacionales en microbioma. Durante estos encuentros se presentan las últimas investigaciones y se debaten líneas de investigación futuras. En esta página web, se encuentran los resúmenes de cada evento, con énfasis en los principales resultados presentados.

<https://www.bdebate.org/ca/debat/barcelona-debates-human-microbiome-2017-microbes-medicines>

CANCERQUEST

Página informativa sobre la relación entre el cáncer y el microbioma, realizada a partir de resultados obtenidos en el *Winship Cancer Institute of Emory University* y al *Emory College*.(En inglés)

<https://www.cancerquest.org/index.php/es/biologia-del-cancer/microbioma>

Informe Anticipando sobre el Microbioma

Informe de la Fundación instituto Roche sobre el microbioma en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión.

<https://www.institutoroche.es/observatorio/microbioma>

EN PRENSA O REVISTAS

Somos microbios

EL PAÍS 27/06/2018. Dependemos de las bacterias para nuestro correcto desarrollo y mantenimiento de la salud. En ocasión del primer #WorldMicrobiomeDay

https://elpais.com/elpais/2018/06/25/ciencia/1529937036_919620.html

Día mundial del microbioma

INVESTIGACIÓN Y CIENCIA 13/06/2018. Hay un día para todo, también para nuestros microbios.

<https://www.investigacionyciencia.es/blogs/medicina-y-biologia/43/posts/da-mundial-del-microbioma-16476>

Las bacterias de la estación espacial se parecen a las de cualquier casa.

EL PAÍS 6/12/2017. El microbioma de la ISS alberga miles de especies de microorganismos diferentes.

https://elpais.com/elpais/2017/12/05/ciencia/1512463104_930396.html

Identificada una bacteria que agrava el cáncer colorrectal.

LA VANGUARDIA 24/11/2017. Nuevas relaciones entre el microbioma y el cáncer.

https://www.lavanguardia.com/ciencia/cuerpo-humano/20171124/433113255648/identifican-bacteria-metastasis-cancer-colorrectal-microbiota.html?platform=hootsuite&utm_campaign=botones_sociales&utm_source=twitter&utm_medium=social

El exceso de sal en la dieta perjudica la microbiota intestinal

LA VANGUARDIA 15/11/2017. Un estudio sugiere que estos cambios en la comunidad de bacterias que habita el intestino pueden estar asociados con la hipertensión y las enfermedades autoinmunes.

https://www.lavanguardia.com/ciencia/cuerpo-humano/20171115/432905909392/exceso-sal-dieta-perjudica-microbiota-intestinal-hipertension-inflamacion.html?platform=hootsuite&utm_campaign=botones_sociales&utm_source=twitter&utm_medium=social

Que un fármaco funcione depende de tu microbiota.

LA VANGUARDIA 30/6/2017. Encuentran relación entre el microbioma y la efectividad de fármacos.

<https://www.lavanguardia.com/ciencia/cuerpo-humano/20170630/423784617953/eficacia-farmaco-depende-microbiota.html>

Descubren una «Pompeya de microbios» en momias de mil años

ABC Ciencia 24/2/2014. Un estudio que permite mejorar la comprensión de la evolución del microbioma oral humano y los orígenes de la enfermedad periodontal.

<https://www.abc.es/ciencia/20140224/abci-descubren-pompeya-microbios-momias-201402241006.html>

Los secretos del microbioma humano

EL PAÍS 9/2/2017. Una nueva técnica genómica descubre funciones vitales entre los billones de bacterias que viven en nuestro intestino.

https://elpais.com/elpais/2017/02/09/ciencia/1486658989_941449.html



**Colegio Oficial
de Farmacéuticos
de la Provincia
de Alicante**

MICOF

MUY ILUSTRE COLEGIO OFICIAL
DE FARMACÉUTICOS DE VALENCIA

**ICOF
CS**  **IL·LUSTRE
Col·legi Oficial
de FARMACÈUTICS
de CASTELLÓ**