

# MICROBIOTA EL SEGUNDO CEREBRO

**M**uchos de los estudiantes que esta semana se enfrentaron a los exámenes de Selectividad habrán notado un nudo en el

estómago. Unos habrán perdido el apetito y otros se habrán atiborrado por pura ansiedad. «El intestino, en concreto la microbiota que en él habita, se ha revelado en los últimos años como un segundo cerebro, por la importancia que ejerce sobre el tubo digestivo, pero también en nuestro comportamiento», resume Marilourdes de Torres, coordinadora del Comité Científico de la Asociación de Enfermeras de Nutrición y Dietética.

Existe una conexión entre lo que comemos, bebemos y respiramos y la salud y el estado de ánimo, pero todavía no se entiende muy bien por qué. Sí se sabe, sin embargo, que en solo diez años han aumentado un 40% las patologías digestivas (intestino irritable, estreñimiento crónico, reflujo gastroesofágico...), que uno de cada cuatro hogares tiene un miembro con alguna intolerancia alimentaria o alergia, que la población de entre 15 y 30 años es la más afectada por ese incremento de problemas digestivos y que los daños en la microbiota, esos cien billones de organismos que residen en nuestro intestino, están detrás de todo ello. Investigadores de la Universidad de Zaragoza, en colaboración con expertos de Exeter (Reino Unido), han descubierto la posible conexión entre la microbiota o flora intestinal y la depresión y el estado emocional. Y la responsable es una proteína, un sensor, que regula el

transporte de serotonina, mecanismo en las enfermedades neurológicas e inflamatorias.

Según José Emilio Mesonero, que forma parte del grupo de investigadores aragoneses autores del trabajo científico, «el intestino es un órgano muy complejo, muy diferente a otros. Por un lado, porque es la estructura que procesa lo que consumimos, pero por otro porque allí se localiza el mayor sistema inmune de nuestro organismo. Es el único órgano en contacto directo con el exterior y que convive de forma simbiótica con esos millones de microorganismos que constituyen la flora intestinal o microbiota». Cada día, al comer, beber y respirar, introducimos en nuestro cuerpo una enorme carga de organismos y es el intestino quien debe distinguir cuáles son los buenos y cuáles, los malos. «El sistema inmune innato realiza esa identificación gracias a una serie de proteínas, los receptores de reconocimiento de patrones. Ellos identifican las moléculas específicas de los microorganismos y saben cuáles pueden suponer un riesgo para la salud. Entre esos receptores están los TLR y, recientemente, hemos demostrado que la activación de uno de esos receptores, el TLR2, provoca una inhibición del transportador de serotonina intestinal», explica Mesonero. Y la activación de esos receptores, al ser estimula-



Las patologías digestivas han aumentado un 40% en solo una década, debido a lo que comemos, bebemos y respiramos. En nuestro intestino hay billones de microbios beneficiosos, responsables de la digestión pero también del estado anímico: de la microbiota depende no solo el dolor de tripa, también la ansiedad o la depresión, como demuestran investigadores aragoneses

Texto: **David Navarro**

## Un ecosistema interior

El cuerpo tiene hasta 100 billones de bacterias. Eso supone 10 veces más organismos que células en nuestro cuerpo. Y son miles de especies, aunque apenas se han estudiado 100. Cada especie prolifera según el alimento que recibe: grasas, hidratos, proteínas... y puede verse afectada por la contaminación, el abuso de antibióticos o la ingesta de químicos. Se están llevando a cabo estudios que relacionan los problemas como asma, autismo, cáncer, enfermedad celíaca, colitis, diabetes, eczemas, cardiopatías, desnutrición, esclerosis múltiple y obesidad con desequilibrios en esta flora intestinal.

dos por millones de bacterias, está constantemente modulando los niveles de serotonina intestinal y, al mismo tiempo, de todo el organismo.

**COMUNICACIÓN DIRECTA.** Por lo general, se habla de serotonina cuando se nombra el cerebro. Esta hormona es un neurotransmisor y su desequilibrio llevaría a la depresión o la ansiedad. «Pero en el cerebro solo se sintetiza un 5% de la serotonina de nuestro organismo. El 95% restante se hace en el intestino», enumera Mesonero. El intestino tiene su propio sistema nervioso, denominado entérico, que está formado por unos 100 millones de neuronas, razón por la que se considera ya a este órgano como un segundo cerebro.

La serotonina a veces actúa como un neurotransmisor y otras, como una hormona: permite comunicar células entre sí, ya sean neuronas entre neuronas, células y neuronas o células entre sí. Y realiza una interconexión entre los dos grandes sistemas de regulación de nuestro organismo, el nervioso y el endocrino. Lo curioso es que el cerebro es un órgano aislado por completo del resto del cuerpo, y la serotonina tampoco tiene la capacidad de atravesar esa inquebrantable barrera. ¿Cómo puede influir entonces nuestra microbiota en el cerebro? Según el profesor, «de alguna manera exis-

te comunicación entre las dos serotoninas, aunque desconocemos realmente cómo se produce. Existen algunas teorías y una de ellas sería la comunicación neuronal: nuestro sistema nervioso central estaría comunicado con el entérico a través de neuronas parasimpáticas del nervio vago, que llevarían información de cerebro a intestino, y viceversa».

Los estados de emocionales y de ánimo tienen repercusión en el intestino, en nuestro sistema inmune y en la microbiota. Y en la mayoría de trastornos de conducta hay una alteración de los niveles de serotonina. Son desniveles que, además de afectar a la neurotransmisión en diferentes zonas del cerebro, también inducen otras muchas acciones en órganos y tejidos del cuerpo, pero sobre todo en el intestino. Según el profesor Mesonero, «a diferencia de otras sustancias, para la serotonina se han identificado hasta 18 receptores distintos, por lo que el exceso o el defecto puede ser responsable de efectos tan diferentes como depresión, ansiedad, cambios en el estado de ánimo, sueño, problemas de regulación del apetito, náuseas, dolores, vómitos, estreñimiento...». La serotonina está dentro del mecanismo de inhibición del apetito y sus desniveles pueden llevar a 'cerrar el estómago' o bien a comer compulsivamente. Cada persona puede reaccionar de manera diferente a estos dese-

quilibrios, según sea su propia naturaleza. Esta es la razón por la que unas personas pierden peso en situaciones de estrés o con los disgustos y otras lo ganan porque no pueden parar de comer. En ambos casos, se producirá una alteración en la composición de la microbiota intestinal, ya que una dieta poco adecuada afecta al desarrollo de millones de bacterias.

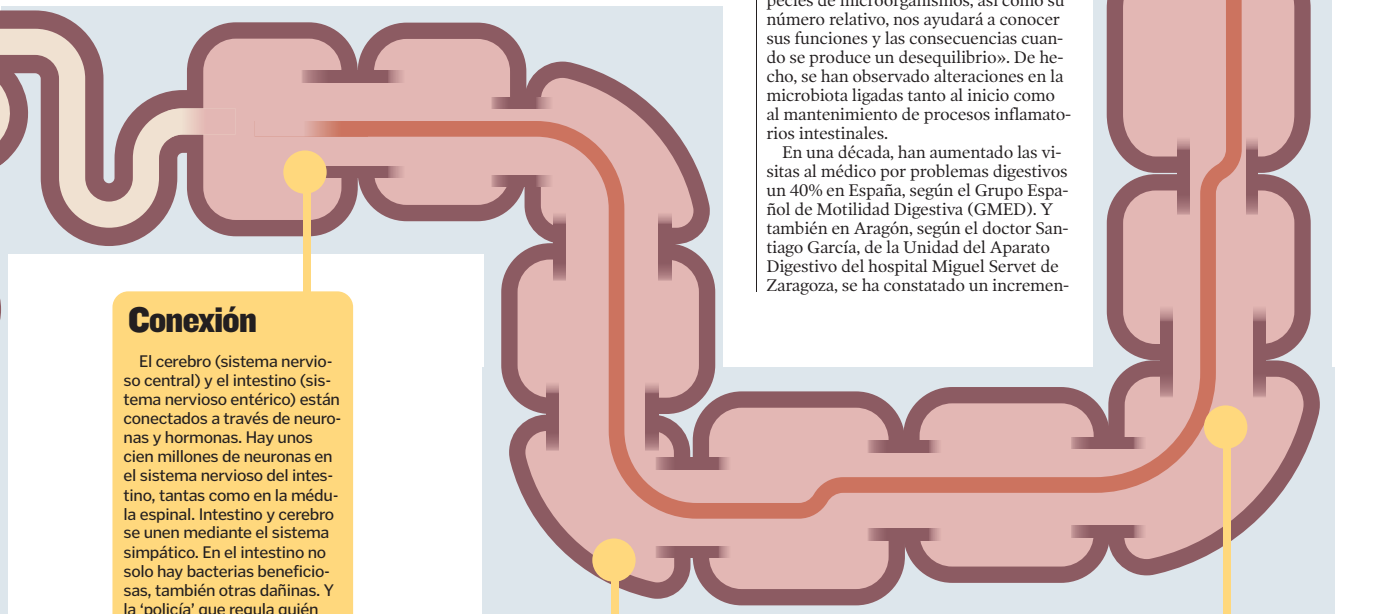
**PATOLOGÍAS DIGESTIVAS.** La microbiota intestinal está compuesta por unos 100 billones de bacterias de más de 1000 especies diferentes, junto con virus, hongos, protozoos y levaduras. Esta enorme comunidad de microorganismos puede alcanzar un peso global de 1,5 a 2 kilos, y es considerada por los expertos como un «nuevo órgano» con funciones específicas para la homeostasis del cuerpo, es decir, para nuestra salud. Por un lado ayudan a regular el suministro de energía al organismo a partir de los alimentos y, por otro, constituyen un mecanismo de control frente a microorganismos patógenos externos. «El conocimiento que tenemos de ella es bastante escaso, sobre todo debido a que durante siglos ha sido completamente ignorada. Desconocemos exactamente su composición, aunque se han identificado algunas variaciones ligadas a zonas geográficas, seguramente en función del tipo de alimentación y del ambiente. Un conocimiento más pormenorizado de las diferentes especies de microorganismos, así como su número relativo, nos ayudará a conocer sus funciones y las consecuencias cuando se produce un desequilibrio». De hecho, se han observado alteraciones en la microbiota ligadas tanto al inicio como al mantenimiento de procesos inflamatorios intestinales.

En una década, han aumentado las visitas al médico por problemas digestivos un 40% en España, según el Grupo Español de Motilidad Digestiva (GMED). Y también en Aragón, según el doctor Santiago García, de la Unidad del Aparato Digestivo del hospital Miguel Servet de Zaragoza, se ha constatado un incremen-

to notable. Se estima que unos siete millones de españoles presentan patologías del aparato digestivo, trastornos que impiden una vida normal, y llegan a provocar graves problemas psicológicos. Entre las patologías digestivas cabe destacar la enfermedad inflamatoria intestinal, que afecta a unas 130.000 personas en España y unas 4.000 en Aragón, «y el pico más alto de aparición se sitúa entre los 15 y los 30 años, por lo que afecta predominantemente a gente joven con una vida activa», señala el doctor García.

En estas patologías hay una alteración del sistema inmune, del sistema serotoninérgico y cambios en la microbiota, donde se ha postulado que el reconocimiento aberrante de microorganismos,

*Pasa a la página siguiente*



## Conexión

El cerebro (sistema nervioso central) y el intestino (sistema nervioso entérico) están conectados a través de neuronas y hormonas. Hay unos cien millones de neuronas en el sistema nervioso del intestino, tantas como en la médula espinal. Intestino y cerebro se unen mediante el sistema simpático. En el intestino no solo hay bacterias beneficiosas, también otras dañinas. Y la 'policía' que regula quién pasa por esa frontera son los receptores. Esos mismos receptores, al activarse, modulan el transporte de serotonina: hormona y neurotransmisor responsable de inflamaciones, pero también del estado anímico. El 95% de la serotonina se crea en el intestino y el 5% restante, en el cerebro, y los niveles son idénticos en ambas partes. Por ello, los desequilibrios causados por un problema con la microbiota y sus receptores al identificar bacterias influirán en la serotonina intestinal, pero también en la cerebral.

## Alteraciones del estado de ánimo

Las alteraciones de serotonina, además de afectar a la neurotransmisión en diferentes zonas de nuestro cerebro, también inducen muchas otras acciones en diferentes órganos y tejidos, pero sobre todo en el intestino. Esto es debido que, a diferencia de otras sustancias, para la serotonina se han identificado hasta 18 receptores distintos, de manera que los defectos o excesos de serotonina, o de sus receptores, pueden ser responsables de efectos tan diversos como diarrea o estreñimiento, náusea, vómito, motilidad gastrointestinal, dolor, regulación del apetito, sueño, estado de ánimo, ansiedad, depresión, cognición, aprendizaje...

## Comer compulsivamente

En estados depresivos donde existe una disminución de los niveles de serotonina, esta no ejerce correctamente su función inhibitoria del apetito, lo que llevaría a una mayor ingesta de alimentos y, a la larga, a una alteración de la microbiota. Al mismo tiempo, este déficit de serotonina sería responsable de procesos de estreñimiento o problemas del tránsito intestinal, que también llevarían a alteraciones en la composición microbiana intestinal. Tanto la falta de serotonina como un exceso de la misma inducen a una disminución de la expresión de los receptores TLR2, lo que afecta al sistema inmune.

Viene de la página anterior receptores que ven nuestra microbiota como algo extraño, podría ser la causa en algunos casos de estas patologías inflamatorias intestinales. Según la GMED, las más comunes de las patologías que afectan a esos siete millones de españoles son el síndrome del intestino irritable, el estreñimiento crónico, la incontinencia fecal o el reflujo gastroesofágico.

Carlos Sostres, del servicio de Aparato Digestivo del hospital Clínico de Zaragoza, destaca también el aumento de consultas relacionadas con trastornos intestinales: «Aunque no hemos visto un incremento de patologías graves, sí que se diagnostican más problemas que hace unos años, debido sobre todo a que contamos con más herramientas». E incide

en que esos problemas intestinales están relacionados con los hábitos de vida de la sociedad, «por ejemplo ha habido un incremento exponencial de consultas por problema de reflujo gastroesofágico, debido al aumento de la obesidad, del abuso del tabaco o del alcohol, de una dieta incorrecta... En el caso del estreñimiento, se debe también a la disminución del ejercicio físico». Donde se ha experimentado un mayor crecimiento ha sido en el diagnóstico del intestino irritable. «Hace apenas diez años no se diagnosticaba, y sigue sin conocerse muy bien cuál es la causa. Está relacionado con el estado de ánimo, pero también con la microbiota intestinal», corrobora el doctor. Y destaca el aumento de investigaciones relacionadas con la 'flora' en los últimos cinco años: se ha convertido en un elemento fundamental para entender el aumento de esas patologías intestinales. Y, según la GMED, las alergias e intolerancias alimenticias han de estudiarse como factor precipitante.

Por ello, la investigación de la Universidad de Zaragoza y de Exeter supone un importante avance para entender los procesos que llevan a ese incremento de trastornos digestivos. El trabajo, liderado por José Emilio Mesonero, ha sido realizado por otros siete investigadores aragoneses: Eva Latorre, Elena Layunta, Laura Grasa, Marta Castro y Ana Isabel Alcalde (fallecida en 2015), del grupo de Fisiopatología Gastrointestinal de la Facultad de Veterinaria de Zaragoza. En él han participado, también, Julián Pardo, del Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón y profesor en la Facultad de Medicina, y Fernando Gomollón, también docente en la Universidad y médico de Digestivo en el Clínico. El hallazgo de que la proteína TLR2 regula el transporte de serotonina ha sido publicado en la revista científica 'Plos One' y ayudará a comprender mejor un área de estudio en

auge. Eva Latorre, investigadora posdoctoral aragonesa, que trabaja desde hace año y medio en la Facultad de Medicina de Exeter, señala que «todavía nos encontramos en los primeros estadios de esta investigación y necesitamos entender mucho más sobre la relación existente entre la microbiota de nuestro intestino y cómo interactúa, antes de que podamos transformar estos conocimientos en tratamientos efectivos».

**UN MUNDO 'INVISIBLE'.** Científicos de todo el mundo trabajan para comprender las interacciones entre ese mundo 'invisible' de la microbiota humana y el impacto en la salud y estados de ánimo. Recientemente, investigadores en California encontraron evidencia de que estas bacterias juegan un papel en el origen de la enfermedad de Parkinson, por ejemplo. Y el hallazgo del equipo de Mesonero explicaría por qué la administración de determinados medicamentos como corticosteroides o antibióticos favorece el desarrollo de algunos trastornos neurológicos. El desequilibrio continuado a lo largo del tiempo puede ser difícil de reparar.

Sin embargo, el investigador zaragozano señala que la destrucción o aniquilamiento completo de nuestra 'flora' es «casi imposible». «Incluso después de un tratamiento prolongado con altas do-

sis de antibióticos de amplio espectro, como por ejemplo los utilizados para el tratamiento de 'Helicobacter pylori', al cabo de un determinado tiempo, y si se dan las condiciones adecuadas, la microbiota puede volver a restaurarse completamente. Esto es debido a que quedan nichos de bacterias vivas entre las vellosidades intestinales que son difícilmente eliminables del todo, incluso con antibióticos». Los tratamientos con estos medicamentos, como es lógico, destruyen en mayor o menor medida los microorganismos intestinales, «pues no son capaces de distinguir entre patógenos y no patógenos. Su efecto es rápido, pero su recuperación también lo suele ser», destaca Mesonero.

¿Y si la toma de antibióticos no es la adecuada? En el mapa europeo somos los españoles, junto a portugueses, rumanos y griegos, los ciudadanos de la UE que más antibióticos consumimos al año: más del 50%. En concreto, en hospitales como el Miguel Servet de Zaragoza se calcula que hasta el 60% de los ingresos toma antibióticos, ya sea porque tienen una infección o bien porque los van a operar y en el protocolo de profilaxis previo a la cirugía se administran antibióticos para que no haya infecciones. Y su toma inadecuada puede afectar a la 'flora'. «En ese caso, lo que se estará provocando es una disbiosis (irregularidades microbianas dentro del cuerpo), la cual se podrá ver agravada si la alimentación no es correcta, o en función de los niveles de contaminación ambiental. Igualmente, los estados anímicos prolongados, y sobre todo el estrés continuo, a través de activación del sistema nervioso simpático y la liberación de glucocorticoides, también provocan desequilibrios de nuestra microbiota», concluye Mesonero. Y describe así una sociedad cada vez más estresada, alimentada a toda prisa, cuyos problemas de salud crecen.



### Una microbiota sana

Dependiendo de qué alimentos comemos, tendremos una microbiota sana o desequilibrada. Es importante una dieta variada, evitar la repetición constante de determinados alimentos. Debe haber hortalizas frescas y cocidas y frutas, porque la fibra de todas ellas, junto a los antioxidantes, generan una fermentación saludable en el intestino. Y el yogur verdadero (que realmente tenga bacterias beneficiosas) es fundamental. Evitar los alimentos procesados, porque ralentizan la acción de la fibra y degradan las bacterias beneficiosas. No tomar nunca antibióticos sin prescripción médica y respetar siempre el tiempo marcado para su ingesta. Es fundamental para la recuperación.

La serotonina influye en el apetito: si hay problemas, nos puede llevar a devorar la comida

Miles de aragoneses sufren problemas digestivos, el aumento ha sido exponencial

### Aumento de enfermedades

En la última década han aumentado en España un 40% los trastornos digestivos: intestino irritable, estreñimiento crónico, reflujo, diarreas... Y los expertos señalan que la causa podría estar en el aumento de alergias e intolerancias alimentarias. Es decir, un comportamiento aberrante de esos receptores que tienen que vigilar la microbiota. El pico más alto de patologías se sitúa entre los 15 y los 30 años, gente joven y con vida activa, un hecho que sorprende todavía más a los investigadores. En estas personas hay una alteración del sistema inmune, del serotoninérgico y cambios en la microbiota intestinal.