



## MICROBIOTA Y OBESIDAD

**Dr. Francisco Domper Bardají**

Departamento de Ciencias Médicas. Facultad de Medicina de Ciudad Real. Universidad de Castilla la Mancha. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

La búsqueda continua de explicaciones para entender la fisiopatología de las enfermedades, desembarcó ya hace unos años en el mundo de la colonización del tubo digestivo por los diferentes microbios que hacen posible nuestra existencia, y sin los cuales no seríamos seres autónomos. Existen evidencias de que las alteraciones en la flora intestinal (disbiosis) son causa y no consecuencia de enfermedades en personas genéticamente predisuestas.

La compleja clasificación taxonómica de los seres vivos nos exige un esfuerzo adicional antes de ahondar en este tema. Las diferentes categorías taxonómicas van subclasificando a todos los seres vivos. De un dominio (término muy general, por ejemplo, las bacterias, las arqueas y eucariontes) vamos acotando en reino, filo o división, clase, orden, familia, género y finalmente la especie. Esto nos puede permitir entender el concepto de microbiota o conjunto de microbios que componen un determinado ecosistema, por ejemplo, nuestro tubo digestivo, nombrándolos por su nombre y todos sus apellidos.

El avance de la ciencia obligó a introducir nuevos términos como microbioma, referido al conjunto de genomas de estos microbios que componen un ecosistema, y que podemos analizar y estudiar con diferentes técnicas. Éstas incluyen la determinación del ARN ribosomal, metagenomas o metatranscriptomas, de las proteínas que expresan (metaproteómica) o sus metabolitos (metabolómica). El prefijo “meta” se refiere a su determinación en todo un ecosistema. Cada una de estas técnicas tiene ventajas e inconvenientes. Entre estos últimos destacan: el coste, la dificultad para realizar un censo completo, no solo porque existen casi 10 millones de genes en nuestro microbioma intestinal sino también por la imposibilidad de nombrar de forma completa aquellos que hemos detectado. Otro inconveniente es la incapacidad para discernir qué proteínas o metabolitos provienen de nuestra microbiota, de la dieta o simplemente generamos en calidad de anfitriones<sup>1</sup>. Por otro lado, se conoce que la composición de la microbiota se modifica de forma fisiológica en las diferentes etapas de nuestra vida, que depende de la dieta que tengamos y, que en un mismo individuo, varía a lo largo de los 30 m<sup>2</sup> de superficie del epitelio intestinal, por lo que es importante analizar y comparar muestras similares, utilizando las heces en la gran mayoría de los estudios. En pacientes adultos sanos la microbiota bacteriana intestinal es estable y está dominada por los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, con menor proporción de otros filos como *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia*. A nivel de especies, por el contrario, las proporciones varían de forma importante entre personas. Finalmente deberemos de ser cautos a la hora de extrapolar resultados obtenidos en estudios realizados en roedores.

En un futuro estas técnicas irán enterrando a las formas clásicas de estudiar a nuestros huéspedes, como son los cultivos convencionales o formas indirectas como evaluar en el aire espirado concentraciones de carbono, hidrógeno o metano tras la toma de un sustrato, pues en muchas ocasiones tienen valores predictivos bajos y poco fiables<sup>2</sup>.

También se ha estudiado el papel de la microbiota en la obesidad, enfermedad cada vez más prevalente y de origen multifactorial. En diferentes estudios se han observado cambios tanto en la composición de la microbiota, con un aumento de la proporción entre el filo *Firmicutes* respecto al filo *Bacteroidetes*, como en su capacidad metabólica. El dominio más estudiado ha sido el de las bacterias aunque también se han implicado a las arqueas y

eucariontes como las levaduras. Tras la cirugía bariátrica, la disminución en el peso y la grasa corporal, la mejora en la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina, ocurren de forma paralela al cambio en la microbiota y a su probable interacción con los ácidos biliares y hormonas gastrointestinales como GLP-1 y el péptido YY<sup>3</sup>.

La Dra. Nistal y colaboradores<sup>4</sup> han revisado en dos poblaciones distintas, aunque cercanas, la microbiota intestinal de individuos obesos y no obesos, con una técnica semicuantitativa coste-efectiva como es la determinación en heces del 16S ARN ribosomal seguida de un análisis de pirosecuenciación. Los hallazgos, con cierta concordancia en ambas regiones, lo que da mayor validez al estudio, complementan lo aportado por otros trabajos acerca de la diferencia en la microbiota de individuos obesos frente a aquellos sin sobrepeso.

En dicho estudio se hace también referencia a aquella población obesa que además presenta un hígado graso no alcohólico (HGNA), uno de los marcadores del síndrome metabólico, que añade morbilidad a este tipo de pacientes. El hígado graso en esta población tiene una prevalencia claramente mayor que en la población general, aunque tampoco es sinónimo pues en poblaciones de obesos supermórbidos, hasta un tercio presentan un hígado sano<sup>5</sup>. El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado se ha relacionado con mayor grado de esteatosis<sup>5,6</sup> y de aumento de la permeabilidad intestinal<sup>6</sup>. La presencia en la microbiota intestinal de un mayor número de bacterias del género *Bacteroides* (filo *Bacteroidetes*) y del género *Ruminococcus* (filo *Firmicutes*) se asocia con mayor grado de esteatohepatitis y de fibrosis hepática significativa, respectivamente<sup>7</sup>. Los pacientes obesos con HGNA tuvieron en el estudio de la Dra. Nistal diferencias estadísticamente significativas con respecto a los obesos sin HGNA en el porcentaje de bacterias del filo *Firmicutes*.

Estamos todavía en fases iniciales de la relación entre obesidad y microbiota intestinal, pero la capacidad para modularla con ciertas dietas, con la toma de probióticos, prebióticos, simbióticos, posbióticos, con una técnica de cirugía bariátrica o tras un trasplante de heces<sup>8</sup> abre expectativas terapéuticas en este tipo de pacientes en un futuro.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Susan V. Lynch, Oluf Pedersen. The human intestinal microbiome in health and disease. *NEJM* 2016;375:2369-2379.
2. Domper Bardají F, Illescas Fernández-Bermejo S, Gil Rendo A, y col. ¿Es válido el test del aliento de hidrógeno con lactulosa en el diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado en pacientes con obesidad mórbida? *Rev Esp Enferm Dig* 2014;106(1):76-77.
3. Martinez KB, Pierre JF, Chang EB. The gut microbiota. The gateway to improved metabolism. *Gastroenterol Clin N Am* 2016;45:601-614.
4. Esther Nistal, Luis E. Sáenz de Miera, María Ballesteros Pomar y col. *Revista ACAD* 2017.
5. Francisco Domper, Aurora Gil-Rendo, Soledad Illescas, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and microbial translocation products in peripheral blood samples and its relationship with non-alcoholic fatty liver disease, in morbid obesity patients. *Hepatology* 2013;58(4):110A.
6. Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;49:1877-1887.
7. Boursier J, Mueller O, Barrett M, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology* 2016;63:764-775.
8. Colleen R. Kelly, Stacy Kahn, Purna Kashyap, et al. Update on fecal microbiota transplantation 2015: indications, methodologies, mechanisms and outlook. *Gastroenterology* 2015;149:223-237.