



## Acta de la Sesión de la ANMM del 27 de julio de 2016

### Simposio

#### La importancia de la microbiota en el desarrollo de enfermedades.

**Coordinador:** Dr. Armando Tovar Palacios

#### **La función de la microbiota**-Dr. Armando Tovar Palacios

El Dr. Tovar comentó que el tema que se presentaría en el simposio es un tema muy actual y muy interesante. Comentó que en su intervención presentaría de manera general la función de la microbiota, y la pondría en contexto, así como daría algunas definiciones de lo que se verá en las presentaciones subsecuentes.

Dijo que es interesante la comparación del número de células que tenemos en el cuerpo con el de las bacterias que están asociadas a nuestro organismo. Así pues, las bacterias asociadas a nuestro cuerpo son entre  $10^{13}$  y  $10^{14}$ , mientras que las células humanas en el cuerpo son  $10^{12}$ .

En el cuerpo tenemos bacterias que colonizan distintas partes del cuerpo, como las fosas nasales, el intestino, y la zona urogenital. En el caso de la flora intestinal comentó que durante muchos años se asoció la presencia de bacterias en el intestino con bacterias patógenas. Sin embargo se ha visto con el tiempo, que las patógenas son las menos abundantes.

Con el desarrollo de nuevas técnicas de análisis se ha podido determinar el tipo de las bacterias que colonizan cada una de las zonas del cuerpo. Ahora sabemos que la "flora" es muy variada y no es la misma en distintos tejidos. Además es aparente que cuando la edad va incrementado, la diversidad de microorganismos que tenemos disminuye, y que hay otros factores que intervienen en el tipo de bacterias que tenemos, como pueden ser la dieta y la raza.

En el caso de la microbiota intestinal se ha visto que el número de bacterias es distinto a lo largo del tracto digestivo, siendo pequeño en el estómago, y comentó que en este órgano una bacteria importante es el *Helicobacter pylori*. Conforme se va descendiendo en el tracto digestivo, particularmente en el colón, su número aumenta y predominan las bacterias anaerobias. Adicionalmente al número de bacterias, a lo largo del tracto digestivo, cambia la diversidad.

En cuanto a las definiciones el Dr. Tovar mencionó las siguientes:

**Microbiota**-Son los microorganismos que habitan un nicho dentro del cuerpo. Regularmente se refiere a individuos sanos.

**Microbioma**-Se refiere al DNA de los microorganismos que forman la microbiota..



Comentó también que la tecnología para evaluar esas bacterias ha cambiado. La identificación de las bacterias ya no se basa en su cultivo, lo que es particularmente difícil en el caso de las anaeróbicas. Ahora para determinar el tipo de microorganismos que conforman la microbiota se utilizan técnicas de secuenciación masiva, y de amplificación del gene que codifica para el RNA ribosomal de la subunidad pequeña (16S rRNA), o para determinar todos los genes del microbioma (el metagenoma). Con base en la secuencia de todos los genes que tienen las bacterias se puede tener una idea de qué metabolitos producen los microorganismos que constituyen el microbioma y esto es la **metabolómica**.

Con estas tecnologías podemos ver las fila que forman la microbiota. Se ha determinado que las más abundantes en el tracto intestinal son los siguientes:

- Firmicutes
- Bacteroidetes
- Actinobacterias
- Proteobacterias.
- Otras bacterias
- Hongos y arqueas.

El 95% de los microorganismos en la microbiota de individuos sano pertenecen a las fila los firmicutes y bacteriodetes.

Es importante señalar que la mayoría de los microorganismos que conforman la microbiota son comensales, por lo que se vio la importancia de estudiar cómo los microorganismos comensales podían afectar nuestro metabolismos. Para estudiar este aspecto se usaron ratones libres de gérmenes (gnotobióticos). Los estudios con este modelo indican que la incorporación de la microbiota es un mecanismo evolutivo para sobrevivir al distinto consumo de alimentos. Así pues los ratones gnotobióticos tienen una capacidad reducida de asimilar poslisacáridos para dar azúcares sencillos que ya puede asimilar nuestro organismo, lo que concuerda con la presencia en el microbioma de 251 genes que codifican para enzimas que degradan polisacáridos, mientras que nuestro organismo tiene alrededor de 90 genes que codifican para enzimas que participan en la hidrólisis de polisacáridos.

Los fenómenos que más afectan la diversidad de la microbiota son la alimentación, la vía de nacimiento, la edad, la genética, el uso de antibióticos, y la higiene.

Para concluir el Dr. Tovar dijo que si tenemos una microbiota saludable, seremos saludables, pero que si se modifica y surge **disbiopsis** se genera obesidad y sobre peso, entre otras enfermedades.

Comentó que en el simposio se vería cómo cambian la microbiota en la enfermedad, y se discutirá si podemos restaurar la microbiota para atacar la enfermedad



## **Microbiota, genética del hospedero y obesidad en población infantil-Dr. Samuel Canizales**

El Dr. Canizales le agradeció la invitación al Dr. Tovar. Comentó que se enfocaría a algunos aspectos de cómo la genética afecta a la composición de la microbiota, y resaltó que hasta hace pocos meses no se sabía cómo la genética del hospedero la modifica, pero se publicaron algunos resultados de estudios que aportan datos importantes a este respecto.

Ahora sabemos que los cambios en la microbiota generan disbiosis, y que ésta se asocia a enfermedades como la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Por esto es muy importante conocer cómo los diversos factores impactan a la microbiota, y hasta hace 3 o 4 meses no sabíamos el papel de distintos factores porque no se habían hecho estudios en poblaciones grandes. Relató que en mayo de 2016 se publicó un estudio con 3000 sujetos, en donde se refiere que lo que más impacta son los medicamentos y también la dieta. Se generaron algunos datos sobre el papel de la genética, pero todavía hay mucho que investigar. Así pues si se consideran todos los factores considerados, en ese estudio, se explica menos del 17% de la variación encontrada en la microbiota. Se puede hablar de patrones generales, pero cuando se considera la variabilidad en el nivel de las especies bacterianas, se puede ver que cada persona tiene un patrón particular de bacterias en la microbiota, algo similar a la huella digital.

Comentó que él realizó su tesis de licenciatura en el laboratorio del Dr. Fabio Salamanca, y que desde entonces trataba de mostrar que la genética puede determinar la composición de la microbiota. Así pues, como antecedentes sobre el papel de la genética en la determinación de la composición de la microbiota se puede citar que usando el modelo murino, incluyendo distintas cepas de ratón, se determinó que el fenotipo de cada cepa frente a la ingesta de determinada dieta, es variable; ahora se sabe que también la microbiota de cada cepa es variable.

Comentó sobre un artículo\* en el que se reporta que el número de copias de la amilasa parece haberse seleccionado por la dieta rica en almidón. Posteriormente el grupo del Dr. Aldon Lusic en el Departamento de Genética Humana de la Universidad de California de Los Ángeles, reportó\*\* que las dietas ricas en carbohidratos y grasas modifican la microbiota y esto se asocia con obesidad. Adicionalmente el Dr. Canizales comentó que está en revisión un artículo en colaboración con el Dr. Lusic en el que se muestra que sí hay un perfil de la microbiota que se asocia con el perfil genético del huésped. Así pues, se encontró que la variación de las familias y géneros de las actinobacterias y bifidobacterias presentes en la microbiota se puede explicar en un



35% por la genética. Comentó además que la producción de la lactasa impacta la variabilidad de la microbiota.

Por otra parte el Dr. Canizales comentó que el síndrome metabólico impacta la microbiota, ya que las bifidobacterias claramente disminuyen cuando se presenta este padecimiento.

Otra bacteria que se ha asociado con el peso corporal es *Christensenella minuta*, que pertenece al filum Firmicutes y es del grupo de los Clostridia. El 40% de la variación en la presencia de esa bacteria en la microbiota podría ser explicada por la genética, y es aparente que los delgados tienen esa bacteria. Este estudio se hizo con gemelos idénticos que tienen una variación en el índice de masa corporal (IMC). Otra evidencia de que *Christensenella* causa una reducción de la masa corporal se obtuvo en un estudio en el que se realizó un trasplante de microbiota de una persona obesa a ratones gnotobióticos, lo que causa un aumento en el peso de los ratones en comparación con los ratones que recibieron microbiota de personas delgadas, pero si además de la microbiota de obesos se les administra *Christensenella*, ya no se ve el aumento en el peso corporal de los ratones.

El Dr. Canizales presentó un estudio en el que participa, que tiene como objetivo determinar cuál es el papel de algunos factores ambientales, la dieta y la genética en la microbiota y la asociación con la obesidad en niños de la Ciudad de México (se incluyeron 1000 niños). En este proyecto se realizó la clasificación taxonómica de las bacterias de la microbiota mediante secuenciación masiva del 16S rRNA. Se ha determinado que los niños delgados tienen más *Christensenella* que los obesos (25% de los delgados mientras que sólo el 9% de los obesos). La variabilidad de esta bacteria en 40% se asocia con la genética del hospedero.

Para terminar el Dr. Canizales agradeció a su grupo de la unidad de investigación de la Facultad de Química de la UNAM en el Instituto Nacional de Medicina Genómica que trabajan en el proyecto de investigación sobre la interacción entre la microbiota, la genética y la dieta. Resaltó que los resultados de las investigaciones que se llevan a cabo en esta área serán importantes para lograr la prevención en la población de enfermedades como la diabetes, la obesidad y el síndrome metabólico.

**Efecto de la dieta sobre la microbiota en la obesidad**-Dra. Nimbe Torres y Torres Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Al iniciar su intervención la Dra. Torres comentó que trabajaba tanto con modelos animales de obesidad, como con humanos.

Sobre el papel de la microbiota en nuestra fisiología dijo que los humanos no tenemos las enzimas para fermentar muchos carbohidrato, o polisacáridos de las plantas, e



inclusive los glicanos de la mucosa intestinal, pero sí pueden ser hidrolizados por los microorganismos que están en nuestro tracto intestinal, que de esa manera contribuyen a la digestión de los alimentos.

La Dra. Torres también presentó que los cambios en la alimentación explican hasta el 56% de la diversidad de la microbiota, y dijo que algunos alimentos como las carnes rojas y los alimentos ricos en grasas saturadas causan disbiosis, mientras que los ácidos grasos omega 3, las frutas y verduras previenen la inflamación y fortalecen la microbiota saludable.

La Dra. Torres presentó los resultados de un estudio que realizó usando ratas como modelo de obesidad, causada por la ingesta de una basada en grasas saturadas y sacarosa. Una vez que se estableció la obesidad en las ratas, se les administró a un grupo una dieta basada en alimentos funcionales y se encontró que este cambio en la dieta puede revertir la disbiosis. La dieta que revierte la disbiosis contenía proteína vegetal, y antioxidantes omega 3. Además observó que hay cambios en la presencia de microorganismos específicos en la microbiota.

Asimismo comentó que los alimentos funcionales sirven para controlar el síndrome metabólico, lo que representa una mejora considerable en el estado de salud, ya que las personas con síndrome metabólico tienen 5 veces mayor riesgo de padecer DM2, y los pacientes con DM2 tienen 80% mayor riesgo de tener enfermedades cardiovasculares. En el sujeto sano que toma una buena cantidad de fibra predomina las bacterias Gram-negativas del género *Bacteroides* en la microbiota, mientras que en pacientes con síndrome metabólico y obesidad mórbida predomina la *Prevotella*, y disminuyen los *Bacteroides*. Sin embargo, no se puede hablar de una composición específica de la microbiota en individuos sanos, ya que en estas personas hay más diversidad de microorganismos. Más aún al hacer un análisis de componentes principales en las microbiotas de sujetos sanos y de pacientes con síndrome metabólico o con obesidad mórbida, se encontró que no hay un cambio en los componentes encontrados, pero la proporción de algunos microorganismos específicos cambia.

La obesidad causa una inflamación crónica que se asocia con el consumo de grasas saturadas, y en esta condición aumentan las bacterias Gram negativas, además de aumentar la proteína C reactiva y otros datos de inflamación.

Con base en estos resultados la Dra. Torres se cuestionó si podemos desarrollar una estrategia dietaria para el control de la microbiota y en última instancia del síndrome metabólico y la obesidad. Describió que con el fin de responder a esta pregunta desarrollaron una dieta con alimentos funcionales que incluía semilla de Chía, proteína de soya, nopal, fibra soluble e insoluble, y avena que fue administrada a sujetos con



síndrome metabólico y con obesidad mórbida (que estaban más afectados en cuanto a la inflamación y la disbiopsis). Se pudo constatar que después de 3 meses de estar bajo este régimen alimenticio se ve que empieza a cambiar la microbiota. Aún más, la efectividad de esta intervención dietaria se constató ya que el IMC bajó así como los niveles de aminoácidos de cadena ramificada, y otros metabolitos, de modo que se empiezan a normalizar el metabolismo. El efecto que se pudo ver con esta dieta es muy importante, ya que durante la obesidad, causada por el alto consumo de grasas y glucosa, se pudo ver un aumento en el estrés oxidativo en el cerebro, la inflamación del tejido adiposo y en el hígado.

**Microbiota y cáncer**-Dr. Javier Torres López. Centro Médico Nacional IMSS.

Para iniciar su intervención el Dr. Torres comentó por qué el cáncer gástrico es una enfermedad que despierta gran interés. Dijo que es la segunda causa de muerte a nivel mundial, y que en México es muy frecuente sobre todo en hombres. Adicionalmente recalcó que el éxito en el tratamiento es la detección temprana, y que esto se da con muy baja frecuencia, desafortunadamente.

El principal factor de riesgo es la presencia en el estómago de *Helicobacter pylori*. Esta bacteria normalmente coloniza desde los primeros años de vida, y puede permanecer asintomático por mucho tiempo. Sin embargo, si se rompe el equilibrio de la microbiota estomacal se aumenta la producción de factores de virulencia de *H. pylori*, lo que produce inflamación, que puede llegar a causar una preneoplasia y eventualmente llegar a producir cáncer.

Se ha encontrado que la diversidad de la microbiota desciende progresivamente, con un cambio gradual en su composición, desde la gastritis crónica (no atrófica) y lesiones más severas (pre neoplasia y cáncer).

Por otra parte comentó que la Dra. Julie C. Dunning de la Universidad de Maryland ha mostrado que en cáncer gástrico se puede llegar a insertar en el genoma de algunos pacientes secuencias de DNA de la bacteria *Pseudomonas*, que se vuelve muy abundante en el estómago de pacientes con este tipo de cáncer.

El Dr. Torres comentó que estableció un proyecto en colaboración con la Dra. Dunning para estudiar la inserción de genes bacterianos en los genomas de pacientes mexicanos con cáncer gástrico, y que lo que han encontrado es que el DNA que se insertó es de *H. pylori* no de *Pseudomonas*. Específicamente dijo que hizo este estudio en un grupo ampliado de pacientes mexicanos y en 100 pacientes chinos, a los que se les determinó el microbioma. La sorpresa que se encontró es que en ambos grupos la bacteria prevalente era *H. pylori*, en el caso de los mexicanos representaba el 50% de los microorganismos y en el caso de los chinos, llegó hasta el 80%. Actualmente el Dr.



Torres está estudiando cuál es el mecanismo de integración del DNA de esta bacteria en el genoma del humano.

Por último el Dr. Torres presentó datos que muestran que el estómago es un órgano en donde la diversidad microbiana es mucho mayor que en otros sitios del organismo.

Las conclusiones de la presentación del Dr. Torres son:

- La diversidad bacteriana disminuye con la severidad de la lesión.
- Los estudios de microbiota muestran que *H. pylori* sigue siendo muy abundante en los pacientes con cáncer.
- Inserción de genes 16S de *H. pylori* en las células de pacientes con cáncer gástrico.
- La diversidad de bacterias en el estómago es muy grande.

**Trasplante de microbiota fecal, pasado, presente y futuro.** Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz, INCMNSZ

El Dr. Valdovinos inició su presentación diciendo que el trasplante de microbiota fecal (TMF) es una terapia emergente, que ha cobrado gran importancia ya que la disbiosis sucede en muchas patologías. Reseñó que existen 4 formas de manipular la microbiota, a saber:

- La dieta
- El uso de antibióticos
- El consumo de prebióticos.
- El TMF

Actualmente la única indicación aceptada para el TMF es la infección por *Clostridium difficile*, recurrente o la que no responde al tratamiento con antibióticos en 72 horas.

Señaló que el factor de riesgo más importante para la infección por *C. difficile* es el tratamiento prolongado con antibióticos y que la recurrencia se debe a que se quedan las esporas en el intestino pues el antibiótico no las elimina.

El TMF debe de hacerse de un donador estrictamente sano y puede ser administrado de diferentes formas al colón. El factor más limitante para este procedimiento es escoger un donador ya que debe ser totalmente sano física y psicológicamente (puede ser o no conocido por el receptor). El donador no debe de haber recibido antibióticos en los 3 meses previos, a la donación y se le debe realizar un examen para descartar que tenga alguna infección.

En cuanto a las formas de administración y la efectividad de los TMF, el Dr. Valdovinos presentó las siguientes:

- Nasogástrica 80-85%.
- Enema o colonoscopia más del 90%.



- Ingesta de 15 cápsulas en 48 horas; 75% si se da en dosis únicas, y 90% en dosis repetidas.

Además dijo que la efectividad es de un 90% si se aplica un solo TMF, y que sube a 94% si se hacen procedimientos repetidos; se sabe que las heces frescas son más efectiva que las congeladas.

Resaltó que ya hay la primera compañía microbiótica que ofrece el material para TMF. El material para el trasplante se le puede dar un tratamiento con etanol, y tiene una efectividad de 96% de los pacientes tratados.

En el INCMNSZ se ha aplicado el TMF a pacientes inmunocomprometidos y se ha logrado una efectividad de entre 78% y 98% después de varias aplicaciones, No ha habido infecciones asociadas a estas intervenciones. Lo que sí está contraindicado es la realización de TMF en pacientes con neutropenia severa.

El TMF también se practica en otros padecimientos aunque no se ha establecido claramente la indicación terapéutica. Entre los padecimientos en los que se aplica, el Dr. Valdovinos resaltó, la colitis ulcerosa, el síndrome de mala adsorción, la obesidad, el síndrome metabólico e inclusive se ha propuesto para el autismo, o el Parkinson.

En cuanto a los efectos secundarios del TMF, se pueden presentar fiebres postoperatorias, y en teoría se puede dar la trasmisión de cualquier padecimiento del donador; de ahí la importancia de seleccionar a donadores completamente sanos.

El Dr. Valdovinos presentó los resultados de una encuesta que realizó entre 586 gastroenterólogos, y que contestaron cerca del 30% de los encuestados. Resaltó que, si bien las indicaciones que consideran para realizar un TMF son la tercera recurrencia de una infección por *C. difficile*, o una infección por esta bacteria que no responda al tratamiento, se está aplicando en enfermedades que no están aceptadas. Además encontró que la mayoría de los gastroenterólogos no han realizado un TMF o no han referido a algún paciente para que se haga este procedimiento. La preocupación principal que limita la realización de TMF entre los gastroenterólogos es la trasmisión de enfermedades infecciosas o no, y que no se conocen los efectos a largo plazo. Otra limitante es que hay una falta de regulación en nuestro país para este procedimiento. Por ello hace falta que los organismos reguladores hagan menciones explícitas sobre las distintas etapas de este procedimiento. La mayoría de los gastroenterólogos piensa que el TMF tiene mucho potencial. También hubo opiniones en el sentido de que se debería realizar el trasplante de cepas bacterianas únicas o tratadas con etanol e idealmente la aplicación de una única molécula bioactiva.

En cuanto a la realización de TMF para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria, el Dr. Valdovinos comentó que no se conocen los efectos a largo plazo.



Para terminar resaltó que es necesario realizar programas de educación continua para la difusión del uso de los TMF entre la comunidad médica.

### **Discusión y conclusiones**

El Dr. Tovar presentó una serie de conclusiones del simposio entre las que destacan:

La microbiota se refiere a la comunidad de bacterias que habita una parte del cuerpo y desempeña una función.

La composición de la microbiota se afecta por varios factores como la vía de nacimiento, la alimentación, la edad, y el uso de antibióticos.

Cuando hay una perturbación de la microbiota que compromete su función se presenta la llamada disbiopsis.

Entre los padecimientos que se relacionan con la disbiopsis se encuentra la obesidad y sus complicaciones metabólicas. La obesidad genera disbiopsis.

La composición de la microbiota se afecta por la genética del hospedero.

La dieta es la principal moduladora de la diversidad de la microbiota.

Es importante desarrollar estrategias para usar el conocimiento de que la composición de la microbiota se modifica por la dieta para genera un beneficio en la salud.

La diversidad bacteriana en el estómago disminuye con la lesión causada por *H. pylori*.

El TMF es una terapia emergente muy efectiva, que está indicada para la infección de *C. difficile* recurrente o refractaria al tratamiento. Se ha planteado su uso en proceso de inflamación intestinal severa, y podría ser de utilidad en el tratamiento de la obesidad. Faltan estudios a largo plazo sobre los efectos de los TMF, así como incluir en la educación médica procesos fisiológicos y patológicos en términos de la participación de la microbiota. También se requiere el registro de bancos de heces para su uso en TMF.

Para terminar esta parte de su intervención, el Dr. Tovar comentó que hace poco el Instituto Pasteur hizo una reunión sobre microbiota, en la que se plantearon los desafíos que hay sobre cómo modificarla, y una posibilidad que se planteó es el uso de bacteriófagos; esta intervención es experimental. El Dr. Tovar planteó la posibilidad de modificar los bacteriófagos con CRISPR/CAS9 para modular la microbiota.

Se realizaron varias preguntas y comentarios por parte de la audiencia, entre ellas están las siguientes:

- ¿Cómo saber si la disbiopsis es causa o efecto de la obesidad? ¿Cómo determinar que en el caso de la regeneración de la composición de la microbiota cuando se dan alimentos funcionales, este efecto no es secundario a que las ratas bajaron de peso y no a la ingesta de los alimentos



funcionales per se? ¿El consumo de edulcorantes no calóricos modifica la microbiota?

El Dr. Canizales comentó sobre estas preguntas que lo que observamos en muchos de los estudios presentados son asociaciones de la composición de la microbiota son diversos factores, y en este tipo de estudios existe la incógnita de si es una causa o una consecuencia de los fenómenos a los que se asocia. Sin embargo, en modelos animales si se ha visto que la composición de la microbiota es la causa, por ejemplo del aumento de peso de las ratas, cuando se usa como donador de las heces a una persona obesa, aún cuando se alimente con la misma dieta que otras ratas que no recibieron el TMF de personas obesas.

La Dra. Torres, comentó que usando el modelo de obesidad en animales hay datos que sugieren que la dieta causa la disbiosis. Sin embargo, no se tienen todos los controles en el estudio de la dieta con alimentos funcionales. En teoría lo deseable sería que no bajaran de peso las ratas, pero es difícil lograr esto. Adicionalmente dijo que no se usan edulcorantes no calóricos en los experimentos. Comentó también, que cuando se da una dieta baja en grasas saturadas y colesterol, sólo se ve un efecto en la reducción de los triglicéridos, mientras que cuando se da la dieta basada en los alimentos funcionales se ven muchos cambios.

El Dr. Tovar comentó también que la estrategia dietaria causa un aumento en la microbiota de una bacteria en especial (*Akkermansia muciniphila*) y que concomitantemente los niveles de glucosa y la resistencia a la insulina mejoran. Esto es una evidencia de que la dieta es la causa de cambios en la microbiota.

- Se preguntó si en el caso del TMF, se escoge cualquier donador sano, y si influye la edad de los donadores, de modo que el donador y el receptor deben estar pareados por edad.

El Dr. Valdovinos comentó que no hay un requerimiento de edad, aunque los niños y los ancianos generalmente no se usan como donadores (la microbiota de los ancianos generalmente se colapsa). Como la elección del donador es el punto más delicado del TMF la selección debe ser muy rigurosa; como ejemplo puso el caso de los bancos de heces en Boston EUA, en el que sólo se acepta el 8% de los candidatos a donador, pues son los únicos que se considera que cumplen los requisitos. En el caso del TMF para el tratamiento de colitis ulcerosa es fundamental que haya ciertas bacterias fecales como algunas especies del género *Bifidobacterium*. Comentó que es muy importante



determinar cuál es el patrón óptimo de los donadores para el tratamiento de cada patología.

- Otra pregunta fue: ¿Qué se sabe de la microbiota en enfermedades como el Alzheimer y el Parkinson?

El Dr. Torres comentó que en estudios en ratones se sabe que la microbiota influye en la plasticidad neuronal y en el desarrollo del cerebro, y que se han hecho estudios de correlación entre la disbiosis y enfermedades como el Parkinson, el Autismo y el Alzheimer. Para tratar de entender esos fenómenos de correlación de la microbiota con padecimientos cerebrales, es importante considerar que algunas bacterias producen compuestos que funcionan como neurotransmisores, y también que hay neurotransmisores que afectan a la microbiota.

La Dra. Torres comentó con respecto a esta pregunta, que en el modelo de la obesidad inducida por dieta en ratas es aparente una disminución de *Bacterioides fragilis*, y que con el consumo de nopal aumenta esta especie de *Bacteroides* y concomitantemente mejora el desempeño en pruebas cognitivas, como el laberinto.

- El Dr. Eneas Aguirre preguntó que, ya que muchos de los probióticos se diseñaron antes de que se contara con la técnica de secuenciación masiva DNA, si los probióticos son adecuados.

El Dr. Tovar dijo que la respuesta simple a esa pregunta es que sí sirven, ya que hay estudios que muestran que el consumo de alimentos con probióticos ayudan para mejorar la salud. Sin embargo hay estudios recientes que muestran que los probióticos no impactan la composición de la microbiota. Los microorganismos que se ingieren como probióticos no se vuelven parte de la microbiota, ni cambian su composición. Por otra parte hay que considerar que los estudios de la microbiota serán de utilidad para la generación de los nuevos probióticos. Ahora es un reto establecer las condiciones para cultivar las bacterias que se podrían usar para desarrollar los nuevos probióticos.

- El Dr. Miguel Cruz preguntó que si cuando hablamos de disbiosis, significa que las bacterias que estaban en la microbiota normal, dejan de tener el aporte que requieren para crecer, y predominan otras bacterias. También preguntó: ¿en organismos carnívoros y en comunidades rurales cuál es la composición de la microbiota?

Le contestaron que no es tan simple y que todavía hay muchas preguntas. Por ejemplo en comunidades rurales, aumenta la *Prevotella* en la microbiota, pero también aumenta en las personas obesas de esa poblaciones.



El Dr. Canizales comentó que en poblaciones indígenas hay una microbiota diferenciada cuando no se han occidentalizado sus costumbres. Resaltó que en los primeros estudios de la microbiota se hacían análisis más gruesos que sólo distinguían los grandes grupos como Firmicutes y Bacteroidetes, y en este nivel de análisis los resultados eran muy contundentes. Sin embargo, ahora que se cuenta con técnicas más sensibles y se estudian poblaciones más grandes, es necesario afinar no sólo a nivel de género sino inclusive de especie para sacar patrones más sensibles. Además comentó que un punto interesante es que hay diferencia en la microbiota de los carnívoros, y que se ha encontrado una elevación de la fosfatidil colina, que es un factor muy grande de riesgo cardiovascular, mientras que esto no sucede en las personas vegetarianas. Resaltó que hemos avanzado en la determinación de la composición de la microbiota, pero nos falta mucho en cuanto a la funcionalidad de los microorganismos que la componen.

El Dr. Torres señaló que el secreto de la microbiota de las personas sanas parece ser la diversidad microbiana; de modo que entre menos diversidad tenga en su microbiota un individuo, la probabilidad de tener una enfermedad es mayor. Que la receta para tener esta microbiota “saludable” es haber nacido por parto vaginal, haber sido amamantado, consumir una dieta no occidentalizada, y no usar antibióticos.

- Hubo una pregunta sobre si se sabía la relación de la microbiota con la piel. La respuesta fue que conocemos poco, y nos hace falta entender más sobre las bacterias presentes y la reacción en las células cercanas. Sin embargo si se han detectado enfermedades de la piel relacionadas a la microbiota.

El Dr. Canizales comentó sobre este punto que existe la hipótesis de la higiene, ya que al parecer el exceso de higiene parece reducir la diversidad de la microbiota de la piel. Resaltó que si queremos modular la microbiota a largo plazo, tenemos que entender como funciona.

- Otra pregunta se refirió a que ya que existen muchos probióticos en el mercado, si se ha analizado el papel de algunos de ellos como tratamiento de ciertas patologías, y qué recomendaciones podrían dar sobre el uso de alguno en particular (Sinuberase), y qué cantidad deberíamos ingerir.

El Dr. Valdovinos comentó que en efecto hay muchos probióticos, y que el mercado de probióticos crece de 6 a 8% a nivel mundial. Que para prescribir o consumir un probiótico es necesario tomar en cuenta la especificidad de cepa para el fin específico que se busca, que no es lo mismo uno que otro. Si un probiótico se ha probado que es efectivo en el tratamiento de la diarrea es el



que hay que usar, no se puede extrapolar pensando que cualquiera es igual, y es lo que erróneamente se hace. No todos son iguales, hay especificidad de cepa y tenemos que tener evidencia científica. No hay respuesta de cuánto consumir, se hacen pocos ensayos clínicos, y son a corto plazo.

Resaltó que hay que tener mucho cuidado con lo que dice la publicidad, pues hay muy poca evidencia experimentales, nadie en México los estudia. Lo que sí es claro es que microorganismos que se consumen como probióticos no permanecen en la microbiota, hay que estarlos consumiendo para tener una respuesta.

La Dra. Torres comentó que se ha demostrado que el yogurt es útil para la intolerancia a la lactosa, y podría ser un medio para desarrollar otros probióticos.

- La Dra. Ana Flisser preguntó si existen técnicas más o menos sencillas en el laboratorio para medir la diversidad bacteriana en cualquier individuo.

El Dr. Javier Torres le contestó que no hay una prueba de gabinete, pero hay muchos grupos que pueden medir esa diversidad, por lo que nos estamos acercando al desarrollo de pruebas de laboratorio de uso generalizado.

La Dra. Torres comentó que las pruebas que se pueden realizar depende del presupuesto con el que se cuente, y que por ejemplo es muy factible hacer PCR en tiempo real para determinar la presencia en la microbiota de cepas específicas, pero que se requiere mayor presupuesto para la secuenciación masiva del 16S rRNA .

El Dr. Canizales comentó que depende de lo que se quiera determinar será la técnica que se implemente. Resaltó que varios de los trabajos recientes muestran que la diversidad de la microbiota es sólo parte de lo que queremos entender. La composición de los microorganismos no es la respuesta, sino lo que necesitamos saber es los metabolitos que producen, para lo cual podemos recurrir a la metagenómica.

\*Perry et al. (2007), Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation. *Nature Genetics* 39: 1256 – 1260

\*\* Parks BW, et al. (2013) Genetic control of obesity and gut microbiota composition in response to high-fat, high-sucrose diet in mice. *Cell Metab.* 17: 141-152.