



Dr. Maxime Prost, MD

Director de asuntos médicos Francia



Barbara Postal, PhD

Directora Médica Global -
Microbiota y Productos Maduros



Élodie Mintet, PhD

Responsable de la comunicación científica
de la microbiota

“ Estimados lectores:

Cuando el dolor persiste: la microbiota y el eje intestino-cerebro se enfrentan al enigma del dolor pélvico crónico

El dolor pélvico crónico sigue siendo uno de los retos más complejos y frustrantes de la práctica clínica. A menudo difuso, persistente y desproporcionado en relación con las lesiones visibles, afecta a pacientes de múltiples especialidades —desde la ginecología hasta la gastroenterología y la urología— y, con frecuencia, escapa a los enfoques centrados en un órgano concreto. La endometriosis, el síndrome del intestino irritable y el síndrome de dolor vesical difieren en su diagnóstico, pero comparten una realidad clínica común: un dolor persistente que es difícil de aliviar.

Estas afecciones se consideran cada vez más como trastornos de procesamiento alterado del dolor, en lugar de enfermedades orgánicas aisladas. La sensibilización periférica y central, la remodelación neural, la disminución de los umbrales del dolor y la comunicación viscero-visceral ayudan a explicar por qué el dolor puede persistir, extenderse y resistirse a los tratamientos convencionales mucho después de que el desencadenante inicial haya remitido.

Dentro de este marco neuroinmunológico, la microbiota intestinal se ha revelado como un modulador clave del dolor crónico. A través de sus interacciones con las vías inmunitarias y las neuronas sensoriales, puede influir en la inflamación y la señalización nociceptiva. Se están acumulando pruebas en el síndrome del intestino irritable y, más recientemente, en la endometriosis, que apuntan a mecanismos compartidos que implican disbiosis microbiana, inflamación pélvica y metabolismo hormonal, y que abren nuevas perspectivas para estrategias terapéuticas integradas dirigidas a la microbiota.

Al explorar cómo los microbios interactúan con las vías neuronales del dolor, este número de *Microbiota Mag* invita a un cambio de perspectiva. En el dolor pélvico crónico, el intestino puede ser mucho más que un mero espectador, y prestar atención a la microbiota puede ayudar a allanar el camino hacia una atención al paciente más coherente y eficaz.

¡Disfrute de la lectura!

Los enfoques terapéuticos dirigidos a la microbiota —mediante la dieta, los prebióticos, los probióticos, los posbióticos o incluso el trasplante de microbiota fecal— aún se encuentran en una fase inicial, pero constituyen un complemento prometedor para los tratamientos existentes.



JAMES HOFFMAN -Tengo que contarte por qué el café te hace ir al baño

James Hoffmann cuenta, con una animación junto a un grano de café, qué ocurre en el microbioma intestinal al beber café.

119 265 interacciones



MDPI - Lo que realmente hace al intestino y microbioma oral beber kéfir

Un estudio citado por News Medical analiza cómo el kéfir afecta al microbioma oral e intestinal y su impacto en la salud.

50 000 impresiones



ZOE - Probablemente no comes suficiente del superalimento más subestimado...

En un reel, ZOE resalta los frijoles como superalimento clave para la salud, el microbioma y el planeta, vinculando su bajo consumo con muertes prematuras.

5 869 interacciones - 200 000 visitas



Por Claire Cardillac^{1,2}
Martial Caillaud²
Michel Neunlist²

El dolor pélvico crónico y el eje intestino-cerebro: ¿cómo está implicada la microbiota intestinal?

El dolor pélvico crónico, frecuente e incapacitante, afecta principalmente a las mujeres. Puede deberse a lesiones identificadas, como la endometriosis o a síndromes funcionales caracterizados por una hipersensibilidad visceral, como el síndrome del colon irritable (SCI) o la cistitis intersticial. En estas situaciones, los mecanismos de sensibilización periférica y central reducen los umbrales de dolor y mantienen una sintomatología difusa y difícil de tratar.

La microbiota intestinal desempeña un papel cada vez más importante en la comprensión de estos dolores. A través de sus interacciones con la inmunidad, el sistema nervioso y el metabolismo, influye directamente en la excitabilidad de las fibras sensoriales y los circuitos del dolor. Algunos metabolitos bacterianos favorecen la inflamación y la hiperexcitabilidad neuronal, mientras que otros ejercen efectos protectores a través de mediadores antiinflamatorios u opioides endógenos.

En el SCI, se ha documentado una disbiosis caracterizada por la pérdida de bacterias beneficiosas (*Faecalibacterium*, *Roseburia*) y el aumento de bacterias oportunistas, con pruebas experimentales del papel causal que desempeñan. Es posible que en la endometriosis la microbiota intestinal contribuya a la evolución de las lesiones y a la modulación de los estrógenos, lo que sugiere una interacción bidireccional entre la microbiota intestinal y la enfermedad.

Estos descubrimientos allanan el camino a nuevas vías terapéuticas: probióticos, prebióticos, posbióticos e incluso el trasplante de microbiota fecal. Aunque los datos siguen siendo preliminares, centrarse en la microbiota representa una estrategia prometedora para mejorar el abordaje del dolor pélvico crónico.

¹ Servicio de Ginecología-Obstetricia y Medicina de la Reproducción, Hospital Universitario de Nantes, Nantes, Francia

² Universidad de Nantes, Inserm, TENS, The Enteric Nervous System in Gut and Brain Diseases, IMAD, Nantes, IMAD, Nantes, Francia

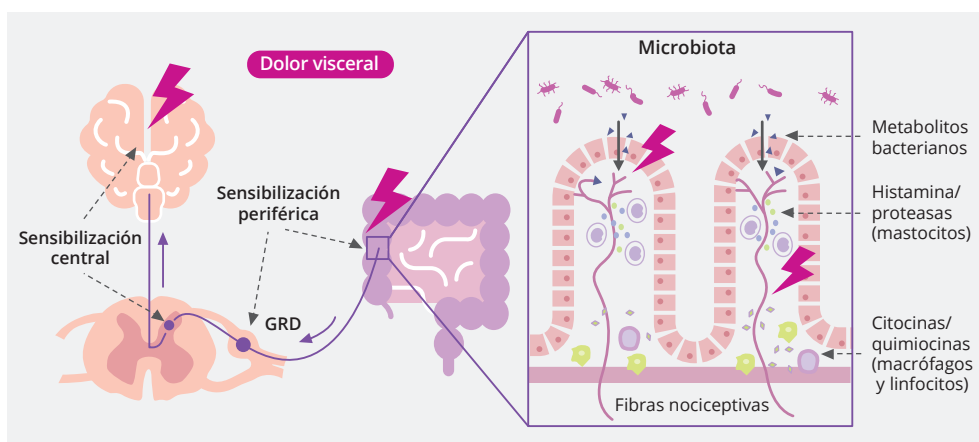


De la nocicepción al dolor pélvico crónico

El dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable, que puede estar asociada a lesiones tisulares o no. El dolor crónico se define como aquel que dura más de tres meses, resiste a los tratamientos y conlleva un deterioro de las capacidades funcionales y de las relaciones sociales. En el caso del dolor pélvico crónico visceral, se caracteriza por ser un dolor profundo, punzante y difuso, lo que hace que su diagnóstico sea complicado e impreciso. Es particularmente frecuente en mujeres, y abarca especialidades de distintos órganos: gastroenterología, ginecología y urología. El dolor pélvico crónico puede deberse a lesiones orgánicas como la endometriosis, o a síndromes funcionales caracterizados por una hipersensibilidad visceral, como el síndrome del colon irritable (SCI) o la cistitis intersticial. Con frecuencia, se dan varias patologías pélvicas dolorosas en un mismo paciente. Otros pacientes pueden sentir un dolor incapacitante para el que no se ha identificado una etiología precisa. Clásicamente, los especialistas de órganos analizan el dolor como la expresión de una única lesión. Por supuesto, es necesario tratar la lesión del órgano, pero esto a veces es insuficiente para aliviar a los pacientes que padecen dolor pélvico crónico. Algunos pacientes presentan una

FIGURE • 1 Mecanismos del dolor abdominal.

El dolor crónico se define como aquel que dura más de tres meses, resiste a los tratamientos y conlleva un deterioro de las capacidades funcionales y de las relaciones sociales.



sintomatología particularmente rica, que asocia, de manera concomitante, trastornos de la sensibilidad y de la función de distintos órganos pélvicos. Estos fenómenos están relacionados con mecanismos de sensibilización que aparecen varios meses o años después del inicio del dolor [1]. Esta sensibilización se caracteriza por una disminución de los umbrales de la sensibilidad que desemboca en un aumento del dolor o a un dolor provocado por estímulos de intensidad normalmente no nociceptiva (por ejemplo: intolerancia al llenado del recto). También se describe una difusión del dolor a lo largo del tiempo. De hecho, la sensación dolorosa persiste incluso cuando se interrumpe la estimulación (por ejemplo, dolor tras la defecación). Por último, también se describe una difusión del dolor más allá de la zona estimulada (por ejemplo: dolor con el llenado del recto que provoca dolor en la vejiga).

Desde un punto de vista fisiopatológico, hay diferencias entre el dolor fisiológico adaptativo y el dolor crónico. El dolor agudo se produce tras un estímulo doloroso inicial (de origen térmico, por presión, por variación del pH o por sustancias alógenas) que activa los receptores de las terminaciones de las fibras nociceptivas periféricas. En el caso de las vísceras, la inervación sensorial depende de los nervios raquídeos cuyas terminaciones se encuentran en la capa muscular de la mucosa y/o en la mucosa de los órganos y cuyos cuerpos celulares se localizan en los ganglios raquídeos dorsales [2]. En condiciones fisiológicas, la activación de los receptores de las fibras aferentes nociceptivas Aδ o C genera un potencial de acción que se traduce en información nociceptiva en los ganglios dorsales raquídeos. A continuación, esta información se transmite a las neuronas espinales de

segundo orden del asta posterior. Estas neuronas de segundo orden transmiten la información al tálamo, en concreto a través de las vías espinotalámicas y espinoreticulotalámicas. En el tálamo, la tercera neurona transmite el mensaje a distintas áreas corticales (corteza prefrontal, cingular, somestésica o insular). Con esta tercera neurona es con la que la nocicepción se convierte en dolor con su dimensión afectivo-emocional, sensitiva, cognitiva y conductual.

En el dolor visceral crónico observado, por ejemplo, en el SII o en las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas (EIIc), especialmente en remisión, se ha observado una hipersensibilidad de las fibras nociceptivas intestinales hipersensibles [3].

Esta hipersensibilidad podría explicarse en parte por alteraciones de la permeabilidad intestinal, que aumenta el paso de antígenos alimentarios o bacterianos, lo que desemboca en mecanismos inflamatorios con reclutamiento de mastocitos y liberación de mediadores proinflamatorios, como la histamina o las proteasas. Se cree que este entorno inflamatorio contribuye a la hiperexcitabilidad de las fibras nociceptivas, que a su vez contribuyen al mantenimiento del microentorno inflamatorio mediante la liberación de neuropéptidos (sustancia P: SP y péptido relacionado al gen de la calcitonina: CGRP). Estos estímulos repetidos provocan cambios fenotípicos y de excitabilidad en las neuronas nociceptivas de los *dorsal root ganglion* (DRG o ganglios de la raíz posterior), lo que se conoce como sensibili-

zación periférica. A la médula, los potenciales de acción repetidos procedentes de las neuronas de los DRG provocan un aumento de la liberación de neurotransmisores excitadores, como el glutamato [4]. A largo plazo, esto conduce a un refuerzo sináptico por el aumento de los receptores glutamatérgicos, junto a un fallo de los sistemas inhibitorios, lo que a su vez lleva a una sensibilización de las neuronas medulares [4]. Así pues, la sensibilización central es un estado patológico del funcionamiento de la nocicepción relacionado con un fallo de su regulación, con un refuerzo de los sistemas facilitadores y una reducción de los sistemas inhibidores del dolor.

La microbiota, posible modulador del dolor

En la actualidad, todavía no se conocen bien los factores responsables de la hipersensibilidad de las fibras viscerales, pero es posible que la microbiota intestinal esté implicada (figura 1).

“

La microbiota es el conjunto de microorganismos que viven en un entorno específico en un anfitrión. Se compone principalmente de bacterias, pero también de virus, levaduras y protozoos. Estos microorganismos pueden estar presentes sin tener ningún impacto en su anfitrión (comensalismo) o pueden interactuar estrechamente con él.



Por ejemplo, una revisión sistemática reveló una disminución del filo Firmicutes y un aumento del filo Bacteroidetes en pacientes que padecían SII con diarrea [8].

También se observó una reducción de la abundancia del género *Bifidobacterium* en muestras de heces y mucosas de pacientes con SCI, acompañada de un aumento del género *Bacteroides*. Asimismo, se detectó un aumento de agentes patógenos, como las familias *Escherichia coli* y *Enterobacterium*. Además, los pacientes con SCI presentaban un enriquecimiento de ciertos taxones bacterianos, como *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*, *Fusobacteria*, *Gemella* y *Rothia*, así como un empobrecimiento de los géneros bacterianos reconocidos como favorables a la salud, como *Roseburia* y *Faecalibacterium*. Se ha sugerido insistentemente la función causal de la microbiota en cambios en el SCI, vista la capacidad de inducir algunos de los síntomas de los pacientes con modelos preclínicos, por transferencia de heces de pacientes con SCI [9]. Además, en el dolor abdominal crónico, la hipersensibilidad visceral y la inflamación intestinal, se ha sugerido el papel de varios mediadores producidos por la microbiota intestinal, como el LPS, los ácidos grasos de cadena corta y los ácidos biliares secundarios [10]. Por eso, la microbiota intestinal podría ser un cofactor importante en el dolor abdominal crónico y la inflamación asociada.

El número de bacterias que colonizan el cuerpo humano ($3.8 \cdot 10^{13}$) es casi equivalente al número de células humanas del anfitrión en la edad adulta ($3.0 \cdot 10^{13}$) [5]. La microbiota intestinal desempeña un papel fundamental en la comunicación bidireccional entre el intestino y distintos órganos, como el cerebro. Hace ya varios años que se habla del eje microbiota-intestino-cerebro. Históricamente, los estudios se han centrado en la función de la microbiota en los trastornos gastrointestinales (síndrome del colon irritable, enfermedad inflamatoria intestinal). Más recientemente, se ha reconocido que la disfunción de este eje está implicada en la fisiopatología de muchas otras patologías, como las enfermedades metabólicas (obesidad, diabetes) y neurológicas (autismo, enfermedad de Parkinson, depresión).

La microbiota intestinal y el cerebro se comunican entre sí a través de distintas rutas, como el sistema nervioso vagal, el sistema inmunitario o las vías humorales tras la modulación de las funciones enteroendocrinas. Además, las fibras aferentes nociceptivas pueden estar directamente moduladas por diferentes metabolitos bacterianos [6]. Los principales mediadores identificados son los metabolitos bacterianos (por ejemplo, ácidos grasos de cadena corta, ácidos biliares secundarios), los neurotransmisores o los neuromoduladores (por ejemplo, GABA) y productos bacterianos (por ejemplo, PAMP o derivados del triptófano). Algunas moléculas pueden aumentar la excitabilidad neuronal mediante la activación de los nociceptores, la producción del *nerve growth factor* (NGF, o factor de crecimen-

to nervioso) y el aumento de la inflamación local. Sin embargo, otros tienen el efecto contrario (por ejemplo, el GABA) y pueden inhibir la transmisión del mensaje nociceptivo a través de la producción de opioides endógenos o mediadores antiinflamatorios.

Ejemplos clínicos: síndrome del colon irritable y endometriosis

Síndrome del colon irritable

El SCI se caracteriza por trastornos intestinales funcionales crónicos, que asocian principalmente dolor abdominal y trastornos del tránsito (diarrea, estreñimiento o alternancia de ambos). Esta enfermedad afecta a entre el 5 y el 10 % de la población, principalmente mujeres jóvenes adultas. Aún no se comprende completamente la fisiopatología del SCI, pero se sabe que existe una alteración de la comunicación intestino-cerebro en la raíz de todos los trastornos de la motricidad digestiva y de la hipersensibilidad visceral. En el sistema nervioso central, en los pacientes con SCI se observa una alteración en el tratamiento de la información, hipervigilancia y aumento de la ansiedad. En los últimos años se ha propuesto la microbiota intestinal como uno de los factores etiológicos del SCI [7]. En ese sentido, son varios los estudios que han puesto de manifiesto los cambios en la composición y la diversidad de la microbiota en el SCI.

Endometriosis

La endometriosis se define como el implante de células endometriales fuera de la cavidad uterina, que puede estar estimulado por una inflamación pélvica crónica. Los principales síntomas descritos en la endometriosis son dolor pélvico crónico, trastornos gastrointestinales e infertilidad. Una revisión sistemática analizó estudios sobre la microbiota intestinal en mujeres con endometriosis y dolor pélvico crónico [11]. En la revisión se incluyeron un total de 28 estudios clínicos y seis estudios con animales. En los estudios realizados en humanas y animales, se observó un crecimiento de la diversidad de la microbiota intestinal en los grupos con endometriosis. Sin embargo, no hubo un consenso claro sobre la composición de la microbiota asociada a la endometriosis. Ningún estudio analizó la composición o la diversidad en función de las características del dolor.

Estudios en animales (6/6) respaldan una relación bidireccional entre la microbiota intestinal y la aparición y la evolución de la endometriosis. De hecho, la inducción de endometriosis en ratones provocó cambios en la microbiota intestinal.

En el estudio de Yuan no se observaron diferencias al principio tras la inducción de la endometriosis, en comparación con un grupo de control. Las diferencias aparecieron 21 días después del inicio del experimento y aumentaron a partir de entonces, con una disminución de la diversidad y de la riqueza de la microbiota en el grupo con endometriosis, un aumento de los géneros *Bifidobacterium*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia*, una disminución de los filos Bacteroidetes y Firmicutes y un aumento de la proporción Firmicutes/Bacteroidetes [12]. Por el contrario, los tratamientos dirigidos a la microbiota, como la antibiotioterapia de amplio espectro, permitieron reducir el volumen y el peso de las lesiones de la endometriosis, y produjeron una reducción de la proliferación celular en las lesiones del endometrio y de los marcadores inflamatorios (citocinas, macrófagos) [13]. Aparte de la inflamación, es posible que la microbiota intestinal contribuya a la fisiopatología de la endometriosis por su función en la regulación del metabolismo de los estrógenos. De hecho, existe una microbiota específica que desempeña una función clave en la regulación hormonal, y más concretamente, de los estrógenos, conocida como estroboloma [11]. Este estroboloma contiene bacterias que producen betaglucuronidasa. Esta enzima modifica las formas activas de los estrógenos. Por ejemplo, una alteración de la microbiota intestinal puede provocar un aumento de los niveles de estrógenos circulantes y favorecer así la aparición de endometriosis. Sin embargo, en estos estudios no se investigó la modulación del dolor.

Perspectivas terapéuticas a través de la microbiota

El desarrollo de estrategias terapéuticas destinadas a modular la composición o la función de la microbiota intestinal está cada vez más reconocido como un complemento de los tratamientos actuales en el abordaje de las patologías crónicas funcionales digestivas o pélvicas. En términos generales, estas estrategias buscan bien restablecer una microbiota equilibrada y funcional (mediante intervenciones nutricionales o con prebióticos), o bien aportar bacterias con efectos beneficiosos para el anfitrión (probióticos). Hay ciertas combinaciones de probióticos, o de especies y cepas específicas [14] que parecen tener efectos beneficiosos en los síntomas generales del SCI y en el dolor abdominal [15]. También se utilizan estrategias simbióticas que combinan prebióticos y probióticos. Además, las estrategias basadas en el trasplante de microbiota fecal sugieren un potencial terapéutico en patologías funcionales como el SCI [16]. Por otro lado, un creciente número de es-

tudios sugiere que la composición de la microbiota del paciente receptor influye en la eficacia de la respuesta a este trasplante de microbiota fecal en el SCI o a los tratamientos probióticos.

“

En el contexto de la endometriosis, dos ensayos clínicos aleatorizados han sugerido la eficacia de los probióticos para mejorar el dolor [17, 18], aunque en uno de ellos esta eficacia no persiste tras interrumpir la administración de probióticos.

En general, la eficacia de estas estrategias en el abordaje de los trastornos funcionales pélvicos, si bien está demostrada en algunos casos, sigue siendo limitada por el bajo número de pacientes incluidos en los estudios y, sobre todo, por la diversidad y la variabilidad de los síntomas observados en estas patologías, como revela una revisión reciente de la bibliografía [15].



Fotografía: Shutterstock.

Fuentes

1. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011; 152: S2-15.
2. Gebhart GF, Bielefeldt K. Physiology of visceral pain. *Compr Physiol* 2016; 6: 1609-33.
3. Enck P, Aziz Q, Barbara G, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16014.
4. Kolhekar R, Gebhart GF. Modulation of spinal visceral nociceptive transmission by NMDA receptor activation in the rat. *J Neurophysiol* 1996; 75: 2344-53.
5. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol* 2016; 14: e1002533.
6. Guo R, Chen L-H, Xing C, Liu T. Pain regulation by gut microbiota: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Br J Anaesth* 2019; 123: 637-54.
7. Xiao L, Liu Q, Luo M, Xiong L. Gut Microbiota-Derived Metabolites in Irritable Bowel Syndrome. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 729346.
8. Zhuang X, Xiong L, Li L, Li M, Chen M. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis: Alterations of gut microbiota. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 28-38.
9. De Palma G, Lynch MDJ, Lu J, et al. Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. *Sci Transl Med* 2017; 9: eaaf6397.
10. Defaye M, Gervason S, Altier C, et al. Microbiota: a novel regulator of pain. *J Neural Transm* 2020; 127: 445-65.
11. Sallis ME, Farland LV, Mahnert ND, Herbst-Kralovetz MM. The role of gut and genital microbiota and the estrobolome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain. *Hum Reprod Update* 2022; 28: 92-131.
12. Yuan M, Li D, Zhang Z, Sun H, An M, Wang G. Endometriosis induces gut microbiota alterations in mice. *Hum Reprod* 2018; 33: 607-16.
13. Chadchan SB, Cheng M, Parnell LA, et al. Antibiotic therapy with metronidazole reduces endometriosis disease progression in mice: a potential role for gut microbiota. *Hum Reprod* 2019; 34: 1106-16.
14. Quigley EM, Fried M, Gwee KA, et al; Review Team. World Gastroenterology Organization Global Guidelines Irritable Bowel Syndrome: A Global Perspective Update September 2015. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 704-13.
15. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 1044-60.
16. Lahtinen P, Jalanka J, Hartikainen A, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation versus autologous placebo administered via colonoscopy in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 1321-31.
17. Khodaverdi S, Mohammadbeigi R, Khaledi M, et al. Beneficial Effects of Oral Lactobacillus on Pain Severity in Women Suffering from Endometriosis: A Pilot Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *Int J Fertil Steril* 2019; 13: 178-83.
18. Itoh H, Uchida M, Sashihara T, et al. Lactobacillus gasseri OLL2809 is effective especially on the menstrual pain and dysmenorrhea in endometriosis patients: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cytotechnology* 2011; 63: 153-61.



Por el Prof. Harry Sokol

Gastroenterología y nutrición,
Hospital Saint-Antoine, París, Francia

Análisis conjunto de 3741 metagenomas fecales de 18 cohortes para identificar biomarcadores microbianos reproducibles en diferentes estadios del cáncer colorrectal

Comentario del artículo de Piccinno et al. (Nature Medicine 2025) [1]

Se han descubierto asociaciones entre el microbioma intestinal y el cáncer colorrectal (CCR), pero se necesitan estudios más amplios y diversificados para evaluar su posible utilidad clínica. Los autores de este artículo toman como punto de partida 12 conjuntos de datos metagenómicos de pacientes con CCR (n = 930), adenomas (n = 210) y testigos sanos (n = 976; total n = 2116) y hemos añadido seis nuevas cohortes (n = 1625) que aportaban información detallada sobre el estadio del cáncer y la localización anatómica del tumor. Los autores han mejorado la precisión de la predicción del CCR basándonos únicamente en el metagenoma intestinal (área media bajo la curva = 0,85) y observaron la contribución de 19 especies nuevas y clados distintos de *Fusobacterium nucleatum*. El CCR izquierdo se distingue del CCR derecho (área bajo la curva = 0,66) por especies intestinales específicas, con un enriquecimiento de microbios típicos de la flora bucal. Hemos identificado firmas específicas del CCR con cepas comensales como *Ruminococcus bicirculans* y *Faecalibacterium prausnitzii*, que muestran subclados asociados al CCR en estadio avanzado. Este análisis confirma que el microbioma puede ser un doble objetivo clínico para la detección del CCR y lo caracteriza como biomarcador de la evolución del CCR.

¿Qué se sabe ya sobre este tema?

●● El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más frecuente en el mundo y el segundo más letal [2]. El CCR se origina en la capa epitelial del colon proximal (colon derecho) o del distal y del recto (colon izquierdo). La evolución de una lesión precancerosa benigna (adenoma) a un tumor maligno (carcinoma) puede durar varios años y se caracteriza por una acumulación de mutaciones en las células tumorales, una alteración en la barrera mucosa intestinal e inflamación intestinal.

Se ha planteado que la microbiota intestinal desempeña una función importante

en el cáncer. Se sugiere que algunos microbios contribuyen en gran medida a la carcinogénesis, en particular *Escherichia coli pks+* y *Fusobacterium nucleatum* [3]. Varios estudios han observado firmas microbianas diferentes en pacientes con CCR en comparación con pacientes con adenomas o con los testigos sanos [4]. Varios estudios metagenómicos también han examinado los cambios de la microbiota a lo largo de la secuencia adenoma-carcinoma y según la localización de la neoplasia primaria, y se han sugerido vínculos entre el CCR y las especies bucales. Otros datos indican un enriquecimiento de los microbios típicamente bucales y especies que forman biopelículas bucales en los metagenomas intestinales

de pacientes con CCR proximal. Sin embargo, ningún estudio metagenómico ha ido más allá de la caracterización de factores de cepa ya conocidos que influyen en el riesgo de CCR, y no existen investigaciones no específicas sobre las asociaciones genómicas a nivel de subespecie/cepa con los fenotipos de CCR.

¿Cuáles son los principales resultados aportados por este estudio?

●●● Mediante la explotación de 3741 muestras de 18 cohortes y la aplicación de nuevas metodologías computacionales en las cepas, los autores exploraron los vínculos entre la microbiota fecal y el CCR. Mejoraron la precisión de la predicción del CCR basada únicamente en la metagenómica intestinal, con un área bajo la curva (AUC) media = 0,85. Los cinco SGB (*Species-level Genome Bins*) asociados a la especie *Fusobacterium nucleatum* fueron más abundantes en el CCR que en los testigos: *F. nucleatum subsp. animalis*, *vincentii*, *nucleatum*, *polymorphum*. Esto se sumaba a otros microbios bien caracterizados asociados al CCR, como *Parvimonas micra* y *Bacteroides fragilis*. Los autores también identificaron otros 19 SGB no caracterizados, sin cepas de cultivo ni especies taxonómicamente definidas, lo que pone de relieve una firma microbiana asociada al CCR más compleja de lo que se pensaba hasta ahora.

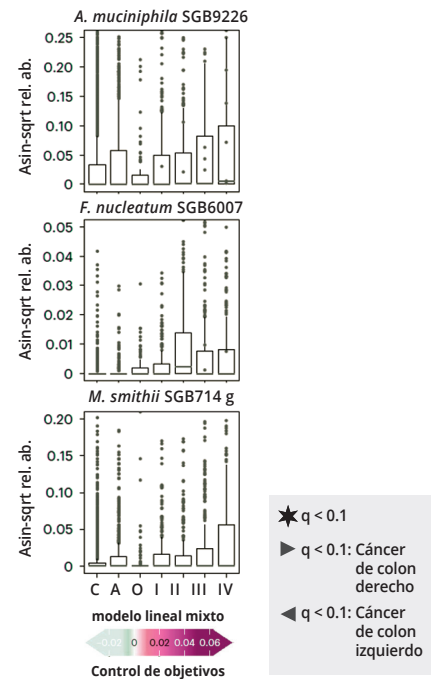
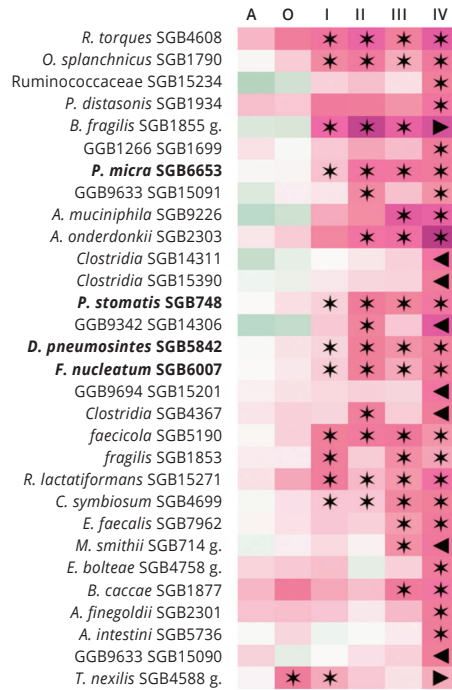
Aunque las variaciones de la microbiota entre los estadios durante la evolución del CCR no son tan marcadas como las observadas entre los pacientes con CCR y los testigos, los autores han hallado varios biomarcadores de los CCR avanzados y metastásicos, así como varias

FIGURA 1

Firma microbiana según el estadio del CCR y la localización del tumor primario.

Coefficientes del modelo lineal mixto que muestran las asociaciones entre cada especie microbiana y cada estadio, en comparación con los testigos. Los valores positivos (de rosa a púrpura) indican una mayor abundancia de SGB en los estadios estudiados en comparación con los testigos, mientras que los coeficientes negativos (verde) indican una menor abundancia. Las asociaciones significativas ($q < 0,1$) se indican con una estrella. Las asociaciones que son igualmente significativas en el CCR de colon derecho o de colon izquierdo para cada estadio ($q < 0,1$) se indican con un triángulo que apunta hacia la derecha o la izquierda respectivamente. Los SGB de origen bucal se indican en negrita. Los diagramas de caja representan la distribución de tres SGB que muestran variaciones significativas en la abundancia según los estadios del CCR.

Puntuación de asociación



especies microbianas que aumentan (o disminuyen) de forma monótona desde el testigo hacia el cáncer o la enfermedad avanzada. En particular, se observó en los CCR en estadio terminal un enriquecimiento de especies de origen bucal, como *P. micra*, ya implicada en la estimulación de vías de invasión tisular, y *Hungatella hathewayi*, que fomenta la proliferación celular intestinal en experimentos *in vitro* (figura 1). En comparación con otros estadios, los CCR metastásicos presentaban una mayor abundancia de *Methanobrevibacter smithii*, lo que respalda hallazgos anteriores que relacionaban los productores de metano con el CCR en estadio IV. Las muestras de heces de pacientes con CCR de colon derecho o transversal también presentaban un enriquecimiento en especies bucales.

Estos resultados no solo refuerzan la idea de que el número y la abundancia acumulada de las especies de origen bucal sean significativamente más altas en las muestras de CCR que en los testigos y los adenomas, sino que también demuestran que los estadios terminales de CCR son particularmente ricos en especies bucales. Sin embargo, muchas bacterias no bucales también se asociaron con el CCR, incluidas las especies que previamente se habían asociado a un riesgo cardiometabólico alto. Curiosamente, tanto los adenomas como el cáncer en estadios terminales presentaban un enriquecimiento en especies asociadas a una mala salud cardiometabólica y a enfermedades de origen inmunitario.

¿Cuáles son las consecuencias en la práctica?

Este estudio es el más amplio y más preciso realizado hasta la fecha sobre la microbiota fecal asociada al CCR. Una firma basada únicamente en la microbiota fecal permite una predicción relativamente buena. Por otro lado, se han identificado diferencias entre estadios tempranos y estadios terminales. Cabe señalar, no obstante, que el estudio no permite identificar marcadores lo suficientemente precisos para el diagnóstico de lesiones preneoplásicas (adenoma). Este trabajo abre la puerta a pruebas basadas en la microbiota para el diagnóstico del CCR, pero su uso en la práctica clínica aún requiere validaciones y, sobre todo, una mejora en la detección de las lesiones preneoplásicas.

Puntos clave

- A partir de 3741 muestras de 18 cohortes, los autores exploraron los vínculos entre la microbiota fecal y el CCR
- Una firma basada únicamente en la microbiota fecal permite una predicción relativamente buena con un área bajo la curva (AUC) media = 0,85
- No obstante, el estudio no permite identificar marcadores lo suficientemente precisos para el diagnóstico de lesiones preneoplásicas
- Además de las diferencias entre testigos y pacientes con CCR, se observaron alteraciones en la microbiota en función del estadio de evolución y la topografía de la lesión primaria, sobre todo en cuanto a la abundancia de bacterias bucales

[CONCLUSIÓN]

Una firma basada únicamente en la microbiota fecal permite una predicción con un área bajo la curva (AUC) media = 0,85. No obstante, el estudio no permite identificar marcadores lo suficientemente precisos para el diagnóstico de lesiones preneoplásicas (adenoma). Además de las diferencias entre testigos y pacientes con CCR, se observaron alteraciones en la microbiota en función del estadio de evolución y la topografía de la lesión primaria, sobre todo en cuanto a la abundancia de bacterias bucales.

Fuentes

1. Piccinno G, Thompson KN, Manghi P, et al. Pooled analysis of 3,741 stool metagenomes from 18 cohorts for cross-stage and strain-level reproducible microbial biomarkers of colorectal cancer. *Nat Med* 2025 ; 31 : 2416-29.
2. Miller KD, Nogueira L, Devasia T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022 ; 72 : 409-36.
3. Brennan CA, Garrett WS. *Fusobacterium nucleatum* - symbiont, opportunist and oncobacterium. *Nat Rev Microbiol* 2019 ; 17 : 156-66.
4. Zeller G, Tap J, Voigt AY, et al. Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. *Mol Syst Biol* 2014 ; 10 : 766.



Por el Prof. Emmanuel Mas

Gastroenterología y nutrición,
Hospital de Niños, Toulouse, Francia



Los perfiles microbianos y metabólicos intestinales específicos de los síntomas del TDAH revelan que la deficiencia de AGCC es un mecanismo patogénico clave

Comentario sobre el artículo original de Wang et al. (*Gut Microbes* 2025) [1]

Ya se ha establecido un vínculo entre la microbiota intestinal y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) a través del eje intestino-cerebro. Sin embargo, aún se desconoce la microbiota específica que contribuye a los síntomas. Para caracterizar el perfil microbiano intestinal asociado a los distintos síntomas y explorar el mecanismo que interviene entre las alteraciones de la microbiota y los principales síntomas del TDAH, los autores de este artículo hicieron una secuenciación metagenómica indiscriminada y un análisis metabólico fecal en 94 pacientes con TDAH y 94 testigos emparejados por edad y sexo. Se analizaron las características microbianas de tres subgrupos que presentaban diferentes síntomas centrales de TDAH. El trasplante de microbiota fecal en ratones ha validado la hipótesis según la cual la composición microbiana intestinal influye en los síntomas del TDAH a través de alteraciones metabólicas. Este estudio aporta información adicional sobre los mecanismos subyacentes a las alteraciones metabólicas en el TDAH y dilucida la función que desempeña la microbiota intestinal en estos procesos.

¿Qué se sabe ya sobre este tema?

••• Los trastornos por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) son frecuentes en pediatría, con una prevalencia del 3 al 5 %. En la aparición del TDAH intervienen factores ambientales, como factores perinatales, socioemocionales y nutricionales. Estos factores de riesgo también influyen en la microbiota intestinal (MI). Las modificaciones tempranas de la microbiota

pueden alterar el neurodesarrollo. Es posible que en estos efectos intervenga el eje microbiota-intestino-cerebro, a través de tres vías (inmunitaria, neuronal y endocrina/sistémica).

¿Cuáles son los principales resultados aportados por este estudio?

••• En un estudio unicéntrico chino, se incluyeron 188 niños, de los cuales

94 niños, que tenían TDAH, se dividieron en tres subgrupos, 56 con falta de atención predominante (grupo IA), 9 con hiperactividad-impulsividad predominante (grupo HA) y 29 con síntomas combinados (grupo C), y 94 testigos (grupo TD).

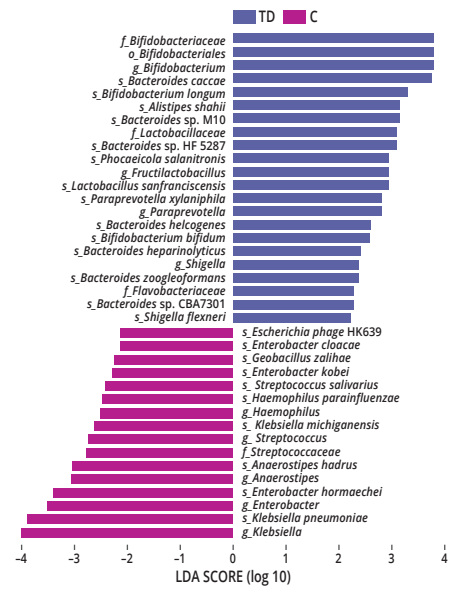
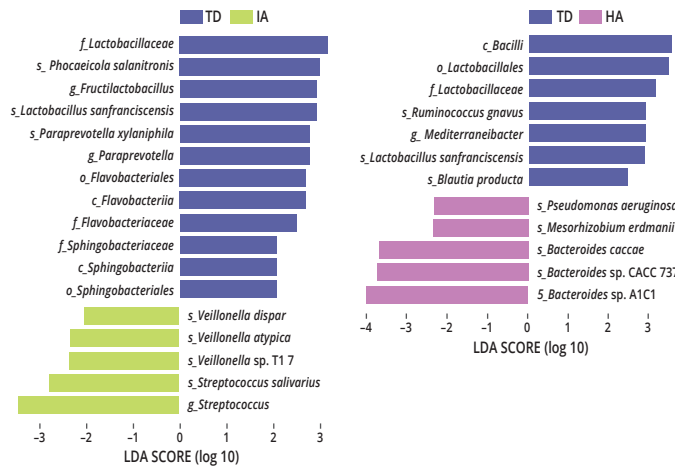
El análisis de la MI no halló diferencias entre estos tres grupos en términos de riqueza y diversidad bacteriana, abundancia relativa de los 10 géneros principales y proporción Firmicutes/Bacteroidetes. Sin embargo, se observaron taxones específicos asociados a los subtipos de TDAH (figura 1).

La familia *Lactobacillaceae* y la especie *Lactobacillus sanfranciscensis* aparecían enriquecidas en el grupo TD. El grupo TD presentaba más Bifidobacteriales que el grupo C. En los grupos IA y C (síntomas de falta de atención), el género *Streptococcus* y la especie *Streptococcus salivarius* eran nocivos y la familia *Flavobacteriaceae*, los géneros *Paraprevotella*, *Fructilactobacillus*, las especies *Paraprevotella xylaniphila* y *Phocaeicola salanitronis* eran beneficiosos. En los grupos HA y C (síntomas de hiperactividad-impulsividad), la familia *Lactobacillaceae* y la especie *Lactobacillus sanfranciscensis* eran beneficiosas (figura 1).

Los perfiles metabólicos de los niños con TDAH mostraron alteraciones en la síntesis de ácidos grasos, con una reducción significativa en la síntesis de ácidos grasos insaturados y del ácido linoleico, así como en el metabolismo de aminoácidos (figura 2). Los distintos síntomas, falta de atención, hiperactividad e impulsividad, estaban correlacionados negativamente con diferentes metabolitos, ácido imidazol acético y falta de atención ($p < 0,001$). Así, *Lactobacillus sanfranciscensis* tuvo un efecto directo y un efecto facilitado por el ácido imidazol acético sobre la falta de atención.

Se hizo un experimento con tres ciclos de trasplante de microbiota fecal (FMT)

FIGURA 1
Diferencias específicas en los taxones bacterianos entre cada uno de los grupos de TDAH.



Punto clave

- Los cambios en la microbiota intestinal se asocian específicamente con los diferentes síntomas de niños con TDAH. Este efecto está facilitado por alteraciones en el metabolismo de los ácidos grasos

de niños con TDAH con baja abundancia de bacterias beneficiosas *Lactobacillus sanfranciscensis* (grupo FMT-A) y testigos (grupo FMT-H) a ratones macho C57BL/6J de 4 semanas de edad. A continuación, se administró a los ratones *Lactobacillus sanfranciscensis* (1×10^8 organismo/ratón/día, grupo FMT-A-R1), o 150 mmol/l de acetato de sodio (grupo FMT-A-R2) o PBS para los testigos (grupo FMT-A-C). En el grupo FMT-A-R1 se observó una mejora significativa de los síntomas de hiperactividad, que no se dio en el grupo FMT-A-R2, mientras que los síntomas de falta

de atención mejoraron en ambos grupos. Por último, la síntesis de ácidos grasos y ácidos grasos insaturados mejoró en los grupos FMT-A-R1 y FMT-A-R2 en comparación con FMT-A-C (figura 3).

¿Cuáles son las consecuencias en la práctica?

●●● Este estudio demuestra que los cambios en la MI de los niños con TDAH dependen del tipo de síntoma. El análisis en subgrupos muestra que la especie *Lactobacillus sanfranciscensis* aparece enriquecida en el grupo TD. Además, tras el trasplante fecal con heces TDAH, el tratamiento con *Lactobacillus sanfranciscensis* consigue mejorar los síntomas.

La síntesis de ácidos grasos y ácidos grasos insaturados se reduce en los niños TDAH. De la misma manera, tras el trasplante fecal con heces TDAH, el tratamiento con un ácido graso de cadena corta (ácido imidazol acético) permite mejorar los síntomas.

FIGURA 3

El trasplante fecal con heces de niños con TDAH reduce la síntesis de ácidos grasos, lo que se corrige con el tratamiento con *Lactobacillus sanfranciscensis* o acetato de sodio.

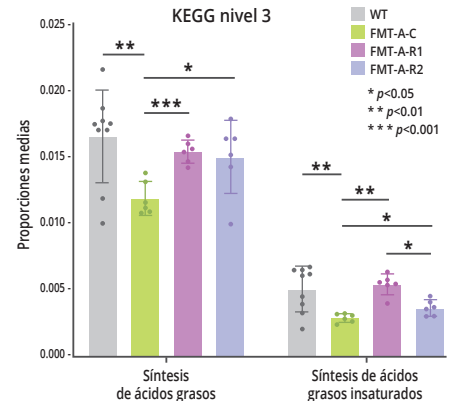
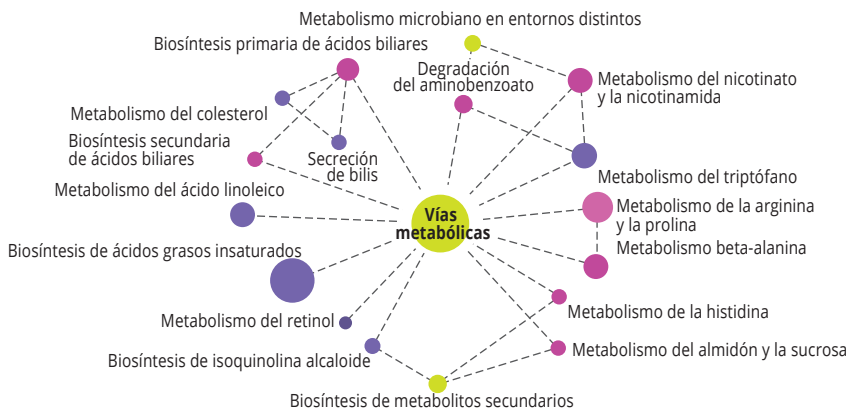


FIGURA 2 Modificación de las diferentes rutas metabólicas, el tamaño de los círculos corresponde al número de genes implicados.



[CONCLUSIÓN]

Los resultados de este estudio mejoran nuestra comprensión de la función que desempeña la microbiota intestinal en los niños con TDAH, junto con las modificaciones metabólicas implicadas en la alteración del eje microbiota-intestino-cerebro en este contexto.

Fuente

*1. Wang X, Wang N, Gao T, et al. Symptom-specific gut microbial and metabolic profiles in ADHD reveal SCFA deficiency as a Key pathogenic mechanism. *Gut Microbes* 2025; 17: 2537755.



Por la Prof. Natascha Sandy

Clínica Levy, Condomínio Atlantis, Sao Paulo, Brasil



SEPTIEMBRE 2025

Microbiota y salud pediátrica: lo más destacado de LASPGHAN 2025

El XXV Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPGHAN), que se celebró en Mérida, reforzó el papel fundamental de la microbiota en la salud y la enfermedad pediátricas. Los debates hicieron hincapié en un enfoque riguroso, basado en la evidencia y específico para cada cepa sobre el uso de probióticos, en consonancia con el informe expositivo más reciente de la ESPGHAN y el próximo consenso de la LASPGHAN. La atención se ha desplazado de la suplementación empírica a las indicaciones respaldadas por ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis, para hacer hincapié en cómo la modulación microbiana puede influir en la respuesta gastrointestinal, inmunitaria y metabólica en diferentes etapas de la infancia. Cada vez hay un mayor reconocimiento de que la impronta de la microbiota en las primeras etapas de la vida puede tener consecuencias de por vida en la programación metabólica y la tolerancia inmunitaria, lo que pone de relieve la importancia de la nutrición perinatal, la lactancia materna y evitar un consumo innecesario de antibióticos como determinantes clave de la resistencia microbiana.

Diarrea infecciosa aguda

Las directrices actuales recomiendan ciertas cepas de *Saccharomyces* y *Lactobacillus* como las cepas mejor documentadas para tratar la gastroenteritis aguda y para prevenir la diarrea producida por antibióticos en niños [1-4]. Los ensayos aleatorizados controlados y los metaanálisis demuestran sistemáticamente una reducción clínicamente relevante de la duración de la enfermedad y de la frecuencia de las deposiciones cuando estos probióticos se utilizan junto con el tratamiento de rehidratación por vía oral. Para la diarrea provocada por antibióticos, ambas cepas cuentan con una evidencia de calidad moderada y perfiles de toxicidad favorables, lo que las convierte en las opciones más fiables en la atención pediátrica rutinaria. También se pueden estudiar ciertos *Limosilactobacillus* para la diarrea aguda y el cólico infantil, lo que refleja la creciente comprensión de que la modulación microbiana en las primeras etapas de la vida favorece la tolerancia inmunitaria y la maduración de la barrera intestinal [5]. Más allá de los probióticos por sí solos, los nuevos estudios presentados en LASPGHAN exploraron cómo las combinaciones con sustratos prebióticos pueden acelerar el restablecimiento de la diversidad microbiana tras una infección o exposición a antibióticos. Este planteamiento «biótico» sinérgico puede representar una nueva frontera para prevenir las recaídas y mejorar la recuperación intestinal en los niños.



Fotografía: Shutterstock



Prevención de la enterocolitis necrosante

El uso profiláctico de determinadas cepas de *Lactoseibacillus* durante ≥ 30 días sigue estando respaldado para reducir la enterocolitis necrosante y la mortalidad, siempre que se garantice la calidad del producto, la identidad de la cepa y la vigilancia clínica en los bebés prematuros [1]. El beneficio parece estar relacionado con la cepa, lo que subraya la necesidad de formulaciones estandarizadas y de trazabilidad microbiológica en la atención neonatal. Las evidencias recientes ponen de relieve cómo la exposición microbiana temprana —a través del parto vaginal, la lactancia materna y la diversificación de la alimentación— modula la inmunidad de las mucosas y la tolerancia bucal. El concepto de los «primeros 1000 días» sigue siendo una franja de tiempo decisiva para las intervenciones destinadas a prevenir las enfermedades alérgicas e inflamatorias. Los crecientes datos sobre posbióticos, productos microbianos no viables con potencial señalizador y antiinflamatorio, están abriendo nuevas perspectivas terapéuticas en la prevención de alergias y la educación inmunitaria.

Trastornos funcionales gastrointestinales y cólicos

Más allá de los contextos agudos, la función de los probióticos en los trastornos funcionales gastrointestinales se está definiendo con más cautela. Algunas cepas de *Lactoseibacillus* han mostrado potencial para reducir la frecuencia del dolor abdominal y mejorar la calidad de vida en el dolor abdominal funcional y el síndrome del colon irritable cuando se combinan con medidas dietéticas y conductuales [1, 3]. La solidez general de la evidencia sigue siendo modesta, pero los datos emergentes sugieren una función para cepas específicas como coadyuvantes dentro de un enfoque de abordaje multimodal. En el estreñimiento funcional, *Lactoseibacillus* también se puede utilizar como complemento del tratamiento habitual, mientras que en el cólico infantil sigue siendo la cepa más recomendada. El uso preventivo de *Lactoseibacillus* desde el nacimiento hasta los cuatro meses se ha asociado a una menor incidencia de cólicos en lactantes de alto riesgo [2]. La selección de la cepa siempre debe tener en cuenta el fenotipo del paciente, el patrón sintomático y las intervenciones concomitantes, como la ingesta de fibra o la psicoterapia conductual. Integrar los probióticos o los simbióticos en una estrategia holística de abordaje —en lugar de utilizarlos como suplementos aislados— se perfila como un principio clave para optimizar los desenlaces clínicos en los trastornos funcionales gastrointestinales.

Alergia alimentaria e inmunidad de las mucosas

Cada vez se presta más atención a la interacción entre la microbiota y el desarrollo inmunitario. *Lactoseibacillus* administrado durante al menos tres meses puede ayudar a estimular la tolerancia y la mejora clínica en la alergia a la proteína de la leche de vaca [1, 2]. Estos hallazgos son biológicamente plausibles dadas las propiedades inmunomoduladoras de la cepa y su capacidad para influir en las respuestas epiteliales y de las citocinas. Sin embargo, se necesitan más estudios para validar la magnitud y la durabilidad de estos efectos en los resultados en las alergias a largo plazo.



Fotografía: Shutterstock.



Fotografía: Shutterstock.

Fuentes

- 1. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, et al.; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023; 76: 232-47.
- 2. Cruchet S, Gutiérrez-Castrellón P, Vázquez-Frías R, and LASPGHAN WG on Biotics. Guía de Práctica Clínica Ibero-Latinoamericana del uso de Bióticos en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica: Capítulo Probióticos. 2025 (submitted).
- 3. Szajewska H, Kolodziej M, Gieruszczak-Biatek D, Skórka A, Ruszczyński M, Shamir R. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for treating acute gastroenteritis in children – a 2019 update. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 1376-84.
- 4. Czerucka D, Rammal P. Diversity of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 mechanisms of action against intestinal infections. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 2188-203.
- 5. de Vos WM, Tilg H, Van Hul M, Cani PD. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut* 2022; 71: 1020-32.

LAS PALABRAS ADECUADAS

Por el Prof. Harry Sokol



Fotografía: Shutterstock

Consejos de expertos para hablar con los pacientes

La página «Las palabras adecuadas» es un recurso específico diseñado para ayudar a los profesionales sanitarios a responder con claridad y seguridad a las preguntas de los pacientes sobre temas relacionados con la microbiota.

Abarca temas clave como la salud intestinal y la salud de la mujer, y ofrece breves vídeos educativos en los que expertos reconocidos comparten enfoques de comunicación estructurados y sugieren formulaciones claras y adecuadas para responder a las preguntas más frecuentes durante las consultas.



En este número, el profesor Harry Sokol aborda cómo tratar la salud intestinal en la práctica diaria. Explica cómo describir la microbiota intestinal, aclarar su papel en la digestión y la salud general, responder a los mitos más comunes y orientar a los pacientes sobre los factores alimentarios y los estilos de vida que favorecen el equilibrio de la microbiota, manteniendo al mismo tiempo el rigor científico y unas expectativas realistas.

Gracias a los conocimientos de los expertos, descubra información práctica para enriquecer sus consultas y transmitir mensajes fundamentados y basados en la evidencia científica sobre la microbiota en su práctica diaria.

Para una consulta satisfactoria:

01

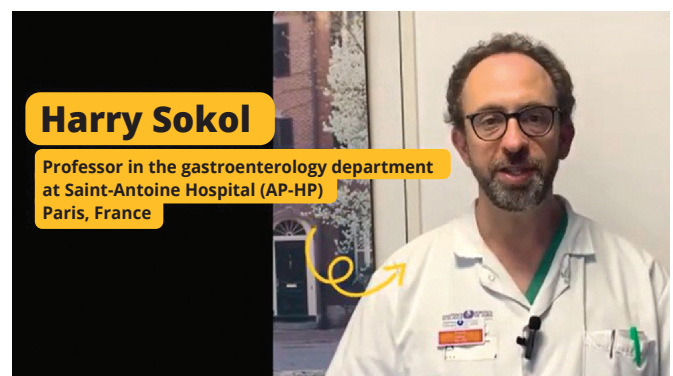
Evitar al máximo el lenguaje médico

02

Utilizar ejemplos de la vida cotidiana que puedan afectar al paciente directamente

03

Utilizar ilustraciones para facilitar las explicaciones de los mensajes complejos



Para más información





Fotografía: Shutterstock



Por Anaïs Bodon, Muriel Mercier-Bonin, Bruno Sovran

Equipo de neurogastroenterología y nutrición de Inrae (Instituto Nacional de Investigación para la Agricultura, la Alimentación y el Medio Ambiente), Toxalim, Toulouse, Francia

PFAS y microbiota

Las sustancias perfluoroalquílicas y polifluoroalquílicas (PFAS) constituyen una amplia familia de compuestos químicos comúnmente denominados «contaminantes eternos» debido a su extrema persistencia en el medio ambiente y los ecosistemas. Sus propiedades ignífugas, hidrófugas y termorresistentes han favorecido su uso masivo en numerosos productos de uso cotidiano (utensilios de cocina antiadherentes, textiles impermeables, etc.). Las PFAS, que son muy poco degradables, se acumulan en el medio ambiente, contaminan la cadena alimentaria y provocan una exposición humana casi generalizada. Así, los PFAS se acumulan en el organismo con efectos documentados para la salud, aunque solo en el caso de un número limitado de compuestos.

> ¿Son fundadas las afirmaciones de las redes sociales?

En el laboratorio, en condiciones experimentales muy específicas, algunas bacterias de la microbiota intestinal [1] o bacterias lácticas [2] (a menudo utilizadas como probióticos) pueden bioacumular PFAS o «secuestrar» en su superficie, lo que sugiere una posible «desintoxicación». En la práctica, los PFAS ingeridos se absorben casi en su totalidad en el intestino delgado y pasan rápidamente al torrente sanguíneo. La microbiota intestinal se encuentra principalmente en el colon, un compartimento muy poco afectado por los PFAS, aunque una fracción minoritaria de la microbiota, localizada en el intestino delgado, está directamente expuesta. Por lo tanto, el contacto directo entre los PFAS y las bacterias intestinales sigue siendo marginal en comparación con la cantidad total de PFAS ya acumulada en el organismo. Con el nivel actual de conocimientos, es difícil concluir que la microbiota y/o la ingesta de probióticos, como se sugiere en los medios de comunicación, desempeñen un papel importante en la desintoxicación microbiana de los PFAS totales del organismo.

> ¿Qué impacto tiene en la microbiota?

Por otra parte, este contacto limitado podría contribuir a los efectos cada vez más documentados de los PFAS sobre la microbiota intestinal. Estudios realizados en roedores muestran que la exposición a los PFAS puede modificar la composición de la microbiota y alterar algunas de sus funciones, en particular la producción de metabolitos o sus interacciones con el sistema inmunitario [3,4]. Ahora bien, se ha demostrado que estas alteraciones pueden perturbar el equilibrio del ecosistema digestivo y la salud intestinal.

> ¿Hay que tener en cuenta alguna limitación importante?

La mayoría de los datos científicos disponibles proceden de modelos animales expuestos a dosis generalmente superiores a las representativas de la exposición humana, y se refieren a un número muy limitado de PFAS, a menudo considerados de forma aislada. En el caso de los seres humanos, los estudios aún son escasos, principalmente observacionales e influenciados por numerosos factores

de confusión (alimentación, edad, sexo). Por lo tanto, el campo de investigación sobre los PFAS y la microbiota sigue siendo emergente.

> ¿Qué implicaciones tiene para los profesionales de la salud y qué responder a los pacientes?

Ante la mediatización del tema y la preocupación de los pacientes, es esencial una comunicación basada en pruebas científicas, sin extrapolaciones excesivas. Conviene explicar que no existe una solución «milagrosa» para la desintoxicación de los PFAS, en particular a través de los probióticos.

En la práctica, se puede aconsejar limitar las fuentes conocidas de exposición a los PFAS (envases de alimentos, utensilios de cocina antiadherentes) y dar prioridad a una alimentación variada, poco procesada, rica en frutas, verduras y cereales integrales para reforzar la función protectora de la microbiota.



Fotografía: Shutterstock

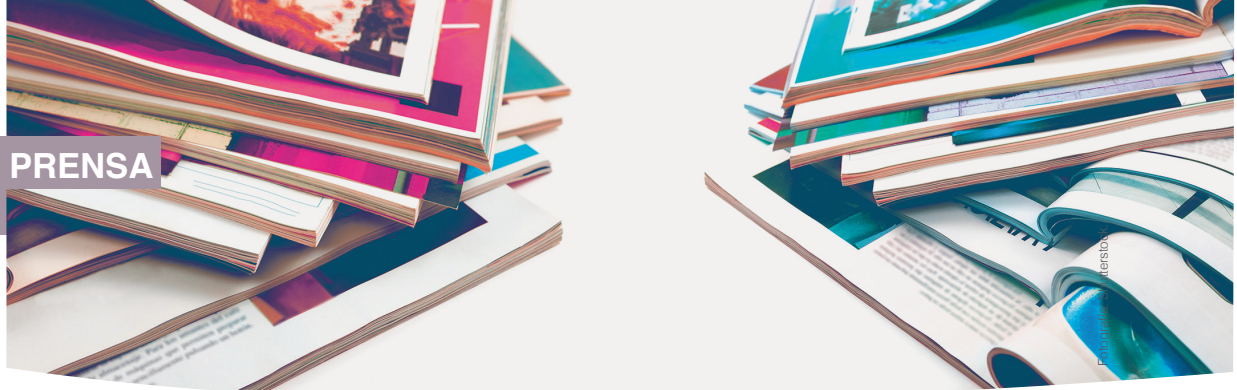
Fuentes

- 1. Lindell AE, Griebhammer A, Michaelis L, et al. Human gut bacteria bioaccumulate per-and polyfluoroalkyl substances. *Nat Microbiol* 2025 ; 10 : 1630-47.
- 2. Xing J, Wang F, Xu Q, et al. Screening of potential probiotic lactic acid bacteria based on gastrointestinal properties and perfluorooctanoate toxicity. *Appl Microbiol Biotechnol* 2016 ; 100 : 6755-66.
- 3. Zhang L, Rimal B, Nichols RG, et al. Perfluorooctane sulfonate alters gut microbiota-host metabolic homeostasis in mice. *Toxicology* 2020 ; 431 : 152365.
- 4. Shi L, Pan R, Lin G, et al. Lactic acid bacteria alleviate liver damage caused by perfluorooctanoic acid exposure via antioxidant capacity, biosorption capacity and gut microbiota regulation. *Ecotoxicol Environ Saf* 2021 ; 222 : 112515.



Por la Prof. Satu Pekkala

Becaria de investigación de la Academia de Finlandia, Facultad de Ciencias del Deporte y la Salud, Universidad de Jyväskylä, Finlandia



MICROBIOTA INTESTINAL

El metabolito de la microbiota causado por el ejercicio mejora la inmunidad antitumoral de los linfocitos CD8 favoreciendo la eficacia de la inmunoterapia

El estilo de vida sedentario aumenta el riesgo de cáncer, y se sabe que el ejercicio mejora la eficacia del inhibidor del punto de control inmunitario (IPCI). Sin embargo, se siguen desconociendo los mecanismos en gran medida. La microbiota intestinal promueve la inmunidad antitumoral y el ejercicio modula la microbiota intestinal, pero no se ha estudiado si estos factores están relacionados o no. Phelps *et al.* utilizaron modelos preclínicos de cáncer para explorar las posibles conexiones.

Descubrieron que el ejercicio prolongado limitaba el crecimiento del tumor de melanoma sin afectar al peso corporal. El ejercicio también estimulaba los linfocitos CD4 y CD8 en los ganglios linfáticos que drenaban el tumor. Hay que destacar que este efecto necesitaba de microbio-

ta intestinal, implicada en la actividad antitumoral provocada por el ejercicio. Para establecer la causalidad, los autores hicieron trasplantes de microbiota fecal (TMF) en ratones tratados con antibióticos usando heces de donantes activos y sedentarios. El TMF de ratones activos suprimió el crecimiento tumoral, prolongó la supervivencia y mejoró la inmunidad tumoral. Aunque se sabe que los componentes de la pared celular bacteriana aumentan la respuesta inmunitaria, parece ser que el efecto del ejercicio y del TMF depende de los metabolitos derivados de la microbiota. De hecho, la administración por vía oral de metabolitos microbianos procedentes de heces de ratones activos frenó el crecimiento del tumor del melanoma.

Para entender la función de los metabo-

litos, los autores usaron metabolómica dirigida de metabolitos de 1 carbono (1C) y descubrieron, principalmente, que los precursores de la vía 1C dependiente del folato estaban reducidos en los ratones físicamente activos. Otros experimentos revelaron que los niveles altos de formiato estimulaban la inmunidad antitumoral y frenaban el crecimiento tumoral, además de que el ejercicio aumentaba específicamente el formiato. Además de en el melanoma, estos efectos se observaron en modelos de adenocarcinoma y linfoma. El formiato también redujo drásticamente las metástasis pulmonares. En el efecto del formiato sobre la inmunidad antitumoral intervino el factor nuclear eritroide 2 similar al factor 2. En última instancia, aportan algunas pruebas traslacionales de que la microbiota humana con alto contenido en formiato se asocia a una mayor inmunidad y supresión tumoral.

✓ Phelps CM, Willis NB, Duan T, *et al.* Exercise-induced microbiota metabolite enhances CD8 T cell antitumor immunity promoting immunotherapy efficacy. *Cell* 2025; 188: 5680-700.

MICROBIOTA INTESTINAL

Dinámica temporal e interacciones microbianas que conforman el resistoma intestinal en la primera infancia

El origen de la resistencia a los antibióticos se encuentra en los genes de resistencia a los antibióticos (GRA), que permiten a las bacterias resistir a los antibióticos. Los GRA existían antes del consumo de antibióticos por parte de los seres humanos, pero el uso excesivo actual ha amplificado su prevalencia a escala mundial. Cuando la resistencia llega a los microbios patógenos, representa una amenaza para la salud pública al debilitar a los antibióticos. Sin embargo, se necesitan más estudios, especialmente en la infancia, para comprender el papel del resistoma intestinal en la propagación de la resistencia a los

antimicrobianos (RAM).

Este estudio investigó la dinámica del resistoma intestinal infantil en una cohorte de nacimiento con muestras fecales recogidas longitudinalmente 8 veces desde el nacimiento hasta los cinco años de edad. Al principio de la infancia (de 3-6 días a 2 meses), la riqueza de GRA mostró un patrón bimodal, que desapareció a los 6 meses, ya que la mayoría de los lactantes presentaban recuentos elevados de GRA. A los 12 meses, reapareció la bimodalidad, seguida de un descenso de los GRA a los 60 meses. La abundancia de GRA en relación con el total de genes fue superior en los primeros 6 meses y disminuyó pasados los 12 meses. La abundancia absoluta de GRA varió en gran medida entre los lactantes durante los 2 primeros meses de vida, alcanzó su máximo a los 6 meses y descendió a los 12 meses.

Además, se constató que los GRA que confieren resistencia frente a tetraciclinas, fluoroquinolonas, penams y

cefalosporinas son los más comunes y abundantes hasta los 6 meses de edad. Los GRA contra las tetraciclinas y las fluoroquinolonas siguieron siendo los más frecuentes en todas las edades. La abundancia relativa y absoluta de GRA no era diferente entre los lactantes no expuestos a antibióticos y aquellos expuestos antes de la 1.ª muestra a los 3-6 días de vida. Curiosamente, parece ser que la composición microbiana y el tipo de parto influyen en la diversidad de GRA, mientras que solo unos pocos taxones bacterianos tienen un alto número de GRA. En conclusión, este estudio ha revelado patrones temporales clave e interacciones microbianas que conforman el resistoma intestinal de los lactantes, lo que sugiere oportunidades para estrategias dirigidas a limitar la RAM durante esta etapa decisiva del desarrollo.

✓ Chatzigiannidou I, Johansen PL, Dehii RK, *et al.* Temporal dynamics and microbial interactions shaping the gut resistome in early infancy. *Nat Commun* 2025; 16: 8139.

MICROBIOTA INTESTINAL

Cuantificación de la obtención variable de productos de fermentación de la microbiota intestinal humana



Fotografía: Shutterstock.

La microbiota intestinal humana influye en el anfitrión, en gran medida, a través del intercambio de productos de fermentación, principalmente ácidos grasos de cadena corta producidos por microbios en el intestino grueso. Los microbios metabolizan los hidratos de carbono complejos de los alimentos de origen vegetal, así como las proteínas alimentarias que escapan a la digestión en el intestino delgado. Aunque la metabolómica puede identificar una gran variedad de compuestos, solo ofrece imágenes puntuales y aporta poca información sobre el flujo global de productos de fermentación que producen los microbios y que absorbe el

organismo del anfitrión. Para superar esta limitación, el estudio estableció planteamientos ortogonales para cuantificar este flujo, integrando datos sobre metabolismo bacteriano, fisiología digestiva y metagenómica.

Este marco permitió llegar a muchos hallazgos importantes. Por ejemplo, la mayor parte del carbono de los carbohidratos disponibles en la microbiota, el 90 %, acaba en productos de fermentación, absorbidos en su mayor parte por el anfitrión. La variación de la alimentación determinó en gran medida el rendimiento total de los productos de fermentación. Los rendimientos bajos pueden producirse cuando la alimentación es rica en alimentos muy procesados que carecen de hidratos de carbono complejos o cuando incluyen hidratos de carbono que resisten la digestión y pasan por el intestino sin modificarse. De forma un tanto sorprendente, los propios microbios tuvieron un menor impacto en la obtención diaria total de productos de

fermentación, con excepción de algunos productos de fermentación específicos, como el butirato y el lactato.

Aunque no era el objetivo principal del estudio, se descubrió que los ratones obtienen muchos más productos de fermentación por peso corporal que los humanos (≈ 400 mmol/kg/día frente a 7 mmol/kg/día), lo que les aporta más del 21 % de sus necesidades energéticas diarias frente al 1,7-12,1 % de los humanos. Esta disparidad, junto con las diferencias en la composición del microbioma y la anatomía intestinal, debe tenerse en cuenta a la hora de extrapolar los datos obtenidos en ratones a los efectos sistémicos en humanos.

Los autores concluyen que, debido al entorno dinámico y fluido del intestino, el desarrollo de este tipo de marco es fundamental para alejarse de los supuestos basados en mediciones puntuales de metabolitos y acercarse a un modelo integrado de las funciones del anfitrión y el microbioma en la salud y la enfermedad.

Arnoldini M, Sharma R, Moresi C, *et al.* Quantifying the varying harvest of fermentation products from the human gut microbiota. *Cell* 2025 ; 188 : 5332-42.

MICROBIOTA VAGINAL

Eje intestino-cerebro-pelvis: nuevas perspectivas derivadas de la ciencia de la microbiota

Además de tener que someterse a cirugía, hormonoterapia y estadios tumorales, las mujeres con cáncer de endometrio suelen presentar síntomas persistentes que afectan a su salud mental, su confort gastrointestinal y su bienestar sexual. Un estudio reciente de la Universidad de Oklahoma sugiere que la microbiota intestinal y vaginal podría estar relacionada con estos temas.

Los investigadores hicieron un seguimiento de 140 mujeres que iban a someterse a una histerectomía, entre las que se encontraban pacientes con cáncer de endometrio y mujeres con afecciones ginecológicas benignas. Antes de la intervención quirúrgica, las participantes rellenaron cuestionarios validados que evaluaban su salud física y mental, su nivel de estrés, sus síntomas gastrointestinales y su función sexual. Se tomaron muestras vaginales y rectales para analizar el microbioma, lo que permitió

establecer correlaciones entre los perfiles microbianos y los resultados comunicados por las pacientes.

Las mujeres con cáncer de endometrio presentaban una mayor diversidad microbiana vaginal, un fenómeno que generalmente se considera desfavorable en otros contextos clínicos. Una mayor diversidad se asoció con un aumento de la sequedad y la irritación vaginales. Varias especies bacterianas, entre ellas *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus gasseri* y *Streptococcus agalactiae*, eran más abundantes en las mujeres que referían síntomas vaginales más graves, lo que sugiere que las afecciones oncológicas pueden alterar la dinámica del ecosistema vaginal.

La microbiota intestinal también mostró correlaciones significativas. En las pacientes con cáncer de endometrio, algunos taxones bacterianos se correlacionaban con un mayor bienestar mental, menores niveles de estrés y menos trastornos gastrointestinales, mientras que otros se relacionaban con hinchazón, molestias o disminución de la libido. Estos resultados refuerzan el concepto de un eje intestino-cerebro-pelvis que conecta los ecosistemas microbianos con la salud psicológica y pélvica.

Desde un punto de vista clínico, este trabajo abre nuevas perspectivas para intervenciones dirigidas al microbioma, que en el marco del apoyo a los pacientes con cáncer, van desde probióticos hasta estrategias alimentarias. El perfil del microbioma podría ayudar a identificar a los pacientes con riesgo de síntomas persistentes y orientar intervenciones personalizadas, como dietas, intervenciones en el estilo de vida o modulación específica de la microbiota, con el fin de mejorar la calidad de vida junto con los tratamientos oncológicos estándar.

Gautam NJ, Jimenez NR, Laniewski P, *et al.* Microbiome impacts quality of life in patients with endometrial cancer and benign gynecological conditions. *Qual Life Res* 2025 ; 34: 2935-48.



Fotografía: Shutterstock.

Resistencia a los antibióticos: un mural digital para aprender, debatir y actuar

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) es una de las principales amenazas mundiales para la salud pública y el desarrollo. Para hacer frente a este problema planetario, la Semana Mundial de Concienciación sobre la RAM (WAAW - World AMR Awareness Week), coordinada cada año por la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 18 al 24 de noviembre, tiene como objetivo pasar de la sensibilización a la acción promoviendo el uso responsable de los antibióticos en todos los sectores.

En consonancia con este objetivo, el *Biocodex Microbiota Institute* se compromete junto con la OMS a apoyar la WAAW 2025 y a lanzar el mural de la resistencia a los antibióticos. Esta iniciativa representa el primer mural educativo dedicado a la resistencia a los antibióticos, diseñado para profesionales de la salud y accesible de forma gratuita en formato digital y descargable.

Esta herramienta pedagógica pone de relieve los vínculos entre el uso de antibióticos, la alteración de la microbiota y la propagación de la resistencia, y explora las consecuencias para los pacientes y los sistemas de salud. Al fomentar la reflexión colectiva y el diálogo, su objetivo es promover una mejor comprensión de la resistencia a los antibióticos y promover acciones concretas en favor de una mejor gestión de los antimicrobianos. Como profesional sanitario, puede utilizar este mural como una herramienta práctica para informar, implicar y movilizar a sus equipos, pacientes y comunidades, y contribuir activamente a mejorar el uso de los antimicrobianos y preservar su eficacia.

[Descargar >](#)



*Si nada cambia, la resistencia a los antibióticos podría ser responsable de casi 10 millones de muertes en 2050 (fuente: OMS).



Premio Henri Boulard 2025...

En 2025, los premios Henri Boulard siguen apoyando proyectos de investigación innovadores que abordan los retos mundiales en materia de salud pública a través de la ciencia de la microbiota. Divididos en tres áreas temáticas, los premios destacan iniciativas que responden a necesidades médicas locales no satisfechas y contribuyen al enriquecimiento del conocimiento mundial.

Y los ganadores son:

> Microbiota y salud humana

• **Dr. Livia Hecke Morais – Brasil**

Descubrimiento de las vías microbianas que relacionan la toxoplasmosis y el tratamiento de la esquizofrenia en Brasil

• **Dr. Fernando Chirido – Argentina**

Evaluación del potencial terapéutico de *Saccharomyces boulardii* en el tratamiento de la diarrea crónica en pacientes pediátricos

> Microbiota y resistencia a los antimicrobianos

• **Dr. Solayide Adesida – Nigeria**

Perfil comunitario del microbioma pulmonar y su papel en la modificación de la enfermedad en pacientes con tuberculosis en Lagos

> Microbiota y preocupaciones medioambientales

• **Dr. Jennifer Osogom Clifford-Nkemdilim – Nigeria**

Reequilibrar la microbiota intestinal mediante agua potable. Purificación del agua a escala comunitaria y escolar mediante el uso y la distribución de filtros de agua de cerámica

HENRI BOULARD AWARDS 2025
FOR A BETTER GLOBAL HEALTH

«PEOPLE—MICROBIOTA—PLANET»

1 award MICROBIOTA & ANTIMICROBIAL RESISTANCE

2 awards MICROBIOTA & HUMAN HEALTH

1 award MICROBIOTA & ENVIRONMENTAL CONCERNS

€10,000 each

Submission deadline: September 15th, 2025

Decision of the committee: December 2025

Send the application to: apply@BiocodexMicrobiotaFoundation.com

Further information available on:

