

Dr. Emeran Mayer

Pensar con el ESTÓMAGO



Cómo la relación
entre digestión y cerebro
afecta a la salud y el estado
de ánimo

Grijalbo

DR. EMERAN MAYER

Pensar con el estómago

Cómo la relación entre digestión
y cerebro afecta a la
salud y el estado de ánimo

Traducción de
Júlia Sabaté Font

Grijalbo

SÍGUENOS EN
megustaleer



@Ebooks



@megustaleer



@megustaleer

| Penguin
Random House
Grupo Editorial |

*A Minou y Dylan,
por su tenacidad en animarme a escuchar a mis entrañas*

*A mi mentor, John H. Walsh,
que despertó mi interés por la comunicación
entre el cerebro y el aparato digestivo*

PRIMERA PARTE

EL CUERPO, UN ORDENADOR SUPERINTELIGENTE

La relación entre la mente y el cuerpo es real

Cuando empecé a estudiar medicina, en 1970, los médicos consideraban que el cuerpo humano era una máquina compleja formada por un número limitado de piezas. Duraba unos setenta y cinco años de media, siempre y cuando se cuidara y alimentara con el combustible adecuado. Como un coche de alta gama, funcionaba bien mientras no tuviera accidentes importantes o alguna pieza sufriera daños irreversibles. Bastaba con acudir a contados chequeos a lo largo de la vida para prevenir grandes males ocasionales, pues tanto la medicina como la cirugía contaban con herramientas muy sofisticadas para poner remedio a problemas graves como infecciones, heridas o enfermedades coronarias.

Sin embargo, en los últimos cuarenta o cincuenta años, algo fundamental ha fallado en nuestra salud, y aquel viejo modelo ya no sabe explicar ni aporta ninguna solución a los nuevos problemas. Lo que sucede ya no puede explicarse sencillamente con que tal órgano o tal gen no funcionan bien. Empezamos a darnos cuenta de que los mecanismos complejos que regulan y permiten que tanto nuestro cuerpo como nuestro cerebro se adapten con rapidez a los cambios del entorno también reciben el impacto de los cambios en el estilo de vida. Estos mecanismos no operan de forma autónoma, sino que son partes de un todo. Regulan la ingesta de comida, el metabolismo y la masa corporal, el sistema inmunológico y el desarrollo y la salud del cerebro. Apenas empezamos a entender que los intestinos, los microbios que viven allí (la flora intestinal) y las moléculas de señalización que estos producen gracias a su microbioma, conformado por innumerables genes, son uno de los sistemas reguladores más importantes.

En este libro tengo la intención de ofrecer un nuevo y revolucionario punto de vista sobre la forma en que el cerebro, el aparato digestivo y los trillones de microorganismos

que viven allí se comunican entre ellos. En concreto me centraré en el papel de estas relaciones para mantener sanos el cerebro y los intestinos. Analizaré también las consecuencias negativas que puede tener la interrupción de esta comunicación sobre la salud de ambos órganos, a la vez que propondré diferentes caminos para llegar a gozar de buena salud por medio de restablecer y mejorar las comunicaciones entre el cerebro y el aparato digestivo.

Seguí estudiando en la facultad de medicina, pero el punto de vista tradicional que imperaba ya no me convencía del todo. A pesar de lo mucho que se sabía acerca de los sistemas orgánicos y el funcionamiento de las enfermedades, me sorprendía que casi nunca se mencionara al cerebro, que es muy posible que estuviera involucrado en enfermedades tan comunes como las úlceras estomacales, la hipertensión o el dolor crónico. Además, en las rondas hospitalarias había tenido ocasión de ver a pacientes que no recibían un diagnóstico concreto para los síntomas que padecían aun si se habían sometido a toda clase de investigaciones y estudios. Sus síntomas por lo general tenían que ver con el dolor crónico en distintas partes del cuerpo: la tripa, la zona pélvica y el pecho. De modo que cuando cursaba el tercer año en la facultad de medicina, y llegó el momento de empezar con la tesis, decidí estudiar la forma biológica en la que el cerebro interactúa con el cuerpo, con la esperanza de comprender mejor la mayoría de las enfermedades comunes que he mencionado antes.

A lo largo de varios meses acudí a numerosos médicos de distintas especialidades. «Señor Mayer», me dijo el profesor Karl, titular de medicina interna de la universidad, «todos sabemos que la psique desempeña una tarea importante en las enfermedades crónicas, pero a día de hoy no hay forma científica de estudiar este fenómeno clínico, por lo que le será imposible redactar una tesis sobre el tema».

El modelo de enfermedad del profesor Karl, compartido por la totalidad del sistema médico, funcionaba a la perfección para ciertas dolencias graves, enfermedades que aparecen de repente o duran poco, o ambas cosas, en infecciones, ataques de corazón o emergencias quirúrgicas, como una apendicitis. Basándose en los éxitos conseguidos en estos campos, la medicina moderna se había ido afianzando. Apenas quedaba alguna enfermedad infecciosa que no se pudiera curar con el más fuerte de los antibióticos. Las técnicas quirúrgicas más avanzadas prevenían y curaban muchas enfermedades. Las partes dañadas podían quitarse y reemplazarse. Bastaba con resolver los más ínfimos detalles de ingeniería que permitían que cada parte de la máquina funcionara. Nuestro

sistema de asistencia sanitaria dependía cada vez más de las tecnologías más modernas y hacía bandera de un optimismo generalizado según el cual incluso los problemas de salud crónicos con mayor índice de mortalidad, como el azote del cáncer, podrían resolverse algún día.

Cuando en 1971 el presidente Richard Nixon aprobó la Ley Nacional contra el Cáncer, la medicina occidental adquirió una nueva dimensión y una inédita metáfora militar. El cáncer se convirtió en el enemigo nacional, y el cuerpo humano, en un campo de batalla. Los médicos usaron la táctica de tierra quemada para deshacerse de la enfermedad, empleando químicos tóxicos, radiaciones letales e intervenciones quirúrgicas para atacar las células cancerígenas cada vez con más fuerza.

La medicina ya solía usar, con éxito, una estrategia similar para combatir las enfermedades infecciosas: suministrar a diestro y siniestro antibióticos de amplio espectro, que matan o detienen varias especies distintas de bacterias, para aniquilar las causantes de una enfermedad. En ambos casos, siempre y cuando se alcance la victoria, los daños colaterales se convierten en un riesgo aceptable.

Durante décadas, el modelo mecanicista y militar de la enfermedad formó parte del día a día de la investigación médica: pensábamos que el problema podía resolverse siempre que pudiera repararse la parte afectada de la máquina; no había necesidad alguna de entender la causa última. Esta filosofía ha conducido a tratamientos contra la hipertensión que usan bloqueadores beta y antagonistas del calcio para bloquear las señales anormales que el cerebro envía al corazón y a los vasos sanguíneos, e inhibidores de la bomba de protones para tratar las úlceras gástricas y la acidez por medio de reprimir la producción excesiva de ácido en el estómago. Ni la medicina ni la ciencia han prestado nunca demasiada atención al mal funcionamiento del cerebro, que es la causa primaria de todos esos problemas. A veces falla el acercamiento inicial, en cuyo caso se intensifican los esfuerzos, pero solo como último recurso. Si los inhibidores de la bomba de protones no calman la úlcera, siempre se puede cortar el nervio vago, el fajo de fibras nerviosas que conecta el cerebro con los intestinos.

No cuestiono que algunas de estas formas de actuar hayan funcionado con éxito, por lo que, durante años, ni el sistema médico ni la industria farmacéutica han tenido necesidad alguna de cambiarlo; y, de entrada, tampoco se presiona al paciente para prevenir que se desencadene el problema. Es decir, no parece que haya necesidad alguna de tomar en consideración la labor destacada del cerebro y las distintas señales que

manda al cuerpo en situaciones de estrés o en estados mentales negativos. Los antiguos remedios contra la hipertensión, las enfermedades coronarias y las úlceras gástricas se fueron reemplazando por tratamientos mucho más efectivos que salvaban vidas, reducían el sufrimiento y enriquecían a la industria farmacéutica.

Sin embargo, hoy en día las viejas metáforas mecánicas empiezan a caer por su propio peso. Las máquinas de hace cuarenta años sobre las que se basa el modelo tradicional de enfermedad (los coches, los barcos y los aviones) no contaban con los sofisticados ordenadores que ocupan un lugar primordial en las máquinas actuales. ¡Pero si los cohetes Apolo que fueron a la luna solo tenían a bordo artilugios informáticos rudimentarios, millones de veces menos potentes que un iPhone y mucho más parecidos a la calculadora de Texas Instruments de los años ochenta! Por eso no es de sorprender que los modelos mecanicistas de la enfermedad de entonces no tuvieran en cuenta la informática, o al menos la inteligencia. En otras palabras, no tomaban el cerebro en consideración.

En paralelo a los cambios tecnológicos, los modelos que usamos para conceptualizar el cuerpo humano también han cambiado. La capacidad de los ordenadores ha crecido de forma exponencial; los coches se han convertido en ordenadores portátiles sobre ruedas que notan y regulan cada una de sus partes para asegurar su perfecto funcionamiento, y no tardarán en conducir sin asistencia humana. Mientras tanto, la antigua fascinación por la mecánica y los motores ha dejado paso a una nueva fascinación por la recolección y el procesado de información. El modelo mecanicista era útil en medicina para tratar enfermedades concretas, pero cuando se trata de entender las dolencias crónicas, tanto las del cuerpo como las del cerebro, deja de servir.

EL PRECIO QUE HAY QUE PAGAR POR EL MODELO MECANICISTA

La forma tradicional de ver la enfermedad como el fallo de una de las piezas de un artilugio complejo que puede curarse con medicinas o cirugía ha dado pie a la industria del cuidado de la salud, que está en constante crecimiento. Desde 1970, el gasto *per cápita* en salud en Estados Unidos se ha incrementado más de un 2.000 por ciento, lo

que significa que para pagar esta cantidad desorbitada, se necesita cerca del 20 por ciento de los bienes producidos por la economía estadounidense cada año.

La Organización Mundial de la Salud, en un informe de referencia publicado en el año 2000, consideraba el sistema sanitario estadounidense como el más caro de entre las ciento noventa y una naciones incluidas en el estudio, pero lo ubicaba en la decepcionante trigésimo séptima posición en cuanto a su eficacia general, y en el puesto número setenta y dos del nivel general de salud.

Estados Unidos tampoco salía bien parado en un informe más reciente de la Commonwealth Fund, que consideraba el sistema sanitario estadounidense como el más caro *per cápita* de entre otros once países occidentales, casi el doble de caro que el resto de los estados analizados. Al mismo tiempo, ocupaba el último puesto en el desempeño general de este.

Estos datos reflejan la dura realidad de que, a pesar del número cada vez mayor de recursos que se invierten en lidiar con los problemas de salud en Estados Unidos, se ha progresado muy poco en el tratamiento del dolor crónico, de los trastornos cerebro-intestinales, como el síndrome del intestino irritable (SII), o de enfermedades mentales, como la depresión clínica, la ansiedad o trastornos neurodegenerativos. ¿Responde este fracaso a que los modelos que seguimos para entender el cuerpo humano están obsoletos? Cada vez hay más expertos en salud integral, practicantes de la medicina funcional e incluso científicos tradicionales que estarían de acuerdo con la afirmación anterior. El cambio está a la vuelta de la esquina.

EL MISTERIOSO DETERIORO DE NUESTRA SALUD

El fracaso a la hora de tratar de forma efectiva muchas enfermedades crónicas, entre las que se encuentran el síndrome del intestino irritable, el dolor crónico y la depresión, no es la única limitación del modelo de medicina tradicional que se basa en la enfermedad. Desde los años setenta hemos sido testigos de nuevos retos para nuestra salud, como el aumento de la obesidad y otros trastornos metabólicos asociados, problemas autoinmunes, como la enfermedad intestinal inflamatoria, el asma o las alergias, y las

enfermedades en el desarrollo o envejecimiento del cerebro, como el autismo, el alzhéimer o el párkinson.

Por ejemplo, el índice de obesidad en Estados Unidos se ha incrementado de forma progresiva, pasando del 13 por ciento de la población en 1972, al 35 por ciento en 2002. En la actualidad, casi ciento cincuenta y cinco millones de estadounidenses adultos padecen de sobrepeso u obesidad, el 17 por ciento de los cuales son niños de edades comprendidas entre los dos y los diecinueve años, o lo que vendría a ser lo mismo, uno de cada seis niños estadounidenses padece de obesidad. Casi tres millones de personas mueren cada año a causa del sobrepeso o la obesidad. En el mundo, el 44 por ciento de la diabetes, el 23 por ciento de la isquemia y entre el 7 y el 41 por ciento de algunos cánceres pueden atribuirse al sobrepeso o la obesidad. Si la epidemia de la obesidad no remite, la previsión es que los costes de tratar a las personas que sufren enfermedades relacionadas con ella se incrementarán hasta alcanzar la inquietante cifra de seiscientos veinte mil millones de dólares anuales.

Todavía no hemos conseguido dar con respuestas que expliquen el auge repentino de muchos de esos nuevos problemas de salud, y tampoco tenemos aún una solución efectiva para muchos de ellos. Mientras que el incremento de la longevidad en Estados Unidos ha ido a la par del de muchos otros países del mundo desarrollado, vamos muy por detrás en términos de bienestar físico y mental durante las últimas décadas de vida. El precio que pagamos por alargar los años de vida va en detrimento de la calidad de esta.

Teniendo en cuenta estos retos, es hora de actualizar el modelo predominante del cuerpo humano para entender cómo funciona en realidad, cómo hacer que funcione de forma óptima y cómo arreglarlo de manera segura y efectiva cuando algo no va bien. No podemos tolerar más el alto precio que pagamos y los daños colaterales a largo plazo que el modelo obsoleto que hemos seguido hasta ahora ha provocado.

Durante mucho tiempo hemos estado ignorando el papel primordial que desempeñan dos de los sistemas más importantes y complejos del cuerpo a la hora de mantener nuestra salud en general: los intestinos (el sistema digestivo) y el cerebro (el sistema nervioso). La conexión cuerpo-mente está lejos de ser un mito; es un hecho biológico y una clave esencial para entender lo que atañe a la salud del conjunto del cuerpo humano.

EL SISTEMA DIGESTIVO COMO UN SUPERORDENADOR

Nuestra forma de entender el sistema digestivo ha estado basada durante décadas en el mismo modelo mecanicista que el resto del cuerpo. Se consideraba que los intestinos solo eran un artilugio anticuado que funcionaba según los principios de la máquina de vapor del siglo XIX. Comíamos, masticábamos y nos tragábamos la comida; por su parte, el estómago la molía con fuerza mecánica con la ayuda del ácido clorhídrico concentrado antes de verter el bolo alimenticio al intestino delgado, que absorbía los nutrientes y enviaba la comida no digerida al intestino grueso, que a su vez excretaba los restos que quedaban.

Esta metáfora de la era industrial resultaba fácil de entender, por lo que influyó en varias generaciones de médicos, entre ellos los gastroenterólogos y cirujanos actuales. Según ese punto de vista, el mal funcionamiento del tracto digestivo podría solucionarse con un simple *bypass* o extrayendo alguna pieza, y podría renovarse por completo para favorecer la pérdida de peso. Hemos mejorado tanto la técnica de esas intervenciones que en la actualidad pueden llevarse a cabo con un endoscopio, evitando así la cirugía.

Pero resulta que este modelo es de lo más simplista. Mientras que la medicina continúa viendo el sistema digestivo como si fuera en gran medida independiente del cerebro, sabemos que ambos están conectados entre sí, lo que quedaría ilustrado con la idea de un eje cerebro-aparato digestivo. Según ese concepto, el sistema digestivo es mucho más delicado, complejo e importante de lo que hasta ahora ni siquiera sospechábamos. Estudios recientes sugieren que, en interacciones cerradas con los microbios propios de los intestinos, estos pueden influir en las emociones básicas, la respuesta al dolor y las relaciones sociales, e incluso en muchas de las decisiones que tomamos, y no solo las que incumben al tipo o la cantidad de comida. Dando la razón a la expresión popular de tomar una decisión «dejándose llevar por las tripas», en términos neurobiológicos, la compleja comunicación entre el aparato digestivo y el cerebro tiene una función principal cuando tomamos algunas de las decisiones más trascendentales de nuestra vida.

La comunicación entre la tripa y la mente no debe ser de interés exclusivo de los psicólogos; no solo existe en nuestra cabeza. Esta relación se lleva a cabo a partir de

conexiones anatómicas entre el cerebro y el aparato digestivo, y la facilitan las señales de comunicación biológica transportadas en el torrente sanguíneo.

Pero antes de que vayamos tan lejos, demos un paso atrás y veamos con detalle a qué me refiero cuando hablo de tripas, de los intestinos y del sistema digestivo, que es algo mucho más complejo que una simple máquina de procesar alimentos.

Los intestinos tienen capacidades que superan a las del resto de los órganos y que incluso están a la altura de las del cerebro. El aparato digestivo cuenta con su propio sistema nervioso, conocido en la jerga médica como el sistema nervioso entérico, o SNE, y que en ciencia divulgativa se denomina a menudo «el segundo cerebro». Ese segundo cerebro está formado por entre cincuenta y cien millones de neuronas, la mayoría situadas en la médula espinal.

Las células inmunitarias que habitan en los intestinos constituyen la mayor parte del sistema inmunitario de nuestro cuerpo; en otras palabras, hay más células inmunitarias viviendo en los intestinos que circulando por la sangre o en la médula ósea. Hay una buena razón para que estas células se acumulen en este lugar concreto, pues están expuestas a numerosos microorganismos, letales en potencia, presentes en lo que comemos. El sistema inmunitario situado en los intestinos es capaz de identificar y destruir una determinada especie de bacteria peligrosa que llega a nuestro sistema digestivo cuando ingerimos por accidente comida o agua contaminadas. Lo más destacable es que cumple con su función gracias a que sabe reconocer la ínfima cantidad de bacterias potencialmente letales en un océano de trillones de otros microbios benignos que viven en los intestinos, lo que conocemos como flora intestinal. Que esa difícil misión se cumpla nos asegura la posibilidad de vivir en perfecta armonía con nuestra flora intestinal.

El recubrimiento de los intestinos está salpicado por innumerables células endocrinas, células especializadas que contienen más de veinte tipos de hormonas que, si es necesario, pueden liberarse en el torrente sanguíneo. Si pudiéramos reunir todas estas células endocrinas en una sola masa, esta sería mayor que todo el resto de los órganos endocrinos juntos (las gónadas, la glándula tiroidea, la glándula pituitaria y las glándulas suprarrenales).

También es en las tripas donde se encuentra la mayor despensa de serotonina de todo el cuerpo, hasta el 95 por ciento del total. La serotonina es una molécula de señalización de crucial importancia en la relación entre el aparato digestivo y el cerebro: no solo es

esencial para el desempeño de las funciones digestivas normales, como las contracciones coordinadas que transportan la comida a lo largo de todo el sistema digestivo, sino que es trascendental para otras funciones vitales como dormir, el apetito, la respuesta al dolor, el humor y el bienestar general. A causa de su amplio campo de acción en la regulación de esos sistemas cerebrales, esta molécula de señalización es el objetivo central de la mayoría de los antidepresivos, los llamados inhibidores de la recaptación de serotonina.

Si la única función de nuestro sistema digestivo fuera hacerse cargo de la digestión, ¿para qué necesitaría esta concurrencia sin igual de células especializadas y sistemas de señalización? Una posible respuesta nos la daría una de las características desconocidas de nuestro sistema digestivo, su función esencial como órgano sensorial, ya que cubre la mayor parte de la superficie de nuestro cuerpo. Extendido, el sistema digestivo mide lo mismo que una pista de baloncesto, y está repleto de miles de pequeños sensores que codifican la vasta cantidad de información que contiene todo aquello que comemos y lo convierte en moléculas de señalización, del dulce al amargo, del caliente al frío y del picante al suave.

El intestino está conectado al cerebro mediante gruesos cables nerviosos que transfieren la información en ambos sentidos, y a través de canales de comunicación que usan el torrente sanguíneo: hormonas y moléculas de señalización inflamatorias que se producen en la comunicación desde el aparato digestivo hacia el cerebro, y las hormonas producidas por la comunicación que va del cerebro hacia las variadas células del intestino, como el músculo liso, los nervios o las células inmunitarias, para cambiar sus funciones.

Muchas de las señales producidas por el aparato digestivo que llegan al cerebro no solo generarán algún tipo de sensación en las tripas, como la impresión de saciedad después de una buena comida, náuseas, malestar o bienestar, sino que también provocarán respuestas en el cerebro que a su vez mandará de vuelta al aparato digestivo, suscitando así distintas sensaciones intestinales.

Por su parte, el cerebro tampoco olvida las sensaciones que se generan en las tripas, y que quedan almacenadas en las grandes bases de datos del cerebro para que puedan ser utilizadas más adelante, cuando tengamos que tomar una decisión. En última instancia, lo que sentimos en las tripas podría no solo afectar a la toma de decisiones sobre lo que comemos o bebemos, sino también sobre la gente con quien pasamos el rato y nuestra

forma de evaluar información importante, ya sea como trabajadores, miembros de un tribunal o líderes.

En la filosofía china, el concepto del yin y el yang describe cómo las fuerzas contrarias u opuestas pueden considerarse complementarias e interconectadas, y cómo estas dan lugar a un todo unificado a base de interactuar la una con la otra. Cuando se aplica al eje aparato digestivo-cerebro, consideraremos que las sensaciones de las tripas son el yin, y las reacciones son el yang. Así como el yin y el yang son dos principios complementarios de la misma entidad, en la conexión cerebro-aparato digestivo tanto las sensaciones como las reacciones son distintos aspectos de la misma red bidireccional, cruciales para nuestro bienestar, nuestras emociones y la capacidad de tomar decisiones de forma intuitiva.



Figura 1. Comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro

El intestino y el cerebro están estrechamente conectados a través de canales de comunicación bidireccionales, como los nervios, las hormonas y las moléculas inflamatorias. La valiosa información sensorial que se genera en el intestino llega al cerebro (sensaciones intestinales) y, como respuesta, el cerebro manda señales al intestino para ajustar su función (reacciones intestinales). Ambas están conectadas de manera muy intrincada.

LOS ALBORES DEL MICROBIOMA INTESTINAL

Muy poca gente se había interesado en las últimas décadas por los descubrimientos de los investigadores que estudian las interacciones entre el cerebro y el aparato digestivo, pero desde hace unos años este eje se halla en el punto de mira. El cambio podría atribuirse en gran medida al crecimiento exponencial del conocimiento y la información que tenemos sobre las bacterias, las arqueas, los hongos y los virus que viven en el intestino bajo la denominación colectiva de «flora intestinal».

A pesar de que estos microorganismos invisibles nos superan por mucho en número (hay cien mil veces más microbios en nuestro intestino que personas en el mundo), hace solo trescientos años que empezamos a saber de su existencia, cuando el científico holandés Antonie van Leeuwenhoek introdujo mejoras sustanciales en el microscopio. Al observar las mucosas dentales a través de la lente de aumento, detectó microorganismos vivos a los que bautizó como «animálculos».

Desde entonces se han producido cambios tecnológicos drásticos que han influido de forma positiva en nuestra habilidad para identificar y caracterizar dichos organismos, aun cuando la mayor parte de ese progreso ha tenido lugar en la última década. El Proyecto sobre el Microbioma Humano (*Human Microbiome Project*) tuvo un papel importante en ese progreso. El proyecto es una iniciativa del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, que nació en octubre de 2007 con el objetivo de identificar y conocer las características de los microorganismos que coexisten con los seres humanos. Se diseñó para descifrar los componentes microbianos de nuestros genes, el panorama metabólico y de qué forma contribuyen en nuestra fisiología normal y la predisposición a las enfermedades.

Durante la última década, la cuestión del microbioma intestinal se ha extendido a prácticamente todas las ramas de la medicina, incluso a aquellas tan alejadas como la

psiquiatría o la cirugía. Las comunidades invisibles de microbios se encuentran por doquier, ya sea en plantas o animales, en el suelo, en los respiraderos de los fondos marinos abisales o en las capas altas de la atmósfera, por lo que, por extensión, la fascinación por el mundo de los microorganismos también ha alcanzado a los científicos que estudian los microbios que habitan en los océanos, la tierra y los bosques. Incluso la Casa Blanca se quiso involucrar y en 2015 reunió a científicos de todo el país para que estudiaran la influencia de los microbios en el clima, las reservas de alimento y la salud humana. A partir de aquel estudio, el presidente Barack Obama planeó celebrar una iniciativa nacional sobre el microbioma el 13 de mayo del 2016, análoga a la desarrollada en 2014 sobre el cerebro, que consiguió millones de dólares en becas para estudiar el cerebro humano.

Los beneficios que los humanos obtenemos de nuestros microbios tienen consecuencias muy relevantes para la salud. Algunos de los que están mejor documentados incluyen la ayuda en la digestión de ciertos componentes de la comida que ingerimos y que los intestinos no son capaces de digerir por sí mismos; la regulación del metabolismo; el tratamiento y la desintoxicación de algunos químicos peligrosos que tomamos con los alimentos; la ejercitación y regulación del sistema inmunitario y prevenir la invasión y proliferación de patógenos peligrosos.

Por otro lado, las alteraciones en el microbioma intestinal, compuesto por la flora intestinal y el conjunto de sus genes y genomas, van asociadas a una gran variedad de trastornos, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la diarrea provocada por antibióticos o el asma, y podrían incluso tener algo que ver en las alteraciones del espectro autista y los neurodegenerativos del cerebro, como el párkinson.

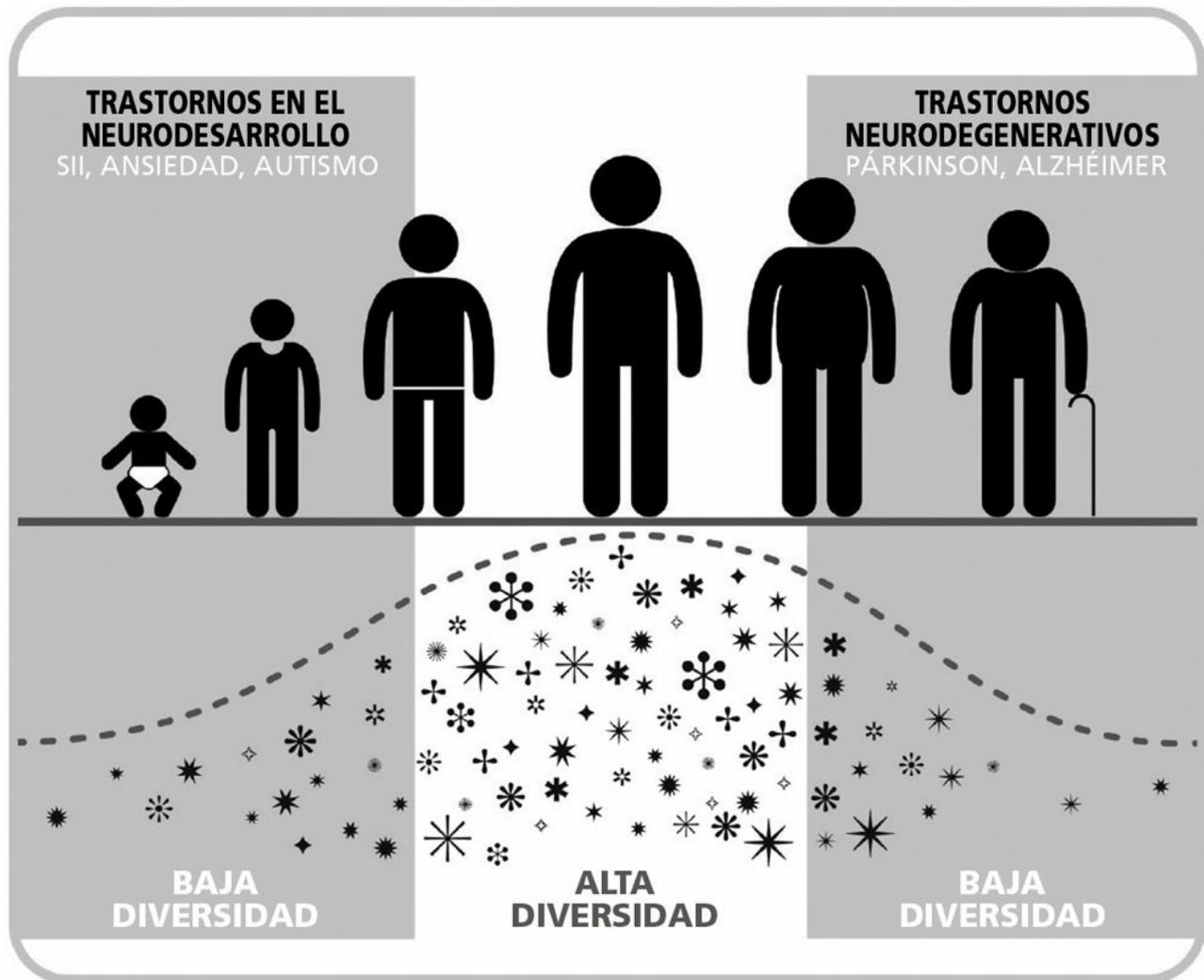


Figura 2. La diversidad de la flora intestinal y la vulnerabilidad a los trastornos cerebrales

La diversidad y abundancia de los microbios intestinales varía a lo largo de la vida y en cada individuo. Es baja durante los primeros tres años de la vida, mientras se establece un microbioma estable, llega a su punto álgido durante la edad adulta y disminuye a medida que envejecemos. El primer período de baja diversidad coincide con la ventana de vulnerabilidad a los trastornos en el neurodesarrollo, como el autismo y la ansiedad, mientras que la última etapa de baja diversidad coincide con el desarrollo de alteraciones neurodegenerativas, como el párkinson o el alzhéimer. Se podría especular sobre que dichos estados de baja diversidad son factores de riesgo a la hora de desarrollar esas enfermedades.

Con la ayuda de las nuevas tecnologías, estamos descubriendo e identificando las distintas poblaciones microbianas de la piel, la cara, las fosas nasales, la boca, los labios, los párpados e incluso de entre los dientes. Sin embargo, el tracto gastrointestinal, y en concreto el intestino grueso, es el hábitat de las poblaciones microbianas más numerosas. Miles de millones de microbios viven en el mundo oscuro y casi sin oxígeno del

intestino humano, más o menos la misma cantidad de células de todo el cuerpo humano, incluidos los glóbulos rojos. Eso significa que solo el 10 por ciento de nuestras células son en realidad humanas. (Una vez más, si incluimos los glóbulos rojos esa cifra supondría el 50 por ciento.) Si pusiéramos todos los microbios intestinales juntos y les diéramos forma de órgano, este pesaría entre uno y tres kilos, es decir, igual que el cerebro, que de media supera por poco el kilo de peso. Partiendo de esta comparación, hay quien se ha referido a la flora intestinal como «el órgano olvidado». El millar de especies de bacterias que componen la flora intestinal contienen más de siete millones de genes, o lo que es lo mismo, hay más de trescientos sesenta genes bacterianos por cada gen humano. Eso significa que menos de un uno por ciento de los genes combinados microbianos y humanos, lo que se llama hologenoma, son de origen humano.

Todos esos genes dan a los microbios no solo una capacidad enorme para generar moléculas a través de las que comunicarse con nosotros, sino también una increíble capacidad de cambio. La flora intestinal difiere sobremanera de una persona a otra, por lo que dos personas tendrán una flora intestinal distinta en cuanto a las cepas y las especies de microbios que contienen. Los microbios presentes en el intestino dependen de muchos y muy diversos factores, como los genes propios; la flora materna, que todos adoptamos en cierta medida; los microbios de quienes conviven con nosotros; la dieta y, como se verá en este libro, la actividad y el estado de la mente.

Para comprender por completo la tremenda importancia que tienen los microbios en nuestro organismo, vale la pena recordar de dónde vienen y cómo se relacionan con los humanos. Martin Blazer lo narró en forma de un maravilloso cuento en su libro *Missing Microbes*:

Durante unos tres mil millones de años, las bacterias fueron las únicas habitantes de la Tierra. Ocupaban cada porción de tierra, aire y agua, provocando reacciones químicas que dieron lugar a las condiciones necesarias para la evolución de la vida multicelular. Poco a poco, sin dejar de aplicar el método de ensayo-error, a lo largo de la inmensidad del tiempo, inventaron sistemas complejos y sólidos de *feedback*, entre los que encontramos el «idioma» más eficiente que a día de hoy todavía pervive en todas las formas de vida de la Tierra.

Todo lo que se ha descubierto sobre la flora intestinal desafía las creencias científicas tradicionales, y por eso se ha convertido en un tema que suscita tanto interés como controversia en el mundo de la ciencia y en los medios de comunicación. También es la razón que hace que se planteen preguntas más profundas y filosóficas sobre el impacto

del microbioma: ¿Es el cuerpo humano solo el vehículo de los microbios que lo habitan? ¿Manipulan los microbios nuestro cerebro para que ingiramos los alimentos que más les convienen a ellos? ¿El hecho de que las células no humanas nos superen a los humanos en número debería cambiar el concepto que tenemos del ser humano?

Las especulaciones filosóficas de este tipo son fascinantes, pero en la actualidad no cuentan con el apoyo de la ciencia. Aun así, las implicaciones de lo que la ciencia del microbioma ha revelado en la última década son igual de profundas. A pesar de que nos encontramos tan solo en los albores de este viaje hacia el descubrimiento científico, ya hemos dejado de vernos como el único producto inteligente de la evolución, distinto del resto de los seres vivos del planeta.

Al igual que la revolución copernicana del siglo XVI cambió los fundamentos sobre el lugar que ocupaba el mundo dentro del sistema solar, y la teoría revolucionaria que propuso Darwin en el siglo XIX cambió para siempre nuestro lugar dentro del reino animal, la ciencia del microbioma humano está revolucionando nuestro lugar en la tierra. De acuerdo con la nueva ciencia del microbioma, los humanos somos en realidad supraorganismos formados por componentes tanto humanos como microbianos estrechamente interconectados, inseparables y dependientes los unos de los otros para sobrevivir. Lo más relevante es que los componentes microbianos aportan a este supraorganismo una contribución mucho mayor que los humanos. Del mismo modo que el factor microbiano está conectado, a través de un sistema de comunicación biológica compartido, al resto de los microbiomas presentes en la tierra, el aire y los océanos, o que los microbios viven en simbiosis con casi el resto de los seres vivos, nosotros estamos ligados de forma estrecha e indisoluble a la red de vida de la tierra. El nuevo concepto de supraorganismo humano microbiano tiene claras y profundas implicaciones en nuestra forma de entender la misión que desempeñamos en la tierra y en muchos aspectos de la salud y la enfermedad.

CUANDO SE DESEQUILIBRA EL EJE APARATO DIGESTIVO-FLORA INTESTINAL-CEREBRO

La estabilidad y la resiliencia contra los ataques y las alteraciones miden la buena salud de un ecosistema. Otros factores que contribuyen a dicha salud son la diversidad y la

abundancia de los organismos que lo conforman. Las mismas consideraciones son aplicables al ecosistema del microbioma intestinal. Cada vez hay más indicios de que la mezcla de los microbios que componen la flora intestinal se desequilibra y deja de ser saludable en numerosas enfermedades intestinales. Este nuevo estado se llama disbiosis.

Uno de los estados de disbiosis más serio y mejor descrito se ha documentado a partir de un pequeño número de pacientes tratados con antibióticos en el hospital y que desarrollaron diarrea severa e inflamación intestinal justo después del tratamiento. Esta colitis causada por *Clostridium difficile* se desarrolla cuando el tratamiento con antibióticos de amplio espectro provoca la disminución tanto de la diversidad como de la abundancia de la flora intestinal normal, permitiendo así la invasión del patógeno *C. difficile*. Lo que confirma la importancia de la diversidad microbiana para la salud del intestino es que la inflamación de colon se cura con rapidez si se restablece la arquitectura dañada del microbioma intestinal. En la actualidad, la única forma viable de conseguirlo en ese tipo de pacientes es trasplantando flora intestinal intacta de las heces de un donante sano al intestino del paciente afectado. El llamado «trasplante de la flora fecal» consigue una reconstitución casi milagrosa de la composición microbiana del paciente. Profundizaremos en ese nuevo tratamiento más adelante.

Sin embargo, el alcance y la función concreta del estado disbiótico en la fisiología de los patógenos en otros trastornos intestinales, como la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn o el síndrome del intestino irritable, que también involucra al cerebro, todavía no se han comprendido por completo y quedan muchas dudas por resolver. Se calcula que el 15 por ciento de la población mundial sufre los principales síntomas del SII, como hábitos intestinales alterados, dolor abdominal y malestar. Muchos estudios hablan de comunidades microbianas modificadas en un subconjunto de pacientes, pero no está claro cuál de las terapias existentes para restaurar el equilibrio de esa flora intestinal (antibióticos, probióticos, una dieta especial o trasplante de la flora fecal) funciona mejor en pacientes concretos.

EL PAPEL EMERGENTE DE LOS MICROBIOS

Hace solo unos años habría parecido ciencia ficción, pero la nueva ciencia confirma que

el cerebro, el aparato digestivo y la flora intestinal hablan entre ellos en un idioma biológico que comparten. Pero ¿cómo pueden hablarnos estas criaturas invisibles? ¿Cómo podemos escucharlas y posibilitar que se comuniquen con nosotros?

Los microbios no solo viven en el interior de nuestro intestino; muchos de ellos se establecen en una capa muy delgada de mucosa y células que recubre el interior del intestino. En ese hábitat singular, se encuentran muy cerca de las células inmunitarias intestinales y de los múltiples sensores celulares que codifican nuestras sensaciones intestinales. En otras palabras, viven en contacto íntimo con los sistemas más importantes de recogida de información de nuestro cuerpo. Esta localización les permite oír cómo el cerebro avisa a los intestinos de lo estresado que está, o lo feliz que es, si tiene ansiedad o está enfadado, incluso si uno ni siquiera se ha dado cuenta de encontrarse en los estados emocionales mencionados. Pero no se limitan solo a escuchar. Por muy increíble que nos pueda parecer, los microbios intestinales son los que más influyen en las emociones, a base de generar y modular las señales que el intestino manda en respuesta al cerebro. Así, lo que empieza como una emoción en el cerebro influye en el aparato digestivo y las señales que generan los microbios, que a su vez se comunican con el cerebro, reforzando así, y a veces incluso prolongando, el estado emocional.

Cuando, hace unos diez años, se publicaron los primeros artículos científicos sobre el tema, en su inmensa mayoría estudios sobre animales, yo era muy escéptico sobre los resultados e implicaciones de los mismos, ya que parecían estar muy alejados de la medicina convencional. Sin embargo, cuando mi grupo de investigación de la Universidad de California en Los Ángeles (UCLA), dirigido por Kirsten Tillisch, finalizó nuestro propio estudio sobre individuos humanos sanos, pudimos confirmar los resultados de los estudios sobre animales antes mencionados. Entonces me propuse investigar a fondo la cuestión de si las interacciones entre la flora intestinal y el cerebro pueden afectar a nuestras emociones, a las relaciones sociales o incluso a nuestra habilidad para tomar decisiones. ¿Es el equilibrio adecuado de microbios un requisito para la salud mental? Y cuando estas conexiones entre la mente y el intestino se ven alteradas, ¿aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades cerebrales crónicas? Estas cuestiones son fascinantes no solo desde el punto de vista científico, sino también humano: se necesita con urgencia una mejor comprensión de la conexión entre el aparato

digestivo y el cerebro, a la vista del impacto que muchas enfermedades cerebrales tienen en las personas, en forma de sufrimiento humano y costes de salud.

Ha habido un dramático y continuo incremento en la frecuencia documentada de los trastornos del espectro autista, desde los 4,5 casos por cada diez mil niños en 1966, a uno de cada sesenta y ocho menores de ocho años en 2010. Los datos del año 2014 de la National Health Interview revelan que a una cifra tan elevada como es el 2,2 por ciento de los niños estadounidenses se les ha diagnosticado un trastorno del espectro autista en algún momento de su vida, lo que sugiere que, en la actualidad, en Estados Unidos la ratio se situaría en uno de cada cincuenta y ocho niños. Si bien parte de ese incremento se debe a que se presta una mayor atención a esos trastornos, así como a cambios en los criterios diagnósticos, las pruebas también hacen pensar que la frecuencia de los trastornos del espectro autista como mínimo se ha duplicado solo en la última década.

Al igual que han aumentado los trastornos del espectro autista, también lo han hecho otras enfermedades relacionadas con un cambio en la flora intestinal, como las enfermedades autoinmunes y los trastornos metabólicos. Las similitudes en el desarrollo de estas nuevas epidemias sugieren un mecanismo subyacente común relacionado con un cambio en la flora intestinal durante los últimos cincuenta años. Cambios en el estilo de vida, la dieta y el uso extendido de antibióticos podrían ser las posibles causas. Recientes estudios en animales confirman esta relación. Además, los ensayos clínicos llevados a cabo con probióticos específicos y trasplantes de flora fecal ya han empezado a probar la relación entre la flora y las anomalías en el comportamiento.

Los trastornos neurodegenerativos también van al alza. En los países industrializados, una de cada cien personas de más de sesenta años tiene párkinson, y en Estados Unidos, esta enfermedad afecta al menos a medio millón de personas, siendo diagnosticados cincuenta mil nuevos casos cada año. Mientras que se estima que el número de casos de párkinson se doblará en 2030, la verdadera frecuencia de la enfermedad es difícil de asegurar, porque no suele diagnosticarse por los signos y síntomas neurológicos clásicos hasta que el proceso degenerativo ya está muy avanzado. De hecho, investigaciones recientes muestran que el sistema nervioso entérico sufre la degeneración nerviosa típica del párkinson mucho antes de que aparezcan los síntomas clásicos, y eso altera la composición de la flora intestinal del paciente, lo que va de la mano de la enfermedad.

Mientras tanto, alrededor de cinco millones de estadounidenses vivían con alzhéimer en 2013, y se prevé que para 2050 esta cifra se haya triplicado y llegue a los catorce

millones. Los síntomas del alzhéimer suelen aparecer por primera vez a la edad típica del inicio del párkinson, los sesenta años, y el riesgo aumenta a la par con la edad. La cantidad de personas que padecen esta enfermedad se dobla cada cinco años después de los sesenta y cinco. El coste económico del alzhéimer es ya desorbitado y, si la tendencia actual persiste, se calcula que muy pronto ascenderá hasta los mil cien millones de dólares al año en 2050. ¿Es posible que las alteraciones del funcionamiento de la flora intestinal a lo largo de la vida estén presentes en ambos trastornos degenerativos, que afectan a los humanos más o menos a la misma edad?

La flora intestinal también se ha relacionado con la depresión, que es la segunda causa más común de baja laboral en Estados Unidos. Los medicamentos más veces prescritos para tratar la depresión son los llamados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como el Prozac, el Paxil y el Celexa. Estos medicamentos estimulan la actividad del sistema de señalización de la serotonina, que la psiquiatría ha creído durante mucho tiempo que se localizaba exclusivamente en el cerebro. Sin embargo, a día de hoy sabemos que el 95 por ciento de la serotonina del cuerpo se almacena, en realidad, en células especializadas del intestino, y que las células que contienen serotonina se ven afectadas por lo que comemos, por las sustancias químicas que segregan ciertas especies de microbios intestinales y por las señales que el cerebro les manda para informarles de nuestro estado emocional.

Lo más destacable es que estas células están conectadas a los nervios sensoriales que se comunican directamente en respuesta a los centros que regulan las emociones en el cerebro, convirtiéndolas así en un engranaje importante del eje aparato digestivo-cerebro. A causa de esta localización estratégica es plausible que los microbios intestinales y sus metabolitos desempeñen una importante función, pero en general no reconocida, en el desarrollo de la depresión, así como en su gravedad y duración, una posibilidad interesante que, si la confirman los experimentos, podría suponer nuevas oportunidades para el desarrollo de tratamientos más eficaces, como pequeños cambios en la dieta.

En este libro veremos una nueva evidencia que empieza a relacionar las enfermedades cerebrales más devastadoras y los trastornos cerebro-intestinales comunes con alteraciones en la forma en la que los microbios intestinales se comunican con el cerebro, y cómo el estilo de vida y la dieta pueden afectar a esta conexión.

ERES LO QUE COMES SI TIENES EN CUENTA A TUS MICROBIOS INTESTINALES

«Dime lo que comes y te diré quién eres», escribió Jean Anthelme Brillat-Savarin, un abogado y médico francés autor de un influyente libro del siglo XIX sobre la fisiología del gusto. Este buen conocedor de la alta cocina, que en Francia dio nombre a un queso y a un pastel, ofreció profundas consideraciones sobre la relación entre la dieta, la obesidad y la indigestión. Pero en 1826, cuando lo escribió, no podía saber que los microbios intestinales actuaban como mediadores en el modo en que la comida afecta al bienestar mental y a las funciones cerebrales importantes. De hecho, la flora intestinal, al encontrarse a medio camino entre los intestinos y el sistema nervioso, está en una posición clave para conectar nuestro bienestar mental y físico con lo que comemos y bebemos, y a la vez relacionar nuestros sentimientos y emociones con el procesado de la comida.

Los intestinos recopilan información cada milisegundo sobre lo que comemos y el entorno, y lo hace veinticuatro horas al día, siete días a la semana, incluso mientras dormimos. La mayoría de esa información se recopila en el estómago y en el principio del intestino delgado, donde residen solo un número reducido de microbios y, por ende, su contribución al diálogo entre el aparato digestivo y el cerebro tiende a ser también pequeña. Con todo, millones de microbios que viven en el intestino grueso digieren los componentes alimenticios que quedan para producir innumerables moléculas que añaden toda una nueva dimensión a este proceso.

Como sabemos gracias a experimentos con animales, la ausencia de microbios intestinales es compatible con la vida, incluso con la digestión y la absorción de nutrientes, eso sí, siempre y cuando se viva en un ambiente libre de patógenos. Sin embargo, también sabemos que estos animales sin gérmenes, sean ratones, ratas o incluso caballos, sufren alteraciones significativas en el desarrollo del cerebro, en concreto de las regiones cerebrales involucradas en la regulación de las emociones. Podemos deducir entonces que crecer en un ambiente sin gérmenes causa estragos en el desarrollo del cerebro.

El bienestar de los microbios intestinales depende de la comida que se ingiere, y sus preferencias alimentarias se programan durante los primeros años de vida. Sin embargo, sea cual sea su programación original, pueden digerir casi cualquier cosa con la que se

les alimente, sin importar si somos omnívoros o si solo comemos vegetales y pescado. Se les dé lo que se les dé para comer, usarán la cantidad ingente de información almacenada en sus millones de genes para transformar la comida parcialmente digerida en cientos de miles de metabolitos. Incluso a pesar de que apenas nos encontremos en los albores de entender los efectos que dichos metabolitos tienen en nuestro cuerpo, sabemos con certeza que algunos de ellos afectan de forma profunda al tracto gastrointestinal, sin dejar de lado los nervios y las células inmunitarias propias de este. Otros se encaminan hacia el torrente sanguíneo y están involucrados en la señalización a larga distancia, influyendo así a cualquier órgano, incluido el cerebro, claro.

Una función de particular importancia de estas moléculas producidas por microbios es su habilidad para inducir un estado de leve inflamación en los órganos que alcanza, lo que se ha relacionado con la obesidad, las enfermedades coronarias, el dolor crónico y las enfermedades degenerativas del cerebro. Estas moléculas inflamatorias y sus efectos en ciertas regiones cerebrales supondrán una pista importantísima para que comprendamos muchos de los trastornos cerebrales en humanos.

¿QUÉ IMPORTANCIA TIENE ESTA NUEVA CIENCIA PARA NUESTRA SALUD?

No hay duda de que la ciencia emergente que estudia la comunicación entre el aparato digestivo y el cerebro ha sido uno de los temas más fascinantes para los científicos y los medios de comunicación durante los últimos años. ¿Quién creería que trasplantando bolitas fecales con flora intestinal de un ratón «extrovertido» podría cambiarse el comportamiento de un ratón «tímido», provocando que este último adoptara un comportamiento similar al del ratón donante, más sociable? ¿O que llevando a cabo otro experimento parecido, trasplantando excrementos con microbios de un ratón obeso con un apetito voraz, convertirían a un ratón delgado en el mismo tipo de animal glotón? ¿O que la ingesta de yogur enriquecido con probióticos durante cuatro semanas por mujeres sanas reduciría su respuesta cerebral a estímulos emocionales negativos?

El conocimiento creciente de un sistema integrado por la flora intestinal y el cerebro y su relación íntima con la comida que se ingiere está revelando de qué forma interactúan la mente, el cerebro, el aparato digestivo y la flora intestinal. Estas interacciones pueden

hacernos más vulnerables a un número cada vez mayor de enfermedades, o bien ayudarnos a asegurarnos un estado de salud óptimo. Pero lo más revolucionario es que estamos forjando una nueva forma de entender la enfermedad, la salud y el bienestar mental basada en un punto de vista ecológico del cuerpo, poniendo énfasis en la interconectividad de miríadas de factores implicados en el aparato digestivo y en el cerebro, que crean estabilidad y resistencia contra la enfermedad.

Esta nueva forma de pensar requerirá que pidamos más a nuestro sistema de salud. Necesitamos que este se aleje de las ideas predominantes, ya obsoletas, que consideran el cuerpo como una máquina compleja formada por piezas autónomas, y vire hacia la idea de un sistema ecológico altamente interconectado que, gracias a su diversidad, crea estabilidad y resiliencia contra las perturbaciones. Como dice un famoso científico especialista en el microbioma, también necesitaremos que deje de declarar la guerra a células o microbios concretos y empiece a ver la flora intestinal como un guardabosque amable que ayuda a mantener la biodiversidad de un ecosistema complejo.

Este cambio de paradigma es esencial para mantener nuestro aparato digestivo sano y resistente a las enfermedades, y por lo tanto a nosotros mismos. Es posible que esta nueva forma de pensar abra nuevos caminos para tratar y prevenir afecciones comunes que afectan a millones de personas en el mundo.

El tiempo nos ha dado la posibilidad de que nos convirtamos en ingenieros de nuestro ecosistema interno, nuestro cuerpo y nuestra mente. Para convertirnos en ingenieros de nuestro propio ecosistema lo primero que necesitaremos es entender cómo el cerebro se comunica con el aparato digestivo, cómo el aparato digestivo se comunica con el cerebro y cómo los microbios intestinales influyen en ambas interacciones. En las páginas que siguen vamos a fijarnos en los últimos hallazgos científicos relacionados con esos sistemas de comunicación. Si cumpla mis expectativas, al terminar el libro habré puesto sobre la mesa una forma nueva de vernos a nosotros mismos y de ver también el mundo que nos rodea.

Cómo se comunica la mente con el aparato digestivo

Imaginemos que un conductor avanza por la autopista y el coche que le pisa los talones cruza de pronto entre el tráfico, gira bruscamente para ponerse delante y frena de golpe. Nuestro conductor pisa a su vez el freno a fondo para evitar la colisión y da un violento golpe de volante para cambiar de carril. Y entonces se da cuenta de que quien casi lo saca de la carretera se está riendo. Tensa los músculos del cuello, se le agarrota la mandíbula, aprieta los labios y frunce el ceño. Desde el asiento del pasajero, su pareja reconoce enseguida la expresión de enfado; le recuerda a la época en la que estuvo deprimido. El rostro hundido, cabizbajo, y la gente de alrededor perfectamente consciente de lo que le ocurría.

Reconocer las emociones en el rostro de los demás nos resulta natural. Esta capacidad trasciende las barreras del idioma, la raza, la cultura, el origen e incluso la especie, ya que también somos capaces de distinguir a un perro enfadado o un gato asustado. La naturaleza programó a los humanos para que reconocieran varias emociones con facilidad y calibráramos nuestras reacciones en consonancia. Las emociones se hacen tan aparentes porque el cerebro envía un patrón distintivo de señales a los pequeños músculos faciales, lo que significa que para cada emoción hay una expresión facial correspondiente. La gente que nos rodea puede discernir nuestras expresiones faciales en un abrir y cerrar de ojos. Somos como un libro abierto.

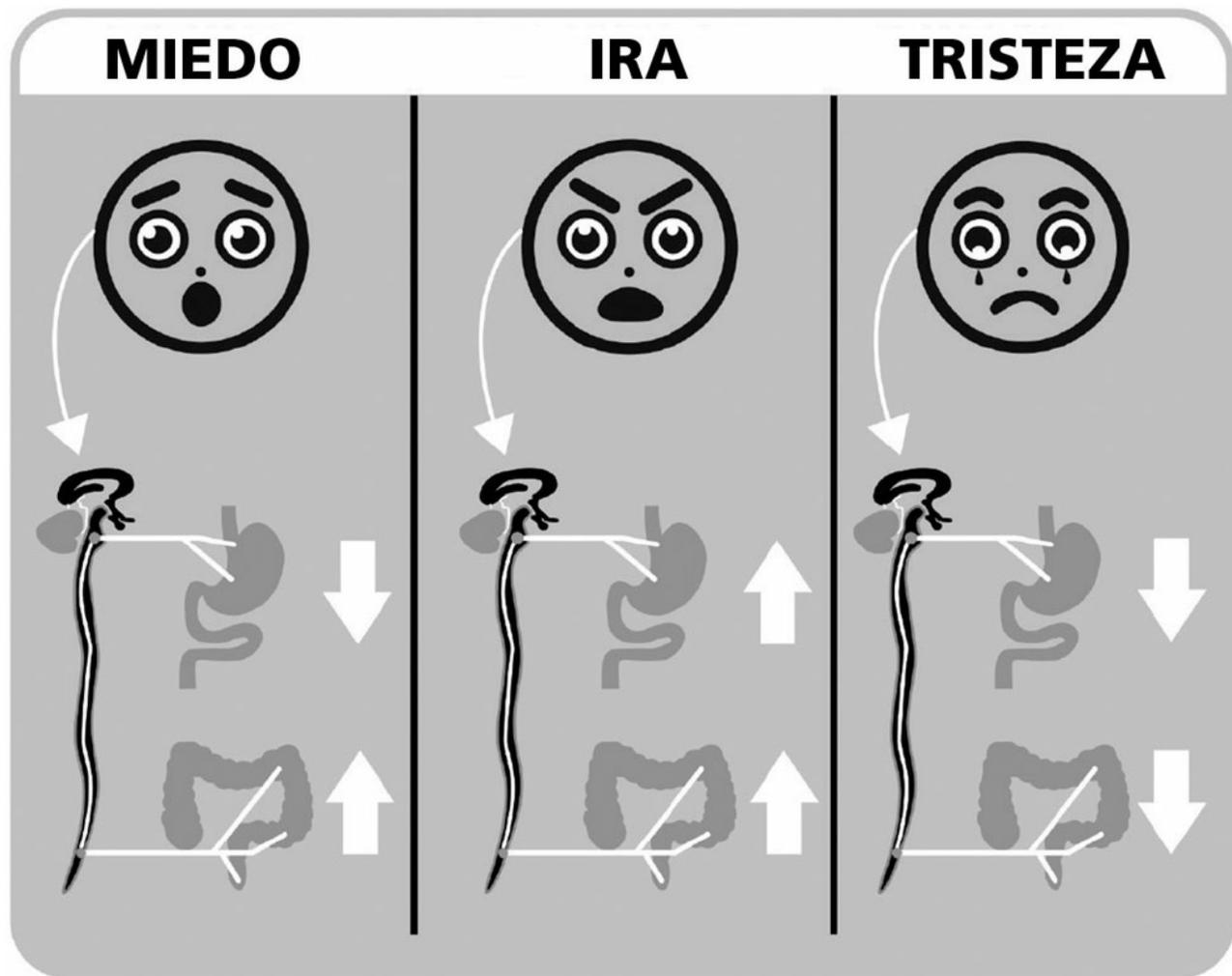


Figura 3. El aparato digestivo es un reflejo de la expresión facial de las emociones

Las emociones se reflejan en las expresiones faciales de las personas. Una expresión de las emociones similar se produce en distintas regiones del tracto intestinal, influenciado por las señales nerviosas generadas en el sistema límbico. Las señales que van hacia el tracto gastrointestinal superior y las que se dirigen al inferior pueden estar sincronizadas o ir en direcciones opuestas. Las gruesas flechas blancas indican la dirección de las contracciones gastrointestinales asociadas con una emoción en concreto.

Sin embargo, estamos ciegos a las manifestaciones del sistema digestivo relacionadas con esas emociones. Cuando nos enfurecemos conduciendo, el cerebro manda un patrón característico de señales al sistema digestivo, igual que a los músculos faciales; el sistema digestivo también responde a lo grande. Mientras nos enfurecemos con el conductor que nos ha cerrado el paso, el estómago se ve afectado por fuertes contracciones que aumentan la producción de ácido y ralentizan la evacuación de los huevos revueltos que hemos tomado para desayunar. Al mismo tiempo, los intestinos se

retuercen y sueltan mucosidades y otros jugos digestivos. También se da un patrón similar, aunque distinto, cuando sentimos ansiedad o estamos disgustados. Cuando nos sentimos deprimidos, los intestinos apenas se mueven. De hecho, sabemos que el sistema digestivo refleja todas y cada una de las emociones que se dan en el cerebro.

La actividad de esos circuitos cerebrales también afecta a otros órganos, creando así una respuesta coordinada para cada una de nuestras emociones. Cuando nos estresamos, por ejemplo, el corazón se acelera y los músculos del cuello y de los hombros se ponen en tensión, y cuando estamos relajados ocurre justo lo contrario. Pero el cerebro está ligado al aparato digestivo como a ningún otro órgano, con conexiones muchísimo más extensas. Nuestra forma de hablar está repleta de expresiones que reflejan el hecho de que sentimos las emociones en la tripa. Cada vez que hemos sentido un nudo en el estómago, retortijones o un dolor de tripa, o cuando sentimos mariposas en el estómago, los responsables han sido los circuitos cerebrales que se encargan de generar las emociones, que guardan una conexión sin igual con el cerebro y las tripas.

Si un paciente que presenta reacciones intestinales anormales recurre a la asistencia sanitaria y en la endoscopia no aparece nada grave, como una inflamación o un tumor, los médicos suelen desestimar la importancia de los síntomas. Aun así, frustrados por su incapacidad de aliviar al paciente, suelen recomendar dietas especiales, probióticos o pastillas para estabilizar los hábitos intestinales anormales, sin abordar la verdadera causa de la reacción intestinal.

Si más médicos y pacientes se dieran cuenta de que el intestino es en realidad el escenario donde se representan las emociones, esta representación podría convertirse en un melodrama menos doloroso para los pacientes. Cerca del 15 por ciento de la población estadounidense sufre de una serie de reacciones intestinales terribles, como el síndrome del intestino irritable, estreñimiento crónico, indigestión y acidez estomacal funcional; todos ellos encajan en la categoría de trastornos gastrocerebrales. Padecen síntomas que van desde las náuseas, el gorgoteo y la hinchazón hasta un dolor insoportable. Lo asombroso es que la mayoría de los pacientes que sufren irregularidades en la respuesta intestinal no tienen ni la más remota idea de que tales problemas reflejan su estado emocional.

Pero más sorprendente todavía es que la mayoría de los médicos tampoco se den cuenta.

EL HOMBRE QUE NO PODÍA PARAR DE VOMITAR

De la gran cantidad de pacientes que he visitado durante mi prolongada carrera como gastroenterólogo, tengo a Bill clavado en la memoria más que a ningún otro. Bill tenía veinticinco años y en principio estaba sano cuando entró en mi despacho junto a su madre, de cincuenta y dos. Me sorprendió que fuera ella quien empezara a hablar: «Lo único que espero, de verdad, es que usted pueda ayudar a Bill. Es nuestro último recurso, estamos desesperados».

A lo largo de los ocho años anteriores, Bill había pasado innumerables horas en varias salas de urgencias con un dolor de estómago atroz y vómitos incesantes. En las épocas más graves llegó a ir a urgencias varias veces durante la misma semana. Los médicos le solían recetar analgésicos y sedantes para tratarle el malestar, pero parecía que ninguno tenía la más mínima idea de qué le pasaba. Aún peor, alguno lo llegó a tildar de drogadicto, porque los resultados de las pruebas diagnósticas a las que lo sometían no coincidían con la gravedad de sus síntomas.

Bill también había consultado con muchos especialistas gastrointestinales que le hicieron pruebas diagnósticas extensivas, pero nunca encontraron la causa de aquellos dichos síntomas. El dolor incesante y los vómitos le obligaron a abandonar la universidad y volver a casa de sus afligidos padres.

La madre, una mujer de negocios, estaba harta de que los médicos que trataban a Bill no dieran con el diagnóstico, así que empezó a buscar respuestas en internet. «Creo que presenta todos los síntomas del síndrome de vómitos cíclicos», me dijo.

Tenía que comprobarlo con mis propios ojos.

Como ocurre tan a menudo con los trastornos cerebro-intestinales, se han propuesto teorías poco corrientes para explicar los raros síntomas del síndrome de vómitos cíclicos. Pero basándome en las décadas de investigación por parte de mi equipo y de tantos otros grupos de investigación de la UCLA, creo que la explicación más plausible es que se trata de una reacción digestiva exagerada desencadenada por una respuesta cerebral desmesurada al estrés.

En pacientes con síndrome de vómitos cíclicos, los ataques suelen estar provocados

por los sucesos estresantes de la vida. Un amplio abanico de estímulos sin relación aparente, como el ejercicio intenso, la menstruación, la exposición a latitudes altas o un simple estrés psicológico prolongado pueden desequilibrar el cuerpo de tal forma que se llegue a desencadenar un brote. Cuando el cerebro (no necesariamente el consciente) percibe tal amenaza, avisa al hipotálamo, una importante región cerebral que coordina todas las funciones vitales, para que intensifique la liberación de un factor liberador de corticotropina (CRF) que funciona como un interruptor maestro que pone al cerebro (y al cuerpo) en modo de respuesta al estrés. Los pacientes con ese trastorno pueden no presentar síntomas durante meses o incluso años, aunque su CRF esté siempre preparado. Pero cuando se someten a un estrés adicional, se desencadenan los síntomas recurrentes.

Cuando los niveles de CRF son lo bastante elevados, pone a todos y cada uno de los órganos y células del cuerpo, también el intestino, en modo de estrés. En una serie de preeminentes experimentos en animales, mi colega de la UCLA, Yvette Tache, una de las mayores expertas mundiales en las interacciones cerebro-intestinales provocadas por el estrés, reveló las numerosas activaciones producidas por la CRF que tienen lugar en el cuerpo.

En el cerebro, el aumento de los niveles de CRF provoca ansiedad y hace que la gente sea más sensible a una serie de sensaciones, como las señales del intestino, que se sienten como un dolor de tripa severo. El intestino se contrae y evacúa su contenido, lo que desemboca en una diarrea. El estómago ralentiza su acción e incluso se da la vuelta para vaciar su contenido por arriba. La pared intestinal se hace más permeable, el colon secreta más agua y mucosidades y se incrementa el caudal de sangre a través del revestimiento del estómago y el intestino.

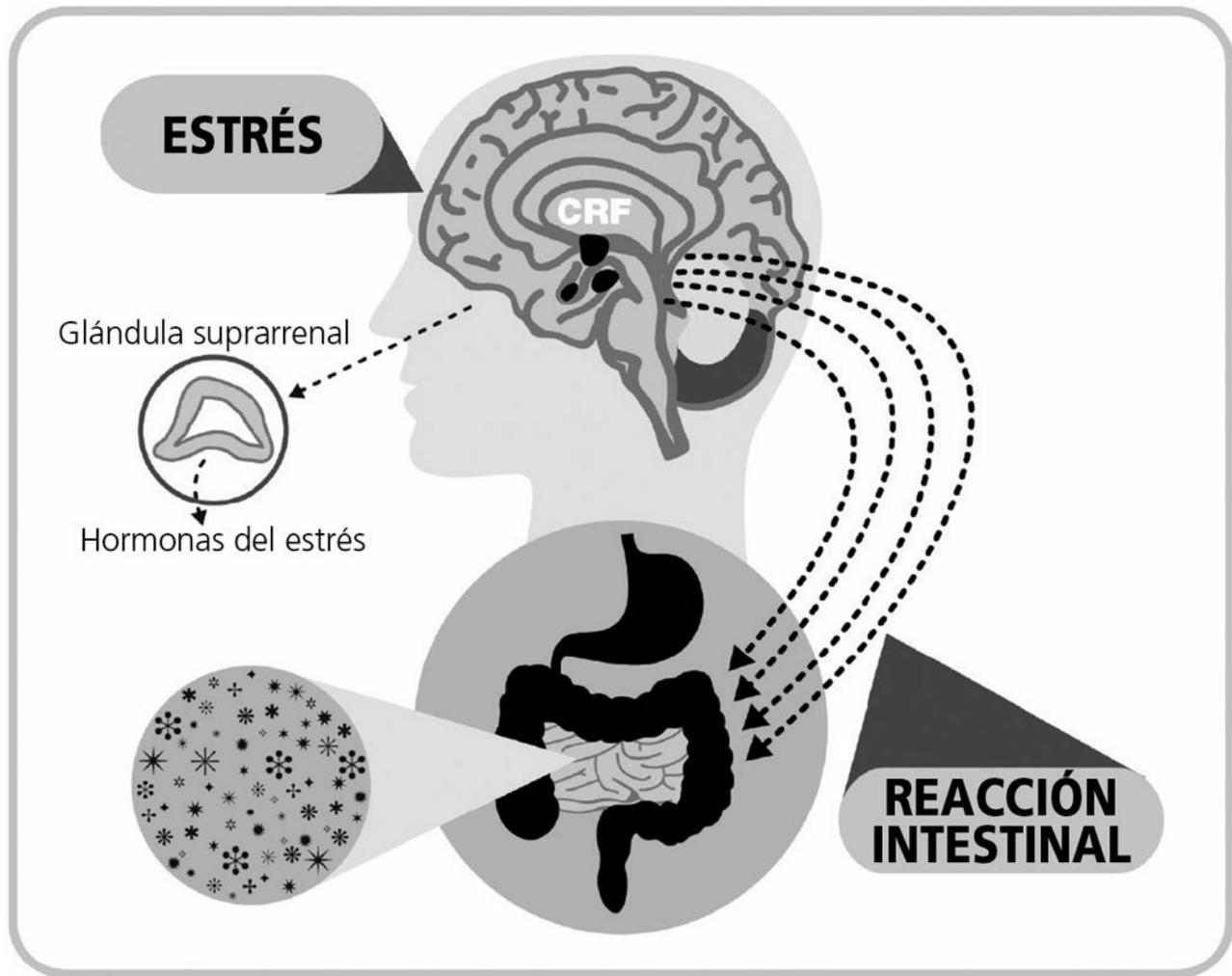


Figura 4. Respuesta intestinal al estrés

En respuesta a cualquier perturbación del estado equilibrado de un individuo, como podría ser el estrés, el cerebro organiza una acción coordinada que tiene como objetivo mejorar el bienestar y la supervivencia del organismo. El factor liberador de corticotropina (CRF) es el interruptor químico maestro que pone en funcionamiento la respuesta al estrés. Lo secreta el hipotálamo y actúa en regiones adyacentes del cerebro. La CRF provocada por el estrés en el cerebro se asocia con un incremento de las hormonas del estrés en el cuerpo, como el cortisol o la norepinefrina. Este proceso también estimula una reacción provocada por el estrés en el intestino que tiene impacto sobre la composición y la actividad de la flora intestinal.

En el caso de Bill, me bastaron algunas preguntas sobre sus síntomas para diagnosticarle. Le pregunté si no padecía ningún síntoma entre los episodios de vómitos, y resultó ser así. Le pregunté a él y a su madre si había antecedentes familiares de migrañas, un trastorno de dolor crónico que está relacionado genéticamente con el síndrome de vómitos cíclicos.

Le pregunté por los síntomas que presentaba en los momentos previos al brote y Bill

me contó que un ataque completo solía ir precedido por unos quince minutos de ansiedad intensa, sudores, manos frías y taquicardia, todos ellos indicios de una reacción física al estrés. Y todavía más, esos síntomas lo despertaban de madrugada, otra característica del síndrome, causada casi con toda probabilidad por el incremento de la actividad del sistema nervioso central durante el día. Una ducha caliente o una pastilla de Ativan podían prevenir un ataque, pero casi nunca funcionaba. «Cuando empiezan los vómitos ya no puedo pararlos y tengo que ir corriendo a urgencias.»

También me explicó que, en urgencias, los médicos, a regañadientes, le daban narcóticos contra el dolor; se dormía al momento y se despertaba sin síntomas al cabo de una hora. Las pruebas diagnósticas a las que lo habían sometido, entre las que se encontraban endoscopias y TAC abdominales, no mostraban irregularidad alguna que pudiera explicar los síntomas, y un TAC cerebral había descartado un tumor.

El diagnóstico que su madre había sacado de internet era correcto, Bill padecía el síndrome de vómitos cíclicos. Lo triste era que, a pesar de que los médicos hubieran fallado una y otra vez con el diagnóstico, en realidad diagnosticar a Bill era sencillo, y su madre, que no tenía formación médica, lo hizo gracias a internet.

No hace falta sufrir los síntomas devastadores del síndrome de vómitos cíclicos para experimentar el conocimiento limitado de muchos médicos sobre las respuestas intestinales y la ausencia, por lo tanto, de terapias eficaces. Cerca de tres de cada veinte personas en Estados Unidos sufren síntomas o síndromes causados por la alteración de las interacciones entre el cerebro y los intestinos, como el síndrome del intestino irritable, la acidez funcional o la dispepsia funcional. Sin embargo, aquellos que no tienen molestias intestinales desagradables, deben saber que no hace falta sufrir ninguno de esos trastornos para que ocurran las reacciones intestinales.

El síndrome de vómitos cíclicos es uno de los ejemplos más dramáticos de cuando las reacciones intestinales no funcionan bien, pero no es el único. Las interacciones alteradas entre el cerebro y el aparato digestivo causan verdaderos estragos en todos nosotros.

Imaginemos que salimos a cenar con un amigo. El camarero nos sirve un entrecot poco hecho y ya nos estamos deleitando con tan delicioso ágape. Esto es un resumen de lo que sucede en el preciso momento en que nos ponemos el primer trozo de carne en la boca, aunque querremos evitar hacer de lo que sigue parte de la conversación durante la cena.

Incluso antes de masticar y tragar la comida, el estómago se llena de ácido clorhídrico concentrado, que puede ser tan corrosivo como el ácido sulfúrico. Cuando llegan los trocitos de entrecot, parcialmente masticados, el estómago ejerce una fuerza moledora tan intensa que rompe el entrecot en partículas diminutas.

Entretanto, la vesícula y el páncreas van preparando el intestino delgado para que haga su trabajo inyectándole bilis, que le ayudará a digerir la grasa, y una gran variedad de encimas digestivas. Cuando el estómago traspasa las partículas diminutas de entrecot al intestino delgado, las enzimas y la bilis las rompen para transformarlas en nutrientes que el intestino puede absorber y transferir al resto del cuerpo.

A medida que avanza la digestión, los músculos de las paredes intestinales llevan a cabo un patrón de contracciones musculares, llamado peristalsis, que hace bajar el bolo alimentario a través del aparato digestivo. La fuerza, longitud y dirección de la peristalsis dependen del tipo de comida que se ha ingerido, de forma que, por ejemplo, el intestino necesita más tiempo para absorber la grasa y los carbohidratos complejos, y menos para una bebida azucarada.

Al mismo tiempo, partes de las paredes intestinales se contraen para guiar el alimento que se está digiriendo hacia el revestimiento del intestino delgado, donde se absorben los nutrientes. En el intestino grueso, el contenido se va removiendo hacia delante y hacia atrás con fuertes ondas de contracciones para permitir que el órgano absorba el 90 por ciento del agua presente en el alimento. Otra onda de contracción mueve entonces el contenido hacia el recto, provocando un impulso para conseguir la evacuación.

Entre las comidas actúa otro tipo de ondas de presión: los complejos mioeléctricos migratorios, como ama de llaves del intestino, arrastran todo lo que el estómago no ha podido disolver o romper en trozos lo bastante pequeños, como medicamentos no disueltos o cacahuets sin masticar. Esta onda viaja muy despacio desde el esófago hasta el recto cada noventa minutos, generando tal presión que puede romper una nuez del Brasil y arrastrar microbios no deseados desde el intestino delgado hasta el colon. A diferencia del reflejo peristáltico, ese tipo de onda que actúa como ama de llaves se

activa solo cuando no queda comida para digerir en el tracto gastrointestinal, mientras dormimos, por ejemplo, y se desactiva con el primer bocado del desayuno.

El aparato digestivo puede coordinar todo eso y más sin ayuda alguna del cerebro o de la médula espinal, y no son precisamente los músculos que conforman las paredes intestinales los que saben qué hacer. En lugar de eso, quien se encarga en gran medida de manejar la digestión es el sistema nervioso entérico (SNE), una red importantísima de cincuenta millones de neuronas que envuelven el intestino desde el esófago hasta el recto. Este «segundo cerebro» puede que sea más pequeño que su homólogo de kilo y medio en la cabeza, pero cuando se trata de la digestión, es brillante.

A Michael Gershon, un importante anatomista y biólogo celular del Centro Médico de la Universidad de Columbia, un pionero en el estudio del papel del sistema de la serotonina del aparato digestivo y autor del exitoso libro *The Second Brain*, le gusta enseñar un vídeo que muestra la habilidad del sistema nervioso entérico para actuar de forma independiente. En el vídeo, una sección de intestino de una cobaya se encuentra sumergida en un fluido y ella sola impulsa una bola de plástico de un extremo del intestino al otro, y eso sin ninguna conexión con el cerebro. Lo más probable es que el intestino humano también pueda actuar con similar independencia.

Destaca el hecho de que todas esas funciones digestivas complejas estén coordinadas de forma autónoma mediante circuitos preprogramados, conexiones anatómicas entre millones de neuronas, con el sistema nervioso entérico, y eso se consigue sin recibir gran ayuda del cerebro ni del resto del sistema nervioso central, siempre que todo marche como es debido.

Por otro lado, el cerebro emocional puede poner patas arriba todas y cada una de esas funciones en apariencia automáticas. Si durante una cena la conversación toma un rumbo indeseado y empezamos a discutir con un amigo, el maravilloso triturado de carne que se está llevando a cabo en el estómago se detiene al instante y en su lugar entran en acción las contracciones espásticas que impedirán que se proceda al vaciado completo. La mitad del sabroso entrecot que nos hemos comido permanecerá en el estómago sin digerirse. Mucho después de que nos hayamos marchado del restaurante, el estómago seguirá con movimientos espasmódicos mientras permanezcamos despiertos. Como todavía queda comida en el estómago, las contracciones migratorias nocturnas no tendrán lugar, evitando así la limpieza cotidiana del intestino.

En pacientes como Bill, que para empezar tienen un eje cerebro-aparato digestivo

hiperactivo, desencadenantes emocionales o relacionados con el estrés que no causarían apenas daño a un individuo sano inhibirán con contundencia la peristalsis estomacal e incluso llegarán a girar el órgano, a la vez que provocarán contracciones espásticas en el colon. Es como si los puntos estratégicos del sistema de alerta del cerebro estuvieran desactivados, desencadenando así frecuentes falsas alarmas que tienen consecuencias devastadoras para el bienestar de Bill.

DISPAROS Y REACCIONES INTESTINALES

Desde el inicio de los tiempos, los seres humanos hemos sentido las emociones en las tripas, y durante años los individuos más curiosos han intentado saber más sobre ese fenómeno. Cuando al cirujano militar William Beaumont se le presentó la oportunidad de ampliar sus conocimientos sobre la relación entre el cerebro y el aparato digestivo en 1822, no dudó ni un segundo en aprovecharla.

Eran los primeros días del verano y Beaumont estaba destinado en Fort Mackinac, en la isla de Mackinac, Michigan, en la orilla superior del lago Huron. Un cazador de pieles llamado Alexis St. Martin había recibido un disparo accidental de mosquete desde menos de un metro. Cuando el doctor Beaumont lo vio por primera vez, al cabo de media hora, St. Martin presentaba un agujero en la parte superior izquierda del abdomen del tamaño de la mano de un hombre. A través de la herida, Beaumont veía el estómago, que a su vez tenía un boquete por el que cabía el dedo índice.

Los excelentes conocimientos quirúrgicos de Beaumont le salvaron la vida, pero no supo cerrar la herida del estómago, así que St. Martin acabó con una fístula gástrica, un agujero permanente en el estómago que se abría hasta la parte exterior del cuerpo. Una vez recuperado, el herido ya no podría llevar a cabo el trabajo físico propio de un comerciante de piel, así que cuando Beaumont fue trasladado de Michigan a Fort Niagara, en el estado de Nueva York, contrató a St. Martin como chico para todo, formando casi sin darse cuenta un equipo sin par de investigador y objeto de estudio.

Beaumont se convirtió en la primera persona de la historia en observar la digestión humana en tiempo real. Llevó a cabo un experimento con St. Martin atando pequeñas porciones de carne cocida, col cruda y pan seco, entre otros alimentos, con un hilo de

seda; los soltaba en el estómago del hombre y los iba sacando en diferentes momentos para comprobar cómo los jugos gástricos del estómago digerían la comida. Estos experimentos eran difíciles e incómodos para St. Martin, que muy a menudo se mostraba contrariado e irritable. Así que, observando de forma directa los cambios que sucedían en la actividad gástrica de su paciente, Beaumont llegó a la conclusión de que la ira del hombre ralentizaba la digestión. De esta forma, Beaumont fue el primer científico en reseñar que las emociones pueden influir en la actividad estomacal.

Las emociones no solo tienen un impacto en el estómago, sino en todo el tracto digestivo. En 1946 se publicó en *Weeks* el artículo de un médico militar que trabajó en el campo de batalla durante la Segunda Guerra Mundial. Allí pudo observar a un soldado herido en combate que sufría daños extensivos en la pared del abdomen, de forma que partes del intestino grueso y delgado quedaban a la vista. Los médicos se dieron cuenta de que conforme iban llegando al mismo hospital otros compañeros malheridos de ese desafortunado soldado, angustiándolo aún más, los movimientos tanto del intestino grueso como del delgado se volvían más activos.

Llevó unos veinte años que esas observaciones en tiempos de guerra pasaran a ser estudios científicos de laboratorio sobre la relación entre el cerebro y el aparato digestivo. En los años sesenta, Thomas Almy, un experto gastroenterólogo de la facultad de medicina del Dartmouth College, examinó a un gran número de pacientes bajo unas condiciones más controladas. Llevó a cabo unas entrevistas de alta carga emocional con gente sana y con pacientes que padecían el síndrome del intestino irritable, y monitorizó la actividad del colon de ambos grupos. Cuando reaccionaban con hostilidad y agresividad, el colon se contraía con rapidez; en cambio, cuando se sentían desesperados, desvalidos o sentían remordimientos, el colon se contraía más despacio. Después, otros científicos confirmaron estos resultados y descubrieron que la actividad del colon aumentaba solo cuando los temas de discusión eran relevantes para el individuo estudiado.

Hoy en día, los científicos están de acuerdo en que el cerebro está programado para enlazar las emociones que sentimos con distintas respuestas corporales. Y cuando las cosas no van bien, conecta con las reacciones intestinales.

Me gusta usar una analogía para ayudar a mis pacientes a entender de qué manera

interactúan el cerebro, el sistema nervioso entérico y el aparato digestivo.

Imaginemos que se acerca un huracán. El gobierno federal no envía instrucciones de emergencia a cada ciudadano del país, sino que se pone en contacto con una red de delegaciones locales que transmiten y aplican los planes cuando es necesario. En ausencia de una amenaza mayor, como sería un desastre natural, esas delegaciones locales pueden regular casi todo por su cuenta, pero en caso de emergencia, si llega una directiva clara por parte del gobierno federal, esta se antepone a la mayoría de las actividades rutinarias que se suelen llevar a cabo a nivel local. Una vez ha pasado la amenaza, el país vuelve rápidamente a la normalidad.

De un modo similar, el sistema nervioso entérico puede encargarse de todos los asuntos cotidianos que tienen que ver con la digestión. Sin embargo, cuando intuimos una amenaza o nos sentimos asustados o enfadados, el centro emocional del cerebro no manda instrucciones individuales a cada célula del tracto gastrointestinal. En lugar de eso, los circuitos emocionales del cerebro avisan al sistema nervioso entérico para que se desvíe de su rutina cotidiana. El sistema digestivo vuelve al acostumbrado control central una vez ha pasado la emoción.

El cerebro pone en marcha esos programas motores en el aparato digestivo mediante distintos mecanismos. Libera hormonas de estrés, como el cortisol o la adrenalina (también conocida como epinefrina), y manda señales nerviosas al sistema nervioso entérico. El cerebro envía dos grupos de señales nerviosas: las que estimulan (transferidas por los nervios parasimpáticos, como el nervio vago) y las que inhiben las funciones intestinales (los nervios simpáticos). Activadas a la vez, ambas secuencias nerviosas llevan a cabo un importante trabajo de ajustar, afinar y coordinar actividades del sistema nervioso entérico para que la actividad digestiva refleje una emoción en particular.

Cuando las emociones actúan en el teatro de los intestinos, trabaja un gran elenco de células especializadas. Entre los actores se encuentran varios tipos de células del aparato digestivo, células del sistema nervioso entérico y unos cien trillones de microbios intestinales, y las connotaciones emocionales de la obra se alternan con las conversaciones químicas y su forma de comportarse. Las tramas giran en torno a lo sucedido durante el día, tanto las anécdotas positivas como las negativas. Por un lado están las preocupaciones por los hijos; la irritación de cuando el tipo del carril de al lado se nos cruza en la autopista; la ansiedad por llegar tarde a una cita; el miedo a ser

despedido, los problemas económicos, etc. Por otro, tenemos un abrazo de nuestra pareja, las palabras alentadoras de un amigo o una agradable comida familiar.

Entendemos muchas cosas sobre las reacciones intestinales asociadas a emociones negativas, como la ira, la pena y el miedo, pero apenas sabemos algo de las respuestas intestinales a las emociones positivas como el amor, el apego y la felicidad. ¿Deja de interferir el cerebro en las actividades del sistema entérico cuando todo va bien? ¿Manda otro tipo de señales nerviosas que reflejan el estado de felicidad? Y en ese caso, ¿qué efecto tendrán estas señales felices sobre los microbios, la sensibilidad intestinal y la digestión? ¿Qué ocurre en los intestinos cuando nos sentamos a la mesa con la familia para celebrar la graduación universitaria de una hija, o cuando estamos en estado de dicha durante un retiro espiritual? Son preguntas importantes que la ciencia necesitará responder si queremos abarcar todo el impacto que las reacciones intestinales tienen en nuestro bienestar.

Para algunos, las obras que se representan en los intestinos suelen ser a menudo historias de suspense y de miedo más que comedias románticas. Las células intestinales de una persona con ira y ansiedad crónicas, siguiendo un guion que viene de la infancia, pueden representar tramas tenebrosas día tras día. Con el tiempo, muchas de las células intestinales de estas personas se amoldan a la dirección escénica: las conexiones nerviosas del sistema nervioso entérico cambian, los sensores del intestino se hacen más sensibles, la maquinaria que produce la serotonina en el intestino aumenta la velocidad, e incluso los microbios intestinales se vuelven más agresivos.

No es sorprendente, pues, que los científicos que estudian el aparato digestivo en pacientes con trastornos gastrointestinales, ansiedad, depresión o autismo, encuentren cambios en la composición y el comportamiento de muchos de estos actores intestinales; la bibliografía científica está llena de observaciones de esta índole. Sin embargo, el desarrollo de terapias encaradas a ese tipo de cambios en el intestino suele fracasar a la hora de aliviar los síntomas de los pacientes con esos trastornos.

Por otro lado, si se cambiara el programa teatral del cerebro por historias más positivas con el objetivo de alterar las reacciones intestinales y, por consiguiente, invertir los cambios celulares en el intestino, se conseguiría un futuro más prometedor. En la actualidad están llevándose a cabo estudios para determinar si los cambios en la flora

intestinal van asociados a las intervenciones mentales positivas, como la hipnosis y la meditación, y si con estos cambios se observan mejorías en los síntomas de trastornos como el síndrome del intestino irritable.

CÓMO PROGRAMA EL CEREBRO LAS RESPUESTAS INTESTINALES A LAS EMOCIONES

Hoy en día sabemos mucho sobre hasta qué punto afectan las emociones a nuestro cuerpo, incluido el tracto gastrointestinal. Para entender cómo sucede esto, primero hace falta conocer el sistema límbico, un sistema cerebral primitivo que compartimos con los animales de sangre caliente y que es muy importante en la formación de las emociones. En las profundidades de la materia gris se activan los circuitos específicos de cada emoción, pertenecientes al sistema límbico, cuando uno se enfada, tiene miedo, siente atracción sexual, dolor, o si tiene hambre o sed.

Como si se tratara de un superordenador en miniatura, estos circuitos ajustan el cuerpo para que responda de la mejor manera posible a los cambios que se originan tanto en su interior como en el exterior. Cuando nos enfrentamos a una situación de vida o muerte cambian en un instante, reorganizando con rapidez miles de mensajes que envía a las células y los órganos de todo el cuerpo, que a su vez cambian su forma de actuar igual a la misma velocidad.

Todos sabemos qué pasa después. Los circuitos cerebrales que tienen que ver con las emociones mandan señales al estómago y al intestino para que se liberen de su contenido, pues la energía es necesaria para otra cosa; esta es la razón por la que uno va corriendo al baño justo antes de una presentación importante. El sistema cardiovascular desvía la sangre oxigenada de los intestinos hacia los músculos, ralentizando así la digestión y poniéndonos en disposición de luchar (o huir).

No somos los únicos del reino animal a los que nos sucede esto: durante millones de años, los mamíferos han necesitado el apego, luchar, evaluar posibles peligros e incluso a veces, huir. La evolución nos ha conferido una sabiduría colectiva sobre la mejor manera de reaccionar en tales circunstancias, y ha almacenado esa sabiduría en circuitos y programas concretos que responden de forma automática en caso de amenaza. En una situación crítica, eso ahorra tiempo y energía, pues sin esas respuestas programadas

tendríamos que empezar de cero cada vez. Dichos sistemas, conocidos como programas de funcionamiento de emociones, se pueden activar en milisegundos, poniendo en marcha un conjunto de comportamientos coordinados que nos permiten sobrevivir, desarrollarnos y reproducirnos.

Jaak Panksepp, un neurocientífico de la Universidad Estatal de Washington, ha contribuido de forma notable en el campo de la neurociencia afectiva, que estudia las emociones desde el punto de vista neurocientífico, y ha llegado a la conclusión, a partir de experimentos llevados a cabo con animales, de que el cerebro tiene al menos siete programas de funcionamiento de las emociones que guían la respuesta corporal al miedo, a la ira, a la pena, al juego, al deseo, al amor y al instinto maternal. Ejecutan los grupos de respuesta corporales adecuados de forma rápida y automática, incluso cuando no somos conscientes de estar sintiendo ninguna emoción en particular. Provocan el rubor facial cuando sentimos vergüenza, nos erizan la piel cuando vemos una película de terror, hacen que el corazón lata con más fuerza cuando tenemos miedo y aumentan la sensibilidad intestinal cuando estamos preocupados.

Llevamos los programas de funcionamiento emocional escritos en los genes. Este código genético lo heredamos, en parte, de nuestros padres, pero también se ve influenciado por hechos que experimentamos en la infancia. Por ejemplo, podemos heredar genes que nos predispongan a que el programa para el miedo o la ira consista en una reacción exagerada si nos encontramos en una situación de estrés. Si a la vez hemos experimentado un trauma emocional siendo niños, el cuerpo agregará ciertas sustancias químicas a esos genes clave para la respuesta al estrés. El resultado es que, como adultos, es más probable que presentemos reacciones intestinales exageradas al estrés.

Eso explica por qué dos individuos expuestos a la misma situación de estrés reaccionan de distinta forma: mientras que uno no experimenta ninguna reacción intestinal destacable, el otro se ve bloqueado por las náuseas, los retortijones y la diarrea. Esta programación temprana de cara a los problemas puede resultar útil para sobrevivir en un mundo peligroso, pero es un lastre si se vive protegido en un entorno seguro.

CUANDO LOS INTESTINOS SE SIENTEN PRESIONADOS

De entre todos los programas de funcionamiento emocional que poseemos, el que se ha estudiado más es el que tiene que ver con las situaciones de estrés. Ante situaciones de ansiedad o miedo, la respuesta al estrés se pone en marcha para intentar mantener un estado de homeostasis o equilibrio interior y hacer frente a las amenazas internas o externas.

Cuando hablamos de estrés nos solemos referir a las presiones de la vida cotidiana o de tensiones más importantes, como traumas o desastres naturales. Pero nuestro cerebro también percibe como estresantes muchas otras situaciones físicas, como las infecciones, las operaciones, los accidentes, una intoxicación alimentaria, la falta de sueño, los intentos de dejar de fumar o incluso algo tan natural como es la menstruación.

Vamos a ver lo que ocurre en el cuerpo cuando está estresado. Pero primero tenemos que saber un poco más sobre las extraordinarias habilidades emocionales del cerebro. Las muestran mejor las situaciones de vida o muerte.

Si el cerebro decide que algo es una amenaza, activa el programa de estrés, que a su vez orquesta la respuesta más adecuada de nuestro cuerpo, en el que se encuentra el tracto intestinal. Cada programa de funcionamiento emocional usa su propia molécula de señalización, por lo que la simple liberación de una sustancia en particular en el cerebro puede desencadenar la puesta en marcha de todo el programa con todas las consecuencias para el cuerpo y el intestino. Las moléculas de señalización del cerebro incluyen unas cuantas hormonas de las que casi todo el mundo ha oído hablar: las endorfinas, que actúan como analgésico y generan la sensación de bienestar; la dopamina, que provoca el deseo y la motivación; y la oxitocina, también conocida como «la hormona del amor», que estimula los sentimientos de confianza y atracción. También encontramos la molécula de la que hemos hablado antes, que se conoce como factor liberador de corticotropina, o CRF, que actúa como interruptor maestro.

Incluso en personas sanas y relajadas, la CRF es crucial para su bienestar, pues regula la cantidad de hormona cortisol que se produce en las glándulas suprarrenales. A pesar de las fluctuaciones normales diarias, el cortisol hace que la metabolización de grasas, proteínas y carbohidratos sea la adecuada y ayuda a mantener el sistema inmunitario en forma. Por el contrario, cuando nos encontramos en una situación de estrés, la primera zona del cerebro en responder es el hipotálamo, una pequeña región cerebral que controla todas las funciones vitales y es el centro de producción de CRF. Mediante un intermediario químico, la liberación de CRF precede a la activación de la glándula

suprarrenal, que empieza a bombear cortisol y de ese modo incrementa el nivel de esta en la sangre y prepara el cuerpo para el incremento metabólico que se requiere.

Como interruptor maestro del estrés, la CRF liberada en el hipotálamo también se esparce hacia otra región cerebral, la amígdala, que provoca la sensación de ansiedad o incluso de miedo. Esta activación de la amígdala se va extendiendo por todo el cuerpo en forma de palpitaciones cardíacas, palmas sudorosas y la urgencia de eliminar todo el contenido del tracto digestivo.

Los cambios que el estrés provoca en el sistema digestivo no parecen ser los más adecuados para disfrutar de una comida, y de hecho no lo son. La próxima vez que preveamos un día cargado de estrés, deberíamos recordar no hacer ninguna comida copiosa.

Incluso si comemos cuando estamos relajados, existe la posibilidad de que experimentemos alguna reacción desagradable de los intestinos. Una vez que se ha encendido el programa emocional motor, sus efectos pueden durar horas, a veces incluso años. Nuestros pensamientos, recuerdos del pasado y las expectativas de futuro pueden influenciar las actividades en el eje cerebro-aparato digestivo, y las consecuencias a menudo son dolorosas.

Por ejemplo, si volvemos al restaurante donde discutimos con nuestra pareja durante una cena, el recuerdo puede encender el programa de funcionamiento de la ira, a pesar de que esta vez mantengamos una conversación agradable. Si el restaurante es un italiano, cualquier italiano, o incluso el mero hecho de pensar en un *risotto di mare* pueden activar el programa de la ira. Suelo explicarlo a mis pacientes, que enseguida culpan a ciertas comidas de provocarles malas digestiones. Los animo a pensar si de verdad la responsable de esos síntomas es la comida y no el recuerdo del pasado. Cuando prestan atención a las circunstancias que dan lugar a sus síntomas, a menudo se dan cuenta del increíble poder que tiene la conexión entre el cerebro y el aparato digestivo.

EL ESPEJO DEL APARATO DIGESTIVO

La información más útil que puedo dar a un paciente como Bill, que padece el síndrome de vómitos cíclicos, o a pacientes con trastornos del eje cerebro-aparato digestivo, es una

explicación simple y científica sobre las causas de los incómodos síntomas que sufren, y cómo esa información determina el tratamiento de su enfermedad. Esta explicación simple suele desenmarañar la incertidumbre sobre el diagnóstico, lo que suele aliviar la mente del paciente y de su familia. La ciencia también es la base de una terapia efectiva.

En la clínica le expliqué a Bill que su cerebro liberaba demasiada CRF, y este exceso no solo provocaba ansiedad, sino también los síntomas que se le asocian, como las palpitaciones, las manos sudorosas, las fuertes contracciones del estómago que invierten la peristalsis y envían su contenido hacia arriba y las contracciones excesivas del colon, que se asocian con los retortijones, y envían su contenido hacia abajo. Esta información alivió mucho a Bill y a su madre, ya que era la primera vez que alguien encontraba una explicación científica a sus síntomas.

«Pero ¿por qué los ataques siempre ocurren a primera hora de la mañana?», preguntó la madre de Bill. Le expliqué que la secreción normal de CRF del cerebro suele alcanzar el nivel más alto al principio del día, y va descendiendo de forma natural hasta mediodía. Así que, en pacientes con síndrome de vómitos cíclicos, la CRF del cerebro es más probable que llegue a niveles no saludables por la mañana.

Les conté que la CRF considera que algo es una emergencia y hace que el cuerpo pase de estar en son de paz a declarar la guerra, y les señalé que el cerebro y el sistema nervioso del aparato digestivo trabajan juntos para dirigir las funciones intestinales.

—Tiene mucho sentido —reconoció Bill—, pero ¿por qué en mi caso ocurre mientras duermo, cuando no estoy en absoluto estresado?

—Este es el problema —le respondí, y le expliqué que los frenos normales de los mecanismos de emergencia de su cerebro eran defectuosos y provocaban que hechos sin importancia pusieran en marcha el programa relacionado con el miedo—. Eso desemboca en muchas falsas alarmas —concluí.

—Estoy muy contenta de saber por fin lo que le pasa —añadió su madre.

Pero una explicación solo es la mitad de la solución. Para empezar, preguntó qué podían hacer para prevenir los ataques.

Para ayudar a Bill a prevenir los ataques virulentos que le impedían vivir una vida plena le receté varios medicamentos para calmar los circuitos hiperactivos de estrés y la reacción exagerada que se asocian con la liberación excesiva de CRF. Algunos con el objetivo de reducir la frecuencia de los brotes, otros para detener un ataque si llegara a darse. Por fortuna, con el tratamiento adecuado, la mayoría de los pacientes con vómitos

cíclicos mejoran de forma radical, padecen menos ataques y saben cómo detener uno. Con el tiempo, los pacientes pierden el miedo a los ataques recurrentes que les reprimían, por lo que pueden reducir e incluso dejar la medicación.

Eso es lo que pasó con Bill. Cuando lo vi tres meses después, solo había sufrido un episodio y lo había detenido tomando Klonopin, el ansiolítico que le receté. Después de años de sufrir y soportar comentarios humillantes de los médicos de urgencias, estaba entusiasmado con la posibilidad de rehacer su vida. Otros enfermos de vómitos cíclicos que he visitado han requerido tratamientos adicionales para recuperarse, como terapias cognitivo-conductuales e hipnosis. Pero Bill no. Reemprendió su carrera universitaria y con el tiempo incluso pudo reducir mucho la medicación.

Todos podemos aprender de pacientes como Bill; yo lo hago cada día en la clínica. Las reacciones intestinales normales, como preocuparse por una entrevista de trabajo, o los enfados transitorios, como cuando nos encontramos en un atasco o llegamos tarde a una cita, nunca causan mayor problema. Sin embargo, debemos tener en cuenta los efectos nocivos que estas emociones tienen sobre nuestro aparato digestivo y sus numerosos habitantes cuando se vuelven crónicas, ya sea en forma de ira, pena o miedo recurrente.

No hay que olvidar que el escenario sobre el que actúan esas reacciones intestinales es amplio, y el número de actores, enorme. No sería un gran problema si la sensación fuera de sed, pues la podríamos satisfacer con un simple vaso de agua, o un dolor agudo que solo dura unos minutos. Es de mayor importancia que recordemos que las emociones siempre se reflejan en el aparato digestivo, y reflexionemos sobre los efectos nocivos que la ira crónica, la pena o el miedo pueden ejercer no solo en nuestra salud digestiva, sino en nuestro bienestar en general.

Cómo hablan los intestinos con el cerebro

De la mañana a la noche, mientras nos enfrentamos con nuestras responsabilidades cotidianas, ¿cuántas veces pensamos en lo que pasa en nuestras tripas? Si somos como la mayoría, seguramente muy poco. Pero, así como el aparato digestivo se dedica a lo suyo con discreción, tanto lo que ocurre en el estómago como en los intestinos es trascendental. Para conseguir una impresión de primera mano de esas sensaciones intestinales, podemos intentar llevar a cabo este experimento: escojamos un día en que no tengamos muchas ocupaciones y centremos nuestra atención de la mañana a la noche en todas las sensaciones que sintamos en la barriga a lo largo del día.

Son sensaciones a las que no solemos prestar atención, percepciones físicas sutiles y ruiditos, así como las emociones que los acompañan. Intentemos ser conscientes de tantas sensaciones como podamos; las escribiremos en un trozo de papel o las grabaremos con el móvil mientras estén ocurriendo. También podríamos añadir información sobre lo que estamos haciendo en ese momento, qué sentimos y qué hemos comido antes.

Lo que sigue es un ejemplo de un experimento similar, un día de las sensaciones intestinales de Judy, una voluntaria sana de veintiséis años que participó en un estudio que llevamos a cabo hace muchos años.

Judy se levanta pronto un domingo, se toma una taza de café y sale a correr, igual que hace cada día. No come nada antes de correr tres kilómetros porque sabe por experiencia que hacer deporte con el estómago lleno no le va bien. Cuando vuelve, llama a su madre y después a una amiga, como todas las semanas. Cuelga; se muere de hambre y desea con todas sus fuerzas tomar el desayuno de cada domingo: una tortilla de champiñones y un panecillo untado con queso.

Disfruta del desayuno, saborear su comida favorita le complace. Pero al mismo tiempo, no está muy atenta a lo que come porque mientras lo hace está leyendo un artículo muy interesante del periódico. En algún momento se siente saciada y deja en el plato media tortilla sin comer. Ha hecho planes con su novio para ir a pasear en bici por la playa, pero antes de marcharse de casa, necesita ir al baño para defecar. Ella y su novio se lo pasan en grande en la playa. Regresa a casa a las siete de la tarde.

Después de una cena ligera, Judy cae en la cuenta de que apenas ha pensado en la presentación que debe hacer en el trabajo el lunes por la mañana. Empieza a preocuparse y se le revuelve el estómago. La sensación mejora a medida que va terminando la presentación, y a las diez decide irse a la cama y levantarse pronto al día siguiente para darle los últimos retoques. Se pone la alarma a las cinco y media, pero no duerme bien. Cada vez que se despierta, nota gorgoteos en la barriga; a veces son largos, suenan fuerte y se mueven a lo largo del abdomen. Al final se levanta, va a la cocina y se acaba la tortilla que había dejado por la mañana. El gorgoteo se detiene, se siente mejor y vuelve a la cama.

Si pensamos en ello, es probable que experimentemos sensaciones intestinales parecidas todos los días, aunque no seamos plenamente conscientes de ellas. Todos hemos vivido esas sensaciones en nuestra vida, forman parte de la normalidad. Desde el punto de vista de la pura supervivencia, esa falta de atención e inconsciencia de las sensaciones intestinales son una cosa buena: cruzar por el bombardeo de información y las dificultades del mundo moderno ya es bastante duro. ¿Qué sería de nosotros si nos pasáramos el día centrados en los gorgoteos y las contracciones de la tripa u obligándonos a levantarnos cada noche, cuando otra serie de contracciones nos recorra el tracto intestinal? Si tuviéramos que atender a esas sensaciones en todo momento no podríamos concentrarnos en nada más. No seríamos capaces de mantener una conversación normal durante la comida, echar la siesta, leer el dominical del *New York Times* o dormir en toda la noche.

Las únicas sensaciones intestinales que solemos notar son aquellas que requieren una respuesta: la de hambre que nos impulsa a comer algo, la de saciedad cuando es hora de parar de comer o la de estar demasiado lleno que nos hace correr en busca del baño. Ignoramos la mayoría de las sensaciones intestinales hasta que experimentamos algún

descalabro estomacal, como dolor de tripa, acidez, náuseas, sensación de hinchazón persistente o, todavía peor, un episodio de intoxicación alimentaria o una gastroenteritis vírica. O simplemente, hemos comido demasiado y nos encontramos mal, incluso después de una comida normal. De repente, la información sensorial de los intestinos se vuelve muy relevante, casi siempre por buenas razones. Esas percepciones desagradables nos llevan a pedir ayuda, y a su vez contribuyen a evitar aquello que ha causado nuestro malestar en el futuro, asegurándose de que nunca lo olvidaremos.

EL CEREBRO QUE SENTÍA DEMASIADO

Mientras que la mayoría de la gente ignora de forma consciente casi todas las sensaciones intestinales, hay señaladas excepciones. Una implica el selecto grupo de gente que siente sin dificultad alguna los latidos de su corazón o la comida moviéndose por los intestinos. Esos individuos muestran una pronunciada conciencia de todas las señales provenientes de su cuerpo, entre las que también se encuentran las de los intestinos. En los experimentos con escáneres cerebrales se muestra que las redes cerebrales de esos individuos ofrecen respuestas más intensas de lo habitual relacionadas con la atención y la evaluación de la importancia de las circunstancias.

Las otras excepciones a la regla son el desafortunado 10 por ciento de la población que percibe señales corrompidas de los intestinos que no corresponden a la verdadera información sensorial transmitida al cerebro. De entre los numerosos pacientes que me han visitado sobresale, por su singular historia, un caballero muy simpático que ilustra a la perfección esta idea de conciencia aumentada de las sensaciones corporales.

Frank era un maestro jubilado de setenta y cinco años que vino a mi consulta con unos problemas en el tracto gastrointestinal que padecía desde hacía ya cinco años. Parecían los típicos síntomas del síndrome del intestino irritable (hinchazón, malestar abdominal y evacuaciones irregulares). Sin embargo, ese no era su único problema. También tenía la sensación crónica y desagradable de tener algo encallado en la parte superior del esófago, lo que se conoce como un nudo en la garganta, eructos frecuentes, sensación de malestar detrás del esternón, que a veces adquiría la cualidad del mentol y le hacía toser, y la impresión de que le faltaba el aire al respirar. Todo empezó de repente, justo cinco

años antes de venir a verme. El inicio de los síntomas coincidía con la pérdida de su esposa a causa de una grave enfermedad.

Al presionar para obtener más información que me ayudaría a diagnosticarle, Frank admitió que había sufrido síntomas moderados parecidos a los del síndrome del intestino irritable desde la infancia. A medida que lo sometía a pruebas diagnósticas extensas en el pecho, el tracto gastrointestinal y el corazón, cada vez era más plausible que padeciera de una hipersensibilidad generalizada a las sensaciones intestinales provenientes de distintas regiones del tracto intestinal, desde el principio del esófago hasta el final del colon. Mientras que algunos médicos pasaron por alto esos síntomas como si estuvieran causados por factores psicológicos, ahora sabemos que hay una intrincada maquinaria sensorial ubicada en el tracto intestinal, que incluye moléculas especializadas (conocidas como receptores) que pueden reconocer distintas sustancias químicas, como el mentol. Pero ¿qué había despertado la hipersensibilidad en Frank hacía cinco años?

El acompañante de Frank ofreció una posible explicación: hacía tiempo que llevaba una dieta poco saludable, con alimentos ricos en grasa animal y azúcares. Había notado que sus síntomas empeoraban cuando no podía controlar su impulso de comer pastel de chocolate, pizza, patatas fritas o succulentos quesos. ¿Era posible que estas comidas ricas en grasa tuvieran alguna relación con la sensibilización de la comunicación entre el cerebro y el aparato digestivo? Los pacientes como Frank no solo son más sensibles a las funciones normales del intestino, como las contracciones, las distensiones y la secreción de ácido. Sabemos, gracias a muchos estudios hechos con enfermos como él, que algunos son más sensibles a los estímulos experimentales como hinchar globos en el intestino, o exponer su esófago a una solución ácida.

Dada la complejidad del sistema sensorial intestinal, no es sorprendente que este sistema sea vulnerable a perturbaciones como la reacción desmesurada a los ingredientes habituales de los alimentos, o hipersensible a los aditivos de la comida o cambios en la dieta que pueden no ser buenos para nosotros, pero que la mayoría de la gente tolera sin síntoma alguno. ¿Podría ser que las personas como Frank fueran como los canarios de las minas de carbón, los primeros afectados por la calamidad que está por llegar?

Más del 90 por ciento de la información sensorial que recogen los intestinos nos pasa desapercibida. Para la mayoría de nosotros es fácil ignorar las sensaciones diarias que

ocurren en nuestras tripas; y aun así, el sistema nervioso entérico las monitoriza con diligencia. A pesar del sistema complejo de mecanismos sensoriales, muchas de las sensaciones intestinales se dirigen al pequeño cerebro del aparato digestivo, proveyéndole de información vital que asegurará el funcionamiento óptimo del sistema digestivo las veinticuatro horas del día. Pero gran parte de esas sensaciones intestinales también se envían hacia arriba, al cerebro. El 90 por ciento de las señales transmitidas a través del nervio vago van desde el aparato digestivo hasta el cerebro, mientras que solo el 10 por ciento del tráfico viaja en dirección opuesta, desde el cerebro hasta el aparato digestivo. De hecho, este puede manejar la mayor parte de sus actividades sin ninguna interferencia por parte del cerebro, mientras que este parece depender en gran medida de las vitales indicaciones que le proporciona el aparato digestivo.

¿Qué información aporta el aparato digestivo que sea tan importante? Más de la que podemos imaginar. Los numerosos sensores que hay en el aparato digestivo informan al sistema nervioso entérico sobre todo lo que necesita saber para generar el patrón de contracciones más adecuado, es decir, la fuerza y la dirección de la peristalsis del intestino para acelerar o ralentizar el tránsito de la comida ingerida a través del estómago y el intestino, y para producir la cantidad correcta de ácido y bilis que asegure una buena digestión. Recoge la información referente a la presencia y la cantidad de comida en el estómago, la medida y la consistencia de los alimentos tragados, la composición química de lo ingerido e incluso la presencia y actividad de la flora intestinal.

En caso de emergencia, los sensores también detectarán la presencia de parásitos, virus o bacterias patógenas, o de sus toxinas, así como la respuesta inflamatoria del intestino. De hecho, una inflamación aguda del intestino provocará que muchos de los sensores se vuelvan más sensibles a los estímulos y sucesos habituales.

Mientras que esa información es vital para asegurar el funcionamiento adecuado del tracto digestivo, el sistema nervioso entérico no tiene la habilidad de producir sensaciones conscientes. Cuando Gershon publicó *The Second Brain* provocó todavía más especulaciones sobre las habilidades del sistema nervioso entérico. Algunos incluso apuntaron la posibilidad de que el segundo cerebro no solo fuera capaz de percibir, sino que también fuese la sede de las emociones y del inconsciente. Sin embargo, también podemos afirmar con certeza que esas especulaciones resultaron ser falsas. La información sensorial que proviene del aparato digestivo también se envía al cerebro de la cabeza, y si se presta atención a esas sensaciones, pueden sentirse.

Veinticuatro horas al día, siete días a la semana, el tracto gastrointestinal, el sistema nervioso entérico y el cerebro están en constante comunicación. Y esa red de comunicación puede ser más importante para la salud y el bienestar en general de lo que podamos llegar a imaginar.

SENTIR CON LAS TRIPAS

Démosle un mordisco a una hamburguesa succulenta, disfrutemos de un pedazo crujiente de pan del día, saboreemos un tazón de sopa de almejas de Nueva Inglaterra o dejémonos llevar por el exquisito aroma de una tableta de chocolate. ¿A qué saben?

La respuesta nos la darán una serie de receptores ubicados en las papilas gustativas de la lengua. Estas moléculas, que se encuentran incrustadas en la membrana exterior de una célula, reconocen las sustancias químicas específicas de todo lo que bebemos o comemos, igual que una cerradura reconoce una llave. Cuando ese receptor relaciona una sustancia con un alimento, manda un mensaje al cerebro, y este conforma el sabor particular a partir de las oleadas de información sensorial que recibe de la boca y de la lengua.

Los receptores del sabor de la lengua pueden detectar hasta cinco tipos de sabores: dulce, amargo, salado, ácido y umami, término que procede del japonés y que significa «sabroso»; la combinación de esas cualidades en cualquier bocado de comida determina su sabor. Además, la textura de los alimentos, que una zanahoria sea crujiente, un yogur cremoso o que el cabello de ángel tenga esa consistencia única, estimula otro conjunto de receptores, especialistas en reconocer las cualidades mecánicas de la comida. La combinación de todas esas sensaciones codificadas en la boca crea la experiencia que conocemos como sabor. Las grandes marcas de la industria alimentaria son especialistas en diseñar alimentos para llevar esta experiencia al máximo.

Investigaciones recientes han demostrado que algunos de estos mecanismos y moléculas que participan en la experiencia del sabor no se limitan a la boca, sino que están distribuidos a lo largo del tracto gastrointestinal. La ciencia afirma, de forma inequívoca, que este es el caso de los receptores de los sabores dulce y amargo. De hecho, a lo largo del sistema digestivo humano se han encontrado pruebas de la

existencia de veinticinco receptores distintos para el sabor amargo. Si bien estos receptores tienen poco que ver con experimentar el sabor, sabemos muy poco sobre sus funciones dentro del eje cerebro-aparato digestivo. Sin embargo, estas moléculas receptoras están ubicadas en terminaciones nerviosas sensoriales y en las células transductoras de las paredes intestinales que contienen hormonas (como las células contenedoras de serotonina de las que hablamos en el primer capítulo), una ubicación perfecta para participar en el diálogo entre el sistema digestivo y el cerebro.

Hay moléculas específicas que activan algunos de dichos receptores; esas moléculas, los receptores fitoquímicos, se encuentran en plantas y especias como el ajo, la guindilla, la mostaza y el wasabi, mientras que otras reaccionan al mentol, al alcanfor, a la menta, a partículas refrescantes e incluso al cannabis. Hasta la fecha se han identificado veintiocho receptores fitoquímicos (que reconocen sustancias químicas concretas de las plantas) solo en el intestino de los ratones, y no hay razones para pensar que en el intestino humano no haya la misma o incluso una mayor diversidad de receptores sensibles a una gran variedad de sustancias presentes en determinadas plantas.

La mayoría de nosotros usamos especias y plantas para estimular los receptores de la lengua y así intensificar el sabor de la comida. Cada vez hay más gente que confía en los tratamientos naturales y consume plantas y sus extractos con propósitos medicinales, y los herbólogos recitan como una letanía sus beneficios para la salud, probados empíricamente. Sin embargo, en muchas partes del mundo las especias son una parte integral de la cultura. ¿Quién podría imaginar la comida mexicana o india sin pimiento picante, un plato persa sin un surtido de hierbas frescas y yogur, o el té marroquí sin menta?

Es plausible que las diferencias regionales y geográficas en las preferencias en el uso de plantas y especias se hayan desarrollado con el objetivo fomentar su consumo y ofrecer así protección contra enfermedades comunes de distintas partes del mundo. Por ejemplo, el consumo de comida picante en los países en vías de desarrollo, ¿protege a la población de infecciones gastrointestinales? O el uso de hierbas en los platos persas o el consumo obligatorio del té con menta después de cada comida en Marruecos, ¿previenen la indigestión? Sea cual sea la explicación de su uso extendido por todo el mundo, esas sustancias derivadas de las plantas nos conectan, tanto a nosotros como al eje cerebro-aparato digestivo, a la diversidad de vegetales que nos rodean. La multitud de fitoquímicos que derivan de una dieta rica en distintos vegetales, combinada con una

selección de mecanismos sensoriales que encajan a la perfección con ellos en el sistema digestivo, sincroniza el ecosistema interno (el microbioma intestinal) con el mundo que nos rodea.

¿Por qué hay tantos sensores en el tracto gastrointestinal? Algunos receptores, como los que notan el sabor dulce, definen la forma en que metabolizamos la comida. Cuando los receptores del dulce notan la glucosa, que se crea al digerir carbohidratos, o los edulcorantes artificiales, estimulan su absorción en el flujo sanguíneo y la secreción de insulina en el páncreas. También activan la liberación de muchas hormonas que avisan al cerebro y proporcionan la sensación de saciedad.

La función de los receptores del sabor amargo sigue siendo un misterio. Mi colega Catia Sternini, neurocientífica de la UCLA experta en el sistema nervioso entérico cuyos estudios se centran en los receptores de sabor del intestino, baraja la hipótesis de que algunos de estos receptores responden a metabolitos producidos por la flora intestinal, y que ciertas alteraciones en esos receptores como consecuencia de una alta ingesta de grasas y cambios relacionados con la grasa en la flora intestinal pueden estar relacionadas con la obesidad. Hace poco, en un estudio colaborativo, hemos obtenido pruebas de esta hipótesis en individuos obesos.

Se han propuesto funciones distintas para los receptores del sabor amargo en el tracto gastrointestinal. Su estimulación se ha mostrado como resultado de la liberación de la hormona grelina, también conocida como la hormona del hambre, que viaja al cerebro para estimular el apetito. No me sorprendería si el antiguo hábito en muchos países europeos de tomar un *bitter* (amargo) antes de las comidas tuviera origen en la capacidad de ese aperitivo para estimular los receptores del sabor amargo en el tracto gastrointestinal de forma que se libere grelina y así incrementar la sensación de hambre.

Pensemos también en las medicinas herbales típicas de la medicina tradicional china que tienen un horripilante sabor amargo. Parece que sus efectos terapéuticos no tienen nada que ver con su sabor, pero están relacionados de algún modo con la activación de uno o más de los veinticinco receptores del amargor, y envían así mensajes curativos al cerebro y al cuerpo.

Más fascinante es que no hace mucho se ha comprobado que los mismos receptores olfativos de la nariz que empleamos para oler las rosas, detectar un cartón de leche agria u olisquear una buena barbacoa, también se extienden a lo largo del tracto intestinal. Igual que los receptores intestinales del sabor, los receptores olfativos están ubicados

principalmente en las células endocrinas, donde controlan la liberación de distintas hormonas.

Dado que los receptores olfativos y del sabor están situados a lo largo del tracto gastrointestinal, más que en la boca o la nariz, sus nombres originales, «sabor» y «olor», han quedado obsoletos. Los científicos entienden ahora que esos receptores forman parte de una gran familia de mecanismos sensoriales químicos que se encuentran en los pulmones y otros órganos, y trabajan de una forma u otra dependiendo de los órganos en los que están establecidos. Basándonos en lo que sabemos hoy en día, no me sorprendería que estos sensores químicos se comunicaran con las distintas comunidades microbióticas que viven en esos órganos.

¿Cómo consigue el sistema nervioso obtener su parte de información vital que proviene del caótico interior del tracto gastrointestinal? No tiene sentido que este sistema de recolección de datos de alto rendimiento se sumerja en el desordenado mundo de comida a medio digerir y sustancias químicas corrosivas que suben y bajan por el aparato digestivo. De hecho, no lo hace: las propias neuronas ubicadas en las paredes intestinales, fuera del alcance del contenido intestinal, dependen de células especializadas de las paredes intestinales que sí miran hacia el interior del intestino para enterarse de lo que ocurre allí. Esas células avisan a las intermediarias de la pared intestinal, en particular a varias células endocrinas, que a su vez mandan señales a las neuronas sensoriales que tienen cerca, sobre todo en el nervio vago. Hasta la fecha, se ha identificado un gran número de neuronas sensoriales diferentes, cada una de ellas especializada en un aspecto concreto de las sensaciones intestinales y que responden a una molécula concreta liberada por las células endocrinas intestinales. Cada uno de estos nervios enviará señales al sistema nervioso entérico o al cerebro.

Las células endocrinas intestinales son tan abundantes y eficaces a la hora de comunicarse con el sistema nervioso que son cruciales para nuestra salud y bienestar. Imaginemos por un instante que condensamos todas esas células del sistema digestivo que contienen hormonas en una sola masa de células: sería el órgano endocrino más grande del cuerpo. Las células endocrinas que delimitan el tracto digestivo desde el estómago hasta el final del intestino grueso pueden percibir el amplio abanico de sustancias que forman parte de lo que comemos y los que produce la flora intestinal. Por ejemplo, cuando el estómago está vacío, las células especializadas de la pared estomacal producen una hormona llamada grelina, que viaja a través del torrente sanguíneo o

manda señales al cerebro a través del nervio vago, donde se activa la urgencia de comer. Por otro lado, cuando estamos saciados y el intestino delgado está ocupado digiriendo la comida, las células liberan hormonas de «saciedad» que informan al cerebro de que se está lleno y que es momento de poner punto y final a la comilona.

Además del canal de comunicación entre la tripa y el cerebro del que forman parte las células endocrinas, hay otro canal que involucra al sistema inmunitario, ubicado en el aparato digestivo y en las moléculas inflamatorias que producen las células inmunitarias, las llamadas citocinas. Las células inmunitarias que habitan en el sistema digestivo suelen encontrarse en grupos en el intestino delgado, lo que conocemos como placas de Peyer, aunque también las hay en el apéndice y desperdigadas por las paredes de los intestinos grueso y delgado. Las células inmunitarias del sistema digestivo están separadas del espacio interior de los órganos por una fina capa de células, y algunas, las llamadas células dendríticas, incluso se extienden por las paredes del sistema digestivo, donde pueden interactuar con los microbios y con los patógenos potencialmente nocivos. Y lo que es aún más importante, las citocinas que liberan estas células pueden cruzar las paredes del sistema digestivo, entrar en el sistema circulatorio y llegar al cerebro. Como alternativa, las moléculas de señalización que son liberadas por las células que contienen hormonas se comunican con el cerebro a través del nervio vago.

Con tantos mecanismos involucrados para informar al sistema nervioso sobre distintos aspectos de la comida que ingerimos, va quedando claro que nuestro sistema digestivo sirve para muchas otras cosas y no se limita a absorber nutrientes. Los sofisticados sistemas sensoriales del aparato digestivo son la agencia nacional de seguridad del cuerpo humano, que recoge información de todas las áreas del sistema digestivo, el esófago, el estómago y el intestino, ignorando la gran mayoría de las señales, pero activa la alarma cuando algo resulta sospechoso o no funciona bien. Pues bien, resulta que es uno de los órganos sensoriales más complejos del cuerpo.

CONSCIENCIA PLENA DEL SISTEMA DIGESTIVO

Sea lo que sea lo que comamos o bebamos, el sistema intestinal de recolección de datos comunica información vital tanto al pequeño cerebro digestivo (el sistema nervioso

entérico) como al cerebro ubicado en la cabeza. Ambos cerebros, el pequeño y el grande, necesitan obtener esa información siempre que comamos o bebamos, pero a cada uno les interesan distintos aspectos.

El cerebro pequeño necesita información vital de los órganos digestivos para generar respuestas óptimas y poder eliminar toxinas cuando sea necesario, mediante la expulsión del contenido intestinal por cualquiera de los dos extremos del tracto gastrointestinal, es decir, provocando el vómito o la diarrea. Dicha información se refiere a la cantidad de comida y a los contenidos que entran en los órganos digestivos (incluyendo información química sobre la grasa, las proteínas y los carbohidratos, así como la concentración, consistencia y tamaño de estas partículas). También incluye datos que revelen cualquier signo de intrusos hostiles como bacterias, virus u otras toxinas típicas de la comida contaminada.

Cuando se comunique el alto contenido en grasa de un postre copioso que entra en el estómago, ralentizará la velocidad de vaciado gástrico y del tránsito intestinal. Cuando, en cambio, conozca la baja densidad de calorías de una comida, aumentará la velocidad de vaciado del estómago para así poder absorber la mayor cantidad de calorías. Y cuando reciba información sobre intrusos potencialmente nocivos, estimulará la secreción de agua, cambiará la dirección de la peristalsis para vaciar el estómago y acelerará el tránsito a través de los intestinos delgado y grueso para expulsar al agente invasor.

El cerebro, por otro lado, está más preocupado por la salud y el bienestar general, de modo que supervisa las distintas señales que le llegan del sistema digestivo y las integra en la amplia variedad de señales que recibe desde otras partes del cuerpo, así como en la información que tiene sobre el entorno. Supervisa lo que ocurre en el sistema nervioso entérico, pero además se interesa por las reacciones digestivas, el estado de los órganos digestivos que reflejan las emociones, las contracciones dolorosas del estómago y el colon cuando estamos enfadados y la ausencia de actividad intestinal cuando estamos deprimidos. En otras palabras, el cerebro asiste a su propio espectáculo, representado en el escenario del sistema digestivo.

Es casi seguro que el cerebro también recibe la información generada por los trillones de microbios que viven en el sistema digestivo, un aspecto de la comunicación entre el sistema digestivo y el cerebro que es objeto de estudio desde hace pocos años. Mientras que el cerebro supervisa en todo momento la información sensorial que proviene del

sistema digestivo, delega las responsabilidades cotidianas a las sucursales locales, en este caso al sistema nervioso entérico, pero solo se involucra en la acción si tiene que hacerlo o si la situación supone una amenaza significativa que necesite una respuesta cerebral.

A pesar de esos variados mecanismos sensoriales, el sistema digestivo informa al cerebro de todo lo que sucede en las profundidades del cuerpo cada milisegundo del día, ya estemos despiertos o dormidos. No es el único órgano que ofrece un *feedback* constante al sistema nervioso central: el cerebro recibe información sensorial continua de cada célula y órgano del cuerpo. Los pulmones y el diafragma transmiten señales mecánicas al cerebro cada vez que inhalamos y exhalamos, el corazón lo hace con cada latido, las paredes arteriales envían datos sobre la presión sanguínea y los músculos transmiten información sobre el tono o la tensión.

Los científicos llaman información interoceptiva a esos mensajes continuos sobre el estado del cuerpo, datos que a su vez el cerebro usa para mantener los sistemas del cuerpo equilibrados y funcionando sin dificultad. A pesar de que la información interoceptiva provenga de cada célula del cuerpo, los mensajes que los órganos digestivos y sus mecanismos sensoriales mandan al cerebro son únicos en número, variedad y complejidad.

Para empezar, la red sensorial de los órganos digestivos se distribuye a lo largo de la superficie de estos, que es doscientas veces más extensa que la de la piel, más o menos el tamaño de una pista de baloncesto. Imaginemos una cancha de baloncesto llena de millones de sensores mecánicos diminutos que recolectan información sobre los movimientos de los jugadores, su peso, su aceleración y deceleración y sobre cada salto y caída. Dado que las señales digestivas también incluyen información química y nutricional entre otras, con esta metáfora no tenemos ni para empezar a describir la vasta cantidad de información codificada como sensaciones intestinales.

EL CANAL DE INFORMACIÓN PARA EL TRÁFICO ENTRE EL SISTEMA DIGESTIVO Y EL CEREBRO

El nervio vago es básico en la comunicación de las sensaciones intestinales al cerebro. La gran mayoría de las células y receptores digestivos que se codifican como

sensaciones intestinales están estrechamente ligadas al cerebro a través del nervio vago. Y muchos de los mensajes que la flora intestinal envía al cerebro también dependen de esta vía.

En la mayoría de los experimentos con ratones sobre los efectos que los cambios de los microbios intestinales tienen sobre las emociones, dichos efectos no se detectaban después de cortar el nervio vago. Pero este es mucho más que un canal unidireccional de comunicación: es una autopista de seis carriles que permite el tránsito en ambas direcciones en hora punta, aunque el 90 por ciento de ese tráfico vaya del sistema digestivo al cerebro. El nervio vago soporta tanto tránsito porque es uno de los reguladores más importantes de los órganos, pues no solo conecta el cerebro con el tracto intestinal, sino también con los otros órganos.

La siguiente anécdota con un paciente ilustra la importancia de ese sistema de comunicación entre el aparato digestivo y el cerebro para el bienestar general. Conocí a George Miller cuando estudiaba en la UCLA. George llevaba mucho tiempo sufriendo los síntomas de una gran úlcera en el duodeno, el primer tramo del intestino delgado. No solo se encontraba mal y sufría el dolor cuando la úlcera se despertaba, sino que lo habían ingresado dos veces cuando la hemorragia de la úlcera se agudizó.

Después de sufrir los síntomas durante años, su gastroenterólogo decidió recomendarle una operación que consistía en cortar el nervio vago y eliminar así la habilidad de este de estimular la producción de ácido en el estómago. Las historias personales y los antecedentes médicos de los síntomas que han sufrido pacientes como Miller después de la extirpación de este nervio arrojan luz sobre las sensaciones intestinales y lo que les ocurre a las personas cuando se priva al cerebro de su fuente principal de información interoceptiva.

A principios de los años ochenta, la opinión generalizada en la comunidad médica y quirúrgica era que la forma más simple y efectiva de detener el exceso de producción de ácido para curar las úlceras pépticas era cortar el nervio vago, un procedimiento conocido como vagotomía troncal. Estas operaciones se efectuaban sin tener en cuenta el enorme flujo de información que pasa por el nervio vago, desde el sistema digestivo al cerebro, y la posible importancia de esos mensajes para el bienestar general del cuerpo. Por fortuna, hoy en día los cirujanos pocas veces recurren a este tipo de procedimientos tan drásticos, pues la mayoría de las úlceras mejoran con tratamiento médico.

La operación de Miller fue un éxito en cuanto a que la úlcera dejó de ocasionarle

problemas, pero el precio que tuvo que pagar fue enorme. Después de la operación padeció un conjunto de sensaciones intestinales muy desagradables. Se sentía lleno después de cada comida, por pequeña que fuera, y soportaba náuseas y vómitos constantes, calambres, dolor de tripa y diarrea, entre otros síntomas.

Los médicos no encontraban explicación para los síntomas, que también incluían otros más misteriosos como palpitaciones coronarias, sudor, aturdimiento y fatiga extrema, así que culparon a su neurosis y etiquetaron todos estos síntomas bajo el epígrafe de «síndrome del albatros», un término usado entonces para describir a pacientes como Miller, a quienes la cirugía había tratado con éxito la úlcera péptica que padecían, pero les había dejado a cambio una mala sensación intestinal, dolor abdominal persistente, náuseas, vómitos y comidas ligeras. Pero ahora sabemos que, al menos para muchos de esos pacientes, estos síntomas tienen una base fisiológica muy sólida.

Hoy en día conocemos la complejidad de las sensaciones intestinales y el papel crucial que desempeña el nervio vago a la hora de transmitir mensajes a distintas regiones del cerebro, como el hipotálamo y el sistema límbico, que a su vez influyen un amplio abanico de funciones vitales como el dolor, el apetito, el humor e incluso la función cognitiva. En retrospectiva, es fácil ver que obstruir este canal por donde circula información vital tendría efectos severos en la forma en que se siente alguien cuando se levanta por la mañana o cuando come. Es como si cerráramos una importante autopista de una gran ciudad en ambas direcciones.

Es posible que nunca sepamos con exactitud qué mecanismos se encuentran detrás de los síntomas de Miller, ya que hoy en día se hacen muy pocas vagotomías. Por otro lado, existe un interés renovado en el estudio de la función del nervio vago en la transmisión de las sensaciones intestinales a los grandes centros de control situados en el cerebro. La estimulación vagal, sea eléctrica o farmacológica, ha sido testada como una nueva forma de estimular las sensaciones intestinales y como terapia para tratar muchos trastornos cerebrales, como la depresión, la epilepsia, el dolor crónico, la obesidad e incluso enfermedades inflamatorias como la artritis. Estos nuevos hallazgos confirman la importancia de la comunicación digestiva-vagal-cerebral para la salud y el bienestar de las personas.

LA FUNCIÓN DE LA SEROTONINA

Entre las sensaciones intestinales más dolorosas están las que se asocian con las intoxicaciones alimentarias, y hará unos cuarenta años estuve más familiarizado con ellas de lo que hubiera deseado. Me encontraba en el último tramo de un viaje de cuatro semanas como mochilero por la India. A lo largo de la ruta pasé por templos budistas, oasis cubiertos de melocotoneros y atravesé valles desiertos y montañas, desde el norte de la India hasta los pies del Himalaya. Había subsistido a base de sopa de lentejas, arroz y té con mantequilla, y bebiendo agua de arroyos cristalinos. Pocas veces en la vida me he sentido tan exultante como cuando llegué a la estación de montaña de Manali, y para celebrarlo decidí abandonar mi rutina habitual y obsequiarme con una cena deliciosa y especiada en uno de los restaurantes locales.

A la mañana siguiente, muy temprano, me monté en el autobús para emprender un viaje de veinticuatro horas hasta Nueva Delhi, un día que quedará para siempre en los anales de la infamia digestiva. Intentar controlar las consecuencias gastrointestinales de aquella cena era como ordenar a una manada de hienas que te están atacando que se tumben y den vueltas. La intensidad de aquella experiencia quedó grabada en las capas más profundas de mi memoria emocional, un recordatorio permanente de hasta qué punto las sensaciones intestinales (y su recuerdo) tienen poder.

La intoxicación alimentaria tiene lugar cuando se ingiere una bebida o una comida contaminada por un virus, una bacteria patógena o una toxina producida por uno de esos microorganismos. Pongamos para el caso que se trata de la toxina de una especie invasora de *E. coli*. En el intestino, la toxina envuelve los receptores ubicados en las células que contienen la serotonina. Esta señal pulsa de inmediato el botón del tracto gastrointestinal «vomitera terrible y diarrea de aspersion». Algunos medicamentos que se usan en la quimioterapia contra el cáncer, como el cisplatino, provocan la misma reacción.

Es un mecanismo de supervivencia innato: cuando el aparato digestivo detecta una cantidad determinada de una toxina o un patógeno, el sistema nervioso entérico emite una orden de evacuación al tracto intestinal completo, para que se expulse la toxina por ambos extremos del tracto digestivo, una reacción inteligente, aunque no muy agradable.

Las células que contienen serotonina en la parte superior del sistema digestivo son las

que dirigen la reacción; estas células son especialmente importantes en la generación de sensaciones digestivas. Cuando se secreta bajo condiciones normales, la serotonina ayuda a que el proceso digestivo proceda de forma regular. Es liberada por sutiles fuerzas mecánicas de cizalla que se ejercen cuando el contenido de los órganos digestivos se desliza a lo largo del tracto gastrointestinal y friccionan contra las que conocemos como células enterocromafines.

Del mismo modo que otras hormonas de las células endocrinas del tracto intestinal, la serotonina liberada activa las terminaciones nerviosas sensoriales del nervio vago y del sistema nervioso entérico (SNE), que a su vez mantiene al SNE informado sobre lo que está bajando por el tracto intestinal, ofreciéndole así la posibilidad de activar el importantísimo reflejo peristáltico. Una secreción más concentrada de serotonina, como ocurre con la intoxicación alimentaria o en la respuesta al cisplatino, el medicamento usado en quimioterapia, por otro lado, nos llevará a vomitar o a evacuar de forma intensa, o ambas cosas.

Mi grupo de investigación, en colaboración con otro grupo de Holanda, encontró que, en individuos sanos, una dieta deficiente en el aminoácido triptófano, esencial para fabricar serotonina, reduce los niveles de esta molécula en el cerebro, lo que incrementa la hiperactividad cerebral. Estos cambios en el sistema nervioso central también se asocian con el aumento de la sensibilidad a la estimulación mecánica del colon. La misma dieta que rebaja el nivel de serotonina había mostrado antes que incrementaba la propensión a la depresión en individuos en riesgo, entre los que se encuentran aquellos con un historial familiar de depresión.

La serotonina es la molécula de señalización entre el cerebro y el aparato digestivo más importante. Las células están conectadas tanto con el cerebro pequeño del aparato digestivo como con el grande de la cabeza. Ese sistema de señalización de la serotonina ubicado en el aparato digestivo es de suma importancia a la hora de relacionar acontecimientos en los órganos digestivos vinculados con la comida, los microbios intestinales y ciertos medicamentos con la actividad de nuestro sistema digestivo y la forma en que nos sentimos.

Por otro lado, la pequeña cantidad de serotonina que contienen los nervios del sistema digestivo y el cerebro también desempeña funciones cruciales: los nervios del aparato digestivo que incluyen serotonina son muy importantes en la regulación del reflejo peristáltico, mientras que los grupos de neuronas del cerebro mandan señales a la

mayoría de las regiones cerebrales, ejerciendo influencia sobre un amplio abanico de funciones vitales, como el apetito, la sensibilidad al dolor y el humor.

A Mike Gershon, investigador pionero en el sistema de serotonina del aparato digestivo, le gusta decir que el único momento en el que seremos del todo conscientes de las sensaciones intestinales relacionadas con el sistema de serotonina es cuando ocurre algo malo, o en algunos casos, muy malo, como mi viaje infernal en autobús hasta Nueva Delhi. Pero ¿eso es así de verdad? Vamos a dejar de lado un momento los dramáticos acontecimientos que se desencadenan cuando una infección bacteriana o viral provoca una liberación masiva de serotonina, o cuando una alteración en el sistema de serotonina del aparato digestivo produce síntomas del síndrome del intestino irritable o diarrea.

Dadas las enormes reservas de serotonina del aparato digestivo, situadas cerca del canal del nervio vago que enlaza directamente con los centros de control afectivo del cerebro, es concebible que se esté enviando una corriente constante de señales intestinales de bajo nivel relacionadas con la molécula a los centros emocionales del cerebro en respuesta a los contenidos intestinales en fricción con los grupos de células que contienen serotonina, o en respuesta a los metabolitos de la flora intestinal. Incluso si no somos conscientes de esas señales codificadas de la serotonina, la liberación de serotonina de bajo nivel puede afectar a nuestras emociones de fondo e influir en cómo nos sentimos, provocando un tono positivo en nuestro humor, que a su vez podría explicar porqué tanta gente tiene una sensación de satisfacción y bienestar cuando ingiere una buena comida.

LA COMIDA COMO FUENTE DE INFORMACIÓN

Todo eso plantea una pregunta importante: si la gran mayoría de nosotros no percibimos de manera consciente la inmensa mayoría de las sensaciones de los intestinos, ni siquiera cuando el estómago dobla su tamaño después de una comida copiosa o las contracciones como de cascanueces de los complejos mioeléctricos migratorios que se originan cuando los intestinos están vacíos, entonces ¿por qué el sistema digestivo necesita su propio aparato sensorial?

Una respuesta sencilla y demostrada científicamente es que esos mecanismos sensoriales son esenciales para la correcta actividad y coordinación de las funciones básicas del sistema digestivo, como el vaciado gástrico, el movimiento de la comida a lo largo de los intestinos y la secreción de ácido y enzimas digestivas; para las funciones corporales relacionadas con la ingesta de la comida, como el apetito y la saciedad; y para el metabolismo básico, como el control de azúcar en sangre. Es posible que esos aspectos funcionales de las sensaciones intestinales se remonten a hace millones de años, cuando los diminutos y primitivos animales marinos fueron colonizados por determinados microorganismos que les ayudaron a metabolizar ciertos nutrientes.

Otra respuesta, más provocativa, a la pregunta de por qué existe el aparato sensorial del sistema digestivo tiene que ver con el gran flujo de información que circula entre los intestinos y los dos cerebros, mensajes que no están relacionados de manera directa con las funciones intestinales y las necesidades metabólicas, y que quedan muy lejos del alcance de nuestro radar.

La cantidad ingente de información relacionada con el sistema digestivo que se envía al cerebro, y que incluye un aluvión de mensajes procedentes de los trillones de microbios que viven en nuestro sistema digestivo, otorga al eje cerebro-aparato digestivo una misión singular e inesperada en la regulación de la salud y el bienestar, los sentimientos e incluso, como veremos en el capítulo 5, las decisiones que tomamos.

Cuando consideramos las complejidades científicas de varios sensores del aparato digestivo y del nervio vago, junto con sus funciones en la digestión, y los ponemos en el contexto general de las sensaciones intestinales, emerge una imagen revolucionaria de nuestros hábitos alimentarios: el tracto digestivo no solo puede absorber la mayoría de los nutrientes y las calorías que contiene una comida (los microbios intestinales se encargan de los restos que los órganos digestivos no pueden absorber), sino que, además, el sofisticado sistema de vigilancia del sistema digestivo puede analizar el contenido nutricional de la comida y, al mismo tiempo, extraer la información necesaria para una digestión óptima. En otras palabras, la comida viene con un manual de instrucciones sobre la mejor forma de digerirla y con un montón de letra pequeña de la que nada sabíamos hasta hace poco, y cuyo significado todavía intentamos averiguar.

Esto es válido también para veganos, vegetarianos, vegetarianos que comen pescado,

omnívoros, gourmets de la carne, adictos a la comida rápida, para quienes empalman una dieta tras otra, los que ayunan de vez en cuando e incluso para aquellos que contrajeron una infección intestinal durante un viaje. Y lo más importante, el intrincado sistema sensorial del aparato digestivo empieza a extraer esta información en el instante en que la comida entra por la boca, cuando los receptores de la lengua y los nervios entéricos del esófago comienzan a transmitir la información de lo que estamos ingiriendo, y lo continúa haciendo hasta que la comida termina en el colon. Y lo hace sin interferir en absoluto con su funcionamiento diario.

Cuando tomamos en consideración la densa distribución y la vastedad del área que ocupan los receptores sensoriales del intestino en el revestimiento de la pared intestinal, queda claro que el sistema digestivo transmite una cantidad inmensa de información al cerebro en cualquier momento, ya sea desde los complejos procesos relacionados con la digestión como a partir del centenar de millones de microbios informadores del tracto intestinal. En otras palabras, cuando se trata de recoger, almacenar, analizar y responder a cantidades ingentes de información, el eje cerebro-aparato digestivo es un verdadero superordenador, muy lejos de la lenta y pesada máquina de vapor por la que se le tenía hasta ahora.

Haberse dado cuenta de ello forma parte de la nueva y moderna manera de entender el funcionamiento del aparato digestivo, que implica pasar de la preocupación por detalles como los macro o micro nutrientes, el metabolismo y las calorías, a saber que nuestro aparato digestivo, con su propio sistema nervioso y los microbios que allí residen, es en realidad una máquina de procesar información que supera con mucho al cerebro en cuanto a número de células implicadas y rivaliza con algunas capacidades cerebrales.

A través del abastecimiento de comida, este sistema nos conecta con el mundo que nos rodea, recogiendo noticias vitales sobre cómo se cultiva lo que comemos, qué se pone en la tierra y qué sustancias químicas se le han añadido antes de que lo compremos en el supermercado. Y tal como descubriremos con más detalle en el capítulo siguiente, la flora intestinal es esencial en la relación entre lo que comemos y cómo nos sentimos.

El idioma de los microbios: el componente clave del diálogo entre el aparato digestivo y el cerebro

En los años setenta y ochenta, la investigación más avanzada sobre la comunicación entre el cerebro y el aparato digestivo se desarrollaba en el Centro de Educación e Investigación de las Úlceras (CURE, por sus siglas en inglés), situado en el campus de la Administración de Veteranos de Estados Unidos, hoy llamado Departamento de Asuntos de Veteranos, al oeste de Los Ángeles. Fundado por Morton I. Grossman, uno de los fisiólogos del sistema digestivo más importantes, el CURE era la meca de los científicos e investigadores clínicos de todo el mundo interesados en estudiar las úlceras estomacales (que eran un problema de salud grave en aquella época) y, de una forma más general, los mecanismos fundamentales del funcionamiento del sistema digestivo. Se han escrito libros y todavía hoy se cuentan historias sobre este centro, los logros científicos que allí se alcanzaron, su fundador y carismático director y un discípulo de Grossman llamado John Walsh.

Cuando llegué a Los Ángeles a principios de los ochenta para trabajar en el CURE como becario de investigación, mi objetivo era estudiar la biología de la comunicación del tracto gastrointestinal. El tema de las interacciones entre el aparato digestivo y el cerebro brillaban por su ausencia en el currículo de la facultad de medicina donde estudié, de la Universidad Ludwig Maximilian de Munich, Alemania. Acababa de terminar la residencia de medicina interna en la Universidad de la Columbia Británica, en Vancouver, y no podía esperar a empezar lo que en un principio pensé que sería una beca de investigación de dos años para ocuparme de mi interés científico.

En aquel momento, John Walsh era un investigador joven y brillante que había tomado decisiones visionarias y había hecho descubrimientos basados en sus propios

instintos viscerales, algo de lo que me di cuenta mucho más tarde. Durante toda su carrera se había interesado por un grupo de moléculas de señalización, por aquel entonces misteriosas, llamadas hormonas intestinales o péptidos digestivos, que se aislaron por primera vez de la piel de unas ranas exóticas y más tarde de los intestinos y cerebros de los mamíferos.

En aquella época, los biólogos pensaban que estas moléculas de señalización operaban como simples interruptores químicos que encendían o apagaban la producción de ácido clorhídrico en el estómago, la secreción de hormonas digestivas en el páncreas, o la capacidad de la vesícula biliar de contraerse. Pero durante los importantes años que pasé en esta cuna de la investigación moderna sobre la relación entre el aparato digestivo y el cerebro, comprobé con mis propios ojos de qué manera evolucionó nuestra forma de entender las moléculas de señalización, de pasar de ser simples interruptores de encendido y apagado a convertirse en un idioma biológico universal complejo que millones de microbios usan en nuestros intestinos para comunicarse con el resto del sistema digestivo e incluso con el cerebro.

Un grupo de biólogos italianos, bajo la dirección de Vittorio Erspamer, descubrió algunos de los primeros péptidos digestivos en la piel de unas ranas exóticas, donde su función parecía ser la de disuadir a los depredadores. Cuando un pajarito sin experiencia previa ingería una de esas ranas, las moléculas se liberaban al llegar al tracto gastrointestinal, provocando así una mala reacción intestinal que estropeaba la comida y hacía que el pájaro regurgitara a la rana. Eso le enseñaría a no tocar esta especie de rana en el futuro. Y puesto que la rana producía un péptido al que los tejidos del pájaro reaccionaban, los resultados probaron que las ranas y los pájaros compartían un sistema de comunicación química.

No mucho después de que los italianos presentaran sus resultados, Viktor Mutt y sus colegas del Karolinska Institute de Suecia buscaron péptidos digestivos similares en mamíferos. Después, extrajeron y purificaron a escala industrial esas moléculas de intestinos de cerdo cocidos y las distribuyeron por grupos de investigación de todo el mundo. Cuando estos extractos llegaron en forma de polvo al laboratorio de Walsh, los tratamos con reverencia, pues se había invertido mucho esfuerzo y tiempo en aislarlos.

Pasado un tiempo fuimos al matadero de Los Ángeles a primera hora de la mañana en busca de contenedores llenos de intestinos de cerdo a partir de los cuales purificamos nosotros mismos los péptidos digestivos. Cuando inyectamos una de esas sustancias, una

molécula llamada gastrina, observamos que el estómago del animal incrementaba la secreción de ácido clorhídrico. Si inyectábamos otro péptido digestivo, la secretina, se activaba la secreción de jugos digestivos en el páncreas, mientras que si inyectábamos somatostatina, tendía a detener ambas funciones.

Esos péptidos digestivos también se llaman hormonas digestivas, ya que pueden llegar a alcanzar objetivos lejanos dentro del cuerpo si se inyectan en el flujo sanguíneo, igual que las hormonas que se producen en la glándula tiroidea o en los ovarios pueden enviar mensajes a larga distancia.

Los científicos no tardaron en descubrir que los péptidos digestivos no solo estaban presentes en las células intestinales que contienen hormonas, sino también en las neuronas del sistema nervioso entérico, que se usan para ajustar la peristalsis, la absorción y la secreción de fluidos. Y cuando los neurocientíficos empezaron a estudiar el cerebro, encontraron sustancias idénticas. Allí los péptidos funcionan como importantes interruptores químicos que pueden activar o desactivar ciertos comportamientos y programas de funcionamiento que tienen que ver con el hambre, la ira, el miedo y la ansiedad.

La historia tomó un rumbo inesperado a principios de los ochenta, cuando un grupo de científicos del Instituto Nacional de Salud, dirigidos por biólogos visionarios como Jesse Roth y Derek LeRoith, quisieron investigar si los microorganismos eran capaces de producir las mismas moléculas de señalización que Walsh, Mutt y Erspamer habían aislado en ranas, cerdos, perros y otros animales. Criaron distintos microorganismos en un caldo de cultivo con nutrientes, separaron los microorganismos del caldo y les hicieron pruebas de detección de insulina, la hormona que da la orden a los tejidos para que almacenen la energía del azúcar después de una comida.

Tanto en las células como en el caldo de cultivo encontraron moléculas similares a la insulina humana, tan similares que las moléculas estimularon células de grasa criadas en ratas de laboratorio para que almacenaran la energía del azúcar. Este resultado asombroso sugirió por primera vez que la insulina no apareció en los animales, como pensaban los biólogos, sino que ya estaba presente en los organismos unicelulares primitivos que se originaron hace millones de años.

La primera vez que oí hablar de la fascinante investigación que LeRoith y Roth estaban llevando a cabo fue cuando estos enviaron extractos de otros microbios al laboratorio de Walsh en el CURE, donde se usaban pruebas de radioinmunoensayo para

identificar y contar las moléculas en cuestión. Estos estudios ofrecieron resultados sorprendentes: además de la insulina, mis colegas encontraron moléculas similares a otros péptidos digestivos propios de los mamíferos. Desde entonces se han encontrado versiones de microbios antiguos de muchos péptidos y hormonas digestivas, como la noradrenalina, las endorfinas y la serotonina y sus receptores.

Roth y LeRoith reseñaron sus hallazgos en 1982 en un artículo en el *New England Journal of Medicine*, donde explicaron que las moléculas de señalización que el sistema endocrino y el cerebro usan para comunicarse es probable que tengan su origen en los microbios. Varios años después, estaba tan intrigado por esa ciencia evolutiva que decidí escribir un artículo especulativo en colaboración con mi amigo Pierre Baldi, un matemático brillante que entonces trabajaba en el Instituto Tecnológico de California. A pesar de que un importante profesor de lingüística de la UCLA intentó convencerme de que solo se puede hablar de idioma en un contexto de comunicación humana, lo titulamos «Are Gut Peptides the Words of a Universal Biological Language» («Los péptidos digestivos son las palabras de un idioma biológico universal»). El artículo se publicó en el *American Journal of Physiology* en 1991.

Cuando le enseñé el manuscrito a Walsh, este bromeó: «Tienes suerte de que hayan aceptado publicar este artículo especulativo. Estas ideas se han adelantado como treinta años a su tiempo.» Como era habitual en sus afirmaciones visionarias, aquella predicción resultó ser muy acertada. En el artículo proponíamos que aquellas moléculas de señalización representaban las palabras de un lenguaje biológico universal usado no solo por el aparato digestivo, sino por todo el sistema nervioso, es decir, el cerebro grande y el pequeño, y por el sistema inmunitario.

Los humanos no son los únicos organismos que utilizan el sistema de comunicación celular: la ciencia ha demostrado que las ranas, las plantas e incluso los microbios que viven en los intestinos también lo hacen. Al aplicar el método matemático de la teoría de la información a los datos biológicos, incluso especulamos sobre la cantidad de información que diferentes tipos de moléculas de señalización, desde hormonas a neurotransmisores, podían enviar entre diferentes células y órganos.

Por desgracia, el mundo científico todavía no estaba preparado para darse cuenta del impacto de aquel primer descubrimiento. Tal como Walsh predijo, costó cerca de tres décadas de investigación sobre la interacción entre el cerebro y el aparato digestivo que los microbios digestivos volvieran a ocupar el centro del escenario.

Dahlia llegó a la clínica vestida de negro y con unas gafas de sol oscuras, como si acudiera a un funeral. Ya había visto a muchos pacientes de esta guisa, así que no me sorprendió su aspecto. Las gafas oscuras podían deberse a una sensibilidad extrema a la luz, que a menudo se asocia con las migrañas. O quizá toda aquella vestimenta era la forma que tenía Dahlia, una mujer de cuarenta y cinco años, de encubrir sus sentimientos de desasosiego.

Había pedido cita a causa de un estreñimiento del que nunca se había tratado, pero sus problemas médicos no se limitaban a los movimientos intestinales. Sufría otros síntomas, como dolor crónico por todo el cuerpo, fatiga y migrañas. Durante las conversaciones que mantuvimos, salió a la luz que también padecía depresión crónica, una situación que ella atribuía en exclusiva a los problemas gastrointestinales. Me contó que las dificultades para defecar de forma regular se remontaban a la infancia, cuando su madre le administraba enemas con regularidad, una práctica muy común que las madres de la época empleaban para asegurarse de que sus hijos hacían de vientre a diario.

Por desgracia, la única forma con que Dahlia conseguía una defecación regular era administrándose enemas cada día y recibiendo un enema de agua caliente inyectado en la parte superior del colon cada semana. Sin los enemas diarios, dijo, podía pasar varias semanas sin defecar de forma espontánea. Dahlia insistía en que su colon estaba «muerto» y ya no podía transportar sus contenidos, le aterrorizaba experimentar una incomodidad insoportable si no se inducía una evacuación diaria. Los síntomas, combinados con el miedo a la incomodidad del estreñimiento, habían alimentado la fuerte creencia de que nunca podría dejar aquel régimen de enemas.

Dahlia había probado antes otras terapias, pero todas terminaron en fracaso, y tratar la depresión con varios medicamentos solo tenía un efecto pasajero en el estreñimiento. Era como si algún mecanismo desconocido forzara a su eje cerebro-aparato digestivo a volver siempre al modo de comunicación erróneo. Mandé que le realizaran una serie de pruebas diagnósticas, pero ninguna reveló nada que explicara el estreñimiento. Y lo más interesante era el hecho de que, basándonos en un examen especializado llamado estudio de tránsito del colon, el tiempo que tardaron los residuos digestivos en recorrer el colon era normal.

La mujer también estaba convencida de que sus síntomas de ansiedad, depresión, fatiga y dolor crónico estaban causados por la fermentación crónica de los residuos en su tracto intestinal y de que su incapacidad de deshacerse por ella misma de esta materia tenía un efecto en su bienestar general. Muchos médicos, al encontrarse con un paciente de estas características, con esos síntomas y esas historias extrañas, harían una colonoscopia, recetarían el laxante más novedoso y lo mandarían al psiquiatra.

Hoy en día sabemos que tal forma de proceder pasaría por alto algunos factores biológicos importantes de los síntomas del paciente. Es muy posible que los enemas que Dahlia recibió siendo niña interfirieran en el desarrollo normal de la flora intestinal durante sus primeros años de vida, lo que desembocó en cambios a largo plazo en la forma de comunicarse de los microbios con el sistema nervioso. Aunque todavía no sabemos a ciencia cierta qué cambios en los microbios ocasionan síntomas como los de mi paciente, su historia sugiere con vehemencia que algunas variaciones en el desarrollo normal de la flora intestinal saludable pueden poner a los pacientes en riesgo de desarrollar síntomas psiquiátricos, así como la comunicación fallida de por vida entre el aparato digestivo y el cerebro.

Estoy convencido de que en el futuro tendremos estrategias terapéuticas para revertir estos errores de programación temprana del eje cerebro-aparato digestivo. Hasta entonces, es probable que surja cierto efecto seguir un tratamiento holístico, que incluye una combinación de métodos tanto farmacológicos como conductuales para los síntomas psiquiátricos, establecer una mayor diversidad de microbios intestinales a base de tomar probióticos, llevar una dieta rica en fibra vegetal, y la administración de laxantes herbales para estimular la secreción de fluidos en el colon. Este tratamiento también ayudará a paliar el sufrimiento y la historia singular del paciente. En el caso de Dahlia, no solo mejoraron de forma gradual los síntomas gastrointestinales, sino que también se redujeron los síntomas de ansiedad y depresión.

A lo largo de los años he visto a pacientes con síntomas complejos aparentemente inexplicables, y una de las lecciones más importantes que he aprendido es a escuchar sin prejuicios la historia de esos pacientes, sin importar lo rara que parezca o por muy poco que encaje con el dogma científico del momento. A los estudiantes de medicina no se les enseña a diagnosticar a este tipo de pacientes, por lo que sería fácil que un gastroenterólogo experimentado tomara las conjeturas equivocadas de Dahlia como una anormalidad psicológica con rasgos específicos.

Pero sospecho que, además del desarrollo alterado entre la flora intestinal y el cerebro, su rutina era en parte remanente de la creencia antigua y demasiado duradera de que los residuos tóxicos acumulados en el colon pueden causar todo tipo de enfermedades y achaques, tanto físicos como psicológicos, y que las limpiezas de colon son el remedio para ello. Esta creencia, llamada putrefacción intestinal o autointoxicación, es casi tan antigua como el papiro, y su tratamiento forma parte de las tradiciones curativas en todos los rincones del mundo.

SOSPECHAS INTESTINALES

En el antiguo Egipto y Mesopotamia la gente creía que la comida en descomposición de los intestinos formaba toxinas que se movían por el cuerpo a través del sistema circulatorio, provocando fiebres que terminaban en enfermedades. Para curar dichas enfermedades, el papiro Ebers, un texto médico egipcio del siglo XIV a.C., recomienda usar un enema para tratar más de veinte dolencias estomacales e intestinales por medio de «sacar los excrementos». Los antiguos egipcios decían que el dios Thot les había instruido sobre la autointoxicación y sobre la purificación de los intestinos para evitar las enfermedades. Eso llevó al faraón a nombrar a una persona, conocida como «el cuidador del recto», para tal efecto, cuyo trabajo consistía en administrar los enemas reales, uno de los primeros trabajos precarios de la historia.

Al otro lado del mar Rojo, en la antigua Mesopotamia, los sumerios, la civilización humana más antigua que se conoce, también se aplicaban enemas para evitar enfermedades. Lo mismo hacían los antiguos babilonios y los asirios, cuyas tablas de principios del año 600 a.C. mencionan el uso de enemas. En India, Susruta, el padre de la medicina india, fue claro en sus recomendaciones, en las que escribía en sánscrito textos médicos sobre cómo usar jeringuillas, sondas y el espéculo rectal.

La tradición sigue con los terapeutas ayurvédicos: la más importante de las cinco terapias ayurvédicas de limpieza y desintoxicación eran los enemas, que limpiaban la parte inferior del tracto gastrointestinal. Los sanadores ayurvédicos también solían usar *niruha basti*, un tipo de enema con medicación para tratar una serie de achaques como la artritis, el dolor de espalda, el estreñimiento, el síndrome del intestino irritable,

trastornos neurológicos y la obesidad. Y en el este de Asia, a los sanadores chinos y coreanos también les preocupaban los peligros de un intestino sucio. Recetaban enemas e irrigaciones de colon para solucionar «la humedad interior», que pensaban que podía provocar un sinnúmero de problemas como colesterol alto, el síndrome de la fatiga crónica, fibromialgia, alergias y cáncer.

Los fundadores de la medicina occidental tenían otras ideas sobre cómo la autointoxicación afectaba al cuerpo, pero coincidían en que no era buena. Hipócrates, el médico de la Grecia clásica, que dio nombre al Juramento Hipocrático, dejó documentado el uso de enemas para tratar fiebres y otros trastornos físicos. Hipócrates también es conocido por su afirmación de que todas las enfermedades empiezan en el aparato digestivo. Los antiguos griegos adoptaron la idea egipcia de que tener comida en descomposición en el interior produce toxinas que causan enfermedades, lo que originó la idea de los cuatro humores que hay que mantener equilibrados para estar sano, que llegó hasta la Edad Media.

¿Por qué los humanos han estado tan obsesionados durante tanto tiempo con los peligros latentes del aparato digestivo? Muchos pacientes de etnias, niveles educativos y clases sociales distintos que he visitado en la clínica también creen con fervor en esta idea. Llegan convencidos de que en su tracto gastrointestinal tienen lugar algunos procesos indefinidos y sin base científica que son los responsables de varios problemas digestivos y de salud. Durante años, esos procesos sospechosos incluían infecciones por candidiasis en el intestino, alergias e hipersensibilidades a todo tipo de componentes de la dieta, filtraciones intestinales y, hace poco tiempo, un desequilibrio de la flora intestinal.

Muchos de estos individuos se embarcaron en regímenes incómodos y a menudo caros para combatir esos achaques sospechados, como dietas muy restrictivas, suplementos e incluso tratamientos con antibióticos. El hecho de que aun así acudan a mi clínica con los mismos problemas digestivos hace que me pregunte si estos tratamientos que han seguido les han hecho algún bien o si se han limitado a calmar los nervios y la ansiedad de los pacientes.

Los humanos hemos echado mano de todo tipo de explicaciones no científicas y rituales para apaciguar el miedo y los nervios que ocasionan las amenazas a la salud que quedan fuera de nuestro control. Los rituales de limpieza diarios, como las dietas especiales o a base de zumos para garantizar un intestino limpio, que son una

contradicción en sí mismas, han sido muy populares. Hoy en día esta ansiedad se ha visto incrementada por la insaciable corriente de historias de autores y publicaciones populares, relatos que nos hacen cambiar de parecer sobre los siempre presentes peligros que alberga lo que comemos.

Por otro lado, gracias a los estudios científicos sabemos que el miedo a los microbios del aparato digestivo y a las sustancias que pueden producir tiene cierta razón de ser. Del mismo modo que hay criminales, estafadores y hackers en la sociedad humana, también hay microbios fuera de la ley. Algunos de estos microorganismos que están de paso, como parásitos y virus, tienen sus propios objetivos (normalmente reproducirse), e ignoran o sabotean nuestra salud mientras intentan llevarlos a cabo. Han aprendido a piratear el sistema informático más sofisticado, el cerebro, para usar sus programas operativos emocionales en beneficio propio.

Para demostrar lo sofisticados que llegan a ser estos microbios voy a compartir una historia fascinante que escuché hará unos quince años en un congreso de psiquiatría en San Francisco. Robert Sapolsky, experto pionero en los efectos nocivos del estrés crónico en nuestro cerebro, ofreció una charla inspiradora sobre unos microorganismos malísimos pero muy inteligentes llamados *Toxoplasma gondii*. Durante la conferencia describió el trabajo de Manuel Berdoy y su grupo de investigación de la Universidad de Oxford publicado en el año 2000. Este estudio mostraba que el *T. gondii* tiene su propio plan de supervivencia y reproducción, que sigue con egoísmo y astucia.

Mientras que el toxoplasma puede reproducirse en un solo sitio, el tracto gastrointestinal de los gatos infectados, el parásito puede infiltrarse en el cerebro de cualquier mamífero, humanos incluidos, burlando la barrera hematoencefálica, cuya función es aislar y proteger al cerebro de agentes externos no deseados. Una vez que los gatos están infectados, se deshacen del microorganismo a través de los excrementos. Por eso los ginecólogos recomiendan que las mujeres embarazadas mantengan a los gatos y sus cajas de excrementos fuera de casa y eviten cuidar el jardín en zonas donde los gatos podrían haber enterrado sus heces.

En un mundo ideal para el toxoplasma, los gatos excretan el parásito y los roedores se lo comen a continuación. El parásito forma quistes por todo el cuerpo de los roedores y, sobre todo, en su cerebro. A su vez, otro gato se come el roedor infectado. Los quistes ingeridos se reproducen en el tracto gastrointestinal del gato, que vuelve a evacuar los parásitos recién nacidos, y el ciclo de la vida sigue su curso.

Aquí es donde la trama da un giro fascinante, poniendo a prueba la notable inteligencia del microbio. Bajo circunstancias normales, sería muy extraño que un patógeno proveniente de una rata infectada terminara en un gato, porque los roedores, por instinto, evitan a los gatos. Pero los roedores infectados con toxoplasma no solo pierden el miedo instintivo a los gatos, sino que prefieren las zonas que huelen a orín de gato.

Para hacer que eso ocurra, los diminutos quistes del parásito se hospedan en una región específica del cerebro de la rata con la precisión de un misil teledirigido y con el mínimo daño colateral. El objetivo es el sistema operativo emocional responsable de provocar la reacción miedo-huida. Este programa emocional y motor hace que las ratas huyan al mínimo indicio de que hay un gato cerca, pero el parásito elimina justo el miedo de las ratas a los gatos. Las ratas infectadas siguen con sus conductas normales de defensa hacia el resto de los depredadores que no son gatos, y actúan con normalidad en las pruebas de laboratorio sobre memoria, ansiedad, miedo y conducta social.

Pero cuando se trata de gatos, los quistes no se quedan ahí. También crece la actividad en los circuitos cerebrales que controlan la atracción sexual y provocan que las ratas infectadas por toxoplasma se sientan atraídas sexualmente por los gatos al olerlos. Este secuestro de los sistemas operativos del cerebro de la rata colapsa la reacción de miedo innato, causando una insólita atracción sexual por el olor de gato. En otras palabras, las ratas infectadas sienten una atracción fatal por los gatos.

La inteligencia evolutiva que hay detrás de estas estrategias es muy notable. Las empresas farmacéuticas han gastado millones de dólares en desarrollar medicamentos diseñados para hacer lo que el toxoplasma consigue con tanta facilidad. La mayoría de las inversiones han fracasado. Por ejemplo, algunos compuestos desarrollados para atenuar la respuesta de miedo en trastornos de ansiedad y bloquear la acción de la CRF, una molécula involucrada en la respuesta del estrés, y compuestos diseñados para aumentar la libido en mujeres con trastornos de hipoactividad del deseo sexual han demostrado una efectividad reducida y provocan graves efectos secundarios.

Hay muchos otros microbios que han desarrollado formas muy sofisticadas de manipular el comportamiento de los animales huéspedes. Cuando el virus de la rabia hace que su huésped, ya sea un perro, un zorro o un murciélago, se vuelva agresivo, lo hace infiltrándose en el circuito específico del cerebro responsable de la ira y la agresión. Eso aumenta las posibilidades de que el animal infectado ataque a otros animales (o

humanos) y los muerda, de forma que el virus presente en la saliva se transfiera a las heridas de la víctima.

Mientras que el parásito toxoplasma y el virus de la rabia destacan por el conocimiento altamente especializado que poseen sobre el sistema nervioso de sus huéspedes, otros muchos microbios que causan enfermedades, como bacterias, protozoos y virus, han desarrollado sorprendentes y astutas formas de manipular la conducta de sus anfitriones.

Si un hacker hubiera manipulado el sistema informático de una empresa de la forma en que el parásito toxoplasma y el virus de la rabia manipulan el cerebro, sospecharíamos que el infiltrado es un hacker muy hábil que tiene un conocimiento profundo del código del sistema y que ha perpetrado el trabajo desde dentro. El toxoplasma y la rabia han evolucionado para entender todos los detalles del eje cerebro-aparato digestivo y tienen un conocimiento preciso de los sistemas operativos emocionales de los mamíferos, y los saben manipular para conseguir sus objetivos.

Sin embargo, los parásitos y los virus no son los únicos microbios que tienen una habilidad notable para influir en el cerebro. Durante la última década, los investigadores han descubierto que algunos de los microbios que viven en el intestino tienen esas mismas cualidades, aunque no las usen en nuestra contra. Aun así, su efecto en el eje cerebro-aparato digestivo es profundo.

¿SON LOS MICROBIOS LOS MEDIADORES EN LA COMUNICACIÓN ENTRE EL CEREBRO Y EL APARATO DIGESTIVO?

Hace solo unos años, muchos de los que estudiábamos las interacciones entre el cerebro y el aparato digestivo pensábamos que habíamos identificado todos los componentes esenciales que contribuían a la comunicación bidireccional cerebro-aparato digestivo-cerebro.

Lo sabíamos todo sobre las múltiples formas en que el aparato digestivo estaba al tanto de la digestión y del entorno: cómo siente el calor, el frío, el dolor, el esfuerzo, la acidez, los nutrientes de los alimentos y otras características, tantas, de hecho, que nuestra superficie intestinal podría decirse que es el sistema sensorial más sofisticado de

nuestro cuerpo. Parecía claro que esas sensaciones intestinales se transmitían a los cerebros, tanto el pequeño como el grande, a través de la acción de las hormonas, las moléculas de señalización de las células inmunitarias y los nervios sensoriales, sobre todo el nervio vago. Este nuevo conocimiento explicaba por qué el sistema digestivo funciona bien y sin que nos demos cuenta la mayor parte del tiempo, por qué los órganos digestivos reaccionan como lo hacen ante una comida contaminada y por qué nos sentimos tan bien después de una comida deliciosa.

También sabemos que, a la hora de hacerse cargo de la digestión, el sistema nervioso entérico, el pequeño cerebro que tenemos en la tripa, actúa como una agencia local regulatoria que mantiene un contacto constante con la autoridad federal, el cerebro, en caso de emergencia. Habíamos descubierto que cuando sentimos emociones, los programas de funcionamiento emocional del cerebro crean distintas tramas dramáticas que se representan en los intestinos, provocando un patrón característico de contracciones, flujo sanguíneo y la secreción de fluidos vitales digestivos para cada emoción.

Los médicos clínicos que había entre nosotros estaban satisfechos con ese nuevo hallazgo sobre la importancia de la comunicación fallida entre el cerebro y el aparato digestivo en los trastornos funcionales digestivos como el síndrome del intestino irritable. Y en contra del punto de vista de la gran mayoría de los psiquiatras y de muchos de mis colegas gastroenterólogos, yo sospeché enseguida que las modificaciones en ese sistema de comunicación podrían estar implicadas en otros trastornos no digestivos, como la ansiedad, la depresión y el autismo.

Aun así, como suele ocurrir en la ciencia, nuestra seguridad inicial resultó ser prematura. A pesar de que habíamos revelado muchas cosas sobre las comunicaciones bidireccionales entre el intestino y el cerebro, empezaba a ser evidente que el cuerpo en realidad organiza las reacciones y las sensaciones intestinales como si fuera un circuito elaborado entre el cerebro y el aparato digestivo, con la flora intestinal como componente esencial. Habíamos sacado conclusiones y hecho predicciones demasiado pronto, sin tener en cuenta ese papel crucial de la flora intestinal.

Resulta que las reacciones intestinales provocadas por las emociones no terminan en los retortijones y espasmos de la barriga. También provocan un buen número de sensaciones intestinales que a su vez viajan de nuevo al cerebro, donde pueden modular o crear sensaciones intestinales, y donde quedan guardados como recuerdos emocionales

de una experiencia en particular. Pero no ha sido hasta hace pocos años que los científicos de todo el mundo nos hemos sorprendido al darnos cuenta de que los microbios intestinales son esenciales en esa interacción entre las reacciones y las sensaciones intestinales.

Tal como lo entendemos ahora, esa masa de vida invisible se puede comunicar en todo momento con nuestro cerebro a través de una variedad de señales, como las hormonas, los neurotransmisores y una miríada de pequeños compuestos llamados metabolitos, que son el resultado de los peculiares hábitos alimentarios de los microbios y se producen cuando se alimentan de los restos indigeribles de lo que comemos, de los ácidos biliares que el hígado secreta en el intestino o de la cobertura mucosa del intestino. De hecho, en la conversación entre el intestino y el cerebro, la flora intestinal establece un amplio y continuo diálogo en una lengua bioquímica que llamaré «el idioma de los microbios».

¿Por qué los microbios intestinales y el cerebro necesitan un sistema de comunicación tan sofisticado? ¿Cómo se desarrolló el idioma de los microbios? Para responder a todas estas preguntas necesito llevar al lector atrás en el tiempo, muy atrás, a los océanos rebosantes de microbios de la tierra primitiva.

EL ORIGEN DEL IDIOMA DE LOS MICROBIOS

Hace unos cuatro mil millones de años que apareció la primera forma de vida en la tierra, unos microorganismos unicelulares llamados *archaea* o arqueas. Durante los primeros tres mil millones de años de su existencia, los microbios eran los únicos habitantes del planeta. Había miles de millones, más que estrellas en nuestra galaxia. Flotaban en el universo silencioso y enorme del mar, repleto de unos mil millones de especies distintas de microbios invisibles de distintas formas, colores y maneras de hacer.

En aquel largo período de tiempo, mediante el ensayo y error de la selección natural, esos microbios perfeccionaron poco a poco la habilidad de comunicarse entre ellos. Para conseguirlo, fabricaron moléculas de señalización capaces de enviar señales, junto con las moléculas receptoras que funcionan como mecanismos específicos para descodificar estas señales. Así, las moléculas de señalización liberadas por un microbio podían ser descodificadas por otro microbio cercano.

Como Jesse Roth y Derek LeRoith descubrieron, muchas de esas moléculas de señalización guardan semejanza con las hormonas y los neurotransmisores que nuestro aparato digestivo usa hoy en día para comunicarse con el sistema nervioso entérico y el cerebro. Se puede pensar en esas moléculas como un idioma antiguo y relativamente simple, como varios dialectos biológicos de señalización que usan, a día de hoy, distintos sistemas de órganos.

Hace unos quinientos millones de años, los primeros animales primitivos marinos multicelulares empezaron a evolucionar en el océano y algunos microbios marinos se establecieron en su sistema digestivo. Uno de esos animales marinos diminutos, la hidra, puede encontrarse todavía en corrientes de agua dulce. Esta criatura es poco más que un tracto digestivo flotante. Es un tubo de pocos milímetros de largo con una boca en un extremo, un sistema digestivo lleno de microbios que lo recorren y un disco adhesivo al otro extremo que ancla al animal a una roca o a una planta subacuática.

De forma gradual, los animales y los microbios establecieron una relación simbiótica entre ellos, y los microbios encontraron maneras de transmitir información genética vital a sus animales anfitriones. Esa información provee a los animales anfitriones de una serie de moléculas que les faltaban, y que los microbios han aprendido a fabricar después de miles de millones de años de ensayo y error. Algunas de esas moléculas se han convertido en neurotransmisores, hormonas, péptidos intestinales, citocinas y otros tipos de moléculas de señalización que nuestro cuerpo usa a día de hoy.

Durante millones de años, de la misma forma que los animales marinos primitivos evolucionaron en criaturas más complejas, también desarrollaron sistemas nerviosos simples en forma de redes de nervios alrededor de sus primitivas entrañas, no muy diferentes de las redes del sistema nervioso entérico que envuelve nuestras entrañas en la actualidad. Las redes de nervios de esas criaturas usaban algunas de las instrucciones genéticas que recibían de los microbios para producir sustancias químicas de señalización que permitían a las neuronas pasarse mensajes entre ellas y ordenar una contracción a las células musculares. Esos fueron los precursores de los neurotransmisores humanos.

Esas redes simples de nervios y sus moléculas de señalización otorgaron a los animales primitivos de hace millones de años la capacidad de responder a la comida ingerida de una forma programada y similar a como lo hacen nuestros órganos digestivos. Cuando ingerían alimentos, efectuaban movimientos estereotipados

equivalentes a los que hace el tracto digestivo humano: series de reflejos que impulsaban la comida digerida desde el esófago a través del estómago y el intestino superior, y que ayudaban a excretar los contenidos intestinales no deseados. Cuando esos animales consumían toxinas, podían expulsarlas por ambos extremos del tracto gastrointestinal, el equivalente a los vómitos y la diarrea humanos que se asocian con la intoxicación alimentaria. Esos animales marinos primitivos también contenían células que podían secretar ciertas sustancias químicas para ayudar a activar el reflejo digestivo. Estas células secretoras podrían muy bien ser los ancestros de nuestras células enteroendocrinas, las células especializadas del intestino que producen la mayor parte de la serotonina del cuerpo y las hormonas digestivas que provocan la sensación de hambre o saciedad.

La nueva simbiosis entre las criaturas marinas diminutas y sus microbios residentes conlleva muchos beneficios para ambos. Los animales ganan la capacidad de digerir ciertos alimentos, de obtener vitaminas que no pueden sintetizar por sí mismos y evitar o expulsar toxinas u otros peligros de su entorno. Por su parte, los microbios de sus sistemas digestivos obtienen un entorno cerrado y adecuado donde pueden desarrollarse y moverse con libertad de un sitio a otro. Esta colección de microbios puede considerarse como la versión más temprana de la flora intestinal.

Esa relación simbiótica entre los microbios intestinales y sus huéspedes ha demostrado ser tan beneficiosa para ambas partes que se ha conservado en casi todos los seres vivos multicelulares que habitan la tierra en la actualidad, desde hormigas, termitas y abejas a vacas, elefantes y humanos. El hecho de que esas actividades digestivas básicas hayan persistido durante centenares de millones de años atestigua una inteligencia evolutiva notable que ha sido programada en los órganos digestivos y el sistema nervioso entérico. También explica por qué existe esta intrincada relación entre los microbios, los órganos digestivos y el cerebro.

A medida que esa clase de animales evoluciona en formas más complejas, los sistemas nerviosos primitivos se han convertido en elaboradas redes de nervios fuera del sistema digestivo. Esa red estaba separada del sistema nervioso entérico, aunque todavía conectada estrechamente con él, y retuvo la mayoría de los mecanismos de señalización.

La nueva red de nervios se desarrolló por fin en un sistema nervioso central que estableció su sede en el interior del cráneo.

De forma gradual, el sistema nervioso central se va haciendo cargo de las conductas relacionadas con el mundo exterior que hasta entonces regulaba en exclusiva el sistema nervioso entérico, como la habilidad de acercarse o alejarse de otros animales según las circunstancias. Esas funciones se transfirieron después a las regiones del cerebro donde se regulan las emociones, mientras que el propio sistema nervioso entérico se hizo cargo de las funciones digestivas básicas, una división del trabajo que se ha mantenido en nuestro eje cerebro-aparato digestivo.

Han pasado cientos de miles de años desde que ese puñado de microbios se pusieron en contacto con el aparato digestivo primitivo de un animal marino simple. Pero el largo viaje evolutivo que hemos hecho desde entonces ayuda a explicar por qué hoy en día nuestro aparato digestivo, con el sistema nervioso entérico y su microbioma incluidos, siguen teniendo esta fuerte influencia en las emociones y el bienestar en general.

UN ANTIGUO CONTRATO VINCULANTE

Vamos a tomarnos un momento para reflexionar sobre las maravillas de la flora intestinal. Esta colección de unas mil especies de microbios contiene mil veces más células de las que hay en el cerebro y la médula espinal, y diez veces más que células humanas hay en nuestro cuerpo. Junta, la flora intestinal pesa casi tanto como el hígado y más que el cerebro o el corazón. Este hecho ha provocado que haya quien se refiera a la flora intestinal como un órgano recién descubierto que rivaliza en complejidad con el cerebro.

La gran mayoría de los microbios intestinales no solo son inofensivos, sino que en realidad son beneficiosos para la salud y el bienestar; los científicos se refieren a ellos como simbioses o parásitos comensales. Los simbioses sacan los nutrientes de sus huéspedes y a cambio ayudan a mantener el equilibrio del aparato digestivo y lo defienden de los intrusos. Pero hay un número reducido de microbios que podrían ser perjudiciales, los llamados patobioses, que también viven en el sistema digestivo. Bajo ciertas circunstancias, estos microbios traidores pueden girar sus armas contra nosotros.

Los patobiontes tienen herramientas moleculares que actúan como artillería contra el revestimiento de los órganos digestivos, provocando la inflamación del revestimiento o úlceras. Este cambio de bando puede deberse a variaciones en la dieta, un tratamiento con antibióticos o el estrés severo, y las consecuencias pueden ser un crecimiento anormal de ciertas poblaciones bacterianas o el aumento de su virulencia, hasta el punto de que hay simbioses que se transforman en patobiontes.

Sin embargo, los microbios del aparato digestivo humano pocas veces recurren a esas tácticas tan agresivas, sino que suelen convivir con nosotros en armonía, ocupándose de sus asuntos, como la digestión, el desarrollo y la reproducción. Por su lado, nuestro sistema inmunitario tampoco usa sus temibles armas contra la flora intestinal. Y todo por una razón muy simple: los costes de hacerlo para ambos bandos superarían en mucho los beneficios, ya que cada bando presta servicios al otro. Es un contrato vinculante que viene de antiguo y que actúa a la vez como tratado de paz y como acuerdo comercial, asegurando beneficios sustanciales y recíprocos a las partes involucradas.

La simbiosis entre los microbios y sus huéspedes, que apareció en su forma más simple hace millones de años, sigue teniendo lugar hoy en día en nuestro cuerpo. Los microbios ganan poder llevar una vida llena de privilegios en nuestros intestinos, lo que incluye el suministro constante de comida, una temperatura moderada y el libre tránsito sin restricciones. También obtienen la conexión gratuita a nuestro internet interno, el flujo de información constante que transmiten las hormonas, los péptidos digestivos, los impulsos nerviosos y otras señales químicas. Esta información les permite seguir el rastro de nuestros estados emocionales, el nivel de estrés al que estamos sometidos, si estamos despiertos o dormidos y a qué condiciones ambientales estamos expuestos. Tener acceso a esta información privada ayuda a los microbios a ajustar la producción de metabolitos, no solo para asegurarse las condiciones de vida óptimas, sino para seguir en armonía con el ambiente de nuestro aparato digestivo.

A cambio, los microbios nos proveen de vitaminas esenciales, metabolizan compuestos digestivos, los llamados ácidos biliares, producidos en el hígado, y purifican las sustancias químicas procedentes del exterior que nuestro cuerpo no conoce, los llamados xenobióticos. Y lo más importante, digieren a diario la fibra y las moléculas complejas de azúcar que nuestro sistema digestivo no podría romper ni absorber por sí solo, y nos proveen así de un número sustancial de calorías adicionales que de otra forma perderíamos con las heces. En la prehistoria, tiempo en que la gente estaba más

preocupada por cazar y recolectar comida suficiente para alimentarse que por la talla de pantalón que usaban, las calorías extra que la flora intestinal extraía de la comida les ayudaban a sobrevivir. Pero hoy en día, con un exceso de comida y la obesidad convertida en una epidemia, estas calorías extra se han convertido en un problema.

Respetar los puntos clave de este antiguo contrato vinculante ha permitido la coexistencia pacífica y beneficiosa entre los microbios y los huéspedes que ha persistido durante millones de años. Es un logro extraordinario. Nosotros, los humanos, estamos a años luz de tal demostración de armonía.

EL IDIOMA DE LOS MICROBIOS Y EL INTERNET INTERNO

Los microbios intestinales mantienen una conversación continua con el tracto gastrointestinal, el sistema inmunitario, el sistema nervioso entérico y el cerebro. Y es que, como en cualquier relación de cooperación, la comunicación es esencial para la salud. Investigaciones recientes revelan que las alteraciones en esas conversaciones pueden acarrear enfermedades gastrointestinales como la enfermedad inflamatoria intestinal y diarreas asociadas con antibióticos, e incluso obesidad, con todas las consecuencias nocivas que esta conlleva, y podrían estar implicadas en el desarrollo de graves enfermedades cerebrales, como la depresión, el alzhéimer y el autismo.

La comunicación con el cerebro se desarrolla en numerosos canales paralelos que usan distintos modos de transmisión. Eso incluye moléculas que pueden comunicarse con el cerebro, como las señales inflamatorias, viajando a través de la sangre como las hormonas, o llegar al cerebro en forma de señales nerviosas. La comunicación por medio de esos canales no ocurre de forma aislada; como veremos más adelante, hay conversaciones cruzadas entre ellos. Los microbios intestinales pueden escuchar la conversación del cerebro y viceversa, y el flujo de información a través de los canales biológicos que los microbios intestinales usan para comunicarse con el cerebro es muy dinámico.

La gran cantidad de información que tiene permitido viajar a través de este sistema depende en gran medida del grosor e integridad de la fina capa mucosa del revestimiento superficial de los órganos digestivos, la permeabilidad de sus paredes y la barrera

hematoencefálica. Normalmente, estas barreras son bastante densas y el flujo de información que va desde los microbios digestivos hasta el cerebro está restringido. Pero el estrés, la inflamación, una dieta rica en grasas y ciertos aditivos alimentarios pueden hacer que esas barreras naturales sean más permeables.

Para comprender bien lo que los microbios están haciendo en nuestro interior, pensemos en varios canales de comunicación microbiana juntos, como si se tratara de un conducto de información similar a la fibra óptica o al cable que provee de internet a nuestras casas. La cantidad de información transmitida a través de este conducto varía. A veces, los microbios suben documentos de texto pequeños y la cantidad de información transmitida será reducida; pero otras veces subirán una sucesión de videos con una gran densidad de información.

No obstante, hay aspectos en los que este sistema de comunicación funciona de forma diferente que el servicio de banda ancha doméstico. Nuestro contrato de servicio con el proveedor de internet limita la cantidad de información de subida y las descargas por segundo. En otras palabras, tenemos un ancho de banda fijo, que depende de si hemos contratado el plan más barato o el más caro, el que tiene más prestaciones. La conexión de internet entre los microbios del aparato digestivo y el cerebro, por contra, es muy dinámico, como si hubiéramos contratado el plan económico para casi todo el día, pero que cambia al plan caro si tenemos mucho trabajo, como después de cenar en un restaurante francés un aperitivo de foie gras y un solomillo salteado en un montón de mantequilla.

Mientras nos adentramos en los canales de comunicación del idioma de los microbios, vamos a empezar por fijarnos en qué hace el sistema inmunitario en la señalización de la flora intestinal al cerebro. Ese diálogo entre los microbios del sistema inmunitario y el cerebro puede tener lugar de muchas maneras distintas, y las consecuencias de las interacciones alteradas entre los microbios intestinales y el sistema inmunitario han sido objeto de muchos estudios en los últimos tiempos, ya que las perturbaciones en ese diálogo complejo están implicadas en muchas enfermedades cerebrales.

Una forma de comunicación involucra a células inmunitarias especializadas, conocidas como células dendríticas, ubicadas justo por debajo del revestimiento interior del intestino. Las células dendríticas tienen una especie de tentáculos que se extienden

por el interior del intestino, donde pueden comunicarse con el grupo de microbios intestinales que viven cerca de la pared intestinal. Los sensores de esas células inmunitarias son una primera línea de detección. Bajo condiciones normales, los receptores de esas partes de la célula, los llamados receptores de reconocimiento de patrones o receptores tipo Toll (TLR por sus siglas en inglés), distinguen varias señales procedentes de microbios benignos y aseguran al sistema inmunitario que todo va bien y que no es necesario ponerse a la defensiva.

Nuestras células inmunitarias aprendieron durante la infancia a interpretar correctamente estas señales de paz procedentes de las interacciones con una amplia variedad de microbios intestinales. Por el contrario, cuando por medio de estos mecanismos se detectan las bacterias nocivas o peligrosas, activan una respuesta inmune innata, una cascada de reacciones inflamatorias en la pared intestinal, para mantener a los patógenos bajo control.

Estudios recientes han demostrado que la mucosa que protege la superficie intestinal está producida por células especializadas en la pared intestinal y está organizada en dos capas. Juntas, estas dos capas transparentes son casi invisibles al ojo humano, ya que solo miden ciento cincuenta micras de grosor, lo que viene a ser más o menos una vez y media el volumen de un pelo humano. La capa interior de mucosa es densa y no permite que las bacterias penetren, manteniendo así la superficie epitelial de la célula libre de bacterias. En contraste, la capa exterior es el hogar de la mayoría de los microbios intestinales, como las moléculas complejas de azúcar llamadas mucinas, que funcionan como una importante fuente de nutrientes para los microbios, sobre todo cuando no comemos o llevamos una dieta baja en fibra.

Cuando los microbios penetran en la capa protectora de mucosa que cubre el revestimiento del intestino, las moléculas de las paredes activan las células inmunitarias que se encuentran bajo el revestimiento intestinal, que a su vez confecciona la respuesta inmune dependiendo de si el microbio supone un peligro y en qué grado. Este tipo de moléculas, los lipopolisacáridos, o LPS, son de especial importancia en ese diálogo entre los microbios y el sistema inmunitario. El LPS es un componente de la pared celular de ciertos microbios llamados organismos gramnegativos, y puede aumentar la permeabilidad del intestino facilitando la transferencia de microbios al sistema inmunitario.

Frente a la creencia general, no es necesaria ninguna infección intestinal causada por

una bacteria o virus repugnante para que el sistema inmunitario responda de esa forma. Las personas que llevan una dieta rica en grasa animal experimentan un aumento de la abundancia relativa de las bacterias gramnegativas de su intestino, o firmicutes y proteobacterias, y por lo tanto tienen una tendencia crónica a activar este mecanismo inmune. Y cuando la inflamación, el estrés o una ingesta excesiva de grasa diaria ya ha comprometido las dos barreras naturales que nos separan de los millones de microorganismos que hay en el tracto gastrointestinal, los microbios intestinales o sus moléculas de señalización pueden cruzar el revestimiento intestinal en grupos más grandes provocando incluso un compromiso mayor del sistema inmunitario del intestino, un proceso inflamatorio que se puede propagar por todo el cuerpo y que conocemos como toxemia metabólica.

No importa de qué manera el sistema inmunitario detecta los microbios, este siempre responde produciendo una cantidad de células llamadas citocinas. Bajo ciertas circunstancias, las citocinas pueden causar una inflamación local a gran escala del intestino, como ocurre en la enfermedad inflamatoria intestinal o en una gastroenteritis aguda. Pero una vez que se han generado las citocinas en el intestino, estas señales también pueden enviarse al cerebro. Por ejemplo, son capaces de unirse a receptores de terminaciones nerviosas sensoriales del nervio vago, la autopista de la información entre el intestino y el cerebro, y mandar mensajes a larga distancia a regiones vitales del cerebro que pueden reducir el nivel de energía, aumentar la sensación de fatiga y la sensibilidad al dolor e incluso hacer que nos sintamos deprimidos. Y con inflamaciones más suaves del nervio vago, la sensibilidad de las terminaciones de este a las señales de saciedad disminuye, comprometiendo el mecanismo normal que hace que dejemos de comer después de una comida completa. La interferencia con este mecanismo es a menudo un problema para los pacientes con un consumo diario elevado de grasas.

De forma alternativa, las citocinas pueden verse en el torrente sanguíneo, viajar hasta el cerebro como una hormona, traspasar la barrera hematoencefálica y activar las células inmunitarias, las llamadas células microgliales, que hay dentro del cerebro. Como la mayoría de las células del cerebro son células microgliales, que responden a las citocinas, eso hace que el cerebro sea un objetivo receptivo de señalización de intestinos, microbios y sistema inmunitario. La señalización inmune a larga distancia de este tipo, desde el intestino hasta el cerebro, se ha visto implicada en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como el alzhéimer.

Además de esas formas tan elaboradas de comunicación con el sistema inmunitario, los microbios también usan los metabolitos para contactar con el cerebro de una forma menos aparatosa, aunque igual de vital. Los microbios intestinales son muy diversos y numerosos (por cada gen humano, hay trescientos sesenta genes microbianos en el intestino) y pueden digerir sustancias que nosotros no. Eso produce varios cientos de miles de metabolitos, muchos de los cuales nuestro sistema digestivo no puede producir por sí mismo.

Un gran número de esos metabolitos microbianos llegan al torrente sanguíneo, donde suponen casi el 40 por ciento de todas las moléculas circulatorias. Muchos se consideran neuroactivos, es decir, que pueden interactuar con el sistema nervioso. El intestino grueso absorbe algunos de esos metabolitos y los transfiere al torrente sanguíneo, y si el intestino es muy permeable, habrá todavía más circulando por la sangre. Una vez en la circulación, los metabolitos pueden viajar a muchos órganos del cuerpo, incluido el cerebro, como lo hacen las hormonas.

Otro importante canal de comunicación entre los metabolitos microbianos y el cerebro se produce a través de las células enterocromafines que contienen serotonina y se encuentran en la pared intestinal. Estas células están salpicadas de receptores que detectan una amplia variedad de metabolitos microbianos, como los del ácido biliar y los ácidos grasos de cadena corta del tipo del butirato, que proviene de los cereales integrales, del espárrago o de nuestra verdura favorita.

Algunos de esos metabolitos pueden incrementar la producción de serotonina en las células enterocromafines, haciendo que esta molécula esté más disponible para comunicarse con el cerebro a través del nervio vago. También pueden alterar el sueño, la sensibilidad al dolor y al bienestar en general. En experimentos con animales, se muestra la influencia de estos en el desarrollo de conductas sociales y la ansiedad, y podrían también ser los responsables del bienestar y el placer que sentimos después de una comida saludable rica en frutas, cereales integrales y verduras, o lo mal que nos encontramos después de comer demasiadas patatas grasientas o un plato enorme de pollo frito.

Lo que hace que la flora intestinal sea tan interesante y trascendental es el hecho de que esta masa de microbios esté situada justo en el punto de contacto entre las reacciones intestinales y las sensaciones intestinales. Dependiendo del tipo de comida que acabamos de ingerir, o de si el intestino está vacío, el sistema nervioso entérico altera el entorno intestinal y se hace cargo de la digestión, ya sea controlando la acidez, la densidad, la secreción de fluidos digestivos o las contracciones mecánicas del tracto intestinal. De esta forma, los microbios intestinales se están adaptando en todo momento a los cambios locales en la acidez, la secreción de fluidos digestivos vitales, los nutrientes disponibles y al tiempo que tienen para digerirlos antes de excretarlos.

Asimismo, cuando el estrés o la ansiedad provocan que los programas operativos emocionales del cerebro creen las tramas dramáticas que tienen lugar en los intestinos, las contracciones intestinales, el ritmo de tránsito desde el estómago hasta el intestino grueso y el flujo sanguíneo se alteran. Eso puede modificar de forma drástica las condiciones de vida de los microbios, tanto del intestino grueso como del delgado, y es una de las razones por las que la composición de la flora intestinal cambia en situaciones de estrés. En contraste, cuando nos sentimos deprimidos y todo se ralentiza en los intestinos, los microbios notan el cambio y activan los genes que les ayudan a adaptarse a tales condiciones cambiantes.

Mientras tanto, los tejidos digestivos, inmunes y nerviosos están ocupados comunicándose entre ellos, utilizando moléculas de señalización como los péptidos digestivos, las citocinas y los neurotransmisores. Es muy significativo que muchas de estas sustancias formen parte de idiomas bioquímicos que, gracias a nuestra larga historia evolutiva, son en realidad dialectos lejanos del idioma de los microbios.

En los últimos años, mientras los científicos nos recuperábamos de la sorpresa inicial por la importancia de los microbios intestinales en la comunicación entre el aparato digestivo y el cerebro, y mientras investigábamos esta relación, se hizo todavía más patente que el cerebro, el aparato digestivo y el microbioma están en constante contacto. Empezamos a pensar en el cerebro, el aparato digestivo y el microbioma como partes de un solo sistema integrado, lleno de conversaciones cruzadas y *feedback* entre unas y otras partes. A lo largo de este libro me refiero a dicho sistema como el eje cerebro-aparato digestivo-microbioma.

Durante todo el siglo XX, los científicos no podían observar a nuestros compañeros microbianos porque la gran mayoría no se podían cultivar en el laboratorio. Hasta la

llegada de la automatización de las técnicas de secuenciación genética para identificar los tipos de microbios, y los superordenadores para procesar la cantidad ingente de datos microbianos, no teníamos manera de llevar a cabo estudios extensos que determinaran qué microbios había, qué genes poseían de forma colectiva y qué metabolitos producían. Para ser más concretos, solo teníamos una idea muy limitada de cómo los distintos agentes del eje cerebro-aparato digestivo-microbioma se comunicaban entre ellos.

Ahora conocemos a ciencia cierta la importancia de la flora intestinal. En palabras de David Relman, prestigioso experto en microbioma de la Universidad Stanford: «La flora intestinal humana es un componente fundamental de lo que significa ser humano». Además de ayudarnos a digerir gran parte de nuestra dieta, se está haciendo evidente que la flora intestinal tiene una gran e inesperada influencia en los sistemas de control del apetito y en los sistemas operativos emocionales del cerebro, en nuestro comportamiento e incluso en nuestra mente. Esas criaturas invisibles que viven en el sistema digestivo tienen algo que decir cuando se trata de cómo nos sentimos, cómo tomamos decisiones guiándonos por lo que experimentamos en la tripa y cómo se desarrolla y envejece nuestro cerebro.

SEGUNDA PARTE

INTUICIÓN Y SENSACIONES EN LAS TRIPAS

Recuerdos enfermizos: los efectos de las experiencias en la infancia en el diálogo entre el aparato digestivo y el cerebro

Tiene sentido, aunque solo lo intuyamos, que crecer en un ambiente familiar armonioso y protegido tenga efectos positivos en el desarrollo de una persona. Todos los padres del mundo se afanan para ofrecer a sus hijos el mejor de los escenarios. Pero desde la invención del psicoanálisis, sabemos que algunas experiencias infantiles negativas reprimidas pueden conllevar problemas psicológicos en la vida adulta. Casi siempre, estas experiencias infantiles quedan fuera del control paterno.

En su best seller *El drama del niño dotado y la búsqueda del verdadero yo*, la psicóloga Alice Miller sostenía, hace casi cuarenta años, que todos los ejemplos de enfermedades mentales se originaban en traumas infantiles sin resolver e inconscientes que podían tener tanto una naturaleza física como psicológica. Aunque me fascinó la lectura del libro de Miller mientras estudiaba, a principios de los ochenta, necesité más de veinte años para darme cuenta de que la conexión entre los acontecimientos negativos de la infancia y la salud en la edad adulta que se menciona en el libro no solo era relevante para el desarrollo de problemas conductuales y psíquicos, como la depresión, la ansiedad y la adicción, sino que también podría ser relevante en los problemas médicos de mis pacientes, en particular aquellos que sufren trastornos gastrointestinales crónicos.

En la actualidad, explorar los primeros dieciocho años de un paciente se ha convertido en parte esencial de cualquier historial médico que recibo. Resulta que es una cosa muy fácil de hacer; no requiere de una formación especializada en psicoanálisis ni demasiado tiempo. En muchos pacientes, a menudo obtengo mejores pistas sobre la enfermedad que

padecen a partir de sus experiencias en la infancia que preguntándoles sobre los detalles de los síntomas médicos. Siempre formulo a mis pacientes la misma sencilla pregunta: «¿Crees que tuviste una infancia feliz?». A mi entender, lo que más llama la atención, y sin hacer ninguna prueba complementaria, es que suelen contarme con honestidad las experiencias traumáticas que recuerdan de sus primeros dieciocho años de vida. El paciente casi nunca relacionaría esas experiencias con su problema médico actual. Además, como he aprendido a lo largo de los años, sus respuestas revelan muchas cosas sobre el origen y la naturaleza de los trastornos estomacales que sufren de adultos.

Más de la mitad de mis pacientes me han contado, durante años, los problemas familiares que tuvieron mientras crecían. Puede que uno de los padres estuviera enfermo, o que se produjera un divorcio problemático seguido por una disputa interminable por la custodia, o quizás, en los casos más extremos, un miembro cercano de la familia sufría alcoholismo o adicción a las drogas. Algunos me confiesan que cuando eran niños padecieron abusos verbales, físicos o sexuales por parte de uno de los padres o de un extraño.

Hace varios años vino a verme una mujer de treinta y cinco años llamada Jennifer. «He tenido dolor de barriga toda la vida», me explicó, «pero ha empeorado muchísimo durante el último año». Para entender mejor la naturaleza de su dolor abdominal, le pregunté sobre sus hábitos intestinales. Dijo que a veces estaba todo el día corriendo al baño sin parar, mientras que otras veces se estreñía y pasaba varios días sin ir. El dolor de barriga era peor en los días en que tenía diarrea, aunque las evacuaciones la aliviaban de forma temporal. A lo largo de la conversación se hizo evidente que Jennifer también sufría emocionalmente. Desde los inicios de la adolescencia, dijo, padecía ansiedad, ataques de pánico y episodios recurrentes de depresión.

Había consultado con varios especialistas, entre ellos dos gastroenterólogos y un psiquiatra, que la habían sometido a la acostumbrada batería de exámenes diagnósticos, como endoscopias de las partes superior e inferior del tracto digestivo y un TAC abdominal. Ninguno de los exámenes mostró que nada funcionara mal. «Los dos últimos médicos que me visitaron dijeron que no me pasaba nada grave e insinuaron que todo estaba en mi cabeza», me contó.

Los médicos de Jennifer le habían recetado el típico cóctel de fármacos para los síntomas gastrocerebrales inexplicables: el antidepresivo Celexa y el medicamento antiácido Prilosec. Pero también le dijeron que debía aprender a vivir con aquellos

síntomas, y que no podían hacer nada más por ella. «He perdido la fe en la profesión médica casi por completo», me confesó.

Por regla general, los médicos dedican mucho más tiempo a preguntar a los pacientes sobre los detalles de sus hábitos intestinales y comprobando la presión arterial y el nivel de colesterol que averiguando los factores de riesgo relacionados con las experiencias en la infancia. Un estudio reciente con alrededor de cincuenta y cuatro mil estadounidenses escogidos al azar muestra que los niños o adolescentes que tienen malas experiencias son más propensos a tener mala salud, un ataque de corazón, una embolia, asma y diabetes de adultos. El riesgo de esa mala salud en la edad adulta se ve incrementado con el número de experiencias negativas que los participantes sufrieron antes de los dieciocho años.

Un análisis anterior de las historias clínicas archivadas por una gran mutua de salud, el Adverse Childhood Experiences (ACE) Study, mostró resultados parecidos, incluyendo un incremento de entre cuatro y doce veces más de riesgo de padecer alcoholismo, depresión y abuso de sustancias, y de dos a cuatro veces menos de consciencia del propio estado de salud.

El test que se usó en ambos estudios, el cuestionario ACE, preguntaba a los participantes sobre hechos traumáticos de su infancia, como abusos sexuales, físicos o emocionales, así como disfunciones domésticas relacionadas con los padres. La mayoría de estas preguntas exploraban situaciones en las que la estabilidad familiar se veía alterada y la interacción de asistencia entre el niño y el cuidador primario estaba comprometida. Otros estudios han mostrado que la archiconocida asociación entre la pobreza y la mala salud está relacionada con los efectos del estrés crónico que supone vivir con un estatus socioeconómico bajo.

Mientras que la conexión entre un gran abanico de crianzas traumáticas o inestables y la aparición de la mala salud tiene sentido a primera vista, hasta los últimos treinta años la ciencia no ha conseguido desvelar los mecanismos biológicos responsables de esa conexión, abriendo así ventanas para revertir los efectos nocivos de la programación que se lleva a cabo en la infancia. Estas apreciaciones científicas no son solo fascinantes, sino que tienen implicaciones de largo alcance para nuestra salud. Si hubiera más médicos que conocieran esas conexiones y se tomaran el tiempo necesario para preguntar a sus pacientes sobre su infancia, podrían descubrir importantes factores de riesgo e incluso idear tratamientos más efectivos e integrales para ayudarlos.

Durante la consulta con Jennifer le pregunté por qué le habían recetado un antidepresivo hacía varios años. Hablamos sobre depresión y ansiedad. «No tiene nada que ver con mi dolor de barriga», insistía. No intenté hacerla cambiar de opinión, pero, con tacto, seguí averiguando hechos que sospechaba que yacían detrás tanto de sus síntomas digestivos como de los psicológicos.

«¿Crees que tuviste una infancia feliz?», le pregunté. Me asombró comprobar que la pregunta desbloqueó un relato repleto de tensiones tras otro. Cuando Jennifer todavía estaba en el vientre de su madre, a su abuela materna le diagnosticaron cáncer de mama, y la desgracia angustió a su madre, embarazada. Fue testigo de las discusiones y peleas de sus padres durante años, cuando era niña, y terminaron divorciándose, no sin problemas, cuando tenía ocho años. Jennifer no era la única de la familia que sufría síntomas de depresión y problemas digestivos. Tanto su madre como su abuela padecieron depresión y ansiedad de forma intermitente toda la vida, y las recuerda quejándose de sus «problemas estomacales». La historia de Jennifer me dio pistas sobre las posibles raíces de sus síntomas cerebrales y gastrointestinales, y me dieron la seguridad de que podría ayudarla.

Como muchos otros pacientes, Jennifer nunca había pensado que sus síntomas físicos y emocionales podrían estar relacionados, que podrían estar ligados a las experiencias negativas de su infancia o que estas experiencias habían programado las interacciones entre su cerebro, el aparato digestivo y los microbios de una forma poco saludable. Pero una cada vez mayor corriente científica sugiere que ya es demasiado tarde para integrar esta idea en la práctica médica actual.

PROGRAMADOS PARA EL ESTRÉS

En la primavera de 2002, en un modesto congreso científico que tuvo lugar en Sedona, Arizona, dos eminentes médicos ofrecieron opiniones contrapuestas sobre la causa de los trastornos relacionados con el estrés. Yo había coorganizado la conferencia junto a Charles Nemeroff, un importante psiquiatra de la Universidad Emory, para averiguar qué relación tienen los traumas infantiles en las enfermedades crónicas, tanto médicas como psiquiátricas. El escenario aislado de Sedona, en medio del cautivador desierto de roca

roja en que se encuentra, ayudó a seducir a eminentes investigadores y médicos de todo Estados Unidos.

El segundo día del congreso, el conocido psicoanalista y cirujano abdominal canadiense Ghislain Devroede subió al estrado. Devroede se especializó en tratar a pacientes que sufrieron abusos sexuales en la infancia; utilizaba el psicoanálisis para hacer aflorar el dolor y la vergüenza reprimidos. Sin ese tratamiento, sostenía, la emoción reprimida se enterraría en el cuerpo y provocaría síntomas físicos. Acto seguido, explicó historias sobre pacientes que había tratado por dolor pélvico y trastornos intestinales como estreñimiento crónico, cuyos síntomas desaparecieron una vez se sometieron al psicoanálisis y se enfrentaron a su duro pasado.

Pero Nemeroff, que había construido su reputación estudiando la base biológica de los grandes trastornos psiquiátricos, no estaba en absoluto de acuerdo. Así que desafió a Devroede. «Sabemos que el psicoanálisis no es muy efectivo a la hora de tratar las consecuencias de los traumas infantiles.» La tensión en la sala se podía cortar. El psicoanálisis nunca revertiría el rastro que los traumas infantiles dejan en el cerebro, declaró Nemeroff. La mayoría de los participantes que habíamos invitado estaban de acuerdo con esta afirmación. Ya no recurriamos a las rebuscadas ideas freudianas sobre la sexualidad en la infancia o la neurosis para curar a los pacientes.

Por contra, la ciencia había cambiado nuestra forma de pensar. Ahora tenemos pruebas sólidas de que las experiencias angustiantes de la infancia, como una interacción comprometida con el cuidador primario y su hijo, puede dejar rastros duraderos en el desarrollo del cerebro del niño o niña. También sabemos, gracias a estudios extensos llevados a cabo en poblaciones humanas, que esos cambios pueden conllevar el desarrollo de trastornos de sensibilidad al estrés como la depresión y la ansiedad, y que también podrían ser importantes en los síndromes de dolor gastrointestinal como el SII.

Pero la información extraída de encuestas y las teorías psicológicas no son suficientes para ayudar a los individuos afectados. Con el objetivo de ayudar a desarrollar terapias novedosas destinadas a revertir esa programación temprana de los pacientes, necesitaríamos saber de qué forma las experiencias de la infancia alteran circuitos neurales específicos de nuestro cerebro que yacen detrás de nuestra forma de reaccionar a situaciones angustiantes. Ese conocimiento solo podría obtenerse de estudios básicos realizados en modelos animales de adversidad en la primera infancia.

Supuso un gran avance para lo que nos ocupa cuando los investigadores en psiquiatría

de los años ochenta se dieron cuenta de que el estrés provoca los mismos efectos biológicos sobre animales como ratas, ratones y monos que en los humanos. Uno de los puntos centrales de esos estudios en animales era las interacciones entre la madre y su cría, más fáciles de tomar como modelo en el laboratorio, comparándolas con las conductas singulares de los humanos como el abuso verbal o emocional, o un desacuerdo conyugal.

Por ejemplo, los roedores, como las personas, tienen diferentes temperamentos: algunos son tímidos, otros sociales; unos son intrépidos exploradores, otros se quedan cerca de casa. Y algunas madres rata, animales casi idénticos genéticamente a nosotros, crían a sus cachorros mejor que otras. Una madre rata afectuosa mima a sus crías. Se pone encima de ellas con la espalda muy arqueada y las patas abiertas, permitiendo así que las crías cambien de pezón, y pasa mucho tiempo lamiéndolas y limpiándolas. Una rata madre más negligente se tumba perezosa de lado o descansa encima de las crías mientras estas se pelean entre ellas para mamar, lo que les impide cambiar de pezón o retozar, cosas buenas para las crías de rata.

En experimentos de referencia que comenzaron a finales de los años ochenta, Michael Meaney, un neurocientífico de la Universidad McGill, en Montreal, estudió de qué forma las interacciones entre las madres rata y los cachorros repercutía en la vida de estos últimos. Su equipo de investigación tomó ratas madre genéticamente idénticas y las grabó en vídeo para analizar su comportamiento durante la infancia de las crías. Después dejaron que las crías crecieran y comprobaron cómo les iba a las crías de las madres afectuosas en comparación con las hijas de las más nerviosas.

Las crías mimadas se convertían en adultos más despreocupados, con menos reacción al estrés y menos dados a comportamientos adictivos, como sería excederse con una dosis de alcohol o de cocaína. También eran más sociables que las otras ratas, más audaces y deseosas de explorar nuevos lugares. Las crías de las madres estresadas y negligentes eran adultos solitarios con tendencia a los equivalentes de las ratas de ansiedad, depresión y comportamientos adictivos.

Estudios en madres mono y sus hijos mostraron resultados similares. Las crías estresadas de macaco cuyas madres eran inconscientes, erráticas y algunas veces despectivas, al crecer eran tímidas, sumisas, miedosas, menos gregarias y más propensas a la depresión que sus iguales mejor criadas. Esos descubrimientos fueron el principio de un cambio de paradigma en nuestra forma de entender de qué forma las experiencias de

la infancia pueden afectar a nuestra salud y el diálogo entre el aparato digestivo y el cerebro.

En otros estudios en animales, Paul Plotsky y Michael Meaney, neurocientíficos de la Universidad Emory, estudiaron crías de ratas cuyas madres eran o afectuosas o negligentes por naturaleza. Una vez las crías crecieron, las estresaban reteniéndolas unos minutos en casetas de tamaño reducido. Las ratas mejor criadas mostraban niveles más bajos de corticosterona, la hormona del estrés de las ratas que tendría en el cortisol el equivalente humano. También mostraban cambios hormonales en la sangre y el cerebro que mantienen controlada la respuesta al estrés del cuerpo. Resultó que las crías a las que su madre había lamido y acurrucado liberaban varias hormonas, como la del crecimiento, esenciales para el desarrollo del cerebro joven.

Mientras tanto, se han acumulado muchas pruebas científicas que confirman la relación estrecha entre el nivel de estrés de la madre y la forma en que el sistema nervioso del hijo reaccionará al estrés a lo largo de su vida. En varias situaciones de laboratorio que se han diseñado para estresar a una madre animal, afectando de esa forma su comportamiento a la hora de criar a sus pequeños, algunos investigadores han descubierto que los cambios inducidos por el estrés en la conducta de la madre programan el cerebro de sus crías para que sean más receptivas a las situaciones de estrés y crear así más ansiedad en los adultos.

No importa cuál es el factor de estrés inicial o qué tipo de animal se esté estudiando, el efecto siempre es similar. Cuanto más severo es el estrés al que se somete a la madre, peor es su comportamiento con sus retoños, convirtiendo incluso a madres afectuosas en negligentes. Las madres estresadas pisoteaban a las crías, no les dejaban mamar el tiempo necesario y las lamían y acurrucaban menos. Algunas estaban tan estresadas que mataron a sus crías y se las comieron.

Pero incluso más relevante que observar los efectos negativos del estrés maternal sobre el comportamiento de sus hijos son las ideas sobre los mecanismos biológicos que yacen detrás de estos cambios de comportamiento. El estudio de cerebros de ratones afectados ha revelado cambios estructurales y moleculares drásticos. Todos los circuitos y conexiones del cerebro se desarrollaron de forma muy distinta dependiendo del comportamiento materno, y varios sistemas de neurotransmisores involucrados en esas conexiones estaban alterados. Los animales mal cuidados tienen una producción mayor de la molécula de estrés CRF y sistemas menos eficientes para regular la respuesta al

estrés, como el circuito de señalización que involucra el neurotransmisor GABA (ácido gamma-aminobutírico) y sus receptores. A causa de estos cambios, incluso un medicamento ansiolítico tan fuerte como el Valium poco puede hacer para aliviar su estrés.

En gran medida, como consecuencia de mi interacción diaria con pacientes que refieren hechos negativos de su infancia (los estudios sugieren que un 40 por ciento de las personas sanas cuentan una historia de esta índole, cifra que aumenta hasta el 60 por ciento en pacientes con SII), mi investigación durante los últimos veinte años se ha centrado en entender mejor la relación entre las interacciones alteradas entre el aparato digestivo y el cerebro y las adversidades en la infancia.

ESTRÉS INFANTIL E HIPERSENSIBILIDAD INTESTINAL

No mucho después de que se llevaran a cabo los primeros estudios sobre cómo la maternidad puede programar el cerebro de las crías de rata, recibí la invitación a una conferencia que organizaba el American College of Neuropsychopharmacology en la que se reunirían psiquiatras biólogos de todo Estados Unidos. Honorado por la invitación, participé en un pequeño simposio sobre los mecanismos del estrés, donde conocí a Paul Plotsky, el neurocientífico de la Universidad Emory. Mientras escuchaba su presentación del trabajo que llevaba a cabo sobre el estrés en las madres rata y de qué forma este altera la biología y el comportamiento de sus crías, me pregunté de inmediato cómo podrían aplicarse sus hallazgos y, lo más importante, cómo podrían beneficiar a mis pacientes con trastornos gastrointestinales.

Poco después de la conferencia viajé a Atlanta para encontrar una manera de colaborar. Era una calurosa tarde de lluvia típica de Atlanta, y durante la cena en un restaurante y la copa en su casa, Paul y yo hablamos durante horas sobre lo que su trabajo significaba, no solo para los trastornos intestinales relacionados con el estrés, sino para la ciencia que se ocupa tanto de la mente como del cuerpo en general. Mencioné los síntomas de los trastornos intestinales de mis pacientes, como los desórdenes intestinales y el dolor de tripa, y otros psicológicos. «Ese soy yo. Me pasa todo eso», bromeó. Me pregunté en voz alta si los síntomas podían estar causados por la

programación de su eje cerebro-aparato digestivo durante la infancia. Y decidí pasar un tiempo en el laboratorio de Paul para investigar esa teoría.

Cuando planeé estos experimentos tenía en mente a pacientes de SII como Jennifer. Por aquel entonces sabíamos que las malas experiencias en la infancia predisponen a los adultos a sufrir ansiedad, ataques de pánico y depresión. Pero aparte de unos pocos informes que relacionan los síntomas del SII con el abuso sexual en el pasado, nadie sabe si estos hechos causaban dolor gastrointestinal y trastornos en los hábitos intestinales, y no tenemos ni idea de si hubo alteraciones en los microbios intestinales durante esos procesos.

Cuando estresamos a madres rata separándolas de sus crías tres horas al día durante las primeras semanas de vida, como hizo Plotsky, las crías mostraron más adelante los síntomas típicos del SII. En pacientes con esta dolencia, la actividad intestinal normal puede ocasionar dolor abdominal, calambres e hinchazón estomacal, síntomas que provienen de un aparato digestivo hipersensible e hiperreactivo. La mayoría de los pacientes también muestran un nivel elevado de ansiedad y un gran porcentaje sufre de algún trastorno de ansiedad o depresión. En nuestros experimentos, las ratas que tuvieron una infancia con menos afecto presentaron rasgos similares. Estos animales tenían más ansiedad, los intestinos más sensibles y bajo presión excretaban más bolitas de excremento, el equivalente a la diarrea de las ratas. Cualquiera que haya tenido que correr al baño antes de una presentación importante o una entrevista de trabajo conoce la sensación, pero los pacientes con SII, y nuestras ratas, padecen síntomas causados por estrés todo el tiempo.

Es interesante que un fármaco que bloquea la acción de CRF químico, el interruptor maestro del cerebro que sabemos que se incrementa con el estrés en la infancia, desvaneciera todos los síntomas: las conductas relacionadas con el estrés, la hipersensibilidad intestinal y la diarrea causada por el estrés. Por desgracia, incluso a pesar de que algún día existan medicinas de este tipo que puedan tratar el SII y muchos otros trastornos de sensibilidad al estrés, los esfuerzos para desarrollar medicamentos seguros y efectivos dirigidos al sistema de señalización de la CRF del eje cerebro-aparato digestivo, hasta el momento, no han tenido éxito.

Muchos científicos involucrados en esos esfuerzos, incluidos los de mi propio laboratorio, se han exprimido los sesos para entender ese fracaso. ¿Acaso la historia de los humanos es más complicada de lo que pensábamos al principio? Mientras que los

científicos suelen llegar a conclusiones de forma inmediata sobre tratamientos con medicamentos nuevos basándose en sus experimentos con animales, nuestro cerebro no solo es mucho mayor que el de los roedores, sino que también tiene circuitos y regiones que o bien están hipotrofiados, o que no existen en el cerebro de un ratón, como la corteza prefrontal o la ínsula anterior. Por eso decidí desde el principio que, si lo que queríamos era determinar la relevancia de lo observado en los experimentos con animales para una mejor comprensión de los síntomas médicos en humanos, era esencial mirar al cerebro de individuos humanos que padecieron infancias problemáticas.

Con ese objetivo en mente, utilizamos la neuroimagen para observar el cerebro de individuos humanos vivos. Haciendo uso de esa tecnología, escaneamos el cerebro de un centenar de adultos sanos que antes de cumplir los dieciocho sufrieron algún tipo de desatención; abusos verbales, físicos o emocionales; enfermedades graves o muerte de un progenitor; o el divorcio de los padres o algún otro conflicto familiar grave. Me sorprendió descubrir que incluso en individuos sanos que no mostraban ningún síntoma de ansiedad, depresión o disfunción intestinal, sus escáneres cerebrales mostraban estructuras cerebrales alteradas, así como una actividad neural también alterada en las redes cerebrales que nos permitieron evaluar el peligro de una situación o el significado de una sensación física en particular.

Este llamado sistema de saliencia también es básico a la hora de predecir resultados positivos o negativos de ciertas situaciones, y es una parte integral de nuestra forma de tomar decisiones basándonos en lo que sentimos en las tripas. Estos hallazgos fueron notables en distintos aspectos. Habíamos demostrado por primera vez en humanos que nuestro cerebro se reprograma en respuesta a experiencias negativas en la infancia, y que tal reprogramación puede persistir a lo largo de toda la vida. Tal como vimos esos cambios en personas sanas, también descubrimos que estos cambios no van necesariamente acompañados de un problema de salud concreto. Mientras que estas personas tienen más tendencia a preocuparse, a sufrir ansiedad o a rehuir el riesgo, nunca sufrirán los problemas gastrointestinales que sí padece Jennifer.

¿Podría ser que esas redes cerebrales alteradas nos predispusieran a un riesgo más elevado de desarrollar un amplio abanico de trastornos por sensibilidad al estrés, como el SII? Nuestros estudios muestran que los pacientes con SII tienen alteraciones en la red cerebral, relacionadas con la hiperreacción al estrés psicológico y a señales normales que provienen del tracto gastrointestinal en respuesta a una comida.

CÓMO PASA EL ESTRÉS DE UNA GENERACIÓN A OTRA

Uno de los participantes en el congreso de Sedona era Rachel Yehuda, importante neurocientífica de la Icahn School of Medicine del Mount Sinai de Nueva York. Habló de sus revolucionarios hallazgos sobre que adultos descendientes de supervivientes del Holocausto, que crecieron sin experimentar el trauma en su propia piel, tenían más riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos como depresión, ansiedad y el síndrome de estrés postraumático. Desde entonces, varios estudios han mostrado tipos similares de transmisión intergeneracional del estrés y la negatividad, que incluyen investigaciones sobre descendientes de individuos que fueron evacuados del World Trade Center el 11 de septiembre o que sufrieron la hambruna en la Holanda de la Segunda Guerra Mundial. ¿Cómo puede ser que niños criados en un ambiente seguro, con padres que les apoyan, pero que han experimentado un trauma infame tengan más riesgo de desarrollar cambios conductuales que solo suelen verse en individuos que han sufrido el trauma en su propia piel?

En los estudios que Meaney llevó a cabo en ratas, cuando las hijas de madres rata estresadas y negligentes se convierten en madres, no son mejores que ellas con sus crías. El estudio de Meaney reveló que este efecto puede durar generaciones, sugiriendo que el estrés sufrido por la madre y el efecto subsiguiente en el comportamiento con sus crías pueden, de alguna manera, pasarse a la descendencia.

La pregunta era cómo. Fueron necesarios varios años de cuidadoso trabajo de detective en el laboratorio llevado a cabo por Meaney y el biólogo molecular Moshe Szyf, de la Universidad McGill, para desvelar el misterio, pero los resultados revolucionaron la biología. Descubrieron que aspectos específicos de la interacción entre la madre y las crías (como la lactancia con la espalda arqueada o que las lamiera) pueden modificar químicamente los genes de los recién nacidos. En el interior de las células de las crías de madres negligentes, las enzimas conectaban los marcadores químicos, los llamados grupos de metilo, a su ADN. Esta forma de herencia se llama epigenética, pues los marcadores forman parte del ADN y el prefijo *epi-*, del griego antiguo, significa «sobre». Difiere de la herencia convencional porque el gen marcado sigue transportando la misma información y produce la misma proteína. Pero cuando está marcado, le es más difícil llevarlo a cabo.

Hay otra forma de mirar a la biología subyacente: si el genoma humano, la colección de todos nuestros genes, es el libro de la vida, luego, en una célula cerebral, del hígado o del corazón, se puede leer una parte del libro. Los marcadores epigenéticos son los puntos de libro que subrayan a una célula cerebral lo que tiene que leer del libro y a una del corazón o del hígado, otra.

Una maternidad negligente solo altera algunos puntos del libro y las partes subrayadas. Pero los genes marcados alteraban la señalización cerebral, que convertían a las hijas adultas en madres negligentes. Eso provocaba que sus crías marcaran sus propios genes y que el ciclo continuara. Ahora sabemos que estas modificaciones epigenéticas de nuestros genes pueden afectar no solo a células y mecanismos que determinan el desarrollo del cerebro, sino también a las células germinales o gametos, que llevan la información genética que pasamos a nuestros hijos. El descubrimiento de la epigenética terminó con un largo debate sobre el grado en que la naturaleza o la crianza causa enfermedades relacionadas con el estrés. La epigenética rompía con todo lo que los biólogos modernos creían sobre la herencia genética.

Recordemos que la madre y la abuela de Jennifer habían sufrido síntomas muy similares a los de ella: depresión, ansiedad y dolor de barriga. La mayoría de los médicos tomarían eso como prueba de que los genes de esos trastornos actúan en la familia de Jennifer. Pero un estudio llevado a cabo por Rona Levy con cerca de doce mil pares de gemelos en la Universidad de Seattle, Washington, para determinar la herencia en los síntomas de SII cuestionó esta explicación tan simple.

No es sorprendente que en gemelos genéticamente idénticos haya más propensión a que ambos sufran síntomas de SII, comparado con esa concordancia en los mellizos. Ese descubrimiento confirmó que los genes están relacionados con el desarrollo de SII. Sin embargo, Levy también descubrió que tener unos progenitores diagnosticados de SII era el mejor indicador de que sus hijos serían diagnosticados de SII que tener un gemelo con esta enfermedad. Eso significa que otros mecanismos, y no solo los genes, desempeñan una eminente función en la transmisión intergeneracional de diagnósticos clínicos. Mientras que hay otras interpretaciones posibles (por ejemplo, el papel del aprendizaje social), es plausible que los mecanismos epigenéticos también expliquen la historia familiar común de trastornos de sensibilidad al estrés como el SII.

La epigenética no solo cuestionó el dogma generalizado de que un rasgo adquirido no podía transmitirse a través de los genes; también negaba algunos dogmas de la

psiquiatría. Durante un siglo, los psiquiatras creyeron que el inconsciente albergaba sentimientos enterrados de traumas infantiles, deseos ocultos y dinámicas no resueltas entre madre e hijo. De acuerdo con la teoría del psicoanálisis, esos asuntos sin resolver pueden causar problemas psicológicos en adultos, así como enfermedades relacionadas con el estrés, como el SII, en pacientes como Jennifer.

Ahora sabemos que muchas de esas ideas freudianas son erróneas. La ciencia respalda la opinión de que la adversidad sufrida en la infancia, como una maternidad deficiente, puede programar el cerebro para la sensibilidad al estrés, y esta programación puede transmitirse durante generaciones, perpetuando así la vulnerabilidad a una variedad de trastornos cerebrales.

¿TIENE NUESTRO HIJO EL EJE CEREBRO-APARATO DIGESTIVO ESTRESADO?

Si tenemos una hija en edad escolar que padece ansiedad, o un hijo adolescente que se pone tan nervioso en las pruebas y los exámenes finales que fuma marihuana para calmarse, o toma estimulantes para soportar los síntomas del TDAH, o un hijo con síntomas del SII, ¿significa que no les hemos dado suficiente afecto cuando eran pequeños? Podemos estar seguros de que la respuesta a esas preguntas es un No rotundo. Las mujeres crían a sus hijos dándoles de mamar, tocándolos y con otras formas de contacto, comportamientos equivalentes a la lactancia con la espalda arqueada, los lametazos y el acurrucar que ayudan al desarrollo de un cerebro sano en ratas jóvenes.

Sin embargo, el cerebro humano es muchísimo más complejo que el cerebro de una rata, y sobran los ejemplos de individuos muy exitosos y felices que fueron criados por madres solteras estresadas por el esfuerzo de ganarse la vida o que han pasado por las formas más duras de adversidad infantil. En humanos, hay muchos factores que pueden protegernos de los efectos negativos del estrés infantil, que van desde factores genéticos a efectos amortiguadores durante el desarrollo temprano. Padres que se quedan en casa, abuelos y abuelas, hermanos mayores o canguros afectuosas pueden ayudar a crear un ambiente familiar estable y que brinda apoyo, ayudando a los niños a superar los efectos de la adversidad en la infancia. Hay que tener en mente que la ventana temporal durante la cual el desarrollo del sistema de estrés recibe el impacto de influencias externas es de unos veinte años.

E incluso si no hay efectos amortiguadores, como humanos que somos disponemos de varias herramientas que nos permiten revertir en cierta medida la programación proveniente del estrés y el trauma infantiles de formas en que las ratas y otros animales no pueden. Por ejemplo, varias terapias que se basan en la mente, como la terapia conductual y cognitiva, la hipnosis o la meditación, han demostrado que pueden cambiar la forma en que evaluamos las situaciones y sensaciones físicas. Todas esas modalidades terapéuticas no solo son tratamientos psicológicos, también tienen la habilidad de mejorar el control cortical sobre el emocional y los circuitos que

generan estrés en el cerebro. Ahora sabemos que estas terapias pueden alterar la estructura y la función de las redes cerebrales involucradas en la atención, la excitación emocional y la valoración de importancia, sobre todo reforzando la corteza prefrontal del cerebro.

LA FLORA INTESTINAL BAJO ESTRÉS

Hasta ahora, gran parte de la exposición se ha centrado en la programación de los circuitos cerebrales por parte de experiencias de la infancia. No hay duda de que, en individuos vulnerables, la perturbación de un ambiente de crianza estable en las dos primeras décadas de vida puede cambiar el desarrollo del cerebro y su comportamiento adulto. Esos cambios pueden entenderse como una programación temprana del sistema nervioso que refleja las primeras interacciones negativas con el mundo. Y no olvidemos que un sistema de estrés que reacciona de forma exagerada puede tener ventajas si uno nace en un ambiente peligroso. Pero ¿qué beneficio tiene padecer los síntomas del SII toda la vida como efecto secundario por un accidente de la evolución? Y ¿cuáles son las consecuencias de un eje aparato digestivo-cerebro programado de esa forma para nuestra interacción con los millones de microbios que viven en el intestino?

Hemos progresado mucho en comprender la relación entre la adversidad temprana, cambios en la conversación cruzada entre el aparato digestivo y el cerebro y la función del microbioma intestinal en esas interacciones. Cada vez está más claro que el estrés infantil no solo afecta al cerebro y al aparato digestivo, sino que también tiene un efecto profundo en el microbioma intestinal mismo.

Algunos estudios muestran que cuando los macacos Rhesus adolescentes se alejan de su madre por primera vez, presentan ansiedad por separación y diarrea, igual que muchos adolescentes cuando se van de casa para ir a la universidad. La diarrea aparece porque el estrés provoca que el intestino se contraiga con más fuerza y expulse la comida ingerida más rápido. Además, el estrés incrementa la secreción de varios jugos digestivos. Esos cambios en la función digestiva provocados por el estrés tienen efectos dramáticos en las condiciones de vida de los microbios. Como respuesta, las bacterias fecales disminuyen de manera considerable, sobre todo los niveles de lactobacilos, un

tipo de bacteria protectora. Los microbios patógenos como la *Shigella* o el *E. coli* lo tienen entonces más fácil, lo que abre las puertas a infecciones digestivas.

La norepinefrina, hormona del estrés, también hace más agresivos y persistentes a los invasores. En los experimentos con los macacos, sin embargo, los efectos del estrés eran temporales. A finales de la primera semana, cuando los jóvenes macacos se adaptan a su nueva independencia, los lactobacilos de los intestinos restablecen sus niveles normales. Teniendo en cuenta que el efecto sobre la flora intestinal es transitorio, ¿tiene importancia? Esos cambios pasajeros en la flora, ¿tienen algún efecto para el cerebro?

En un estudio reciente llevado a cabo por el grupo de Premysl Bercik de la Universidad MacMaster, en Hamilton, Ontario, los investigadores confirmaron, en el mismo animal modelo, nuestros primeros descubrimientos de que la maternidad negligente era la responsable del incremento de la respuesta del aparato digestivo al estrés, acorde con las alteraciones en los circuitos de estrés del cerebro. Pero recordemos que los animales que no recibían un cuidado materno suficiente también mostraban otros cambios, como conductas similares a la ansiedad y la depresión.

El grupo de Bercik identificó por primera vez la labor especial de la flora intestinal en el desarrollo de esos cambios conductuales. Eran solo esas consecuencias psicológicas de la praxis materna insuficiente las que dependían de las alteraciones en la flora intestinal y sus metabolitos, mientras que los cambios en la capacidad de reacción del aparato digestivo estaban relacionados con la respuesta aumentada al estrés en animales.

Si estos notables hallazgos se confirman en estudios con humanos, tendrían profundas implicaciones no solo para entender por completo la relación de la flora intestinal en los trastornos psiquiátricos relacionados con el estrés, sino también en el tratamiento de pacientes como Jennifer, con trastornos de sensibilidad al estrés y un historial de problemas en la infancia. Ajustar la flora intestinal con intervenciones diarias y con pre y probióticos, y así revertir algunos de los efectos de los microbios digestivos alterados en el cerebro, puede convertirse en una herramienta clave del plan de tratamiento integral.

ESTRÉS EN EL VIENTRE MATERNO

Hace tiempo que se sabe que, durante el embarazo, el nivel de estrés de la madre puede

comprometer la salud del bebé en el futuro. Los bebés nacidos de madres con un alto nivel de estrés se desarrollan más despacio, pesan menos cuando nacen y son más vulnerables a las infecciones. Sin embargo, hasta hace muy poco no se ha tenido noticia de los efectos perjudiciales del estrés materno en el comportamiento y el desarrollo del cerebro del descendiente.

Dos líneas de investigación relacionan algunos de esos efectos del estrés con cambios en nuestros compañeros microbianos. Primero, los experimentos con macacos mostraron que el estrés materno altera la flora intestinal. El neurobiólogo Chris Coe, de la Universidad de Wisconsin-Madison, expuso macacos Rhesus embarazadas a sonidos alarmantes en intervalos de diez minutos cada día durante seis semanas. Eso estresaba a las madres macaco de la misma forma que el tráfico, el ruido o trabajar hasta pocos días antes del parto estresa a una madre embarazada en la gran ciudad. Además, los recién nacidos de las madres macaco estresadas tenían menos bacterias digestivas beneficiosas, como lactobacilos o bifidobacterias, que los recién nacidos de madres macaco que habían tenido un embarazo tranquilo.

Al principio no estaba claro de qué forma el estrés materno puede alterar la flora intestinal del recién nacido, ya que el aparato digestivo de un feto está libre de microbios. Pero ahora sabemos que el estrés puede alterar la flora vaginal de la madre, que a su vez tiene una mayor influencia en la flora intestinal del recién nacido. La neurocientífica Tracy Bale, de la Universidad de Pennsylvania, y su equipo estresaron ratones embarazadas exponiéndolas al olor de zorro durante mucho rato. El laboratorio de Bale ya había demostrado que el mismo paradigma de estrés prenatal provocaba cambios mayores en el desarrollo neural de las redes cerebrales que regulan las emociones y el estrés en cachorros macho.

Además de lo que ya sabemos sobre los efectos del estrés en la flora intestinal de un animal, los investigadores han encontrado cambios mayores en el microbioma vaginal de las madres estresadas, como una disminución de lactobacilos. Hace tiempo que se sabe que la disminución del lactobacilo vaginal provocada por el estrés puede variar la acidez vaginal y predisponer así a la mujer a infecciones vaginales. Pero ¿por qué esos efectos del estrés en el microbioma vaginal son tan importantes en el desarrollo cerebral y el comportamiento del joven animal?

Como los microbios vaginales de la madre son el plantel de la flora intestinal del bebé, esos ratones dieron a luz a bebés con menos lactobacilos en los intestinos, del mismo

modo que las madres macaco tuvieron bebés con pocos lactobacilos. Este efecto del estrés es especialmente preocupante porque ocurre en un momento crucial, cuando las complejas estructuras tanto de la flora intestinal del bebé como sus circuitos cerebrales se están programando para toda la vida.

Pero el estrés de la madre ratón no solo afecta a los microbios intestinales de sus crías, ¡también afecta a su cerebro! El equipo de Bale analizó la mezcla de moléculas que producía la flora de los ratones cachorro y encontraron cambios en las moléculas que proveían al animal de energía, que el cerebro del bebé consume con voracidad, y también de unos cuantos aminoácidos que ayudan a un desarrollo rápido del cerebro y forman nuevas conexiones entre ciertas regiones cerebrales.

¿Cuáles son las implicaciones de esos estudios de laboratorio para las mujeres que están embarazadas o criando hoy en día? Muchos trastornos cerebrales en adultos, como la ansiedad, la depresión, la esquizofrenia, el autismo y el más habitual SII, se consideran ahora trastornos en el desarrollo neural, lo que significa que los cambios básicos del cerebro empiezan de forma muy temprana, muchos en el mismo útero. Hemos descubierto que el estrés es un factor relevante y muy influyente en esos cambios en el desarrollo neural, y por lo menos hay dos caminos principales a través de los que una infancia problemática puede afectar al eje aparato digestivo-cerebro: uno es a partir de la modificación epigenética del sistema de la respuesta al estrés y del eje aparato digestivo-cerebro; el otro sería mediante cambios provocados por el estrés en la flora intestinal y sus productos, que pueden llegar a afectar al cerebro.

Eso significa que, si queremos tener un impacto mayor y más prolongado en el desarrollo y la trayectoria de esas enfermedades devastadoras, debemos intervenir a muy temprana edad. Una vez que el paciente adulto viene a la clínica en un estado avanzado del síndrome, la mayoría de los tratamientos serán sobre todo sintomáticos y pasajeros, a la vez que será más complicado tener éxito a largo alcance. Pero tal como veremos en el caso de Jennifer, este nuevo punto de vista que nos ha brindado la ciencia nos abre la puerta a opciones de tratamientos más efectivos también para pacientes adultos.

Años antes de empezar mi carrera investigadora fui testigo de un hecho asombroso que todavía hoy tiene peso en mi forma de pensar sobre nuestros compañeros los microbios. En las vacaciones de invierno de la universidad tuve la suerte de acompañar a un director de documentales en una expedición para grabar a los pueblos yanomami que viven en la parte alta del río Orinoco, en la selva tropical de Brasil y Venezuela. Una noche, bajo la luz de la luna, estaba tumbado en mi hamaca junto a la familia yanomami que me había acogido, escuchando los sonidos de la jungla sin poder dormir. Me levanté, oí un ruido cerca y me adentré unos pasos en la selva. Vi a una nativa de quince años sola, en cuclillas sobre una gran hoja de banano dando a luz a su bebé en casi absoluto silencio. Después de parir al bebé, cortó el cordón umbilical con un objeto afilado.

Ahí estaba, una mujer pariendo a un bebé sin ayuda ni intervención médica alguna, y con tanta discreción que parecía que nadie más en el poblado se había dado cuenta. Las circunstancias de este parto eran diametralmente opuestas a los partos hospitalarios que había presenciado durante mi formación médica: sin el ambiente esterilizado del hospital ni obstetras aplicando antisépticos para limpiar los microbios de la vagina. En lugar de eso, el yanomami recién nacido no solo estaba expuesto al microbioma vaginal de la madre, sino a todos los microbios de sus manos (sin lavar ni higienizar), de la hoja de banano y del suelo. Y aun así, durante las semanas siguientes, el bebé que sus padres abrazaban parecía sano.

En el mundo occidental, alumbrar a un bebé es muy diferente, por supuesto, y nuestras propias prácticas están muy arraigadas. A principios del siglo XX, el pediatra francés Henry Tissier sugirió que los bebés humanos se desarrollaban en un ambiente esterilizado y que nuestro primer contacto con los microorganismos tiene lugar cuando quedamos expuestos a la flora vaginal durante el nacimiento. Esta opinión ha sido un dogma durante más de cien años, pero hoy en día tenemos razones para dudar.

Recientes investigaciones afirman que, incluso en embarazos saludables, la flora intestinal materna, la mayoría beneficiosa, llega hasta la sangre del cordón umbilical, el fluido amniótico, el meconio y la placenta. A medida que se acerca el momento del parto, la flora vaginal sufre grandes cambios. La diversidad de especies microbianas disminuye y aumenta la presencia de una especie de lactobacilo que suele encontrarse en el intestino delgado. Durante el parto, un bebé que nace de forma natural se ve expuesto a la flora vaginal de su madre, entre la que encontramos este lactobacilo, dando así la clave para la colonización por parte de los microbios del aparato digestivo del bebé. De

este modo, la variedad de microbios vaginales de nuestra madre constituyó la base de nuestra propia variedad de microbios digestivos, y lo será durante el resto de nuestra vida. Los microbios maternos también proveen a los recién nacidos de una pieza clave en la maquinaria metabólica, ya que otorgan al bebé la capacidad de digerir las glucosas lácticas y los carbohidratos especiales de la leche materna.

Como los microbios vaginales pueden ofrecer al tracto intestinal del recién nacido un comienzo saludable, los científicos están estudiando en la actualidad si el nacimiento por cesárea compromete la salud cerebral futura del recién nacido. Es impresionante que en países como Brasil e Italia los índices de nacimientos por cesárea superen a los partos naturales, incluso a pesar de que no tenemos pista alguna de las consecuencias a largo plazo de evitar la programación normal a través de la vagina del microbioma intestinal para el desarrollo cerebral.

Por ahora sabemos que los intestinos de los niños nacidos por cesárea son colonizados no por los microbios vaginales maternos, sino por los microbios de la piel de la madre, de las comadronas, médicos y enfermeras, y de otros recién nacidos de la sala de maternidad, y que bacterias tan importantes y beneficiosas como las bifidobacterias tardan más en colonizar su aparato digestivo que los de los bebés nacidos por parto vaginal. Sabemos también que el peligroso microbio intestinal *Clostridium difficile* lo tiene más fácil para crecer demasiado en el intestino y dañar a los bebés nacidos por cesárea, y que estos también tienen más tendencia a ser obesos al crecer.

Los científicos sospechan que el nacimiento por cesárea puede hacer a un niño más vulnerable a los cambios en el eje aparato digestivo-cerebro y a trastornos cerebrales graves como el autismo, y están en marcha varios estudios para comprobarlo. También sabemos por un estudio de referencia realizado por el grupo de M. Blazer con ratones que las perturbaciones transitorias de la flora intestinal a temprana edad a causa de la administración de pequeñas dosis de antibióticos pueden tener efectos a largo plazo en la vulnerabilidad de los adultos a padecer los efectos perjudiciales de una dieta rica en grasa que desemboque en obesidad.

ADAPTADOS PARA SOBREVIVIR

La supervivencia de las especies es uno de los dogmas de la evolución, y la naturaleza ha programado a cada especie para conseguirlo. Así es como tanto nosotros como nuestros antepasados animales hemos sobrevivido durante millones de años. En el presente capítulo describo varios mecanismos mediante los cuales el estrés en la infancia puede influir en el cerebro y en el comportamiento de animales y humanos, y me he centrado en la comprensión cada vez mayor de cómo los ambientes estresantes y las madres estresadas provocan cambios a largo plazo en el cerebro de sus hijos. A través de distintos caminos y mecanismos biológicos, esos cambios programan su sistema de respuesta al estrés para un mundo peligroso.

Interactuando con su hijo, la madre modifica el sistema primordial del cerebro de su hijo de forma que las sensaciones intestinales del bebé estén predisuestas a prepararse para un mundo peligroso en potencia cuando crezca. La madre altera los microbios de su vagina, cambiando así el microbioma intestinal de su hijo. Marca genes clave en la respuesta al estrés con sustancias químicas llamadas grupos metilo, provocando de esa forma variaciones epigenéticas que pueden durar varias generaciones.

¿Por qué desarrollaría la evolución un sistema que nos pone enfermos y nos hace infelices? Si la naturaleza, en su sabiduría, trazó varias estrategias para un mismo fin, y si esas estrategias se encuentran en muchas especies, incluida la nuestra, tiene que haber una buena razón.

La ciencia apunta en una sola dirección. Cuando la madre percibe un peligro, esas estrategias inculcan a su bebé una respuesta intensificada de luchar o de huir, además de comportamientos más cuidadosos, menos agresivos y menos extrovertidos. Incluso sin que lo sepa, está preparando a su bebé para un mundo que ella considera peligroso.

Ese sistema nos servía de ayuda cuando teníamos que huir de ataques de león o derrotar a un competidor en una lucha cuerpo a cuerpo, como hacían nuestros ancestros. Incluso a pesar de que no disponemos de datos científicos para probar esta hipótesis, puede que eso esté haciendo que millones de personas que hoy en día tienen la desgracia de tener que enfrentarse a batallas, hambrunas y desastres naturales, o que nacen en barrios conflictivos, sean más resistentes y se adapten mejor al medio para soportar unas condiciones de vida hostiles.

Pero aquellos de nosotros que vivimos en sociedades industrializadas y seguras pagamos un alto precio por esos programas biológicos innatos y antiguos. Como hemos visto, un sistema de lucha o huida demasiado activo que mantiene las hormonas de estrés

siempre elevadas y en circulación por todo el cuerpo puede conllevar una enfermedad mental grave, como trastornos de ansiedad, ataques de pánico o depresión. También puede causar un surtido desagradable de trastornos físicos de sensibilidad al estrés, como la obesidad, el síndrome metabólico y ataques cardiovasculares. Además, la respuesta exagerada del eje aparato digestivo-cerebro que se asocia con esta programación puede provocar trastornos digestivos crónicos, como síndrome del intestino irritable y dolor abdominal también crónico.

Todavía no sabemos si una mujer embarazada debe preocuparse por si tiene que lidiar con el tráfico interurbano, plazos de proyectos, problemas financieros y trabaja hasta pocos días antes de dar a luz. Y tampoco sabemos en qué grado las prácticas que alteran el microbioma vaginal, como los antibióticos antes y durante el parto, una cesárea o la dieta y el estrés de una madre joven, ponen en peligro la salud del hijo. Y tampoco sabemos si los grandes cambios que hemos provocado en nuestros bebés pueden ayudar a explicar el auge del autismo, la obesidad y otras enfermedades durante los últimos cincuenta años.

Sin embargo, está claro que ciertos tipos de estrés durante el embarazo y conflictos familiares mientras nuestro hijo está creciendo son perjudiciales para el desarrollo de su cerebro y acarrear un alto riesgo de alteraciones permanentes de la arquitectura del eje cerebro-aparato digestivo-microbioma. Creo que cualquier interferencia con la programación normal del microbioma intestinal en la infancia causado por estrés que podría evitarse, un parto no vaginal, el uso innecesario de antibióticos y hábitos diarios no saludables durante los períodos pre y posparto, están detrás de los trastornos del cerebro y el sistema digestivo. Y los cambios en el eje cerebro-aparato digestivo pueden no ser perceptibles hasta que hayan pasado unos cuantos años, cuando ya es demasiado tarde para revertirlos.

Ser consciente de esas conexiones y entender los mecanismos biológicos básicos es el primer paso. Implementar estrategias para minimizar esas influencias poco saludables es a menudo más difícil. Sin embargo, seguir una dieta saludable, practicar técnicas de reducción de estrés durante el embarazo y estar alerta para evitar exposiciones innecesarias al antibiótico son opciones que la mayoría de las madres pueden tener en cuenta y poner en práctica.

Ahora sabemos que durante el tiempo que un feto pasa en el vientre materno, el nivel de estrés que experimenta la madre puede alterar su susceptibilidad a las situaciones angustiosas, enfermedades digestivas, trastornos de ansiedad y depresión. Y esta programación temprana no se limita a las conductas maternas. También sabemos que cualquier hecho que suponga una gran amenaza para el bienestar del niño puede alterar la susceptibilidad en las mismas condiciones.

Todos esos descubrimientos pueden ayudar a entender las raíces de los problemas de salud de Jennifer. Recordemos que cuando todavía estaba en el vientre de su madre, su abuela materna fue diagnosticada de cáncer de mama, lo que provocó una gran pena y ansiedad a la embarazada. Cuando Jennifer era pequeña y necesitaba un ambiente familiar afectuoso, sus padres tenían violentas peleas, y se divorciaron al cumplir los ocho años.

Un gran número de pacientes que presentan el SII tienen un historial de estrés infantil, y Jennifer lo tenía en abundancia. Lo más probable es que ese estrés aumentó sus posibilidades de desarrollar ansiedad, depresión y síntomas gastrointestinales durante la edad adulta. El hecho de que tanto su madre como su abuela sufrieran síndromes de sensibilidad al estrés similares a los suyos incrementó su vulnerabilidad a la hora de desarrollar también estos síntomas, quizá a través de mecanismos genéticos o epigenéticos, o ambos.

Ahora, cuando conozco a un paciente que, al igual que Jennifer, presenta síntomas crónicos relacionados con el estrés, como ansiedad o SII, baso mi consejo en la ciencia en desarrollo de las interacciones entre el cerebro y el aparato digestivo tratadas en este capítulo.

—Es casi seguro que tus vivencias durante la infancia son importantes en el desarrollo de tus síntomas —le dije—, tanto si hablamos de los síntomas digestivos, como de la depresión y la ansiedad.

Quiero asegurarme de que la paciente entiende que sus síntomas son de naturaleza biológica, es decir, que no están solo en su cabeza, como otros médicos le han dicho.

—Pero si todo se ha programado en los primeros años de mi vida —me preguntó

Jennifer un poco angustiada—, y si mi historia familiar incrementa las posibilidades de que sufra estos síntomas, ¿significa que tengo que vivir con este dolor toda la vida?

Le conté que la mala noticia era que el eje cerebro-aparato digestivo había sido programado de por vida, pero que había una buena noticia: los humanos tenemos una parte muy singular en el cerebro, la corteza prefrontal, que nos otorga la capacidad de anular la función de los circuitos cerebrales alterados y aprender nuevas conductas.

Existen varias terapias que pueden ayudarnos a aprender esos nuevos comportamientos, como si aplicáramos un nuevo código, un parche, a un programa informático ya existente para que pule los defectos del programa antiguo. Estos tratamientos incluyen, por ejemplo, una breve terapia cognitivo-conductual, hipnosis u otras intervenciones físicas y mentales, como la reducción del estrés basada en la consciencia plena. Esas estrategias no solo suavizan los síntomas del aparato digestivo y del cerebro, como los del síndrome del intestino irritable, sino que también ayudan a tratar otros síntomas asociados a la depresión y la ansiedad.

Y las investigaciones recientes nos traen más buenas noticias. Estos puntos de vista pueden cambiar de verdad lo que llevamos escrito en el cerebro, ayudando así a la corteza prefrontal a ejercer cierto control sobre una red cerebral emocional demasiado activa. También pueden ayudar a restablecer el sistema de relevancia del cerebro para mejorar la forma en que evaluamos las situaciones que podrían ser peligrosas. A veces esta aproximación requiere un poco de ayuda con la administración de psicofármacos, tan a menudo demonizados, en particular con diferentes tipos de antidepresivos que han mostrado ser beneficiosos en ratones modelo con estrés infantil.

El tratamiento inicial que propongo casi siempre incluye dosis muy bajas de antidepresivos tricíclicos como Elavil o medicamentos similares, que ayudan a calmar la tormenta de fuego que tiene lugar en el sistema límbico en las primeras fases de la terapia. Estos mismos medicamentos pueden aliviar el dolor abdominal con efectos secundarios mínimos y sin secuelas en el humor o el estado mental. Y, si es adecuado para el paciente, dosis completas de antidepresivos modernos, como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pueden aliviar la ansiedad y la depresión, y así estabilizar el humor. Esta prescripción es muy beneficiosa para el 30 por ciento de los pacientes, pero la tasa de éxito es mucho más elevada cuando se combina con otros tratamientos no farmacológicos.

Basándome en los nuevos hallazgos científicos sobre la flora intestinal y las

interacciones alteradas entre el cerebro y el aparato digestivo, también le recomendé a Jennifer que aumentara la ingesta de probióticos. Los microbios beneficiosos como los lactobacilos y las bifidobacterias que obtenemos de alimentos fermentados, yogures o en comprimidos pueden mejorar la diversidad del ecosistema microbiano del intestino. Además de los probióticos que obtenemos de forma natural de los alimentos fermentados, recomiendo probar un pequeño número de probióticos que han demostrado ser beneficiosos en ensayos clínicos.

Al final, Jennifer estuvo de acuerdo con la terapia integradora que le había recomendado, que incluía un tratamiento breve de terapia conductual y cognitiva, con instrucciones de relajación y autohipnosis. Empezó una dieta rica en alimentos fermentados y suplementos probióticos y añadió una dosis baja del antidepresivo Elavil al Celexa que tomaba desde hacía tiempo. Insistí en que casi con toda probabilidad necesitaría tanto las medicaciones como las terapias no farmacológicas para ponerse bien, pero que si seguía el tratamiento había posibilidades de que en un año bajara la medicación.

Los síntomas de Jennifer no desaparecieron por completo, pero varios meses después, cuando volvió a la clínica para una visita de seguimiento, dijo que su calidad de vida y su bienestar habían mejorado en un 50 por ciento, que padecía con menos frecuencia dolor abdominal, pasaba largos períodos de regularidad intestinal casi normal y mucha menos ansiedad. Antes de irse de la consulta me estrechó la mano y, con lágrimas en los ojos, dijo: «Ojalá alguien me hubiera explicado todas esas conexiones mucho antes, sobre todo el hecho de que en la infancia se me predispuso a sufrir ansiedad, depresión y SII». Jennifer no es la única paciente que se ha ido de mi consulta diciéndome algo parecido.

De alguna forma, las personas como Jennifer se han adaptado al mundo estresante de su juventud, con su cerebro, intestinos e incluso su flora intestinal programadas de múltiples formas para afrontar el peligro. Si más médicos lo supieran, podrían ayudar, más que frustrar, a pacientes con SII y muchos otros trastornos relacionados con el estrés. Y si más pacientes lo supieran, encontrarían ayuda antes y estarían más tranquilos.

Pero la programación a edad temprana nos afecta a todos. Nuestra madre nos programó instintiva y biológicamente para sobrevivir, empezando cuando todavía estábamos en su vientre. Después, nuestra familia hizo lo que pudo para guiarnos por un

mundo complejo. Todo eso nos deja una huella perdurable en nuestra constitución emocional básica e influye en nuestra personalidad, en la forma en que nos las arreglamos para salir adelante y tomamos decisiones. Si entendemos cómo opera esta programación natural y aprendemos a arreglar los softwares inadaptados, podremos evitar las reacciones exageradas que ya no nos resultan útiles, si es que alguna vez lo fueron.

Un nuevo enfoque de las emociones

Desde los primeros días de vida, las emociones han coloreado nuestros pensamientos e influenciado nuestras decisiones. Cuando nos acecha un peligro, las emociones nos ayudan a decidir si luchar o huir; dan alas al impulso que nos ayuda a encontrar pareja y a establecer lazos con los hijos. Las emociones moldean nuestros gustos, influyen en nuestra salud, alientan nuestros caprichos e inflaman nuestras pasiones. Las sensaciones emocionales son la quintaesencia de lo que nos hace humanos.

A medida que los filósofos, los psicólogos y, más tarde, los neurocientíficos, han investigado la emoción a lo largo de los siglos, han inventado teorías cada vez más sofisticadas para explicar el nacimiento de las emociones, ligando su origen a la mente, al cerebro o al cuerpo. Pero en los últimos años los datos científicos sugieren que podrían estar influenciadas por una fuente que casi nadie hubiera podido imaginar. Esos hallazgos revolucionarios sugieren que los microbios del aparato digestivo son cruciales en las complejas interacciones entre la mente, el cerebro y el aparato digestivo. Esta línea tan excitante de investigación ha inspirado unas ideas rompedoras en la forma de ver el trabajo de esas criaturas invisibles en relación con las reacciones intestinales y las sensaciones que experimentamos en la tripa y cómo estas afectan a nuestro humor, mente y pensamientos.

¿LOS MICROBIOS INTESTINALES PUEDEN CAMBIAR EL CEREBRO?

La primera vez que examiné a Lucy, una mujer de sesenta y seis años, hace ya varios años, sus problemas médicos no me parecieron inusuales. Durante muchos años había

sufrido estreñimiento moderado y malestar en las tripas y le habían diagnosticado síndrome del intestino irritable. Lo que hacía que la historia de Lucy fuera tan curiosa eran los síntomas de ansiedad que presentaba. En la época en que vino a mi consulta había estado sufriendo ataques de pánico cada pocas semanas desde hacía dos años. Los síntomas que presentaba incluían miedo intenso, palpitaciones, falta de aire y sensación de fatalidad. Estos síntomas aparecían de repente y desaparecían al cabo de veinte minutos. En los períodos entre ataques aumentaba su sensación de ansiedad. Mientras que la mayoría de los pacientes que vienen a verme por síntomas gastrointestinales hablan de ataques de pánico, las circunstancias que rodeaban el inicio de los síntomas de Lucy eran muy inusuales.

Hacía cerca de dos años que había desarrollado congestión nasal crónica y dolores de cabeza. El diagnóstico fue sinusitis. Durante el tratamiento de dos semanas con ciprofloxacino, un antibiótico de amplio espectro muy usado que mata una amplia variedad de patógenos (así como nuestros propios microbios intestinales), notó que sus evacuaciones eran más frecuentes y blandas, a pesar de que se encontraba bien. Para contrarrestar esos efectos, tomó probióticos un par de semanas y empezó a sentirse como siempre.

Unos seis meses después recayó en los síntomas de congestión y dolor de cabeza. Su médico le recetó un antibiótico de amplio espectro alternativo, que tomó durante tres semanas. Volvió a experimentar un malestar crónico similar en la barriga. Hasta aquí, nada extraordinario: muchos pacientes desarrollan cambios transitorios en los hábitos intestinales cuando toman antibióticos porque la medicación suprime de forma temporal la diversidad de la flora intestinal esencial para el funcionamiento óptimo del intestino. Sabemos, gracias a lo que nos cuentan los pacientes y a los estudios clínicos, que esos efectos secundarios incluyen malestar gastrointestinal prolongado y a veces incluso síntomas parecidos a los del SII. En la gran mayoría de los pacientes, sin embargo, esos problemas gastrointestinales son temporales. Parece que quienes empiezan el tratamiento con menos diversidad microbiana son más susceptibles a esos efectos secundarios.

Teniendo en cuenta que Lucy había dejado de tomar antibióticos, la animé a que comiera y bebiera una gran variedad de alimentos fermentados de todo tipo, como yogur, chucrut y kimchi, así como que tomara suplementos de probióticos. El objetivo era aumentar la diversidad de su flora intestinal con la esperanza de restablecer la arquitectura microbiana original. Al mismo tiempo, la animé a que probara con

tratamientos para aliviar la ansiedad, como técnicas de relajación, respiración abdominal y clases de *mindfulness*. También le receté Klonopin, un medicamento similar al Valium que se disuelve bajo la lengua, para que lo tomara cuando le sobreviniera un ataque de pánico. Este tratamiento combinado fue poco a poco normalizando sus hábitos intestinales, y en el período de unos seis meses los ataques de pánico disminuyeron. La última vez que la vi, había tenido un solo ataque de pánico leve y había dejado de tomar Klonopin.

Los ataques de pánico de Lucy y el aumento de su ansiedad se desarrollaron varias semanas después de los síntomas gastrointestinales, y se volvieron menos frecuentes cuando sus síntomas digestivos mejoraron. Sospeché que los dos tratamientos con antibióticos de amplio espectro que había tomado habían alterado la población y el funcionamiento de su flora intestinal, lo que había conllevado síntomas similares a los del SII, que desaparecieron poco después de detener la medicación. ¿Podría ser que el antibiótico hubiera provocado cambios en la flora, que a su vez contribuyeron a los síntomas de ansiedad?

¿LA FLORA INTESTINAL ES NUESTRA FÁBRICA DE XANAX?

Excepto algunos informes de casos clínicos, había muy pocas evidencias científicas que apoyaran la existencia de una conexión entre la flora intestinal y los estados emocionales en el momento en que Lucy acudió a la clínica en 2011. Pero más adelante, ese mismo año, un grupo de investigadores pioneros de Canadá publicaron unos descubrimientos fascinantes a partir de experimentos con animales que sugerían que los propios microbios producen neurotransmisores que podían cambiar el comportamiento emocional.

Premysl Bercik y su equipo de la Universidad McMaster trataron a un grupo de ratones normales con un cóctel de tres antibióticos de amplio espectro durante una semana. Observaron la composición de la flora intestinal de los ratones y su estado emocional antes, durante y después del tratamiento. Tal como esperaban, el tratamiento alteró la composición de las poblaciones microbianas del intestino en los animales, de

forma que aumentó la cantidad de algunos grupos de microbios (en particular de varias especies de lactobacilos) y disminuyó la de otros.

Sin embargo, Bercik se sorprendió al comprobar que los ratones tratados con antibiótico presentaban un comportamiento más exploratorio, como pasar más tiempo bajo zonas iluminadas, las áreas despejadas de sus jaulas o la caja de experimentos en vez de los lugares oscuros y protegidos que suelen preferir. Como los ratones no pueden hablar de sus síntomas de ansiedad, usamos ese comportamiento como referencia que indica que los animales están menos angustiados o, como dicen los científicos, muestran comportamientos similares a la ansiedad.

Dos semanas después de que los ratones completaran la tanda de antibióticos, tanto su comportamiento como su flora intestinal retornaron a su estado normal, sugiriendo así que los cambios observados en el comportamiento emocional de los animales y los provocados por los antibióticos estaban relacionados.

Pero ¿cómo se enteraba el cerebro de los cambios provocados por el antibiótico en el intestino? Un candidato obvio para la señalización era el nervio vago, la vía de comunicación más importante entre el aparato digestivo y el cerebro. Y, de hecho, los ratones a los que se les había cortado el nervio vago no tardaron en mostrar una reducción de la ansiedad cuando los microbios fueron eliminados por los antibióticos. Esos hallazgos sugerían que, en ratones normales, los microbios intestinales producían un suministro invariable de sustancias que eliminaban la ansiedad y que su efecto se transmitía al cerebro mediante el nervio vago.

¿Qué sustancias podrían producir los microbios intestinales que tuvieran este efecto ansiolítico? Estudios previos habían mostrado que ciertos microorganismos pueden elaborar el neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico. Esta sustancia, a la que nos referimos como GABA, es una de las moléculas de señalización más abundantes del sistema nervioso, donde mantiene la parte emocional del cerebro, el sistema límbico, bajo control. Muchos medicamentos contra la ansiedad como el Valium, el Xanax y el Klonopin, tienen como objetivo el mismo sistema de señalización, imitando los efectos del GABA.

Hace ya treinta años que se observaron las primeras pistas de la conexión ente los microbios intestinales, el GABA y el funcionamiento cerebral en pacientes con cirrosis avanzada; el estado mental y de alerta de estos pacientes van casi siempre a la par. Cuando se les suministra el medicamento que bloquea el sistema de señalización del

GABA, la función cognitiva y el nivel de energía mejoran enseguida. Sorprendentemente, el funcionamiento cerebral también mejora cuando reciben antibióticos de amplio espectro. En aquel momento, los investigadores no fueron capaces de explicar bien de qué forma la cirrosis podía incrementar la actividad del GABA en el cerebro. Pero ahora sabemos que el aumento de esta sustancia que producen los microbios alterados en el intestino encuentra respuesta en los receptores especializados del GABA en el cerebro, donde disminuye la actividad de los procesos cognitivos y de los sistemas emocionales cerebrales.

Mientras que esos experimentos han demostrado de forma clara el hecho de que los microbios que viven en nuestro aparato digestivo pueden producir moléculas ansiolíticas y que esas sustancias pueden afectar al cerebro bajo ciertas circunstancias, la gran mayoría de los pacientes que reciben antibióticos no muestra evidencias de efectos secundarios emocionales. Pero ¿podríamos usar ese descubrimiento para tratar trastornos de ansiedad con microbios productores del GABA en formato probióticos?

Sabemos que ciertas cepas de dos de las familias de bacterias intestinales más estudiadas, los lactobacilos y las bifidobacterias, cuentan con la maquinaria sintética necesaria para producir GABA. Como distintas cepas de bacterias de esas dos familias son ingredientes activos en la mayoría de los probióticos comercializados, y ambos grupos también tienden a ser abundantes en los alimentos fermentados, ¿sería posible que añadiendo un suplemento extra de esos microbios a nuestra dieta estuviéramos más relajados? ¿Podría una dieta tan simple como tomar alimentos fermentados y probióticos ayudar a los individuos con predisposición a la ansiedad a reducir sus niveles?

Un pequeño número de estudios llevados a cabo en ratones sugieren que eso sería así. En uno de los estudios, los investigadores observaron una disminución en el comportamiento similar a la ansiedad cuando suministraban el probiótico *Lactobacillus rhamnosus* a ratones adultos sanos. En otro estudio se descubrió que una segunda especie de probiótico, el *Lactobacillus longum*, disminuía los comportamientos similares a la ansiedad de forma notable en ratones con colitis, una inflamación crónica del intestino grueso. Y hay también algunas evidencias clínicas que sugieren que esos efectos psicobióticos se pueden llegar a conseguir en pacientes humanos.

La única forma fiable de evaluar el posible efecto de los probióticos en el cerebro humano es llevar a cabo un ensayo clínico controlado con individuos humanos. En un ensayo de esas características, los voluntarios se asignan por azar o bien al grupo que

recibe el tratamiento activo, en este caso un probiótico, o bien al grupo de control, que toman un placebo, una comida que no puede distinguirse del tratamiento real en apariencia, gusto u olor, pero que no tiene ningún efecto intrínseco. Para aumentar la fiabilidad de este estudio, ni los participantes ni los investigadores están autorizados a saber a qué grupo ha sido asignado cada paciente hasta que el estudio se haya completado. Ese modelo de ensayos a ciegas, al azar y controlados es el mejor para asegurar la efectividad de todos los tratamientos médicos.

En 2013, Kirsten Tillisch llevó a cabo un estudio de estas características en nuestro centro de investigación y asignó al azar treinta y seis mujeres a uno de los tres grupos experimentales. Dos veces al día durante dos semanas, el grupo de tratamiento activo comía yogur enriquecido con una cepa concreta del probiótico *Bifidobacterium lactis*, junto con otros tres tipos de bacterias (*Streptococcus thermophiles*, *Lactobacillus bulgaricus* y *Lactococcus lactis*) que suelen usarse para convertir la leche en yogur. Un segundo grupo comió un producto lácteo sin fermentar que no contenía probióticos pero que no podía distinguirse en gusto, textura ni apariencia del yogur enriquecido. El tercer grupo no comía ni yogur ni producto lácteo.

Al principio y al final del estudio de cuatro semanas preguntamos a cada mujer sobre su bienestar general, el humor, el nivel de ansiedad y sus hábitos intestinales. Entonces Tillisch escaneó el cerebro de todas las participantes en una máquina de resonancia magnética a la vez que aplicaba un ejercicio diseñado para evaluar su habilidad de acertar las emociones de otras personas según las expresiones faciales.

El ejercicio consistía en observar la cara de tres personas distintas que estaban enfadadas, asustadas o tristes, e identificar con rapidez cuál de las tres caras mostraban la misma emoción, pulsando un botón. Gente de todo el mundo, sin importar la raza, el país o el idioma, son muy buenos en acertar ese tipo de cuestiones en una fracción de segundo, lo que sugiere que es un reflejo innato básico relacionado con el comportamiento reflejo emocional de los animales. El ejercicio no implicaba a las complejas redes cerebrales necesarias para generar emociones, por lo que los individuos no se sentían ni tristes ni enfadados mientras lo llevan a cabo.

Al comparar a las mujeres que ingirieron el producto lácteo sin probióticos con las que recibieron la mezcla probiótica durante cuatro semanas, estas últimas mostraban menos conectividad entre un número de regiones cerebrales durante el ejercicio de reconocimiento emocional. Esos resultados mostraron por primera vez que alguno de los

asombrosos resultados de los estudios en ratones era aplicable a los humanos, como que manipular la flora intestinal puede cambiar en gran medida el funcionamiento del cerebro humano durante el ejercicio de las emociones, al menos a un nivel emocional muy básico.

Pero ¿cómo se comunicaban las bacterias probióticas del yogur con el cerebro de nuestros sujetos de estudio? Al principio pensamos que la ingesta regular de probióticos podía alterar la composición de la flora intestinal, que a su vez podría tener influencia en el cerebro. Sin embargo, cuando analizamos la composición microbiana de los excrementos de los participantes, no se detectaba la ingesta de probióticos en el tipo y número de microbios intestinales, aparte de la presencia del organismo probiótico ingerido.

Así, el consumo de yogur no cambiaba los componentes de la flora intestinal. Sin embargo, según un estudio anterior, sabíamos que un tratamiento probiótico idéntico sí puede variar los metabolitos que producen los microbios intestinales. Es por lo tanto razonable especular que algunos de esos metabolitos estimulados por los probióticos llegan al cerebro, ya sea a través de la circulación sanguínea o en forma de señal lanzada por el nervio vago, para cambiar la respuesta emocional del cerebro. En esa comunicación entre los microbios y el cerebro podrían incluso estar involucradas las células intestinales que contienen serotonina.

Hace poco se ha demostrado que ciertos microbios intestinales pueden estimular la producción de serotonina en esas células, alterando así los niveles de este neurotransmisor en el intestino e influyendo en la señal entre el aparato digestivo y el cerebro para modular nuestras emociones, la sensibilidad al dolor y el bienestar. Si se confirma, las implicaciones de estos descubrimientos para el tratamiento futuro de los trastornos del aparato digestivo y el cerebro son impresionantes. Consumiendo ciertos tipos de probióticos, tanto los que aparecen de forma natural en los alimentos fermentados, como productos lácteos y zumos de fruta enriquecidos, se pueden regular los niveles de la serotonina, un neurotransmisor vital, con lo que podríamos conseguir ajustar un sistema de control de nuestro cuerpo que fuera esencial en muchas de nuestras funciones vitales, desde el humor hasta la sensibilidad al dolor o el sueño.

Como para el estudio se seleccionaron individuos sanos, que no presentaran ninguna evidencia de síntomas físicos o psicológicos, solo podemos especular sobre si los cambios que observamos con el probiótico concreto que evaluamos habrían afectado a

sus niveles de ansiedad. Sin embargo, dado que los sujetos mostraban una respuesta reducida de las redes cerebrales emocionales cuando prestaban atención a los rostros enfadados, tristes o asustados, sabemos que ciertos probióticos pueden disminuir las reacciones emocionales en contextos negativos.

Esos descubrimientos me asombraron. Muy pocos habrían pensado que el consumo regular de un yogur que se puede comprar en el supermercado podría repercutir en el cerebro. Para nuestro equipo de investigación, los resultados abrieron una manera nueva de mirar la forma en la que actúa el cerebro en la salud y la enfermedad, y de qué manera podemos mantener sana nuestra mente.

Hace solo unos pocos años que los científicos han empezado a investigar la relación de la nutrición con la salud cerebral y el posible papel de la flora intestinal en ese vínculo. Si tenemos en cuenta el rápido avance de la ciencia en ese campo, estoy convencido de que esta nueva perspectiva cambiará el concepto que tenemos sobre qué alimentos son beneficiosos para nuestro bienestar emocional y mental, y eso podría influir en el tratamiento de los trastornos de ansiedad y depresión en el futuro.

LA RELACIÓN DE LA FLORA INTESTINAL CON LA DEPRESIÓN

Quien alguna vez haya estado deprimido recordará lo triste, desanimado y desesperado que se sentía. Esos son los síntomas que solemos mencionar cuando describimos la depresión a amigos y familiares, y es una situación muy dolorosa. Pero quizá también recordará otros síntomas. ¿Estaba nervioso o irritable? ¿Tenía dificultades para dormir o concentrarse? Esos son los síntomas que desarrolla alguien que sufre ansiedad. Casi la mitad de las personas que han sido diagnosticadas de depresión presentan también síntomas de ansiedad, y a la vez, mucha gente que sufre ansiedad crónica presenta síntomas de depresión. Las terapias para la depresión, en concreto los medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, a menudo también alivian los síntomas de ansiedad. Los dos trastornos son primos hermanos.

Puesto que varias manipulaciones de la flora intestinal en ratones, como la ingesta de probióticos, pueden aliviar el comportamiento similar a la ansiedad de esos animales, ¿podrían también mitigar lo equivalente a la depresión en ratones? John F. Cryan, un

psiquiatra del University College de Cork, Irlanda, acuñó el término «microbios melancólicos» para referirse a las propiedades que tienen esos microorganismos intestinales para alterar el humor.

En un estudio, su equipo dio la bacteria probiótica *Bifidobacterium infantis* a ratas de laboratorio. Esta bacteria se llama así porque es una de las primeras que la madre pasa al bebé. Obligaron a las ratas a nadar, algo que les desagrada mucho, por lo que se les activa el sistema de estrés. Cuando eso ocurre, aumenta el nivel en sangre de citocinas, un tipo de moléculas inflamatorias (lo mismo que pasa en los humanos). Cuando las ratas habían tomado el probiótico, parecía que este moderaba los cambios tanto en la sangre como en el cerebro, a pesar de que no alteró el comportamiento depresivo de los animales.

En otro estudio se demostró que una cepa particular de *Bifidobacterium* reducía tanto la depresión inducida en el experimento como los comportamientos similares a la ansiedad que presentaban los ratones al mismo nivel que el medicamento antidepresivo más usado, el Lexapro.

¿Significa este resultado que los probióticos alivian también las depresiones en humanos? Los resultados preliminares sugieren que podría darse en algunos individuos deprimidos. En un estudio al azar y a ciegas, investigadores franceses trataron a cincuenta y cinco hombres y mujeres a diario durante un mes con una tanda de probióticos que contienen distintas especies de lactobacilos y bifidobacterias. Los del grupo probiótico mostraron una pequeña mejora en la angustia psicológica y en la ansiedad en comparación con los del grupo de control. En otro estudio, investigadores británicos dieron distintas especies de lactobacilos a ciento veinticuatro personas sanas. En las que estaban más deprimidas al inicio del estudio, el tratamiento ejercía una mejora significativa en su humor.

Aunque esos estudios son un buen comienzo, necesitamos ensayos clínicos mayores y mejor diseñados para confirmar si los microorganismos probióticos pueden animar a las personas deprimidas, calmar a quienes sienten ansiedad o afectar al bienestar mental. Mientras tanto, podemos incidir en el diálogo entre el cerebro, el aparato digestivo y la flora intestinal prestando más atención a cómo alimentamos a los microbios intestinales. Como veremos con más detalle en los capítulos siguientes, lo que comemos tiene un enorme impacto en la salud intestinal, lo que nos ofrece una forma fácil, placentera y accesible de modificar y mejorar las interacciones entre el aparato digestivo y el cerebro.

LA FUNCIÓN DEL ESTRÉS

La mayoría de los pacientes que sufren trastornos de ansiedad, depresión, SII u otros trastornos cerebrales o del eje aparato digestivo-cerebro, son muy sensibles al estrés, y a menudo experimentan un estallido de síntomas gastrointestinales cuando están estresados. Hoy en día sabemos que los microbios intestinales son fundamentales a la hora de determinar la capacidad de reacción de los circuitos cerebrales del estrés. También sabemos que los mediadores de nuestro sistema de estrés, como una de sus hormonas, la norepinefrina, pueden alterar el comportamiento de los microbios intestinales, volviéndolos más agresivos y peligrosos.

Una de las primeras pistas sobre la influencia de los microbios intestinales en nuestras emociones surge de experimentos con ratones libres de gérmenes, y la mayoría de los estudios publicados sobre los microbios intestinales y el cerebro dependen de esta aproximación. A diferencia de los animales criados bajo condiciones normales, que quedan expuestos a los microbios de la comida, el aire, la gente que los cuida y de sus propios excrementos, los animales libres de gérmenes nacen y crecen en condiciones completamente asépticas, en ambientes sin microbios.

Los científicos criaron ratones libres de gérmenes haciéndolos nacer por cesárea y transfiriéndolos de inmediato a espacios aislados donde todo el aire, la comida y el agua que entra se ha esterilizado. Después de que crezcan en ese mundo estéril, los científicos estudian su comportamiento y biología y los comparan con animales genéticamente idénticos que han sido criados en condiciones normales. Se puede considerar que los comportamientos y la bioquímica cerebral que difieren entre ambos grupos de animales dependen de la flora intestinal normal.

No mucho después de que estos animales fueran criados por primera vez, los investigadores observaron que, de adultos, respondían de forma excesiva a los estímulos estresantes, produciendo más hormona del estrés corticosterona (como se ha mencionado antes, el equivalente roedor al cortisol, la hormona del estrés de los humanos). Cuando los investigadores trasplantaron flora intestinal beneficiosa a los intestinos de esos animales a muy temprana edad, podían revertir la respuesta desmesurada. Sin embargo, ese efecto beneficioso del tratamiento con microbios intestinales ya no se observaba cuando se aplicaba a los animales adultos. Esos experimentos revelaron que los

microbios intestinales pueden influir en el desarrollo de la respuesta cerebral al estrés a una edad temprana.

Si tomamos una camada de ratones, los separamos en dos grupos al nacer y criamos a uno de los grupos sin gérmenes, ambos grupos de hermanos diferirán en un amplio abanico de aspectos. Los ratones libres de gérmenes son menos sensibles al dolor y se muestran menos sociales cuando se relacionan entre iguales. Además, los mecanismos bioquímicos y moleculares del cerebro y del aparato digestivo se ven alterados en comparación con los de los ratones normales. Por ejemplo, el grupo de investigación de Sven Pettersson en el Karolinska Institute, en Suecia, mostró que los ratones libres de gérmenes tenían un comportamiento menos similar a la ansiedad que los criados de forma normal, así como la expresión alterada de los genes involucrados en las regiones cerebrales de señalización entre nervios y las células implicadas en el control motor y el comportamiento similar a la ansiedad. Pero cuando los ratones libres de gérmenes eran expuestos a la flora intestinal a una etapa temprana de la vida, no presentaban ninguna de esas anomalías bioquímicas. Pettersson y sus colegas concluyeron que cuando la flora intestinal coloniza el intestino, de alguna forma inicia los mecanismos de señalización bioquímicos en el cerebro que afectan al comportamiento emocional.

Sabemos desde hace un tiempo que diferentes tipos de estrés pueden alterar de forma temporal la composición microbiana del intestino, disminuyendo el número de lactobacilos en los excrementos de los animales estresados. Pero otros datos procedentes de distintas áreas de investigación sugieren que el efecto del estrés va más allá de esos cambios temporales en la población microbiana.

Es de sobra conocido que la norepinefrina, sustancia química que se libera en momentos de estrés, hace que el corazón lata más rápido y que suba la presión sanguínea. Pero hace poco se ha descubierto que ese mediador de estrés puede liberarse también dentro del intestino, donde se comunica directamente con los microbios que viven allí. Varios laboratorios han demostrado que la norepinefrina puede estimular el crecimiento de bacterias patógenas que causan infecciones intestinales graves, úlceras gástricas e incluso sepsis. Además de la habilidad para estimular el crecimiento, esa molécula también puede activar los genes de los patógenos, volviéndolos más agresivos y aumentando sus posibilidades de supervivencia en el intestino. Ciertos microbios intestinales pueden incluso modificar la norepinefrina que circulaba por el intestino durante el estrés para hacerla más fuerte, intensificando el efecto de la hormona en otros

microbios. Todo eso significa que pillar una infección intestinal cuando se está bajo una situación de estrés severo puede convertirse en un grave problema.

Una paciente que ejemplifica las consecuencias clínicas de esa relación entre el estrés y las infecciones intestinales es la señora Stone, una mujer de cincuenta años a la que atendí en mi consulta. La señora Stone acababa de pasar por un proceso de divorcio largo, conflictivo y estresante que puso fin a un matrimonio de veinticinco años. Su cargo de ejecutiva era muy absorbente, le exigía ochenta horas de trabajo a la semana y un montón de viajes. Que ella recordara, nunca había padecido problemas gastrointestinales, pero sí había sufrido brotes recurrentes de ansiedad y dolor en las lumbares y de cabeza a lo largo de casi toda la vida. Estaba muy estresada, y lo sabía.

Para darse un respiro se fue de vacaciones desde Los Ángeles hasta Cabo San Lucas, en México. Los dos primeros días fueron como esperaba, disfrutó de la paz relajándose en la piscina del hotel. El tercer día en el pintoresco pueblo costero de Baja California, la señora Stone fue a cenar a una marisquería local. El resto de la semana se encontró fatal, apenas salió de la habitación del hotel y padeció retortijones constantes, hinchazón, náuseas y diarrea.

Cuando la señora Stone volvió a Los Ángeles ya se encontraba mejor, pero de todas formas fue a ver a su médico de cabecera, quien le diagnosticó diarrea del viajero, un tipo muy común de gastroenteritis causada por una bacteria del agua local. Los síntomas ya habían mejorado cuando la vio el médico, y no le detectaron ninguna bacteria en la muestra fecal, así que el doctor se mostró reacio a recetarle antibióticos y le aseguró que las molestias desaparecerían al cabo de pocos días.

Pero, por desgracia, no fue así, y después de varias semanas con síntomas residuales, como hinchazón, defecaciones irregulares y retortijones ocasionales, la señora Stone pidió cita en mi consulta. Los análisis fecales para encontrar organismos infecciosos arrojaron resultados negativos de nuevo, y nunca antes había padecido síntomas gastrointestinales de ese tipo, de modo que le recomendé que se hiciese una colonoscopia. Al no detectar nada anormal, le diagnosticué síndrome del intestino irritable postinfección.

Este síndrome afecta aproximadamente al 10 por ciento de los pacientes con gastroenteritis probada, sea bacteriana o viral, y aparece más a menudo en personas que

han padecido antes síntomas de dolor y malestar en cualquier parte del cuerpo, cuyo brote inicial de gastroenteritis infecciosa dura más de lo normal, y coincide que han contraído dicha infección gastrointestinal en épocas en que se encontraban bajo un estrés severo crónico. Si contraemos esa enfermedad, viene bien saber que los síntomas desaparecen a los pocos meses y que el síndrome puede tratarse con las terapias estándar para el SII.

Los individuos con esos factores de riesgo tienen más predisposición que la mayoría a desarrollar síntomas parecidos al SII postinfección cuando son atacados por un patógeno como el *E. coli* enterotoxigénico, el causante más común de la diarrea del viajero. Eso último tiene mucho sentido, ya que el estrés crónico estimula el crecimiento de muchos patógenos como el *E. coli* en el intestino y los vuelve más agresivos. También provoca que el sistema nervioso autónomo del intestino libere señales de estrés que pueden reducir el grosor de la capa de mucosa que recubre la pared del colon y hace que el intestino sea más permeable, permitiendo así que los microbios tengan más acceso al sistema inmunitario intestinal sorteando las estrategias defensivas del intestino. Esa cadena de acontecimientos desemboca en que la activación inmune del intestino dure más y los síntomas se prolonguen.

Como es sabido, el estrés no siempre es perjudicial. En contraste con el estrés crónico y recurrente, el estrés puntual y la excitación emocional mejoran nuestro desempeño en situaciones difíciles como un examen o hablar en público. También beneficia la salud del intestino y refuerza las defensas contra las infecciones gastrointestinales. Eso funciona a distintos niveles. El estrés agudo incrementa la producción estomacal de ácido como respuesta a las señales cerebrales relacionadas con el estrés, lo que facilitará acabar con los microbios invasores que ingerimos con la comida antes de que lleguen al intestino. También ordena al intestino que incremente la secreción de fluido y expulse su contenido, entre el que se encuentra el patógeno. Por último, incrementa la secreción de péptidos antimicrobianos, que reciben el nombre de defensinas. Todas esas respuestas tienen el objetivo de defender la integridad del tracto gastrointestinal contra los invasores que pueden ser peligrosos y acortar la duración de la infección.

Pero a pesar de esta protección que el estrés puntual brinda al aparato digestivo y los microbios que viven allí, demasiado estrés convierte los beneficios en un problema. El estrés crónico incrementa el riesgo de desarrollar infecciones gastrointestinales y tiende a prolongar los síntomas después de que haya desaparecido la infección. Y para quienes

sufren de condiciones de sensibilidad al estrés como el SII o el síndrome de vómitos cíclicos, el estrés crónico es uno de los causantes de la gravedad de esos síntomas.

EMOCIONES POSITIVAS

Sabemos muchas cosas sobre los efectos perjudiciales que el estrés crónico tiene sobre las interacciones entre el cerebro, el intestino y el microbioma. Pero ¿otras emociones aparte del estrés, en concreto las emociones positivas, afectan también a los microbios intestinales? O lo que es lo mismo, ¿la felicidad o la sensación de bienestar suscitan reacciones intestinales diferentes y beneficiosas?

Hemos visto cómo cada una de esas emociones y sus sistemas operativos respectivos pueden ser activados en el cerebro por una señal química distinta: las endorfinas cuando estamos contentos, la oxitocina cuando estamos cerca de nuestro conyugue o hijos, y la dopamina cuando deseamos algo. Cuando esos interruptores químicos encienden los sistemas operativos respectivos en el cerebro, se da una reacción intestinal distinta con patrones característicos de contracciones, secreciones y circulación sanguínea intestinal.

Sospecho que algunas de esas reacciones intestinales relacionadas con emociones positivas también se asocian a la secreción de distintos mensajes químicos destinados a los microbios intestinales. Ya sabemos que la serotonina, la dopamina y las endorfinas se liberan en el interior de los intestinos, y que serían buenos candidatos para esas señales positivas de intestino a microbio. Esa señalización del cerebro a los microbios intestinales relacionada con las emociones podría alterar el comportamiento de los microbios de tal forma que beneficiaría a nuestra salud y nos protegería de infecciones intestinales. Las señales asociadas a la felicidad o el afecto podrían incrementar la diversidad microbiana, mejorar la salud intestinal y protegernos de las enfermedades intestinales y otras enfermedades.

OTRAS CONSECUENCIAS DE LAS EMOCIONES EN LOS MICROBIOS INTESTINALES

Hasta ahora solo conocemos una pequeña parte de esta fascinante historia. Empezamos a entender cómo los microbios intestinales traducen la información que contienen los alimentos que comemos en señales moleculares que influyen en los órganos y los tejidos corporales, entre ellos el cerebro.

Ya sabemos que, de los miles de metabolitos distintos de nuestra corriente sanguínea, el 40 por ciento provienen de los microbios intestinales. Es más, las reacciones intestinales a ciertas emociones, positivas o negativas, pueden alterar la mezcla de metabolitos que los microbios intestinales producen a partir de los alimentos; en otras palabras, alteran en gran medida las señales moleculares que los microbios intestinales envían al resto del cuerpo. Espero que descubramos que estos millones de bacterias en los intestinos que los científicos pasaron por alto durante años se ven influenciados por las emociones y ejercen una fuerte influencia no solo en nuestros intestinos, sino sobre lo que pensamos y cómo nos sentimos.

¿PUEDEN LOS MICROBIOS INTESTINALES ALTERAR NUESTRO COMPORTAMIENTO SOCIAL?

Si los microbios intestinales pueden afectar a nuestras emociones, y nuestra forma de actuar se guía por las emociones y las sensaciones que sentimos en las tripas, eso quiere decir que los microbios intestinales pueden alterar nuestra conducta. Y si los microbios intestinales alteran nuestra conducta, entonces, ¿podría ser que una mezcla anormal de microbios intestinales conllevara conductas anormales? Y si eso fuera cierto, ¿podría ser que reemplazando los microbios intestinales anormales por otros saludables no solo mejoraran los problemas gastrointestinales sino la conducta misma?

Jonathan y su madre creían que a lo mejor sí. Jonathan tenía veinticinco años cuando ambos vinieron a mi consulta. A él le habían diagnosticado un trastorno del espectro autista, hoy conocido por el término TEA, así como un trastorno obsesivo-compulsivo y ansiedad crónica. Como mucha gente con un TEA, Jonathan padecía desde siempre una serie de problemas gastrointestinales, que en su caso incluían hinchazón abdominal, dolor y estreñimiento.

Los síntomas de hinchazón de Jonathan empeoraron mucho al tomar varias tandas de antibióticos de amplio espectro, lo que sugería que la flora intestinal alterada podría estar

implicada en el estallido de los síntomas gastrointestinales. Como muchos pacientes de TEA, ya había probado varias dietas, como una sin gluten y otra sin lactosa, pero no había obtenido ningún beneficio. Su extraña dieta diaria tampoco le ayudaba, pero no era de sorprender. Apenas comía fruta o verdura, ya que las aborrecía por la textura y el olor, y se alimentaba básicamente de carbohidratos refinados como tortitas, gofres, patatas, fideos, pizza, pastas y barritas proteicas, además de carne roja y pollo.

Jonathan se había informado mucho a través de internet sobre temas de salud en general y sobre el microbioma intestinal en particular. Había leído sobre los efectos de las bacterias y los parásitos intestinales perjudiciales del sistema gastrointestinal, y estaba convencido de que sus síntomas estaban relacionados con las fechorías de un parásito de su intestino. Hacía poco que había iniciado una terapia conductual y cognitiva para tratar sus fobias y obsesiones que incluía enfrentarse a la comida que no le gustaba. Eso le causaba mucha ansiedad, lo que me hizo sospechar que ese estrés transitorio podría haber empeorado los síntomas gastrointestinales que ya sufría.

Pedí un análisis detallado de la flora presente en sus excrementos al American Gut Project, un proyecto de investigación de colaboración colectiva a partir de la obtención de muestras fecales de miles de personas normales para descubrir de qué forma la dieta y el estilo de vida influyen en nuestra flora intestinal. Una serie de estudios en los últimos años sugieren que los pacientes del espectro autista pueden tener una mezcla de microbios intestinales alterados respecto a los individuos sin síntomas de TEA, lo que incluiría más bacterias de las que se conocen como firmicutes y menos de las llamadas bacteroidetes. Los pacientes con síndrome del intestino irritable muestran un patrón similar.

El análisis de Jonathan reveló ese mismo patrón, y que tenía menos proteobacterias y actinobacterias que la media estadounidense. Sin embargo, dada su inusual dieta, que sufría ansiedad y estrés y presentaba síntomas similares al SII, no había forma de averiguar si los responsables de esa mezcla alterada de microbios intestinales en los resultados se debían al TEA, al SII o a sus singulares hábitos de alimentación.

Entre otras cuestiones, Jonathan y su madre querían saber si el joven debería considerar someterse a un trasplante microbiano o tomar probióticos para modificar su microbioma y aliviar los síntomas psicológicos y físicos. Lo preguntaban porque las noticias sobre un estudio reciente en animales habían corrido como la pólvora entre la

comunidad autista, lo que encendió la llama de la esperanza puesta en las terapias experimentales de esta índole.

Aproximadamente el 40 por ciento de los pacientes diagnosticados con TEA sufren síntomas gastrointestinales, la mayoría de los hábitos intestinales alterados, dolor abdominal y malestar, y muchos de ellos cumplen con los criterios de diagnóstico del síndrome del intestino irritable. Además, las personas con TEA presentan otras anormalidades en su eje aparato digestivo-cerebro-microbioma. Suelen tener niveles elevados de la molécula de señalización entre el aparato digestivo y el cerebro, la serotonina. (Recordemos que más del 90 por ciento de esta molécula se almacena en el aparato digestivo y que las células intestinales que la contienen mantienen una comunicación estrecha con el nervio vago y el cerebro.) Y en pacientes con ese trastorno la composición de la flora intestinal está alterada, ya que tienen algunos metabolitos en sangre.

En uno de los mejores estudios realizados con animales, Sarkis Mazmanian y Elaine Hsiao, del Instituto Tecnológico de California (Caltech), en Pasadena, inyectaron una sustancia que imita a la infección viral y activa el sistema inmunitario en ratones embarazadas. Los bebés ratón que nacían de esas madres mostraban una serie de conductas alteradas parecidas a los de las personas con TEA, como un comportamiento similar a la ansiedad, repeticiones estereotipadas e interacciones sociales alteradas. Por esa razón, lo que se llama modelo materno de activación inmune es un modelo animal válido del autismo.

Los investigadores del Caltech descubrieron que las crías de ratón presentaban cambios en el aparato digestivo y en la flora intestinal: una mezcla desequilibrada de microbios intestinales, un intestino más permeable y un sistema inmunitario con base en el intestino más ocupado. También identificaron el metabolito de un microbio intestinal concreto relacionado con un metabolito que ya había sido identificado en la orina de niños con TEA. Cuando inocularon ese metabolito a ratones sanos nacidos de madres cuyo sistema inmunitario no se había activado, esos ratones mostraban las mismas anormalidades conductuales que los ratones nacidos de madres a quienes sí se les había activado. Y lo que es más interesante: cuando trasplantaron los excrementos de los ratones anormales a ratones libres de gérmenes que presentaban una conducta normal, estos empezaban a actuar fuera de la normalidad, lo que sugería que los excrementos

trasplantados de los animales afectados producían un metabolito que alcanzaba el cerebro y alteraba el comportamiento de los ratones sanos.

Lo más importante para las personas con trastornos del espectro autista es que si los ratones afectados se trataban con la bacteria del intestino humano *Bacteroides fragilis* podrían hacer desaparecer varias (pero no todas) conductas similares del autismo.

Ese estudio diseñado tan minuciosamente entusiasmó y llamó mucho la atención no solo a la comunidad científica, sino también a los padres de niños autistas y a las empresas interesadas en desarrollar terapias nuevas para este trastorno devastador. Jonathan y su madre eran de los que se enteraron del estudio, y me preguntaron si el joven debía someterse a un trasplante de flora fecal o tomar probióticos para ayudar con sus síntomas psicológicos y gastrointestinales.

Le expliqué al paciente que varios estudios que se estaban llevando a cabo en pacientes humanos con TEA responderían a todas esas preguntas en apenas un par de años. Sería un descubrimiento científico sin igual aunque solo un pequeño grupo de afectados de TEA que se sometiera a esas terapias mostrara mejorías en los síntomas. Es importante recordar que hay varios factores que contribuyen a los síntomas gastrointestinales de Jonathan. Primero, escoge lo que come según la textura, no el sabor, lo que implica que es muy restrictiva, sin apenas presencia de alimentos vegetales. Segundo, consume mucha comida procesada. Tercero, sus altos niveles de ansiedad y sensibilidad al estrés alteran sus contracciones y secreciones gastrointestinales e incrementan la permeabilidad de su intestino.

Mi plan de tratamiento tenía como objetivo tanto su cerebro como su intestino: nuestro dietista trabajó con él para ayudarlo a cambiar de dieta de forma gradual, para que dejara de ser tan restringida y fuera más equilibrada, que incluyera frutas, verduras y una serie de productos fermentados (con lácteos, bebidas enriquecidas con probióticos, kimchi, chucrut y una variedad de quesos), todos ellos con distintas especies de lactobacilos y bifidobacterias. Sugerí probar con laxantes naturales, como dosis bajas de ruibarbo o preparados de aloe vera para tratar el estreñimiento. Por último, pero no menos importante, le enseñamos ejercicios de relajación como respiración abdominal y le exhortamos a seguir con la terapia conductual y cognitiva contra las fobias y el nivel de ansiedad.

Cuando Jonathan volvió al cabo de dos meses, los síntomas gastrointestinales habían mejorado mucho. La variedad de alimentos que quería comer era mucho más amplia y

defecaba con regularidad. Ya no estaba obsesionado con los parásitos maléficos de su intestino, sino que estaba más interesado en entender de qué forma su dieta tenía influencia en el comportamiento de su flora intestinal, y cómo esta interacción podía mejorar los síntomas gastrointestinales.

HACIA UNA NUEVA TEORÍA DE LAS EMOCIONES

Mucho antes de que nadie conociera la complejidad de los microbios intestinales, las sensaciones intestinales y sus efectos en el cerebro, dos preeminentes académicos del siglo XIX formularon la primera teoría comprensiva de las emociones. El filósofo, psicólogo y médico estadounidense William James y el médico danés Carl Lange propusieron a mediados de los años ochenta del siglo XIX que las emociones nacen de la evaluación de las sensaciones corporales, es decir, de la información interoceptiva de los órganos cuando se encuentran en plena actividad, como taquicardia, un estómago rugiendo, espasmos en el colon o respiración acelerada. Esta tesis, que se conoce como teoría de la emoción de James-Lange, es conocida por los psicólogos, a pesar de que muy poca gente hoy en día cree que todas las emociones se originen en las sensaciones corporales.

En 1927, el célebre fisiólogo Walter Cannon, de la Universidad de Harvard, refutó la teoría de James-Lange con una cantidad nada desdeñable de datos empíricos, y propuso una hipótesis basada en el cerebro según la cual la actividad en regiones cerebrales concretas que servían para responder a los estímulos ambientales, como la amígdala y el hipotálamo, generaba la experiencia emocional. Incluso a pesar de que ahora sabemos que esas regiones cerebrales son en realidad esenciales en la generación de emociones, Cannon no tenía acceso a los escáneres de los que disponemos en la actualidad, por lo que no podía conocer los sistemas de retroalimentación mediados por el sistema nervioso y las sustancias químicas al cerebro, ni podía tener idea de la importancia del intestino y de la flora intestinal en ese sistema interoceptivo.

No fue hasta que los neurocientíficos actuales, entre los cuales se encuentran Antonio Damasio y Bud Craig, elaboraron teorías basadas en la anatomía sobre el sistema de retorno entre el cuerpo y el cerebro, conformado tanto por componentes sensoriales

como ejecutivos, que las teorías anteriores fueron reemplazadas por un concepto unificador de cómo nuestras emociones se generan y modulan.

Craig estudió de forma extensa la neuroanatomía de las vías de información desde el cuerpo hasta el cerebro, lo que conocemos como información interoceptiva. Basándose en estos estudios, propuso que cada emoción constaba de dos componentes conectados estrechamente: uno sensorial (como las sensaciones en las tripas) y otro de acción (como las reacciones intestinales).

El componente sensorial es una imagen interoceptiva del cuerpo que se forma en la corteza insular a partir de un millar de señales neuronales procedentes de distintas partes del cuerpo, incluido el tracto gastrointestinal. Esta imagen va siempre ligada a una acción, una respuesta motora que se envía al cuerpo desde una región diferente del cerebro, la circunvolución cingulada, que establece un bucle circular entre cuerpo y cerebro. De acuerdo con la teoría de Craig, el propósito de cada emoción es mantener en equilibrio el organismo entero.

A lo largo de tres libros, el escritor y neurólogo Antonio Damasio formuló con elegancia la hipótesis del marcador somático que presentó en *El error de Descartes: la emoción, la razón y el cerebro humano*. De acuerdo con la teoría de Damasio, tenemos lo que él llama una huella somática que consiste en que los mensajes viajan del cerebro al cuerpo y vuelven al cerebro. Esa información sobre la respuesta corporal a un estado emocional se almacena, ya que son valiosos e inconscientes recuerdos de los estados del cuerpo, como tensión muscular, taquicardia y respiración superficial. Mientras que la teoría de Damasio apenas habla de la función esencial del tracto gastrointestinal en ese proceso, tanto su trabajo pionero como sus publicaciones cambiaron los fundamentos de nuestra forma de entender la biología de las emociones y los sentimientos.

La «isla escondida» del cerebro, la corteza insular, de la que hablaré con más detalle en el siguiente capítulo, puede recuperar esa información del marcador somático, y de hecho lo hace. El cerebro restablece los vídeos que muestran cómo nos sentimos cuando padecemos emociones fuertes, las pulsiones que nos llevaron a responder. También pueden usar vídeos archivados en la memoria para crear estados de ira, felicidad y deseo sin necesidad de transitar la distancia del recorrido entre cerebro, aparato digestivo y otra vez cerebro. Así, cuando experimentamos una emoción como adultos, el cerebro no tiene la necesidad de evocar las sensaciones que describen lo que está ocurriendo en el cuerpo, sino que se limita a responder a la señal recurriendo a su videoteca de vídeos

emocionales para generar un sentimiento. Los vídeos de esta videoteca puede que se grabaran durante la infancia o la adolescencia en forma de una reacción intestinal, como por ejemplo las contracciones intestinales asociadas al sentimiento de enfado. Se comunica al cerebro que son sensaciones intestinales y se archivan en la videoteca como sentimientos intestinales (náuseas, bienestar, saciedad o hambre, entre otras). Durante toda la vida y de forma instantánea se podrá acceder a estos sentimientos intestinales.

No fue hasta la pasada década que el crecimiento exponencial de nuestro conocimiento sobre la flora intestinal y su interacción con el aparato digestivo y el cerebro nos ha forzado a ampliar las teorías modernas para incluir la flora intestinal como tercer componente esencial de la teoría de la emoción, que defiende que el circuito emocional básico ubicado en el cerebro está determinado por los genes, presente en el nacimiento y modificado epigenéticamente en la infancia.

Sin embargo, el desarrollo pleno de las emociones y las reacciones intestinales requiere un proceso de aprendizaje que dura toda la vida y gracias al cual entrenamos y ajustamos nuestro sistema cerebro-aparato digestivo-microbioma. También nuestro propio desarrollo individual, estilo de vida y hábitos alimentarios ajustan la maquinaria que genera las emociones, creando una vasta base de datos en el cerebro que va almacenando información personal.

Resulta que la flora intestinal es fundamental en este proceso, ya que nos permite generar patrones personalizados de emociones. Actúa en las emociones sobre todo a través de los metabolitos que produce. En el aparato digestivo encontramos unos ocho millones de genes microbianos, cuatrocientas veces más que en el genoma humano. E incluso más sorprendente es que haya muy pocas diferencias genéticas entre un humano y otro, ya que compartimos más del 90 por ciento de los genes, pero que, en cambio, el surtido de genes microbianos difiere mucho, de forma que dos individuos solo comparten el 5 por ciento de ellos. El microbioma intestinal añade toda una nueva dimensión de complejidad y posibilidades a la maquinaria cerebro-digestiva que se ocupa de generar emociones.

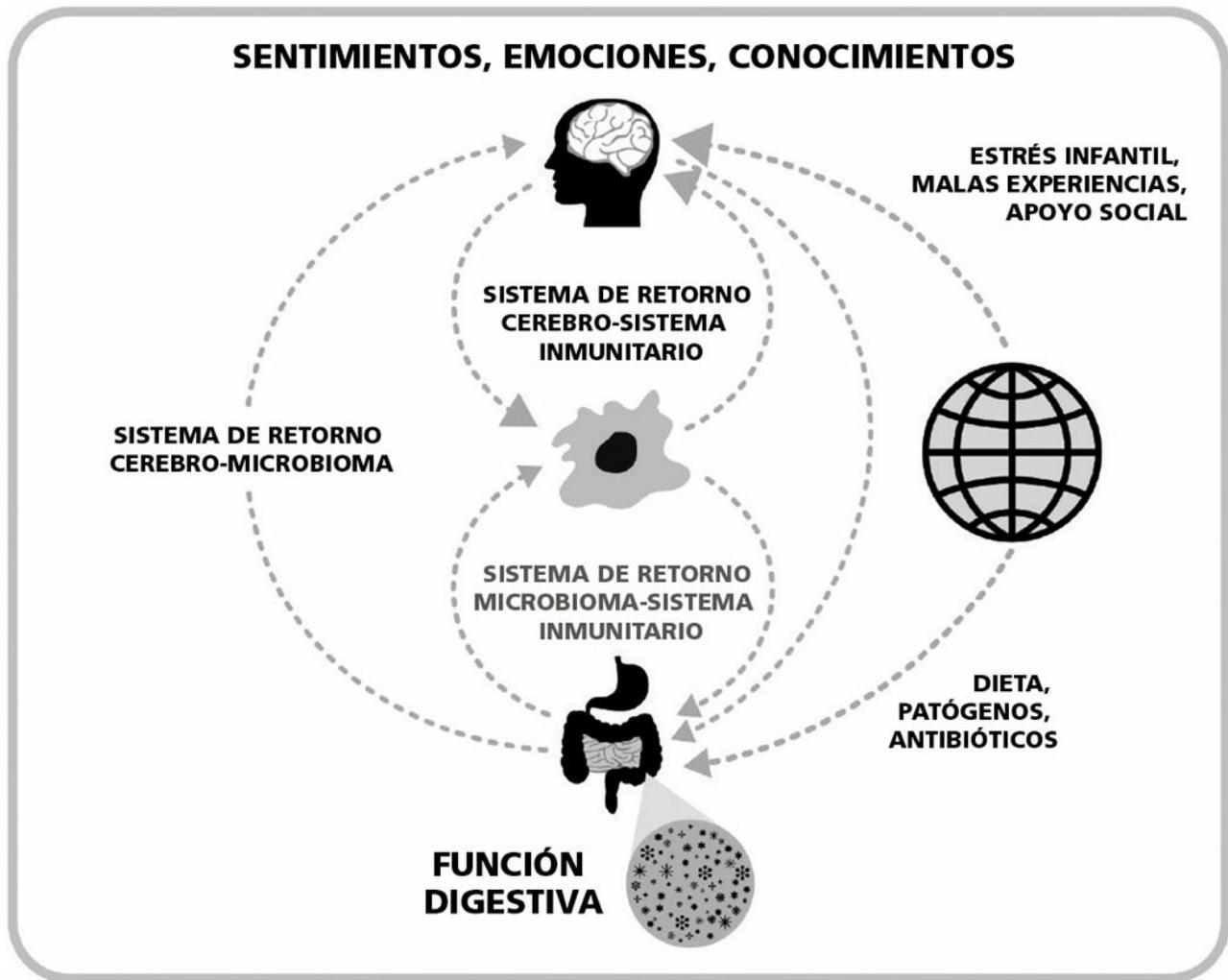


Figura 5. La estrecha relación del eje microbioma-cerebro con el mundo exterior

El eje aparato digestivo-cerebro no solo participa en los circuitos del sistema de retorno que tienen lugar en el cuerpo (los sistemas inmune y endocrino) sino que también están relacionados con el mundo que nos rodea. El cerebro responde a varias influencias psicosociales, mientras que el intestino y su microbioma responden a lo que ingerimos, a los medicamentos que tomamos y a cualquier microorganismo infeccioso. Este sistema entero funciona como un superordenador que integra gran cantidad de información del interior del cuerpo y del mundo exterior donde vivimos, para generar funciones digestivas y cerebrales óptimas.

Como la flora intestinal parece ser tan esencial en la forma en que sentimos las emociones, cualquier cosa que modifique la actividad metabólica de la flora, como podría ser el estrés, la dieta, los antibióticos o los probióticos, pueden, en principio, modular el desarrollo y la capacidad de respuesta de los circuitos que generan las emociones. Por ejemplo, ¿podrían estar relacionadas las diferencias geográficas en la emotividad con la que vemos a la gente de diversas partes del mundo con las diferencias

geográficas en la dieta y la función de los microbios intestinales? Si la nueva teoría de las emociones propuesta está en lo cierto, la respuesta es que sí.

Aunque para confirmar esta relación es necesario realizar varios estudios, podemos afirmar lo siguiente: mientras que las emociones básicas podrían generarse en un cerebro imaginario dentro de un bote, aislado por completo del aparato digestivo y del cuerpo ese cerebro tendría un repertorio emocional muy limitado. Creo con firmeza que es precisamente la relación con el aparato digestivo y el microbioma de este la que es crucial a la hora de determinar la intensidad, la duración y la singularidad de los sentimientos.

Entender el proceso intuitivo de la toma de decisiones

Muchas de las decisiones que tomamos basadas en la lógica son producto de una reflexión pensada y cuidadosa. Por otra parte, tenemos las decisiones que tomamos sin un análisis real ni una razón pensada, que a menudo adoptamos de forma inconsciente, como cuando decidimos qué comer, qué vestir o qué película ver.

En el superventas *Pensar rápido, pensar despacio*, el psicólogo Daniel Kahneman, coganador del premio Nobel de Economía en 2002, sugiere que tomar decisiones por intuición «es el responsable secreto de muchas de las elecciones y juicios que (...) hacemos». La idea de que pueden tomarse decisiones sobre lo que más nos conviene a partir de la intuición o lo que sentimos en la tripa, en lugar de sopesarlas de forma racional, es característico de la condición humana.

De hecho, este tipo de toma de decisiones no racional ha sido muy significativa en mi propia vida. Cuando tenía diecisiete años, al salir del instituto trabajaba en el negocio familiar, una bombonería que mis padres regentaban en los Alpes bávaros. Era un lugar idílico para crecer, en medio de una importante zona de esquí y senderismo y a pocas horas en coche de Italia. Mi bisabuelo abrió la tienda en 1887 y ha pasado de padres a hijos desde entonces. De adolescente hacía pastas y pasteles para todo tipo de celebraciones y me encantaba batir el chocolate y darle formas curiosas. Fue allí donde aprendí a asociar los aromas a las estaciones y las fiestas señaladas, lo que establecía la base (sin que yo fuera consciente de ello) de mi futura carrera dedicada a estudiar el intrincado diálogo entre la comida, el aparato digestivo y el cerebro.

Cuando llegó el momento de elegir universidad me angustié durante meses, indeciso entre convertirme en la quinta generación de pasteleros o cursar la carrera de ciencia y medicina. Por un lado, me atraía tomar las riendas de un negocio establecido y lucrativo,

seguir en contacto con una comunidad muy unida, vivir cerca de los amigos y la familia y pasar el tiempo libre en medio de un paisaje de ensueño. También estaban las expectativas de mi padre, que tenía planeado que yo continuara con orgullo la tradición familiar.

Y por el otro lado, me sentía arrastrado hacia la dirección opuesta: rechazar la tradición y la rutina, el placer de leer libros, sobre todo aquellos sobre psicología, filosofía y ciencia, y la curiosidad insaciable sobre los fundamentos científicos de la mente. Como era incapaz de decidirme basándome en una lista de pros y contras, empecé, por primera vez en mi vida, a escuchar lo que sentía en las tripas.

Al final, para gran decepción de mi padre, decidí dejar atrás el negocio familiar e ir a estudiar a Munich. Cuando terminé la carrera de medicina, muchos años después, otra sensación en las tripas me mandó todavía más lejos de casa y de la carrera estable de profesor universitario en Alemania: rechacé un codiciado puesto de residente en el hospital universitario de Munich para incorporarme a un instituto de investigación de Los Ángeles, el Centro de Educación e Investigación de las Úlceras, conocido por sus siglas en inglés, CURE. El centro se había convertido en un imán para investigadores de todo el mundo interesados en estudiar el diálogo entre el aparato digestivo y el cerebro. Después de los primeros días en el laboratorio, quedó claro que mi nueva actividad, purificar y examinar varias moléculas de intestinos porcinos que recogíamos del matadero, no tenía ni de lejos el encanto de la tienda de chocolates que era mi hogar.

Sin embargo, el nuevo trabajo me fascinaba y poco a poco me fui dando cuenta de que las implicaciones de mi investigación no se limitaban al aparato digestivo: las moléculas de señalización idénticas que aislábamos de los intestinos de cerdo también se encontraban en el cerebro y eran utilizadas por una amplia variedad de plantas, animales, ranas exóticas e incluso las bacterias, para comunicarse entre ellos, lo que en el argot científico se conoce como señalización entre reinos. Poco me imaginaba que esta área de la comunicación entre el cerebro y el aparato digestivo coparía mi interés científico para el resto de mi carrera científica.

De igual modo que lo que sentía en las tripas ha tenido una importancia capital en mi vida, la realidad es que no siempre he tenido que apostar mucho. Ha habido muchas ocasiones en estos años en las que podría haber explorado distintos caminos, y hubiera sido feliz con cualquiera que hubiera escogido. Pero para otros, las decisiones tomadas con las tripas pueden ser de vida o muerte.

El 26 de septiembre de 1983, un joven oficial de guardia de las fuerzas de defensa aérea soviéticas, Stanislav Petrov, estaba destinado en un búnker a las afueras de Moscú cuando los satélites soviéticos detectaron por error cinco misiles estadounidenses que se dirigían a la URSS. A pesar de que sonaron todas las alarmas, y en la pantalla se leía «DISPARAR», Petrov tomó la colosal decisión de que la alarma era falsa y no confirmó el ataque que acechaba. Si hubiera actuado según los procedimientos racionales que se ponen en marcha en situaciones de este tipo (como sus colegas militares habrían hecho), a este ataque por venganza le hubiera seguido una represalia estadounidense que sin duda hubiera provocado millones de muertes.

Al principio Petrov ofreció varias explicaciones racionales para justificar su decisión, como que creía que un ataque con cinco misiles no tenía ningún sentido, ya que un ataque estadounidense sería masivo, con centenares de misiles. También dijo que el sistema de detección de lanzamientos era nuevo y, en su opinión, todavía no del todo fiable. Al final, el radar terrestre no confirmó el ataque.

Sin embargo, en una entrevista en 2013, cuando ya se podía decir la verdad, Petrov confesó que nunca estuvo seguro de que la alarma estuviera equivocada, pero que tomó la decisión basándose en «una sensación extraña en las tripas».

La gente de todo el mundo se refiere a las decisiones basadas en lo que se siente en las tripas de una forma similar. No parece importar el tipo de decisión que se toma, ya sea política, personal o profesional, con quién casarse, a qué universidad ir o qué casa comprar. Los presidentes suelen tomar decisiones sobre la guerra y la paz que afectan a millones de personas siguiendo su intuición, después de escuchar a sus consejeros y sopesar las opciones que había sobre la mesa. Si es para algo importante, los humanos escuchamos nuestras tripas.

Podemos decir que las sensaciones en las tripas y las intuiciones son las dos caras de una misma moneda. La intuición permite que nos hagamos una idea con rapidez y eficacia. A menudo se aprenden y se entienden las cosas al instante, sin necesidad de pensamiento racional ni de inferencia. Tenemos la sensación de que algo no va bien. Sentimos al instante que hay una conexión especial con un desconocido. Estamos seguros de que el político carismático que vemos por la tele está mintiendo con una gran sonrisa. Lo que sentimos en las tripas refleja un amplio mundo de conocimiento, a menudo profundamente personal, al que tenemos acceso y en el que confiamos más que

en los consejos de los familiares, de los asesores con altos sueldos, de los autodenominados expertos o de los medios sociales.

Así pues, ¿qué es lo que notamos en las tripas? ¿Qué base biológica tiene? Y ¿qué tienen que ver las señales que se originan en el aparato digestivo con las sensaciones que se generan en las tripas? En otras palabras, ¿cuándo se convierte una sensación intestinal en un sentimiento?

Podemos encontrar algunas respuestas en el extraordinario trabajo de Bud Craig, un neuroanatomista que ha hecho grandes avances en el conocimiento del circuito que permite que el cerebro escuche al cuerpo y viceversa. Sus ideas, plasmadas en un reciente libro, *How Do You Feel? An Interoceptive Moment with Your Neurobiological Self*, han tenido una importancia crucial para mi investigación, que busca entender cómo el cerebro escucha al aparato digestivo y a los microbios que viven allí (y viceversa).

El complejo proceso neurobiológico gracias al cual el cerebro crea sensaciones subjetivas en las tripas a partir de una gran cantidad de información que recibe en forma de sensaciones intestinales veinticuatro horas al día, siete días a la semana, es la base de la experiencia subjetiva de cómo nos sentimos cuando nos levantamos, después de una comida deliciosa o de ayunar durante largo tiempo. Cada vez hay más evidencias de que el flujo constante de información interoceptiva del aparato digestivo, que incluye también lo que tiene que decir la flora intestinal, podría ser primordial en la generación de sensaciones en las tripas, y por lo tanto en influenciar nuestras emociones.

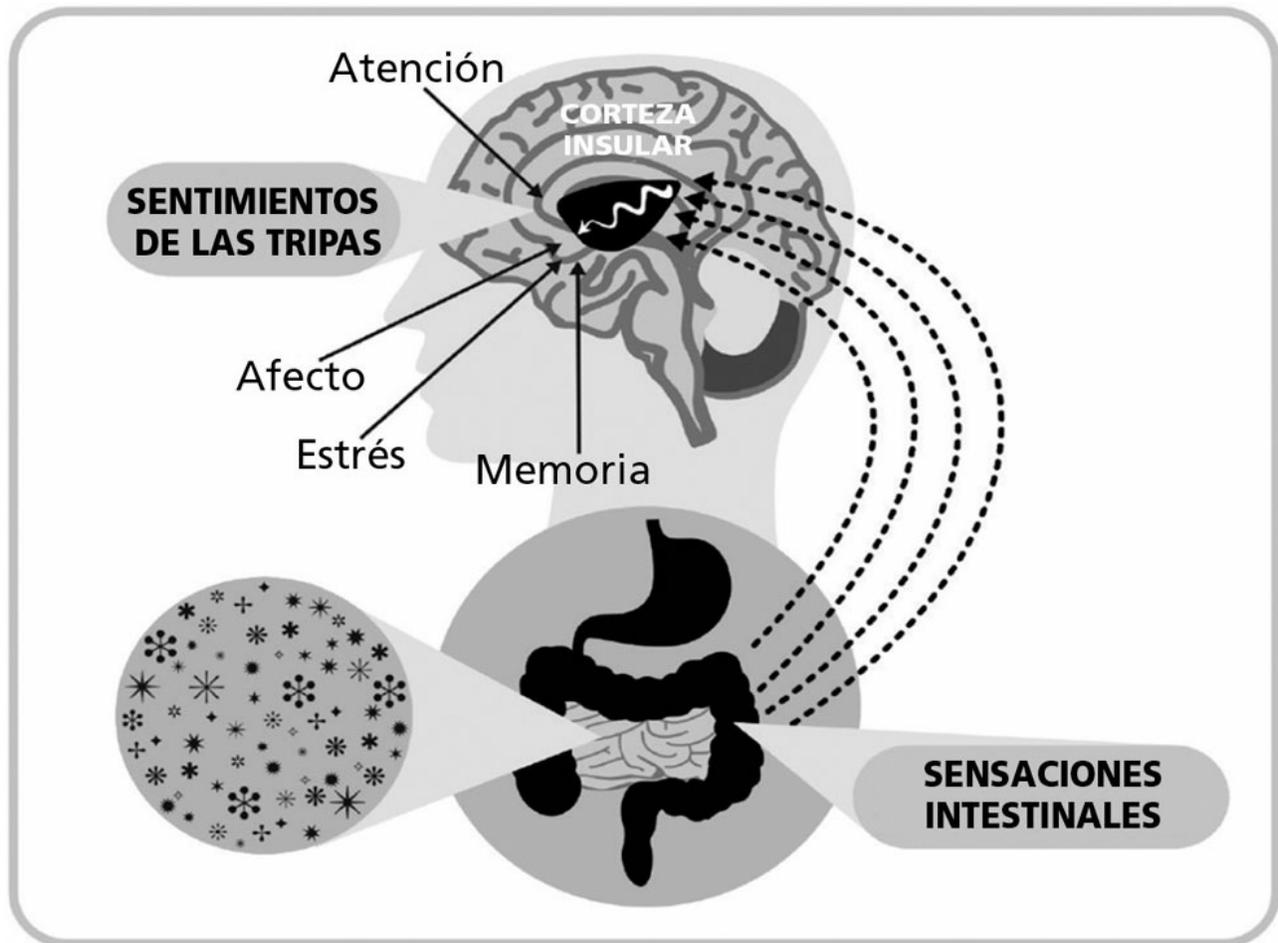


Figura 6. De qué forma el cerebro crea sentimientos a partir de sensaciones intestinales

Las señales que surgen del aparato digestivo y de su microbioma, tanto las químicas como las inmunes y las mecánicas, son codificadas por la amplia gama de receptores presentes en la pared intestinal y se envían al cerebro a través de canales nerviosos (concretamente el nervio vago) y del torrente sanguíneo. Esta información en bruto llega a la parte posterior de la corteza insular, donde se procesa y se integra a otros sistemas cerebrales. Solo somos conscientes de una pequeña parte de esta información en forma de sentimientos. Incluso a pesar de que tienen su origen en el aparato digestivo, estos sentimientos de las tripas se crean de la integración de muchas otras influencias, como la memoria, la atención y el afecto.

Los sentimientos (también los que notamos en las tripas) son señales sensoriales que se comunican con el llamado sistema de saliencia del cerebro. La saliencia es el nivel en que algo presente en el ambiente que nos rodea puede llamar y mantener la atención de alguien, porque es importante o notable; algo que sobresale. El zumbido de una abeja que vuela alrededor de nuestra cabeza mientras leemos una novela puede llamar más la atención que el contenido del libro, sobre todo porque existe la amenaza de que la abeja nos pique. Una tormenta puede tener una saliencia similar e igual de efectiva para dirigir

nuestra atención fuera del libro, mientras que una música suave de fondo o el sonido de la brisa en el exterior pueden pasar desapercibidas. El sistema de saliencia del cerebro evalúa la relevancia de cualquier señal, venga del propio cuerpo o del exterior, hasta el punto de entrar en los procesos de atención y consciencia.

Los acontecimientos de un alto nivel de saliencia que tienen que ver con las sensaciones intestinales, como náuseas, vómitos y diarrea, suelen ir acompañados de sentimientos de incomodidad y a veces incluso dolor, lo que nos alerta de que está ocurriendo algo importante que requiere nuestra atención y nos obliga a actuar en consecuencia. Sin embargo, lo que sentimos en las tripas también puede asociarse a sensaciones intestinales positivas, como sentirse bien y saciado después de una comida agradable o la sensación placentera que notamos en la boca del estómago en un estado de relax total.

El umbral por el que se guía el cerebro para evaluar algo con saliencia viene determinado por muchos factores, como los genes, la calidad y la naturaleza de las experiencias vividas en la infancia, el estado emocional actual (a más ansiedad, menor será el umbral de saliencia), la consciencia de las sensaciones físicas y los vastos recuerdos de momentos emotivos adquiridos a lo largo de la vida. Pero hay que recordar que, en cuanto a las señales que se generan en el sistema digestivo, la mayor parte del tiempo la saliencia opera por debajo del nivel de consciencia. Cada día, miles de millones de señales salen del aparato digestivo y la red de saliencia del cerebro las procesa, y aun así no nos llaman la atención. Quedan más allá de la superficie y son filtradas por el subconsciente.

¿Cómo decide el sistema de saliencia cuáles de estas señales tienen que convertirse en una sensación consciente y perceptible? Una región del cerebro crucial en este proceso es la corteza insular o ínsula, que es el centro de la red de saliencia del cerebro. La ínsula recibe este nombre por su localización, como si fuera una isla escondida por debajo de la corteza temporal. En una teoría basada en los conceptos del neurocientífico Bud Craig que hacen cambiar de paradigma, y en la gran riqueza de datos científicos, se cree que distintas regiones de esta isla escondida en el cerebro tienen una labor específica a la hora de grabar, procesar, evaluar y responder a la información interoceptiva.

De acuerdo con la opinión generalizada de cómo el cerebro maneja esta enorme tarea, la representación de la imagen primaria de nuestro cuerpo primero se codifica en una red de núcleos ubicados en la parte más baja del cerebro, el llamado tronco encefálico.

Desde allí, mucha de esta información alcanza la parte trasera de la corteza insular, donde nuestra percepción de esta imagen es comparable a una fotografía en blanco y negro pixelada que refleja el estado de cada célula de nuestro cuerpo, aunque a duras penas puede verse a simple vista.

En realidad, a nuestro cerebro no le interesa lo que tengamos que comentar sobre esta información, es decir, que esta imagen en bruto no va destinada al placer visual. La información que contiene es relevante sobre todo para la retroalimentación rutinaria y en estado estacionario entre el cerebro y la parte del cuerpo donde se origina la información, en nuestro caso, el tracto gastrointestinal. En teoría, la Agencia Nacional de Seguridad maneja la información de una forma similar. En un mundo perfecto, nadie tendría acceso a la información que almacena la agencia a menos que sobrepase el umbral de saliencia, lo que alertaría a los agentes y estos examinarían su teléfono, internet y los patrones de viaje.

En este estadio, la imagen que proviene de la ínsula se refina, edita y colorea, siguiendo un proceso similar al que se sigue con un primer plano de un actor o una actriz después del rodaje de una película. Lo que Craig llama re-representación de la imagen interoceptiva del cuerpo en versiones todavía más refinadas de la imagen puede compararse con el proceso que se sigue en la fotografía profesional. Al igual que un fotógrafo usa el Photoshop, el cerebro utiliza herramientas afectivas, cognitivas y de atención, así como bases de datos de recuerdos de experiencias previas para afinar la calidad y la saliencia de la imagen. A medida que la edición avanza, las redes de atención del cerebro están más ocupadas y nos hacen ser más conscientes de la imagen, lo que nos lleva a asociarla a estados de motivación, es decir, nos obliga a hacer algo en respuesta al sentimiento que se ha generado. Aquí es desde donde se mandan las sensaciones viscerales y gustativas al cerebro, provocando que sintamos la necesidad de comer o ayunar, quedarnos o correr, guardar energía o gastarla.

Una vez este proceso llega a la parte frontal de la corteza insular, la imagen cumple con todas las características de un sentimiento consciente que describe el estado del cuerpo entero y que conectamos con nuestro sentido de yo: sentirse bien, sentir náuseas, tener sed, hambre o estar saciado, sentirse relajado, o encontrarse mal. Desde un punto de vista neurobiológico, estas son las verdaderas sensaciones de las tripas. A pesar de su intervención en el proceso, es importante recordar que la ínsula no lleva a cabo esta tarea de forma aislada, sino que lo hace interactuando con otras partes de la red interoceptiva

del cerebro, que incluye varios núcleos en el tronco encefálico y distintas regiones de la corteza cerebral.

Pero ¿qué hace el cerebro con los miles de sensaciones en las tripas que vamos acumulando a lo largo de la vida? No tiene sentido que la evolución nos haya dado un sistema de recogida y proceso de datos tan complejo y fascinante para terminar desechando la información. Esta biblioteca de sensaciones en las tripas está compuesta por una cantidad muy elevada de información personal e importante sobre cada uno de nosotros que se ha ido recolectando cada segundo del día los trescientos sesenta y cinco días del año.

El pensamiento científico actual considera que esta información se almacena en una base de datos que va creciendo de forma exponencial, análoga a los sistemas de recogida de datos que crean las empresas y las agencias estatales. Los datos recogidos en el cerebro se han ido construyendo desde el nacimiento y puede que incluso desde el útero. A pesar de que prestamos poca atención a este proceso o pensamos poco en sus implicaciones, veremos que tiene mucho que ver con la toma de decisiones basada en lo que sentimos en las tripas.

Esta información almacenada representa la infinidad de estados emocionales, tanto positivos como negativos, que hemos experimentado a lo largo de la vida. Por ejemplo, los recuerdos de las emociones podrían estar asociados con decisiones que hayamos tomado y nos hayan dado un mal resultado, como el terrible dolor abdominal y malestar que sufrí en Manali. Esta base de datos archiva las mariposas que sentimos en el estómago justo antes de una entrevista de trabajo o el nudo en la boca del estómago cuando estamos muy enfadados o alguien nos decepciona. Este tipo de marcadores también van asociados al placer de una comida deliciosa o a los sentimientos intensos del amor romántico o de empoderamiento.

DIFERENCIAS ENTRE INDIVIDUOS

Imaginemos que vamos a participar en un experimento diseñado para investigar la relación entre la interocepción y la inteligencia emocional. Nos hemos tumbado para ser sometidos a un escáner cerebral, llevamos puestos los auriculares y nuestro dedo corazón

está metido en un electrodo que controla la frecuencia cardíaca. La mano derecha descansa en una almohadilla con dos botones. Mientras el escáner registra nuestra actividad cerebral, oímos por los auriculares varias series de diez pitidos. Después de cada secuencia de diez pitidos hay una pausa en la que se nos ofrecen dos opciones: apretar un botón o el otro en función de si creemos que los pitidos seguían el ritmo de nuestras pulsaciones o si, por el contrario, no iban sincronizados con el corazón. Oiremos repetidas veces las secuencias, a veces sincronizadas y a veces no. ¿Somos capaces de percibir la diferencia?

Cuando, hace varios años, se llevó a cabo este experimento con nueve mujeres y ocho hombres, cuatro individuos estaban seguros de cuándo el pitido iba sincronizado con el corazón y cuándo no. Podían sentir la diferencia exacta cada vez. Otros dos individuos no tenían ni idea. Ni una sola vez supieron si los pitidos estaban o no sincronizados, y si lo adivinaban era por pura casualidad. El resto de los participantes se situó en la franja intermedia.

Los escáneres cerebrales revelaron una actividad significativa en varias regiones cerebrales en todos los participantes, sobre todo la parte derecha frontal de la ínsula, que mostraba la actividad más alta en los que mejor seguían sus propios latidos. Y lo que es más importante, se trataba de las personas que obtuvieron una mayor puntuación en un cuestionario para calcular el grado de empatía. Es decir, cuanto mejor somos capaces de seguir nuestros propios latidos, mejor sabremos sentir toda la gama de emociones y sensaciones en las tripas. A más consciencia visceral, más sintonizados emocionalmente estaremos. Incluso a pesar de que este estudio se llevó a cabo centrándose en las sensaciones del corazón, no hay razón alguna para dudar de que se podría aplicar también a la consciencia de las sensaciones intestinales.

DESARROLLO TEMPRANO

Lo que sentimos en las tripas y las intuiciones morales tienen un origen interesante, relacionado, entre otras cosas, con la comida. El hambre es una emoción temprana asociada a la supervivencia, y es la base de todas las sensaciones en la tripa que experimentaremos más adelante en la vida, incluso el sentido del bien y del mal.

Me voy a permitir contar una anécdota. Hace poco mi mujer y yo tuvimos invitados en casa durante un fin de semana, unos amigos muy cercanos con su hija adulta y su nieta de siete meses, Lyla, que se pasaba el día balbuceando. La niña estaba contenta casi todo el tiempo, pero su sonrisa y buen humor desaparecían cada vez que tenía hambre, estaba cansada o a punto de dormirse.

Ahora sabemos que el eje cerebro-aparato digestivo está en pleno desarrollo a los siete meses de edad, sobre todo la formación completa del cerebro y de la red de saliencia. Además, los microbios intestinales no son estables hasta que se cumple el tercer año de vida. Y aun así, la primitiva red de saliencia de Lyla estaba sincronizada con las sensaciones intestinales relacionadas con el hambre, lo que la llevaba a llorar para conseguir la leche que quería. En cuanto le daban de comer, la sensación intestinal inicial de Lyla, negativa, era reemplazada al instante por la de bienestar y placer, provocado por las nuevas sensaciones intestinales relacionadas con la saciedad.

A lo que iba: las sensaciones intestinales relacionadas con el hambre engloban las señales tempranas sobre lo que es bueno y malo en el mundo, y empiezan al nacer. La sensación intestinal de un estómago vacío puede ser la primera protoemoción negativa de un recién nacido, que provoca un deseo incontrolable por comer. De forma similar, la sensación de saciedad que sigue al consumo de leche materna, repleta de prebióticos y probióticos, podría ser la experiencia más temprana de sentirse bien. Otras sensaciones intestinales incluyen las caricias de la madre (parte de la interocepción), así como los sonidos cálidos y reconfortantes.

Las señales que el aparato digestivo envía al cerebro, lo que llamamos sensaciones intestinales, tienen un papel clave en las experiencias tempranas y, por extensión, en la habilidad de diferenciar el bien del mal. Cuando el estómago está vacío libera una hormona, la grelina, que precede a una sensación urgente de hambre. Esta sensación, junto con un fuerte impulso motivacional, sería la base de otras sensaciones intestinales negativas.

Las sensaciones intestinales también pueden asociarse a emociones positivas, como la calidez de sentirse lleno después de una buena comida, el placer en la boca del estómago mientras practicamos la respiración abdominal o aspirar el aroma del chocolate en la bombonería familiar.

La experiencia cíclica en la infancia de sentirse saciado o hambriento, bien o mal, establecería la base de los juicios morales del bien y el mal que se originan en la tripa

más adelante, a lo largo de la vida. En otras palabras, el aparato digestivo registra si nuestras necesidades fueron bien satisfechas o no en la infancia. Un bebé hambriento al que dejan llorando en la cuna durante una hora percibe el mundo de una forma muy distinta a la de un bebé al que cogen enseguida, mecido y alimentado. Así, las sensaciones intestinales tempranas sirven como modelo de «lo que es el mundo y lo que tengo que hacer para sobrevivir».

Sigmund Freud lo intuyó cuando desarrolló su forma pragmática de entender las fuerzas motivacionales. El célebre psiquiatra relacionó el desarrollo psicológico y del carácter a la fijación infantil en las regiones de entrada y salida del tracto digestivo. Pero Freud pasó por alto la contribución crucial de los sentimientos, creados por el cerebro, basándose en la información sensorial proveniente de todo el tracto digestivo y los microbios que residen allí, algo que justo ahora empezamos a considerar.

¿Cómo contribuyen los grandes conjuntos de microbios intestinales a esos sentimientos tempranos de bien y mal? Recordemos que el cuerpo hospeda miles de millones de microbios que superan en número a las células humanas del cuerpo. Viven casi en todas partes, en la piel, entre los dientes, en la saliva, en el estómago y, lo más relevante para el tema que nos ocupa, en el tracto gastrointestinal. Los intestinos son el hogar de más de un millar de especies de microbios que hablan, a muchos niveles, con el cerebro.

Si nos basamos en la evidencia emergente del desarrollo de la ecología microbiana durante los tres primeros años de vida, podemos sacar alguna especulación interesante. Es plausible, a partir de estudios en animales, que los microbios intestinales influyan sobre el estado emocional y el desarrollo infantil en todo el mundo, desde llorar hasta los arrullos.

Y ¿cómo lo hacen? En parte tiene que ver con la leche materna, que contiene una sustancia similar al Valium. Los microbios intestinales de todos los niños se adaptan para metabolizar de la mejor forma posible los carbohidratos complejos de la leche materna. Uno de los microbios más idóneos para hacerlo es una cepa concreta de lactobacilo que produce un metabolito de GABA, una sustancia que actúa sobre los mismos receptores cerebrales que el ansiolítico Valium. Gracias a la producción de un endógeno del Valium, un microbio ayuda a calmar al sistema que genera las emociones en el cerebro de los bebés y, al aliviar las punzadas de hambre, hace que se sientan bien.

La leche materna humana también contiene azúcares complejos que no solo son esenciales para el desarrollo del microbioma intestinal del bebé, sino que también contribuirían a la sensación de bienestar del bebé cuando le dan de mamar. Cuando se ofrece agua con azúcar a las ratas recién nacidas, los receptores del sabor dulce de su aparato digestivo y de la boca generan sensaciones que se procesan en el cerebro. Eso lleva a la liberación de moléculas opiáceas endógenas que reducen la sensibilidad del dolor, y parece que hace que los roedores se sientan muy bien. Lo mismo pasaría en los bebés humanos.

QUÉ HACE QUE NUESTRO CEREBRO SEA EXCLUSIVAMENTE HUMANO

En todo lo que se dice sobre lo que hace que los humanos sean especiales suelen repetirse los mismos argumentos. Andamos erguidos. Tenemos pulgares oponibles. Nuestro cerebro es enorme. Hablamos. Somos los depredadores del final de la cadena. Pero hay dos características de nuestro cerebro que son más relevantes para la cuestión que nos ocupa sobre las sensaciones intestinales y la toma de decisiones intuitiva.

El tamaño y la complejidad de la región de la ínsula frontal y la corteza prefrontal, el centro de la red de saliencia y la sede donde se crean, almacenan y se recuperan las sensaciones intestinales es lo que más nos diferencia de las otras especies. Los animales más cercanos a nosotros en cuanto al tamaño relativo de la ínsula anterior son algunos de nuestros primos los simios, sobre todo ciertas especies de gorilas, seguidas por las ballenas, los delfines y los elefantes, todos conocidos por sus capacidades cerebrales emocionales, sociales y cognitivas, y no por casualidad populares en *Planeta Animal*.

Sin embargo, el cerebro humano tiene otra característica de la que es probable que casi nadie haya oído hablar. Metida en la ínsula frontal derecha y en sus estructuras asociadas hay un tipo especial de célula que no se encuentra en ninguna otra especie, aparte de en los grandes simios, los elefantes, los delfines y las ballenas. Se llaman neuronas de Von Economo (o, para abreviar, VEN) el nombre del científico que las observó por primera vez en 1925. Son neuronas grandes, gruesas y con muchas conexiones que se encuentran en una posición idónea y nos permiten hacer juicios rápidos e intuitivos.

Podemos juzgar al instante porque tenemos VEN en el cerebro, pero para facilitar las

cosas, las vamos a llamar las células de la intuición.

Una pequeña cantidad de estas células aparece en el cerebro pocas semanas antes de nacer. Hay estudios que sugieren que tenemos unas veintiocho mil células de intuición cuando nacemos y unas ciento ochenta y cuatro mil al cumplir los cuatro años. En la edad adulta alcanzamos las ciento noventa y tres mil. Un simio adulto suele tener siete mil.

Las células de intuición son más numerosas en el hemisferio cerebral derecho. La ínsula frontal derecha tiene el 30 por ciento más que la izquierda. Parecen diseñadas para enviar información de manera instantánea desde la red de saliencia hacia otras partes del cerebro. Contienen receptores de los químicos cerebrales que participan en las relaciones sociales, las expectativas de recompensa bajo condiciones de incertidumbre y para detectar el peligro, así como algunas moléculas de señalización como la serotonina, todos ellos ingredientes de la intuición. Cuando, jugando a las cartas, crees que tu suerte va a cambiar, son estas las células que están activas.

John Allman, neurocientífico del Caltech y principal experto en las VEN, dice que cuando conocemos a alguien nos formamos una idea de lo que piensa y siente la persona. Tenemos intuiciones iniciales y rápidas sobre él recurriendo a la base de datos de sensaciones intestinales, estereotipos y percepciones subliminales, a las que segundos, horas y años después, siguen juicios razonados con más sosiego. Ahora sabemos que cuando tomamos decisiones rápidas, la ínsula frontal y el cíngulo anterior están activos. Estas áreas también se activan cuando sentimos dolor, miedo, náuseas u otras emociones sociales. Cuando algo nos parece divertido, son estas mismas células las que se encienden, quizá para reequilibrar los juicios intuitivos en situaciones inestables. El humor sirve para resolver la incertidumbre, aliviar la tensión, generar confianza y fomentar los lazos sociales.

Se cree que el sistema rápido de comunicación que involucra a las VEN ha evolucionado en mamíferos que viven en organizaciones sociales complejas, ya que los capacita para responder con prontitud y adaptarse a cambios sociales mediante las decisiones basadas en las tripas. A causa de su presunta relación con el comportamiento social, la intuición y la empatía, se ha sugerido que las anomalías en las VEN podrían tener algo que ver en la patofisiología de los trastornos del espectro autista, como la dificultad de estos pacientes para empatizar e interactuar en sociedad. A pesar de que todavía no hay evidencias científicas directas que respalden esta teoría, podría

especularse que el desarrollo del sistema VEN del cerebro está relacionado con la composición y función alteradas de la flora intestinal en los primeros años de vida, incluyendo las señales que envían al cerebro. La comunicación alterada entre el aparato digestivo y el cerebro ha estado implicada durante mucho tiempo en algunas formas de autismo, y experimentos recientes que usan el modelo de autismo de los ratones han identificado señalizaciones alteradas entre los microbios intestinales y el cerebro como el posible mecanismo que está detrás de esos comportamientos animales similares al autismo.

¿LOS ANIMALES NOTAN LOS SENTIMIENTOS EN LAS TRIPAS?

Como humanos que somos, damos por supuestas las emociones sociales como la vergüenza, la culpa, la pena y el orgullo, y asumimos que los animales, en especial aquellos con los que convivimos, tienen estos mismos sentimientos. Los amantes de los perros juran que sus colegas caninos sienten emociones tales como lástima, celos, ira y afecto de la misma forma que nosotros.

Sin embargo, si nos basamos solo en la anatomía del cerebro, los animales no tienen la capacidad de experimentar estas emociones; su cerebro no se ha programado a tal fin. La autoconsciencia de la emoción que nos confiere la ínsula anterior y su interacción con otras regiones de la corteza cerebral, en concreto la corteza prefrontal en los humanos, es única. Los perros tienen ínsula, pero su aspecto frontal es rudimentario. Las sensaciones que se generan a nivel interno, como las que se dan en el aparato digestivo, se integran en la base del cerebro y en los centros emocionales subcorticales en lugar de en la ínsula frontal. Es evidente que los perros y otros animales de compañía sienten emociones, pero no son conscientes de ello, por lo que no importa lo humanas que nos parezcan sus expresiones, no juegan en la misma liga que nosotros, por muy duro que sea reconocerlo.

CREAR NUESTRO PROPIO GOOGLE

Imaginemos que nuestros recuerdos de momentos emotivos están almacenados en el cerebro como si fueran pequeños clips de vídeo de YouTube. Estos vídeos no solo contienen las imágenes de un momento dado, sino también los componentes emocionales, físicos, de atención y motivación asociados a este. Rara vez recordamos las fechas o las circunstancias específicas de estos acontecimientos. Millones de estos clips,

o «marcadores somáticos», se llevan a cabo en el equivalente biológico de servidores miniaturizados del cerebro y «se anotan» (se enlazan) con estados motivacionales: un marcador negativo se asocia con un sentimiento desagradable y con un impulso motivacional de rechazo, mientras que un marcador positivo se asocia con un sentimiento de bienestar y un comportamiento motivador que intenta alcanzarlo.

Cuando tomamos una decisión basada en lo que sentimos en las tripas, el cerebro accede a la vasta videoteca de momentos emotivos, como una búsqueda en Google. En otras palabras, no pierdas el tiempo con la reflexión consciente sobre todas las posibles consecuencias positivas o negativas de cada una de las decisiones que tomes. Cuando nos enfrentamos a la necesidad de actuar, el cerebro predice cómo nos sentiremos tras determinada respuesta basándose en los recuerdos emocionales de lo que ocurrió en otras situaciones similares a lo largo de la vida. Este proceso de probabilidad nos lleva lejos de las respuestas que parece que harían que nos sintiéramos mal, es decir, ansioso, dolorido, mareado, triste, etc., y nos conduce hacia respuestas que enlazan con sentirse cómodo, contento, atendido, etc. Aparte de tomar decisiones de forma instantánea, este mecanismo nos permite beneficiarnos de lecciones pasadas sin el lastre de tener que revivirlas. Si tuviéramos que visitar y revivir a cada momento las experiencias dolorosas y desagradables, nos volveríamos locos.

LA INTUICIÓN FEMENINA

Por mi experiencia con mis pacientes, muchas mujeres parecen ser mejores que los hombres a la hora de escuchar lo que sienten en las tripas y tomar decisiones de forma intuitiva. El interés creciente en identificar las diferencias relacionadas con el sexo en el procesamiento emocional y en la prevalencia de las condiciones del dolor crónico llevaron a los Institutos Nacionales de la Salud, en Estados Unidos, a realizar una serie de estudios con el objetivo de identificar las diferencias de sexo en las respuestas cerebrales a los estímulos dolorosos o emocionales.

Por una serie de razones políticas o de conveniencia, el estudio de esas diferencias biológicas entre mujeres y hombres ha estado desatendido en general, pues se asume de forma automática que el cerebro femenino responde a estos estímulos, así como a los medicamentos, de la misma forma que el cerebro masculino. Sin embargo, las investigaciones de varios equipos, incluido el nuestro, sugieren que las mujeres tienden a mostrar más sensibilidad a la saliencia cerebral y a los sistemas de excitación emocional sintonizados con sensaciones físicas como dolor abdominal y sentimientos como la tristeza o el miedo, que los hombres. Lo que podría explicar estas diferencias está relacionado con el hecho de que las mujeres almacenan recuerdos de dolor fisiológico o de

malestar como la menstruación, el embarazo y el parto. Cuando se espera una experiencia potencialmente dolorosa, el cerebro femenino tiene una biblioteca enorme de marcadores somáticos a la que recurrir, y su sistema de saliencia puede estar más influenciado por estos recuerdos que el sistema masculino.

¿TODAS LAS DECISIONES QUE TOMAMOS CON LAS TRIPAS SON CORRECTAS?

Si lo que sabemos o sospechamos sobre las sensaciones en las tripas es verdad, ¿no deberían ser las decisiones que tomamos basándonos en lo que sentimos en las tripas las mejores que podríamos tomar?

Sí y no. Mientras que lo que sentimos en las tripas se basa en nuestra experiencia y conocimiento acumulado mucho más de lo que nunca habríamos creído, es fácil que se vean corrompidas por varias influencias exteriores, incluyendo experiencias traumáticas, trastornos del humor y anuncios publicitarios.

Por ejemplo, la programación de la televisión está llena de anuncios dirigidos a hacernos sentir con las tripas, ya sea para empujarnos a comer una hamburguesa, seguir un régimen o tomar un medicamento. Estos reclamos están pensados con astucia para llamar nuestra atención a través de las imágenes, como la promesa de una recompensa implícita, y se incrustan sin apenas esfuerzo en la biblioteca de sensaciones intestinales y otras experiencias.

Tomemos por ejemplo el eslogan de una marca de mantequilla de cacahuete que dice: «Las madres exigentes, exigen Jif». Ser exigente al mirar por la salud de su hijo es algo que la mayoría de los padres siente en las tripas; es loable. Los publicistas, entre otras influencias, pueden apropiarse de estos sentimientos básicos de la tripa aprovechando que estamos ocupados. Nosotros consolidamos y simplificamos la información. El deseo que sentimos en las tripas de «ser exigente cuando se trata de alimentar a nuestros hijos» combina con el eslogan «Las madres exigentes, exigen Jif» en nuestro cerebro con la forma del imperativo «exige Jif», que se confunde entonces con un sentimiento nacido en las tripas.

De modo que la pregunta no es si podemos confiar en lo que sentimos en la tripa, sino si podemos aprender a identificar qué es verdad de todo lo que sentimos en la tripa. A pesar de que el circuito para tomar decisiones intuitivas al instante basándonos en las

tripas ha evolucionado para hacernos capaces de vivir y movernos en sociedades complejas, nuestro reto es usar el aparato digestivo para entender lo que es significativo para nosotros.

Nuestra habilidad de hacer predicciones y tomar decisiones basadas en lo que sentimos en las tripas es un subproducto de la evolución; en un mundo peligroso repleto de situaciones de peligro mortal, una predisposición sistemática a asumir una alta probabilidad de malos resultados asegura una ventaja significativa de supervivencia. Hoy en día, sin embargo, este sistema se ha quedado obsoleto en la mayor parte del mundo desarrollado, donde los peligros mortales se han visto sustituidos por el estrés psicológico cotidiano, de lo que resulta que las malas decisiones que tomamos basándonos en lo que sentimos en las tripas desembocan en infelicidad y mala salud.

Un buen ejemplo de ello es la historia de Frank. Tenía que obligarse a mantener reuniones con sus clientes durante las comidas, porque lo que su cerebro predecía que podía suceder en un restaurante desconocido le creaba tanta ansiedad relacionada con síndromes gastrointestinales que era incapaz de centrarse en la reunión. Este fenómeno se conoce como catastrofización, que significa que el cerebro predice (de forma errónea), basándose en lo que siente en las tripas, que puede pasar lo peor (en este caso concreto, síntomas digestivos graves). En el instante en que Frank se encontraba ante una nueva cita irrumpía su predicción, de tendencia negativa, de lo que sucedería en el restaurante, lo que le impedía analizar la situación de forma racional. La catastrofización también es un rasgo común en pacientes que sufren depresión o dolor crónico, cuya atención se ve reducida a estímulos negativos. Hay quien, en esas condiciones, ha perdido del todo la habilidad de tomar decisiones basándose en lo que siente en las tripas que benefician su bienestar.

CÓMO TOMAMOS DECISIONES

Existen tres tipos de estrategias a la hora de comprar una botella de vino, en función de cuál sea nuestra estrategia para tomar decisiones.

En primer lugar, tenemos a las personas lineales y racionales que basan su decisión en lo que aprendieron en un curso de cata de vinos (el año de las mejores cosechas para tal variedad, la cantidad de azúcar añadido, la edad, etc.) o en los artículos que han leído de un reconocido enólogo.

Los expertos en las sensaciones intestinales, por otro lado, toman sus decisiones basándose en su habilidad, sea innata o aprendida, de detectar un sinnúmero de aromas y sabores cuando huelen o catan un vino, desde el chocolate y la frambuesa a la canela.

Por último están los tipos intuitivos, los expertos en interpretar lo que sienten en las tripas, que han acumulado a lo largo de su vida una gran biblioteca de recuerdos emocionales relacionados con el consumo de vino. Estos recuerdos van desde momentos placenteros de un viaje en una ciudad de la Toscana o la Provenza, a saborear una botella de vino tinto acompañando una comida deliciosa en compañía de buenos amigos. Los recuerdos también pueden contener el olor de los campos de lavanda que nos rodeaban o la tormenta que hizo que todo el mundo pasara de la terraza al interior del restaurante.

Los sentimientos en la tripa que se generan y almacenan durante estas experiencias tan placenteras no son solo sobre el sabor real del vino (la sensación intestinal), sino también sobre el contexto (el precioso paisaje) y el estado emocional (estar relajado, alegre o enamorado).

Si observáramos a los tres tipos tomando la decisión sobre qué vino comprar, el racional buscaría por internet y, con cuidado y lógica, sopesaría el precio, el año y cualquier información aprendida sobre el vino. Los expertos en lo sensorial acudirían a una sala de cata de vinos para descubrir la última combinación de sabores y aromas. Mientras tanto, el tipo intuitivo se vería influenciado sobre todo por los recuerdos de la parte del mundo de donde procede el vino o sobre la ocasión en la que compartieron el vino en buena compañía.

ACCEDER A LOS SENTIMIENTOS DE LAS TRIPAS MEDIANTE LOS SUEÑOS

Si fuera posible ver un documental sobre nuestra vida a través de los sentimientos que se generan en las tripas, un montaje con los vídeos concretos, seguramente nos encontraríamos ante una película biográfica a todo color fascinante y muy personal.

Pero, a falta de tal fantasía, ¿cómo podríamos echar un vistazo a la videoteca de nuestra mente? Ver nuestro biopic emocional durante el día, cuando estamos ocupados intentando superar los retos del mundo que nos rodea, nos distraería demasiado. Es mucho más adecuado ver la película por la noche, cuando no nos distrae ni el trabajo, ni la familia, ni los amigos, y el cuerpo está desconectado de manera temporal y no se moverá ni en las escenas más espeluznantes. Y, de hecho, es la hora de la sesión de cine de las emociones, cuando estamos dormidos o absortos en nuestros sueños.

Soñar es, muchas veces, parecido a mirar una película, y los que suelen recordar lo que sueñan coincidirán en que el cerebro humano es un director de cine fuera de serie. Una creencia generalizada es que los sueños más vívidos tienen lugar en el período de sueño conocido como REM (siglas de *Rapid Eye Movement*, movimiento rápido del ojo).

Durante la fase REM, respiramos más rápido, de una forma más irregular y superficial, los ojos se mueven en todas direcciones y el cerebro está muy activo. Las películas que suelen proyectarse son las que tienen un componente más personal, que además tienen un formato más vívido y emotivo.

Los estudios con escáneres cerebrales de individuos dormidos demuestran que las regiones cerebrales que se activan en la fase REM incluyen las de la red de saliencia de la ínsula y la corteza cingular que ya nos son familiares, junto con varias regiones que generan emociones, como la amígdala y las áreas que se ocupan de la memoria, el hipocampo y la corteza orbitofrontal, así como la región cerebral esencial para procesar las imágenes, la corteza visual. Al mismo tiempo, las áreas cerebrales que participan en el control cognitivo y la consciencia, como las cortezas prefrontal y parietal, y las regiones que se encargan de los movimientos voluntarios, están desconectados. Estamos paralizados. De ese modo podemos vivir una versión no censurada de nuestra película sin preocuparnos de si nos caemos de la cama cuando queremos huir o darle un puñetazo a alguien. No podemos representar nuestros sueños, a menos que suframos un trastorno del sueño.

Resulta interesante que, mientras que los movimientos corporales están desactivados, el eje cerebro-aparato digestivo-flora intestinal está más activo mientras dormimos que a cualquier otra hora. Los complejos mioeléctricos migratorios, las fuertes contracciones y las secreciones gastrointestinales de los que hablábamos en el capítulo 2, que recorren nuestros intestinos cada noventa minutos cuando no hay comida en ellos, y cambian drásticamente el entorno de los microbios intestinales (y casi con toda seguridad su actividad metabólica) en lo que dura el recorrido.

Si nos basamos en lo que sabemos hoy en día, es plausible que estas ondas de contracciones también estén asociadas a la liberación de numerosas moléculas de señalización en el aparato digestivo y con la transmisión de esta información al cerebro, a través de muchos canales de comunicación entre el aparato digestivo y el cerebro. Incluso a pesar de la ausencia de estudios científicos, no me sorprendería que este estallido de comunicación entre el aparato digestivo, la flora intestinal y el cerebro, con todas las sustancias neuroactivas liberadoras durante este proceso, tuvieran algo que ver con el colorido afectivo de lo que soñamos.

¿Por qué es tan importante soñar? Una teoría es que soñar durante la fase REM ayuda a integrar y consolidar varios aspectos de nuestros recuerdos emocionales. Como ya

comentaré más adelante, la interpretación de los sueños es una forma de estar en contacto con lo que sentimos en las tripas y aprender a confiar en ello. Hay muchas hipótesis más sobre el papel y la importancia de los sueños; la idea de que una de esas funciones es consolidar los recuerdos emocionales en forma de sentimientos intestinales que acumulamos durante el día encaja con los datos científicos que se han recogido sobre este campo. Hace poco se han hecho interesantes hallazgos que, por ejemplo, sugieren que el eje aparato digestivo-cerebro, que incluye la señalización de la flora intestinal, es fundamental en la modulación de la fase REM y los estadios de los sueños. Así que, la próxima vez que comamos antes de acostarnos, o nos levantemos a media noche para atracar el frigorífico, deberíamos pensar en el efecto involuntario que puede tener sobre la proyección de nuestra película y la actualización de nuestra base de datos interna.

Hace un cuarto de siglo, en un momento de mi vida en el que estaba agobiado por las decisiones que tenía que tomar, me sentí afortunado por haberme sometido durante varios años al psicoanálisis junguiano. Carl Gustav Jung fue un famoso psiquiatra del hospital psiquiátrico de Burghölzli, en Zurich, Suiza, contemporáneo de Sigmund Freud. Fue el fundador de la psicología analítica, una elaborada conceptualización de esta rama de la medicina que incluye conceptos clave como la inconsciencia (colectiva) compartida; patrones universales e innatos de imágenes inconscientes, lo que llamamos arquetipos, que guían nuestro comportamiento; y el concepto de la individualización, un proceso psicológico que consiste en integrar tendencias psicológicas opuestas, como la introversión y la extroversión. Jung consideraba que la interpretación de los sueños es la clave para acceder al inconsciente. En la actualidad, yo especulo que el último proceso tiene mucho que ver con estar en contacto con lo que sentimos en las tripas y aprender a confiar en ello.

Mientras que los escritos de Jung sobre la interpretación de los sueños siempre me han fascinado, no estaba del todo preparado para las preguntas recurrentes del terapeuta semana tras semana para analizar los sueños que había tenido desde la última visita. Empecé la terapia buscando ayuda para tomar decisiones de la forma más racional posible, pensando en mi futuro, pero mi terapeuta insistió en redirigirme para que mirara en mi interior y buscara las respuestas en mis sueños.

Había semanas en las que estaba aterrorizado, me dirigía a la consulta sin haber escrito ni un solo sueño en mi diario, a punto de someterme a una sesión en la que no tenía nada

que decir. Al cabo de unos meses, sin embargo, cada vez podía recordar más y más sueños con detalle e intensidad. Me fascinaba la belleza, las tramas y la complejidad de las películas interiores que veía cada noche. Los sueños más elaborados, asociados con los sentimientos más fuertes, resultaron ser los que guardaban más significado personal.

La combinación de escribir los sueños cada mañana y después, con o sin mi terapeuta, reflexionar sobre ellos, me llevaron poco a poco a conectarme con mi base de datos interna de recuerdos emocionales, y empezar a confiar en la sabiduría interior que se reflejaba en estos sueños para tomar decisiones importantes, más que en los consejos de amigos y colegas.

Pero la interpretación de los sueños no es el único camino para llegar a contactar con nuestros sentimientos. Hay otras formas de entrenarnos en escuchar lo que sentimos en las tripas que son menos incómodas y más baratas que el psicoanálisis junguiano. La hipnosis de Erickson es una de ellas. El famoso hipnoterapeuta Milton Erickson era un experto en poner a sus pacientes en trance por medio de dirigir sus historias para inducir la hipnosis de forma alternativa al lado racional del cerebro (el izquierdo) y al consciente (el derecho).

En el transcurso de la inducción a la hipnosis, el individuo confiará cada vez más en el lado inconsciente, mientras que a la vez se evita cualquier intento de controlar cosas a través de los mecanismos racionales o de pensamiento lineal. La hipnosis no es solo una forma muy efectiva de sacar el cerebro del foco de atención externo y ponerlo en el modo introspectivo induciéndole el trance, sino que seguir varias sesiones de hipnosis de Erickson también cambia la forma en que los pacientes toman decisiones importantes cuando no están en estado de trance. Con el tiempo, muchos individuos asiduos a Erickson van aprendiendo cada vez más a confiar en su sabiduría interna y toman las decisiones de acuerdo con esta.

EN CONCLUSIÓN

Muy a menudo, en nuestras conversaciones cotidianas usamos expresiones similares a «lo siento en las tripas», sin darnos cuenta de la cantidad ingente de pruebas científicas acumuladas que nos ofrecen los pilares biológicos que sostienen esa afirmación. La

calidad, la precisión y las tendencias que hay detrás de este diálogo entre el aparato digestivo y el cerebro varían según cada cual. Algunas sensaciones en las tripas quedan grabadas en alta fidelidad y se van reproduciendo de forma subliminal: a pesar de que casi nunca somos conscientes de ellas, estas películas, como si fueran sueños, son importantes para los estados emocionales más profundos. Además, ciertos individuos son más proclives a sentir y ser conscientes de las señales que provienen del aparato digestivo. Creen que siempre han tenido un estómago delicado, o sus madres les han contado que de bebés tenían muchos cólicos. Algunos aprenden a vivir con esa hipersensibilidad y la aceptan como parte de su personalidad. Contarán que son muy sensibles a la comida y a los medicamentos y que sienten mariposas en el estómago cuando están nerviosos. Otros desarrollan trastornos intestinales como SII, pues su cerebro, avasallado por un flujo constante de señales negativas del sistema digestivo, genera reacciones intestinales erróneas que se basan en las señales que recibe.

Si entramos en contacto con lo que sentimos en las tripas, entendemos la función que desempeñan los recuerdos personales basados en esos sentimientos cuando tomamos decisiones guiándonos por la intuición que hemos ido acumulando a lo largo de los años, y tenemos siempre en mente que todo lo que hagamos que tenga una influencia en la actividad de los microbios intestinales, ya sea a través de la dieta o de la medicación, también influirá en nuestras emociones y predicciones del futuro, y entonces podremos aprovechar del todo el vasto potencial que tiene el eje aparato digestivo-flora intestinal-cerebro.

Parece extraño que, dada la crucial importancia de la toma de decisiones basada en las sensaciones en las tripas, no exista mecanismo alguno que entrene y mejore esta notable habilidad. No lo aprendemos en la escuela, y hay muchos padres que no explican a sus hijos que deben escuchar lo que sienten en las tripas, y en cambio dan mucha importancia a que piensen y repiensen las cosas con lógica (que, por supuesto, también es una habilidad valiosa a fomentar por parte de los adolescentes impulsivos). El dogma último de la sociedad moderna es tomar decisiones racionales basándose en la creencia de que el mundo es un lugar lineal y predecible, y que si se tiene información suficiente sobre este, se pueden tomar las mejores decisiones. Creo que una vez que hayamos conseguido entender mejor los fundamentos biológicos de la toma de decisiones basada

en la intuición y aceptemos que es un objetivo en el que vale la pena invertir energía mental para impulsar esta habilidad, hay una serie de estrategias que podemos seguir para mejorar esta habilidad y la tendencia a tomar las decisiones basándonos en lo que sentimos en las tripas.

TERCERA PARTE

CÓMO MEJORAR LA SALUD MENTAL Y FÍSICA

El papel de la comida: lecciones de cazadores-recolectores

En todo el mundo, la comida es la principal experiencia social para los humanos. Nos sentamos alrededor de una mesa los días señalados, escuchamos las historias que intercambiamos con nuestros familiares y nos reímos de ellas. Hacemos amigos nuevos en las cenas, y a veces incluso se convierten en más que amigos. Vamos a desayunos de trabajo, a comidas de entrega de premios y a cenas en las que cada uno lleva algo. La mitad de los asuntos de la vida humana se resuelven compartiendo el pan.

De la misma forma que el ritmo de la vida moderna se ha acelerado, los hábitos alimentarios también han cambiado. Hemos dejado atrás las largas comidas con la familia para comer hamburguesas, comida congelada y procesada que podemos pedir con solo pulsar un botón. En todas estas décadas, en Estados Unidos algunos teníamos la sensación de que algo tan importante para nuestra existencia como es la dieta se estaba desnaturalizando por completo. La respuesta a esta moda, materializada en restaurantes de comida natural, mercados de productores y el movimiento *slow food*, revela un profundo anhelo por recuperar lo que hemos perdido en pos de la modernización, redescubrir lo que era bueno, natural y sano para nuestro sustento.

¿Qué podemos hacer para recuperar lo que hemos perdido? Para empezar, fijarnos en la ciencia. Durante millones de años, nuestro sistema digestivo, los microbios intestinales y el cerebro han evolucionado a la par, puliendo nuestra habilidad instintiva para localizar, cultivar y preparar comida que es buena para nosotros y evitar la que no es saludable. Y casi todo este tiempo hemos conseguido comida cazando y recolectando. Así que ¿puede servirnos de guía la dieta de los primeros cazadores-recolectores?

Al mismo tiempo, debemos recordar que los humanos han prosperado sobre la base de una gran variedad de dietas. Desde los tubérculos seleccionados, las bayas y los frutos de

los cazadores recolectores de Tanzania, hasta las focas, ballenas y narvales de los inuit, amantes de la carne, a las culturas tradicionales les han funcionado, durante generaciones, las más diversas dietas. En contraste, los campesinos comían trigo, maíz, arroz y quizá leche, queso y yogur de los animales domesticados. A causa de nuestra versatilidad digestiva, nos las hemos arreglado para encontrar sustento en una amplia variedad de condiciones climáticas y ecosistemas.

Parte del mérito es de nuestro fabuloso tracto digestivo y su conexión con la capacidad de procesamiento del sistema nervioso. Millones de años de evolución han perfeccionado el aparato digestivo para que sienta, reconozca y codifique todo lo que comemos y bebemos en patrones de hormonas e impulsos nerviosos que se mandan a los centros reguladores del cerebro. Pero como ya hemos visto, gran parte del mérito corresponde a la flora intestinal, que se ocupa de la fracción variable de comida que el intestino delgado no puede absorber. Si lo miramos de forma global, la flora intestinal humana es muy diversa y adaptable, y durante millones de años de evolución se ha convertido en un eslabón indispensable del proceso digestivo.

Hoy en día, en Estados Unidos es difícil escapar de una dieta poco natural, llena de edulcorantes, emulsionantes, aromatizantes y colorantes, con extra de grasa, azúcares añadidos y gluten, y cargada de calorías. Puesto que la comida que ingerimos influye sobre la actividad de la flora intestinal, ¿qué aspecto tendría nuestra flora si siguiéramos la dieta junto a la que nuestro cuerpo ha evolucionado? ¿Qué nos dice el microbioma ancestral? ¿Podremos, algún día, saber cómo era?

De hecho, sí podemos. Si descubrimos más cosas sobre la verdadera dieta de nuestros ancestros podríamos incluso obtener algunas respuestas al inacabable debate sobre qué dieta es más beneficiosa para nuestro cuerpo y nuestra mente: las omnívoras, la rica en proteínas y grasas, la pobre en carbohidratos, la rica en frutas y verduras, la dieta vegana o la sabrosa dieta mediterránea. Si lo conseguimos, podríamos hacernos una idea de cómo eran las cosas cuando nuestro cerebro, el aparato digestivo y la flora intestinal vivían en armonía, una idea de la dieta que hemos comido para evolucionar.

Una forma de hacerlo es estudiar a las personas que todavía tienen un estilo de vida prehistórico, cuya dieta no difiere mucho del régimen alimenticio con el que ha evolucionado nuestro cuerpo durante miles y miles de años. Estoy hablando de los campesinos primitivos o cazadores recolectores que quedan en el mundo, como los malauís y los yanomami.

Hace cuarenta años tuve una experiencia personal fascinante que me permitió observar de primera mano los yanomami y sus hábitos alimentarios. Fue durante un viaje en el que me adentré miles de kilómetros en la jungla venezolana, la parte de la selva del Amazonas en la que residen esos pueblos primitivos, alrededor de la cabecera del río Orinoco.

Lo que experimenté en la selva regresó a mi mente de forma inesperada en 2013, cuando asistí a un congreso científico sobre la flora intestinal en Bethesda, Maryland. El congreso llevaba por título «La ciencia del microbioma humano: una visión de futuro». Una de las participantes era la ecologista y microbióloga María Gloria Domínguez-Bello, científica de renombre internacional y autora de artículos de referencia sobre cómo el parto influye en la flora intestinal de los recién nacidos. También formó parte del grupo de investigación que publicó una comparación entre la composición de los microbios intestinales en distintos grupos poblacionales, como los amerindios (un colectivo de indígenas de Sudamérica) y habitantes de varias ciudades de Estados Unidos.

Cuando las primeras diapositivas de los indígenas que viven en el río Orinoco ocuparon la pantalla, no podía creer lo que veía: las imágenes de aquella gente bajita, preciosa, con sus rasgos distintivos y sus peinados de monje, enseguida regresaron a mí los recuerdos de 1972, cuando tuve la suerte de que un director de cine me invitara a ser ayudante de cámara durante una expedición junto a los yanomami. Era mi primer año en la universidad y no me costó mucho decidirme por saltarme un semestre para embarcarme en semejante aventura.

Puesto que mis conocimientos sobre antropología y medicina dejaban mucho que desear, por no mencionar los que entonces poseía sobre la flora intestinal, que todavía no se había descubierto en todo su esplendor, mi motivación principal para participar en esa expedición fue una mezcla de búsqueda pura de aventuras y de fascinación por formar parte de un documental. Sin embargo, mientras me preparaba para la expedición también descubrí un aspecto muy singular acerca de los hábitos alimentarios de los yanomami: la completa ausencia de sal añadida en la comida.

Varios estudios relacionan el bajo consumo de sodio de los yanomami con la práctica

ausencia de hipertensión arterial y sus consiguientes complicaciones médicas. Pero ahora, después de décadas de trabajar con pacientes e investigar el complejo diálogo entre el cerebro, el aparato digestivo y el microbioma, me he dado cuenta de que hay muchas más cosas interesantes en la alimentación de los yanomami que no solo inciden en su dieta, sino también en su mente y en su comportamiento.

He sacado a relucir esta historia personal porque los yanomami son uno de los pocos pueblos del mundo que siguen llevando un estilo de vida prehistórico, tal como vivían nuestros ancestros hace miles de años. Estudiar sus hábitos alimentarios y su microbioma intestinal nos abre una ventana en el tiempo hacia la época en que los humanos y los microbios iniciaron su relación simbiótica. Esta investigación nos da pistas sobre cómo evolucionó nuestra flora intestinal y las consecuencias que ello puede tener en nuestro bienestar hoy en día.

Junto con otros dos miembros del equipo de filmación, viví dos meses en un poblado yanomami. Tuve la oportunidad de observar y experimentar su vida cotidiana, cómo recolectaban, preparaban y consumían la comida. Vi y probé lo que comían a diario y también presencié su singular abanico de conductas emocionales, desde la relación afectiva entre padres y recién nacidos, pasando por las luchas violentas y los rituales que tenían lugar durante las grandes celebraciones, hasta su preparación antes de entrar en lucha con otro poblado.

Después de un largo ritual inicial de familiarización, muy sonoro, en el que cada miembro del poblado nos tocó la cabeza, la cara, el pecho y los brazos, y nos fue asignada una hamaca a cada uno, los yanomami se limitaron a ignorar al equipo cinematográfico que vivía entre ellos, excepto los niños, que querían jugar y tocar todo lo que llevábamos en la mochila, incluidas las cámaras. Que nos ignoraran nos dio la oportunidad única de ver y grabar su rutina diaria y observar su forma de actuar, sobre todo en relación con las actividades destinadas a buscar alimento o cultivarlo.

Los yanomami tienen una estricta división del trabajo a la hora de buscar alimento: los hombres salen a cazar pájaros, monos, ciervos, jabalíes y tapires (todos ellos animales salvajes con muy poca grasa corporal), lo que les ocupaba el 60 por ciento de su tiempo. A menudo, veíamos a varios hombres salir al alba del *shabono* equipados con arcos y flechas y volver más tarde con la presa. La carne de estos animales se asaba o cocía; al no usar aceites ni grasa animal, no freían nada. Las mujeres colgaban las carnes

preparadas en una estaca dentro de la zona de la familia, incluyendo la cabeza de los monos, trozos de serpiente, ranas y pájaros, junto con matas de plátanos.

Era bastante habitual ver a miembros de una familia picar de estos alimentos almacenados a lo largo del día, y a menudo me invitaban. A pesar de la abundancia de animales de la selva, los productos animales eran solo una pequeña parte del alimento de los yanomami. Es más, nuestro guía nos informó que esta tribu nunca se comía a sus animales domésticos, que en general cuidaban como mascotas, ni huevos de pájaro, que solo usaban con fines espirituales y en ceremonias.

Las mujeres se dedicaban a la horticultura. Cultivaban una especie de boniato, plátanos y tabaco. Las seguimos y grabamos durante las expediciones de búsqueda de comida en la selva, donde recolectaban larvas, termitas, ranas, miel y semillas. Tanto hombres como mujeres compartían la pesca en las prístinas aguas de los ríos. Procurarse alimento implicaba hacer ejercicio físico, como largas caminatas y correr a través de la selva. Seguirles el paso en aquel ambiente cálido y húmedo no era tarea fácil.

Las familias yanomami dependían de la gran diversidad de la selva para sobrevivir, y la amplia variedad de su medio se reflejaba en la gran diversidad de su microbioma. Además de su dieta basada en frutas y verduras, también empleaban un número importante de productos vegetales con otros fines, como venenos derivados de distintas plantas que usaban para construir puntas mortales de flecha para cazar y pescar, y centenares de plantas, bayas y semillas que consumían con fines dietéticos, medicinales y alucinógenos.

También usaban el principio de la fermentación para preparar los alimentos, dotándolos así de un suplemento natural de microorganismos. Fuimos testigos de cómo un grupo de gente machacaba una gran cantidad de plátanos, vertían el puré en una canoa y lo guardaban hasta que la fermentación lo había transformado en una bebida alcohólica que los hombres consumían en grandes cantidades, lo que tenía consecuencias evidentes en su comportamiento. Parecía que los yanomami, después de siglos de ensayo y error, habían aprendido algo sobre de qué forma los componentes tanto de la comida como de las plantas medicinales ofrecían señales concretas que tenían efectos en el cerebro y el aparato digestivo.

En conjunto, la dieta de los yanomami era rica en alimentos vegetales y, en ocasiones se complementaba con pequeñas cantidades de carne. Pero a diferencia de los productos de ternera y cerdo procesados y enriquecidos con grasa que constituyen la carne que

consumimos en Estados Unidos, la que comían los yanomami procedía de animales salvajes, magros y sanos. Estas tribus viven muy lejos de los gurús nutricionistas que hoy en día llenan las estanterías y los medios de comunicación, pero su dieta, rica en verdura, fruta, pescado y carne magra de forma ocasional, sin aditivos ni conservantes, está en sintonía con el archiconocido consejo de Michael Pollan en *El dilema del omnívoro*: «Come, pero no mucho, y sobre todo, come vegetales».

De ninguna manera estoy diciendo que nos tenemos que hacer cazadores recolectores, y tampoco creo que debamos seguir una dieta paleolítica para gozar de una salud óptima. Aquel pueblo indígena muestra un retraso en el crecimiento (adaptación para su vida de cazadores recolectores en la selva), su esperanza de vida no se acerca ni de lejos a la nuestra y tienen una tasa muy alta de muertes en guerras y por heridas. Al mismo tiempo, si observamos su estilo de vida, tendremos una oportunidad única para comprender cómo se entrelazan la dieta y el microbioma intestinal en el fomento de la salud humana.

¿LA DIETA ESTADOUNIDENSE ES MALA PARA LA FLORA INTESTINAL?

¿Puede una dieta pobre en grasa, rica en gran variedad de alimentos vegetales, con una pequeña cantidad de carne, ayudar a preservar la salud de la flora intestinal? Y ¿la dieta moderna de Estados Unidos ha empeorado la flora intestinal humana? Hasta hace poco tiempo, los científicos no han empezado a responder algunas preguntas.

Hace unos años, Tania Yatsunenko y María Gloria Domínguez-Bello, junto a un equipo de eminentes expertos en flora intestinal bajo la dirección de Jeffrey Gordon, de la Universidad de Washington, analizaron la composición de los microbios intestinales de los guajibo, una tribu amazónica que vive en la misma zona que los yanomami; los habitantes de un pueblo rural de Malawi, país del sur de África; y los habitantes de una ciudad de Estados Unidos. Los investigadores usaron unos métodos modernos que se conocen como metagenómicos: aislaron los microbios intestinales de muestras fecales, purificaron su material genético (ADN), y entonces utilizaron una técnica automática de análisis para identificar todos los genes bacterianos. Así descubrieron que la flora intestinal de los indios de Sudamérica y los malauíes rurales estaba compuesta por una

mezcla similar de microbios, pero muy distinta de los de Estados Unidos. A primera vista, estos hallazgos no son sorprendentes, dados los opuestos estilos de vida y hábitos alimentarios entre nosotros y los de estos pueblos primitivos que, además, viven en lugares muy distintos en cuanto a su ubicación geográfica y su cultura.

Los malauíes y los amerindios son genéticamente distintos y viven en ambientes tropicales muy diferentes: la selva del Amazonas, que ofrece un clima estable todo el año, frente a la sabana árida de Malauí, que tiene estaciones secas y húmedas diferenciadas, así que ¿de dónde viene la semejanza? Resulta que estas dos sociedades tradicionales consumen una dieta similar, con una amplia variedad de alimentos vegetales y carne magra de forma ocasional de animales que han cazado ellos mismos.

De hecho, los malauíes y los amerindios tienen un patrón de microbios intestinales similar, típico de los humanos que siguen una dieta rica en vegetales y pobre en derivados animales, una tasa reducida de una cepa bacteriana de firmicutes y bacteroidetes y, dentro de este último grupo, una tasa creciente de los grupos *Prevotella* y *Bacteroides*. Otros estudios que comparan niños de áreas rurales de Burkina Faso, en el oeste de África, con niños de Florencia, Italia, y a cazadores recolectores de Hazda, en el valle del Rift de África oriental con adultos de Bolonia, en Italia, han confirmado esos hallazgos.

Sin embargo, las diferencias entre los tres grupos no se limitaban a la abundancia de ciertos tipos de microbios. Es mucho más preocupante que las personas que siguen la típica dieta estadounidense hayan perdido casi un tercio de su diversidad microbiana en comparación con los individuos que siguen un estilo de vida prehistórico. Y hay otro hecho igual de alarmante: este cambio tan drástico en nuestro ecosistema intestinal se puede comparar con el 30 por ciento de pérdida de biodiversidad en nuestro planeta desde 1970, la mayor parte de la cual se ha producido en la selva amazónica, el hábitat de los yanomami.

Por desgracia, esta disminución de la biodiversidad en todo el mundo no se limita a las plantas y los animales que viven en selvas subtropicales, y los ecologistas han desarrollado modelos matemáticos para demostrar su efecto en varios ecosistemas. La disminución de la biodiversidad afecta a la vida marina que rodea los arrecifes de coral, y a las abejas y las mariposas monarca en Estados Unidos. ¿Podemos aplicar las conclusiones que los ecologistas han alcanzado estudiando el declive de los ecosistemas

que nos rodean para entender las consecuencias del descenso de la biodiversidad de nuestro aparato digestivo?

De la misma forma que, a más diversidad en los sistemas naturales, mayor es la resiliencia contra las enfermedades, una mayor diversidad y riqueza en los huéspedes de las especies microbianas y sus metabolitos se asocia con una mayor resistencia frente a las infecciones, los antibióticos, la variabilidad de los alimentos, las sustancias químicas cancerígenas y el estrés crónico.

No todo el mundo en Estados Unidos sigue la típica dieta de la que estamos hablando, por supuesto. De un modo similar a las sociedades que subsisten a base de dietas rurales y prehistóricas, los vegetarianos ingieren bajas dosis de grasas saturadas y colesterol y más cantidad de fruta, verduras, cereales integrales, frutos secos, derivados de la soja, fibra y fitoquímicos (sustancias químicas presentes de forma natural en las plantas). Se han demostrado científicamente los beneficios significativos para la salud de las dietas de este tipo, ricas en alimentos vegetales y pobres en componentes de origen animal, sobre todo grasa. Por ejemplo, muchos estudios han demostrado que quienes siguen dietas vegetarianas o veganas tienen menor tendencia a sufrir obesidad, síndrome metabólico, enfermedades coronarias y vasculares, hipertensión e infartos, así como menor riesgo de contraer cáncer. Por desgracia, hay muy pocas pruebas que indiquen que estas dietas también tengan beneficios para la salud cerebral, lo que, hay que decir, son beneficios que no reflejan solo una mejor salud física.

A pesar de lo sorprendentes que fueron las diferencias en la abundancia de flora intestinal y su diversidad en los individuos adultos del estudio de Yatsunencko, con todo, los científicos encontraron que las diferencias en el microbioma intestinal de los indios de Sudamérica, las tribus africanas y los habitantes de una ciudad de Estados Unidos no dependían necesariamente del estilo de vida que llevaran los individuos adultos, porque ya se apreciaban en los tres primeros años de vida y persistían en la edad adulta. ¿Cuál era entonces el responsable de estas diferencias en los microbios intestinales a una edad tan temprana, antes de que los niños estuvieran expuestos a la dieta de los adultos?

DONDE EMPIEZA TODO

La comida es muy importante en la salud del aparato digestivo, el cerebro y la interacción entre ambos órganos vitales, relación que empieza justo al nacer. Mientras que cuando llegamos a la edad adulta todos queremos mejorar nuestra salud, los hallazgos del estudio de Yatsunenکو apuntan a que nunca debemos olvidar que algunas de las consecuencias de la comida sobre el aparato digestivo empiezan mucho antes de que podamos tomar decisiones sobre qué comemos y qué probióticos tomamos.

Estas primeras incidencias de la comida en el aparato digestivo establecen las bases de la diversidad microbiana en la edad adulta y la resiliencia a las enfermedades, por lo que los errores en este proceso inicial de programación pueden incrementar el riesgo de padecer un amplio rango de problemas de salud, que van desde la obesidad al SII. Además de la formación inicial del microbioma intestinal del bebé en el momento de nacer, el alimento que este recibe de la madre también es fundamental. Un estudio de la microbióloga Ruth Ley, de la Universidad Cornell, y su equipo pone de relieve la importancia de esa influencia de la dieta temprana en la flora intestinal de un bebé, analizada en sesenta momentos distintos desde el nacimiento hasta los dos años y medio.

El niño recibió solo leche materna durante los primeros cuatro meses y medio de vida. Para empezar, Ley y sus colegas observaron que el microbioma del bebé era rico en especies que facilitaban la digestión de los carbohidratos de la leche, sobre todo bifidobacterias y algunos lactobacilos. No fue una sorpresa. Pero antes de que consumiera leche en polvo o comida sólida, los microbios intestinales como la *Prevotella* parece que ya podían metabolizar carbohidratos complejos de origen vegetal. Eso significaba que la flora intestinal del bebé estaba preparada para la comida sólida antes de que empezara a ingerirla.

La madre siguió amamantándolo hasta los nueve meses, y después los padres pasaron de forma gradual a la comida para bebés, como arroz, cereales y guisantes, y más adelante le dieron lo mismo que ellos comían. Una vez que el niño pasó a la comida sólida, la flora volvió a cambiar a microbios que fermentaban carbohidratos vegetales.

En los primeros meses de la vida del bebé, en su intestino vivían pocas especies, y hechos como la fiebre, la introducción de los guisantes en su dieta o un tratamiento con antibióticos por una infección de oído provocaron que las comunidades de microbios del niño fluctuaran drásticamente. Pero la diversidad aumentó al cabo de un mes, y cuando el niño ya tenía dos años y medio, su microbioma intestinal se había estabilizado y parecía el de un adulto.

Gracias a este y otros estudios, ahora está claro que los primeros dos años y medio o tres años forman el microbioma intestinal para toda la vida. Es como si el cuerpo del niño estuviera formando una orquesta en la que cada especie de microbio intestinal tocara un solo instrumento. Al principio, los instrumentistas están a prueba. Algunos son despedidos y otros no, pero quedan muchos asientos libres. Hacia los dos años y medio, sin embargo, la orquesta ya está completa, y la mayoría de los músicos conservarán el trabajo de por vida. Según las circunstancias y el suministro de comida, esta orquesta será capaz de tocar un repertorio bastante amplio.

LA FUNCIÓN CLAVE DE LA DIETA EN EL DIÁLOGO ENTRE EL CEREBRO Y EL APARATO DIGESTIVO

En los últimos años, a medida que íbamos descubriendo las conexiones entre el cerebro, el aparato digestivo y el microbioma, he pensado de vez en cuando en cuando en la adolescente yanomami que parió sola en la selva de Venezuela, y a quien observé cómo interactuaba con la recién nacida durante varias semanas. La vi participando con las otras mujeres en la recolección de alimentos con el bebé a cuestas, pegado al pecho y al vientre con la ayuda de una banda de ropa atada a la espalda, mientras lo iba amamantando.

La niña parecía sana, y si me baso en mis observaciones de esos momentos y lo que han descubierto los investigadores desde entonces, el aparato digestivo del bebé y su flora intestinal gozaban de un punto de partida saludable y mostraban una amplia abundancia y diversidad de microorganismos. Desde el nacimiento, aquella niña estuvo expuesta no solo a la vasta diversidad microbiana de su ambiente natal, sino también a los componentes singulares de la comida que recibía de su madre.

Hoy en día sabemos que es el suministro de alimento en la infancia, en particular la leche materna, lo que ayuda a que el aparato digestivo se llene de la saludable mezcla inicial de microbios. No podemos obviar que la composición de la leche materna depende de la dieta que sigue la madre. Estudios recientes han mostrado que la composición de la dieta de la madre lactante tiene una gran influencia en el riesgo que corre el bebé de sufrir el síndrome metabólico u obesidad a lo largo de su vida, y gran

parte de ello se produce mediante la programación temprana de la flora intestinal del bebé.

Mientras que las madres siempre han sabido que la leche materna es el mejor alimento para sus retoños, recientes estudios sobre el microbioma intestinal han revelado los mecanismos que hacen posible este beneficio saludable. Además de todos los nutrientes esenciales para el desarrollo del niño, la leche materna contiene prebióticos, compuestos que tienen la habilidad de alimentar grupos particulares de microbios intestinales. En concreto, contiene oligosacáridos (carbohidratos complejos formados por entre tres y diez moléculas de azúcar enlazadas), que son esenciales para formar la flora intestinal del bebé a partir de seleccionar el crecimiento de qué bacterias beneficiosas fomentar. Estos carbohidratos, llamados oligosacáridos de la leche materna humana (o HMO por sus siglas en inglés), forman el tercer componente con más presencia en la leche materna humana, donde cabe decir que se han identificado más de ciento cincuenta moléculas distintas de oligosacáridos.

Lo fascinante de los HMO es que el cuerpo de las mujeres los fabrica a pesar de que no sean digeribles por el aparato digestivo. Estas moléculas resisten la acidez del estómago infantil, así como la digestión pancreática y las enzimas del intestino delgado, hasta llegar intactos al final del intestino delgado y el colon, donde residen la inmensa mayoría de los microbios intestinales. Una vez han alcanzado su objetivo, nutren la flora beneficiosa, sobre todo las especies de *Bifidobacterium* que las pueden romper en parte en cadenas cortas de ácidos grasos y otros metabolitos. Estos productos descompuestos crean un ambiente favorable para el crecimiento de los microbios beneficiosos por encima de los que pueden ser nocivos.

Eso nos ayuda a explicar el hecho de que los niños que no reciben lactancia materna, sino que toman leche en polvo, presentan menos bifidobacterias en sus excrementos. Como señala David Mills, de la Universidad de California, en Davis, unos de los mayores expertos mundiales en los componentes de la leche materna, los HMO son el único alimento que ha evolucionado con el único propósito de alimentar la flora intestinal. Es evidente que la evolución ha diseñado estas moléculas para que ayuden a programar la flora intestinal de los bebés, mientras que, al mismo tiempo, ofrecen protección contra las bacterias patógenas. Una de las formas en que lo consiguen es favoreciendo el dominio del *Bifidobacterium infantis* (microbios expertos en digerirlas),

y prevenir así el crecimiento de las bacterias que pueden ser nocivas, que compiten por un alimento limitado.

Además, los oligosacáridos de la leche materna tienen efectos antimicrobianos directos contra estos patógenos, que se reflejan en la reducción de las infecciones microbianas que afectan a los niños. Así pues, los oligosacáridos de la leche materna son esenciales para el desarrollo del microbioma de un niño saludable y para su protección temporal contra las infecciones intestinales en un momento en que el microbioma infantil tiene una baja diversidad (está formado por un número limitado de grupos y especies microbianos) y todavía no está preparado para defenderlo de las infecciones.

La evolución ha conseguido una preciosa transición continua de un feto sin apenas microbios a un mundo repleto de microorganismos, usando en primer lugar un medio microbiano singular de la vagina materna para inocular el intestino estéril del recién nacido, y luego fomentando el crecimiento de los mismos microbios en el intestino del bebé con moléculas específicas contenidas en la leche materna humana el tiempo suficiente para que el niño en edad de crecimiento desarrolle su propia composición microbiana.

En los dos meses que pasé con los yanomami vi a madres que no solo amamantaban a recién nacidos, sino también a niños que ya andaban. De hecho, daban de mamar durante tres años, e introducían el plátano al cumplir el año, como hacen muchas otras sociedades tradicionales de cazadores recolectores. Durante este período, el microbioma del niño no es la única cosa que se está formando: también se desarrolla el cerebro. El crecimiento del cerebro prosigue durante la adolescencia, pero los primeros años de vida son cruciales. ¿Es posible que la lactancia materna cambie la conversación entre el aparato digestivo, la flora intestinal y el cerebro con el objetivo de fomentar un desarrollo saludable de los circuitos y sistemas más importantes del cerebro?

Estudios de larga duración sobre niños amamantados sugieren eso mismo. Otros estudios de seguimiento han observado a estos niños mientras crecían, y los científicos evaluaban sus habilidades cognitivas e intelectuales. Estos estudios, en los que los investigadores evalúan a los individuos de manera periódica durante años, van montando la película sobre el desarrollo de un proceso particular; y lo que es más importante, pueden revelar una causa y un efecto. Los estudios de larga duración sobre los niños

amamantados de forma natural muestran que cuanto más tiempo se prolonga el período de lactancia, mayor es el cerebro del niño, un rasgo que se asocia con un mejor desarrollo cognitivo.

La lactancia materna puede incluso mejorar el desarrollo emocional y social del bebé. En un reciente trabajo de un equipo de investigación del Instituto Max Planck para la promoción de las Ciencias Cognitivas y el Cerebro Humano de Leipzig, Alemania, analizó a bebés de ocho meses que habían recibido lactancia materna exclusiva para comprobar su capacidad de reconocer las emociones a través del lenguaje corporal, mostrándoles imágenes de personas alegres o asustadas. Los resultados fueron espectaculares: los niños que fueron amamantados durante más tiempo respondían más rápido a las imágenes de las expresiones corporales de alegría que los que mamaron menos tiempo. Reconocer las emociones básicas como la alegría o el enfado a partir de las expresiones faciales y el lenguaje corporal otorga a los bebés una herramienta fundamental importantísima para su desarrollo social y emocional.

¿De qué forma la lactancia materna altera las regiones cerebrales responsables del aprendizaje de estas habilidades? Los resultados del estudio alemán sugieren que eso ocurre en parte por la acción de la oxitocina. Una gran variedad de estímulos sensoriales activa la liberación de oxitocina en el cerebro: caricias, dar de mamar o ciertas sensaciones intestinales causadas por los nutrientes. La hormona se libera tanto en el cerebro materno (donde estimula la secreción de leche) como en el del bebé. La oxitocina favorece el vínculo y la relación, así que la secreción de oxitocina durante el amamantamiento mejora los lazos materno-filiales. En un estudio de seguimiento se observó que este efecto positivo de la lactancia materna prolongada dependía de la conformación genética de los bebés, pues solo se encontraba en niños que tenían una variación genética particular en el sistema de señalización de la oxitocina.

A pesar de lo fascinantes que son los estudios mencionados, los experimentos sobre la relación entre la lactancia materna y la reactividad emocional no abordaban la cuestión sobre qué aspecto de la lactancia materna era el responsable de la secreción de oxitocina en el cerebro. «La lactancia materna es mucho más que dar de comer con el pecho», escribe el investigador principal, Tobias Grossmann, junto a sus colegas. De modo que, ¿están las experiencias positivas del niño asociadas con el contacto físico que acompaña a la lactancia materna, la estimulación oral (que activa la secreción de oxitocina en la madre), o el consumo del azúcar de la leche (que puede estimular la secreción de

moléculas opiáceas en el cerebro)? O, por el contrario, ¿era algún metabolito, como el aminoácido GABA, parecido al Valium, lo que producía la flora intestinal del niño en respuesta a la llegada regular de los oligosacáridos de la leche materna al intestino, y que comunica al cerebro que todo va bien?

En el estudio con escáneres cerebrales que nuestro grupo de la UCLA llevó a cabo con mujeres voluntarias que comían yogur enriquecido con probióticos de forma regular, los probióticos afectaron a la actividad de algunas de las mismas regiones cerebrales encargadas de las emociones que se activaban en los bebés del estudio de Grossmann, ya mencionado, que recibían leche materna. En estudios muy recientes encontramos que existe una correlación entre el volumen de ciertas regiones cerebrales y la composición de la flora intestinal. ¿Es posible que esta relación entre el cerebro y los microbios intestinales se desarrolle durante los primeros meses de vida, la época en que la arquitectura tanto del cerebro como de la composición microbiana del cerebro todavía se están desarrollando? Si nos basamos en lo que sabemos hoy en día, la cantidad y la duración de la llegada de los oligosacáridos de la leche humana a la maquinaria metabólica del aparato digestivo del niño podrían ser cruciales en este proceso.

¿PODRÍA UNA NUEVA DIETA ALTERAR LA FLORA INTESTINAL?

Al cambiar de dieta pueden alterarse las condiciones de vida de los microbios intestinales. Pero hay millones de microbios en los intestinos, y la mayoría se reproducen con rapidez. Eso significa que, al menos en teoría, la selección natural puede actuar con rapidez, permitiendo que los bichos mejor adaptados proliferen y que los otros disminuyan o se extingan.

Pero esa no es la única posibilidad. Los microbios intestinales preexistentes también se pueden adaptar a las nuevas condiciones alterando su expresión genética para activar las nuevas funciones esenciales y apagar otras que ya no necesitan. Para descubrir cuál de las dos posibilidades es la correcta, y de qué forma un cambio importante en la dieta alteraría la mezcla de microbios en el intestino, varios grupos de investigación estudiaron si dichas diferencias en los hábitos alimentarios entre quienes viven en

sociedades industrializadas se reflejan en cambios en su flora intestinal y en los metabolitos que estos producen.

El grupo de Peter Turnbaugh, de la Universidad de Harvard, estudió el enorme efecto que tiene cambiar la dieta normal de individuos saludables por una dieta basada en vegetales (rica en cereales, legumbres, frutas y verduras) o por una basada en extremo en derivados animales, rica en grasas (carne, huevos, quesos).

Los cambios a corto plazo de la dieta habitual a otra basada en productos vegetales o animales también alteraban los microbios intestinales. Los cambios eran similares a los observados antes en las diferencias del microbioma entre animales herbívoros y carnívoros, y en las diferencias microbianas entre los occidentales y quienes seguían una dieta prehistórica. Es interesante que la dieta basada en productos animales y rica en grasas tuviera un efecto mayor en la composición de referencia de la flora intestinal y la prevalencia de ciertas especies que las dietas basadas en productos vegetales, lo que sugiere que representaba una mayor desviación de la dieta regular del individuo que la basada en vegetales. Las basadas en derivados animales también mostraban una mayor abundancia de microorganismos que toleraban los ácidos bilíacos, necesarios para absorber la grasa en el intestino delgado, y se habían reducido los niveles de bacterias que metabolizan las moléculas complejas de azúcar que contienen los vegetales. Cuando los individuos que habían seguido una dieta vegetariana antes del estudio cambiaron a una dieta basada en derivados animales, los microorganismos que abundan en las sociedades prehistóricas y rurales se reducían, lo que confirma la importancia de esta especie para metabolizar los carbohidratos de origen animal.

Además de estos cambios en la organización microbiana, la actividad metabólica mostró otros cambios relacionados con la dieta. Como era de esperar, comparada con la basada en vegetales y la de referencia, la dieta basada en derivados animales presentaba una concentración mucho más elevada de productos de la fermentación de aminoácidos y niveles más bajos de los metabolitos resultantes de la fermentación de carbohidratos (en particular, ácidos grasos de cadena corta).

Como señalaron los autores del estudio, la habilidad de la flora intestinal para cambiar su composición y los perfiles funcionales podría ser de gran importancia para la supervivencia de la especie humana, ya que permite realizar ajustes según las variaciones en la disponibilidad de alimentos de origen animal o vegetal según el clima y las estaciones. Además, es probable que tuviera algo que ver en la adaptación durante la

evolución de los humanos desde nuestros ancestros homínidos al actual *Homo sapiens*. La habilidad de adaptarse con rapidez a los alimentos de origen vegetal disponibles en las épocas de escasez de carne ofreció una fuente alternativa de calorías y nutrientes. Estos hallazgos también explicarían por qué los humanos se adaptan sin problemas cuando cambian a una dieta terapéutica o de moda (por ejemplo, sin gluten, Atkins, la paleo o la vegana), sin presentar efectos secundarios importantes y, en apariencia, sin cambios en el humor o la capacidad de respuesta al afecto o al estrés.

Aquí tendríamos las pruebas de que la flora intestinal se adapta deprisa a los cambios extremos a corto plazo de la dieta, tanto en lo relacionado con su composición como con los metabolitos que produce, y podríamos esperar ver diferencias claras entre los individuos occidentales que viven en un medio urbano que han decidido seguir dietas basadas en vegetales (veganos y vegetarianos) en comparación con sus compatriotas omnívoros.

Sin embargo, un estudio de Gary Wu y su grupo de la Universidad de Pennsylvania no confirmó esta teoría. Los investigadores analizaron en detalle la flora intestinal y los metabolitos derivados de los microbios en un grupo de omnívoros y en individuos que seguían una dieta vegana desde hacía al menos seis meses. En contra de los resultados del estudio anterior sobre individuos que nacieron y habían vivido en distintas regiones geográficas del mundo durante toda su vida, este estudio solo encontró una pequeña y modesta diferencia entre la flora intestinal de los occidentales que habían escogido su dieta para ser omnívoros o veganos. Sin embargo, sí observaron diferencias en los metabolitos de los microbios intestinales de los dos grupos observadas en la sangre y la orina, reflejo de la baja ingesta de proteínas y grasa y altas ingestas de carbohidratos. Como era de esperar, estas diferencias en el perfil de los metabolitos se explicaban a través de la mayor metabolización de las moléculas de azúcar complejas derivadas de los vegetales por parte de la flora intestinal de los veganos, y la mayor cantidad de aminoácidos de origen animal y los lípidos que consumen los omnívoros.

En pocas palabras, la dieta cambiaba la producción de metabolitos microbianos de los individuos del estudio sin variar de manera significativa la composición de los microorganismos que producían estos metabolitos. Los investigadores especularon que, si la dieta era la razón de las diferencias significativas de la flora intestinal previamente observadas en distintas poblaciones humanas de distintas partes del mundo, entonces estas diferencias relacionadas con la dieta necesitarían la evolución de muchas

generaciones o al menos requerirían que se expusieran desde muy temprana edad para tener un efecto más duradero en la flora intestinal.

Ahora sabemos que hay múltiples mecanismos por medio de los cuales se puede influir en la flora intestinal a temprana edad, como la dieta que la madre ha seguido durante el embarazo y la lactancia, la exposición a los microbios ambientales y las señales provocadas por el estrés entre el cerebro y el aparato digestivo que afectan tanto al microbioma de la madre como al del niño. Las diferencias geográficas en la composición de la flora intestinal también podrían deberse a mayores variaciones en las condiciones ambientales de individuos que viven en armonía con el medio que los rodea en partes aisladas del mundo, en comparación con los habitantes de ciudades estadounidenses en áreas metropolitanas, lejos de la exposición a medios naturales, que consiguen lo que comen en restaurantes o supermercados.

A pesar de la adaptabilidad de nuestra microbiota, también es cierto que la flora intestinal de los campesinos y cazadores recolectores rurales tiene capacidades que nosotros hemos perdido. Incluso si decidimos comenzar a seguir la misma dieta que un cazador recolector o que un campesino tradicional, nunca conseguiremos fermentar los alimentos vegetales tan bien ni produciremos tantos metabolitos útiles de la misma forma en que lo hacen ellos. La llamada flora intestinal permisiva produce un suministro abundante de ácidos grasos de cadena corta, moléculas beneficiosas y energéticas que nos protegerían contra el cáncer de colon y la enfermedad inflamatoria intestinal y que parece que participan en la comunicación entre el aparato digestivo y el cerebro.

En cambio, las personas que viven en sociedades industrializadas presentan una composición de la flora intestinal restringida, que no es tan eficiente a la hora de fermentar los carbohidratos complejos de origen vegetal en ácidos grasos de cadena corta, incluso aunque consuman mucha fruta, verduras y otros alimentos derivados vegetales. ¿Cómo se desarrollaría esta composición restringida?

Wu piensa que puede que eso se deba a la ausencia de ciertas especies microbianas, como la bacteria *Ruminococcus bromii*, cuya actividad es esencial para iniciar la degradación de estos sustratos tan difíciles de descomponer. Dentro del ecosistema del microbioma intestinal, muchos metabolitos del mismo tipo pueden ser producidos por distintos miembros de la comunidad, que son consumidos o transformados por otros.

Por otro lado, otras especies de microbios intestinales tienen habilidades más especializadas, y parece que son clave a la hora de degradar las partículas de almidón

que escapan a la digestión en el intestino delgado. Esta partícula, que se conoce como almidón resistente, forma parte de una amplia variedad de alimentos de origen vegetal, como los plátanos, las patatas, las semillas, las legumbres y los cereales integrales no procesados. En la mayoría de los individuos, el almidón resistente se fermenta por completo en ácidos grasos de cadena corta en el colon, pero hay personas cuya flora intestinal no tiene la capacidad de hacerlo.

El *Ruminococcus bromii* suele ser el encargado de empezar la descomposición del almidón resistente, provocando que el sustrato digerido quede disponible para otras bacterias, que a su vez descomponen los azúcares individuales usando distintas encimas. Los microorganismos como el *Ruminococcus bromii* se conocen en la jerga ecologista como «especie clave», ya que desarrollan actividades esenciales para el funcionamiento óptimo del conjunto del ecosistema. Los lobos, por ejemplo, son una especie clave del Parque Nacional de Yellowstone, ya que controlan la población de alces y evitan que estos rumiantes pasten demasiado, manteniendo así el equilibrio del ecosistema. La desaparición de los lobos tiene numerosas consecuencias en una gran cantidad de especies y, en última instancia, afecta a la función del ecosistema entero. En el microbioma intestinal, todos los demás microbios serán incapaces de llevar a cabo su trabajo, como metabolizar los carbohidratos complejos, si una especie clave como el *Ruminococcus bromii* se ve reducido o desaparece. Sin embargo, si alguna de estas especies menores tiene que desaparecer, su trabajo puede ser asumido por otros actores menores.

Todo eso significa que, si nacemos en una civilización occidental, adquirimos un microbioma también occidental. Incluso si nos hacemos veganos, nuestra flora intestinal seguirá siendo omnívora, e incluso si seguimos una dieta paleo el resto de nuestra vida, nuestra flora intestinal nunca se convertirá en la de un cazador recolector. Y sin embargo, el patrón de metabolitos microbianos que producimos depende de forma directa de la dieta que seguimos.

Dicho esto, incluso si dos personas cercanas siguen una dieta similar, tendrán distintas especies de microbios en el intestino. Solo compartimos una pequeña cantidad de especies microbianas y cepas con nuestros amigos humanos, incluso a pesar de que parezcamos similares en relación con los genes de estos microbios y los metabolitos que producen. Como dice Rob Knight, de la Universidad de California en San Diego, cuyo genio analítico ha hecho posible la investigación sobre el microbioma, la flora intestinal

es como un ecosistema a gran escala en el cual diferentes agrupaciones de especies microbianas pueden llevar a cabo distintas funciones. Mientras que dos praderas pueden parecer iguales en un cuadro, sobre todo si se comparan con dos bosques, en realidad las dos praderas diferirán en los cientos de plantas y animales que viven en ellas y que conforman sendos ecosistemas parecidos en apariencia.

Los amantes de la música pueden visualizar la relación entre la composición de la flora intestinal y sus funciones de un modo distinto. Puede que tengan una orquesta favorita, como la filarmónica de Los Ángeles o de Berlín, que hayan escuchado muchísimas veces. La mayoría de los músicos de estas orquestas eran los mismos cada vez que han disfrutado de uno de sus conciertos, pero la pieza que tocaron, fuera una sinfonía de Beethoven, Mahler o Mozart, es completamente distinta según las indicaciones que se les han dado. Así que cuando se trata de la salud, la identidad de las especies microbianas importa menos que la tarea que desempeñan, de la misma forma que la identidad de los músicos es menos importante para el placer que la pieza que tocan.

CÓMO CAMBIA LA DIETA LA CONVERSACIÓN ENTRE EL CEREBRO Y EL APARATO DIGESTIVO

Como ilustra el estudio de Wu, nuestra flora intestinal puede adaptarse a cambios drásticos en nuestras fuentes de alimentación variando el tipo de alimento del que viven y los metabolitos que producen. Este es uno de los elementos del enorme conocimiento de la evolución contenido en el intestino. Hemos hablado sobre de qué forma este conocimiento ha programado el eje aparato digestivo-microbioma-cerebro, y cómo nos ha provisto no solo de un sistema digestivo que funciona a la perfección, sino de una biblioteca en crecimiento de sensaciones intestinales que nos ayudan a predecir el futuro, y de instintos que nos permiten ajustar nuestra atención en los peligros del mundo que nos rodea. Cabe destacar que, mientras que el microbioma intestinal y su conexión con el cerebro se programan a temprana edad, este permanece flexible y adaptable a lo largo de la vida.

En las páginas de este libro he descrito el eje cerebro-aparato digestivo-microbioma utilizando la analogía de un superordenador, uno que puede adaptarse a los cambios que

van surgiendo en nuestro mundo interno y en el externo, y que tiene intrincadas conexiones con el sistema inmunitario, el metabolismo, el sistema nervioso y el resto de los sistemas de nuestro cuerpo. La adaptabilidad del eje aparato digestivo-cerebro-microbioma queda demostrada por el hecho de que los humanos han sido capaces (hasta hace poco) de efectuar con éxito la transición de un estilo de vida prehistórico, muy relacionado con el medio natural, a uno en el que vivimos en ciudades gigantes y comemos alimentos que a menudo proceden de regiones lejanas de todo el mundo. Nuestro microbioma intestinal puede incluso aprender a metabolizar sustancias con las que nunca antes se había encontrado, como medicamentos modernos, pesticidas y sustancias químicas que ingerimos.

Esta versatilidad nos lleva a asumir que nuestros metabolitos intestinales diferirán según el tipo de dieta que sigamos. Eso se debe a que la descomposición de los carbohidratos complejos de origen vegetal, como el almidón resistente, produce un grupo distinto de metabolitos que los generados por la descomposición de aminoácidos y grasas, los componentes mayoritarios de la leche, los huevos y el queso. Por ejemplo, en contraste con la limitada variedad de metabolitos derivados de los carbohidratos, que consisten básicamente en unos pocos ácidos grasos de cadena corta, nuestro cuerpo digiere las proteínas y las convierte en veinte moléculas fundamentales distintas, llamadas aminoácidos, y los microbios del colon fermentan dichos aminoácidos en una variedad mucho más amplia de metabolitos, que pueden interactuar con el sistema nervioso.

La mayoría de los carbohidratos derivados vegetales no digeridos son metabolizados por los microbios del colon, que los convierten en ácidos grasos de cadena corta como el butirato, llamado así porque huele a mantequilla (que en griego es *boútyron*), y acetato, además de en gases como dióxido de carbono, metano y ácido sulfhídrico (el que hace que los excrementos huelan mal). El butirato es un ejemplo excelente de muchos de los efectos saludables que las dietas mayoritariamente vegetarianas tienen sobre la salud del eje cerebro-aparato digestivo, lo que resulta primordial en el suministro de alimento a las células que recubren el colon, además de los muchos efectos saludables para el sistema nervioso entérico. Y este ácido graso de cadena corta es un participante clave en la comunicación entre el aparato digestivo y el cerebro, y en proteger al cerebro de los peligrosos efectos inflamatorios de bajo grado causados por una dieta rica en grasas o edulcorantes artificiales.

Para ilustrar el tremendo potencial que los cambios en la dieta pueden tener en nuestro cerebro, se ha estimado que el microbioma intestinal humano es capaz de producir unos quinientos mil metabolitos distintos, conocidos en conjunto como metaboloma. Además, muchos de estos metabolitos son neuroactivos, lo que significa que pueden influir sobre el sistema nervioso. Algunos microorganismos producen más de cincuenta metabolitos distintos, como las hormonas, los neurotransmisores y otras moléculas que se comunican con el sistema nervioso. También pueden darse más de cuarenta mil variaciones en un metabolito, dependiendo de qué forma se relacione con otros metabolitos. Esos metabolitos son producidos por unos siete millones de genes, lejos de los veinte mil del genoma humano.

Teniendo en cuenta que comemos gran diversidad de alimentos, en concreto vegetales, y nuestro aparato digestivo contiene igual diversidad de células microbianas, se ha estimado que el 40 por ciento de los metabolitos que circulan por nuestro cuerpo no los producen nuestras células y tejidos, sino los microbios intestinales. En realidad, cada vez es más evidente que el microbioma intestinal es clave en un sistema complejo de señalización que influye en todas las células del cuerpo, incluidas las del cerebro.

A pesar de que se necesitarán años de investigación para llegar a resolver los complejos efectos que esos metabolitos microbianos tienen sobre nosotros, ya sea por ellos mismos o combinados con otros, no tengo ninguna duda de que esos efectos son profundos y revolucionarán la forma en que entendemos la relación de la dieta con el desarrollo y el tratamiento de trastornos cerebrales y del eje cerebro-aparato digestivo. En otras palabras, la orquesta de microbios intestinales está formada por músicos expertos y preparada para actuar desde los primeros años de vida. La dieta que escogemos determina no solo la pieza que tocarán, sino también la calidad de la interpretación. Y, en última instancia, nosotros somos los directores de esta sinfonía.

La irrupción de la dieta estadounidense: lo que la evolución no había previsto

Es uno de esos días. Nos hemos dormido y salimos de casa pitando, sin desayunar, nos quedamos atrapados una hora en el tráfico matutino y llegamos al trabajo treinta minutos tarde, por lo que nos perdemos el inicio de una reunión importante. Para compensar que hemos llegado tarde, nos quedamos una hora más en la oficina y no vamos a recoger a nuestra hija del entrenamiento de fútbol, con lo que no solo ella se enfada con nosotros, sino también nuestra mujer. Cuando por fin ese día frenético toca a su fin, salimos del despacho a las seis y paramos en una gasolinera para llenar el depósito, que estaba casi vacío. Al ir a pagar, cogemos una bolsa de patatas fritas y una chocolatina y las devoramos en el coche. Cuando volvemos a arrancar el coche ya estamos de mejor humor.

Muchos de nosotros nos hemos visto reflejados en esta anécdota, un día muy estresante y cargado de ansiedad en el que recurrimos a la comida (donuts, pastelitos, magdalenas, golosinas) para sentirnos mejor. Nuestro estado emocional está relacionado con la ingesta de grasa y azúcar, y es fácil no prestar demasiada atención a lo que comemos. De hecho, más del 35 por ciento de las calorías de la dieta estadounidense provienen de la grasa, la mayoría de origen animal. A pesar de que la dieta estándar de varios países europeos e incluso mediterráneos, como Grecia, presenta una ingesta total de grasa similar, la dieta estadounidense sobresale en el consumo de grasa animal, con unos porcentajes mucho más altos en comparación con la dieta mediterránea.

Es de sobra conocido que esta ingesta excesiva de grasa, junto con el exceso de azúcar, es un factor que contribuye a la obesidad epidémica en Estados Unidos. Lo que quizá no sepa todo el mundo es que una dieta rica en grasa animal también puede llevar

a una sobreingesta de alimentos e incluso a la adicción a la comida, y la flora intestinal tendría algo que decir en esta relación.

Por otro lado, pruebas epidemiológicas recientes sugieren que las dietas pobres en grasa animal, como la mediterránea, no solo tienen consecuencias positivas para la cintura, el metabolismo y la salud cardiovascular. Este tipo de dietas también se asocian con un riesgo menor de padecer ciertos cánceres y enfermedades cerebrales graves como depresión, alzhéimer y párkinson.

Algunos estudios en animales y humanos han demostrado que una conexión clave entre la sobreingesta de grasa animal y el inicio de una enfermedad, incluidas las del cerebro, es un estado crónico de inflamación de bajo grado. La inflamación que empieza en el intestino puede extenderse por todo el cuerpo, llegando así a las regiones cerebrales importantes, como las que controlan el apetito. Los microbios intestinales son clave en este proceso.

Según esto, la dieta estadounidense moderna, rica en grasa animal, pobre en vegetales y enriquecida con productos químicos y conservantes, está reprogramando el eje aparato digestivo-cerebro-microbioma, y no para bien. Si unimos esto a otros cambios negativos en los métodos de procesado de la agricultura y los alimentos, esta variación en la dieta ha llevado a lo que solo puede considerarse como un punto de inflexión en la fisiología humana, uno muy peligroso.

UNA NUEVA DIETA

Hemos hablado sobre cómo, a lo largo de la evolución, los humanos han sido capaces de cambiar con facilidad de las dietas ricas en proteína animal a las ricas en vegetales, dependiendo de los alimentos que tenían disponibles. Podemos agradecer a los microbios intestinales su vasto número de genes y su sofisticada habilidad para detectar sustancias en nuestros alimentos y transformarlas en metabolitos beneficiosos, mediante el ajuste de nuestro metabolismo y la ingesta de comida para adaptarnos a la nueva dieta. Como hemos visto en los hábitos alimentarios de los yanomami o los hazda, nuestros ancestros evolucionaron en un medio en que no solo el suministro de comida era limitado o de difícil obtención, sino en el que también los alimentos ricos en grasas y azúcares

refinados apenas existían. En otras palabras, la evolución nunca anticipó la actual dieta estándar de Estados Unidos, por lo que el eje aparato digestivo-microbioma-cerebro no está preparado para lidiar con las consecuencias de esta dieta.

Si imaginamos nuestro sistema digestivo como si fuera un motor de turbina que genera energía con cualquier tipo de combustible, al instante nos viene a la cabeza que tendríamos que poder digerir y metabolizar todo lo que queramos. De hecho, esta metáfora del motor es de crucial importancia para la industria alimentaria. Millones de consumidores desean comprar cualquier cosa que lleve la etiqueta de «alimento», siempre que vaya empaquetado y tenga un sabor y un aroma que llamen la atención. Pero si pensamos en el eje cerebro-aparato digestivo-microbioma como un superordenador que procesa información y que intenta ajustar en todo momento nuestro comportamiento y nuestro cuerpo a los cambios habituales, tanto en el mundo interior como en el que nos rodea, podremos entonces entender lo que sucede hoy en día.

En las últimas décadas, los cambios fomentados por las actividades interesadas de empresas dedicadas a la producción, procesamiento y marketing de alimentos baratos y muy adictivos han alterado nuestra dieta. Eso, a su vez, ha afectado de forma directa las interacciones entre nuestro cerebro, los intestinos y el microbioma. Y eso no solo ha ocurrido en nuestro cuerpo, sino también en la ganadería y en los animales de compañía.

Sabemos que el microbioma intestinal no tiene problema alguno en cambiar de una dieta basada en productos animales a una rica en vegetales y viceversa. De hecho, la dieta omnívora, la que han practicado nuestros ancestros durante cientos de miles de años, bien podría ser nuestra dieta por defecto, y la vegetariana sería la solución extrema cuando los productos animales son escasos. Pero los productos de origen animal de hoy en día presentan diferencias de base respecto a los que comían nuestros ancestros y lo que sus descendientes directos, las sociedades prehistóricas aisladas, siguen comiendo. La carne que ingieren estos pueblos primitivos proviene de distintas especies, como animales salvajes, pájaros e insectos, y es magra, contiene muchísima menos grasa que los productos cárnicos que se comercializan hoy en día. Esos animales corren libres y sin control por medios naturales, se alimentan de una amplia variedad de plantas y de otros animales, y tienen un microbioma intestinal muy diverso, lo que los hace saludables y resistentes a las enfermedades.

Es evidente que el acceso cada vez mayor a la proteína animal ofrece grandes beneficios. Ha sido muy importante a la hora de activar nuestro cerebro para que creciera

más a lo largo de la evolución humana, y ayudó a incrementar la altura media en el siglo pasado.

Pero en contraste con la ingesta de proteínas de nuestros ancestros, el ganado ahora vive en jaulas diminutas, come pienso, como el maíz, que su sistema digestivo no está preparado para recibir y que está diseñado para engordarlos de la forma más eficiente posible. Ingieren antibióticos y otros productos químicos que reducen la diversidad de sus microbios intestinales y los hacen más vulnerables a las infecciones intestinales severas. Por todas estas razones, la carne, los huevos y la leche que provienen de estos animales, y los derivados de estos productos (aunque a veces no se reconocen como comida) en los alimentos procesados de hoy en día, son diferentes a los de hace solo cincuenta años y han alterado los cimientos de nuestra dieta.

Por desgracia, la evolución no ha tenido el tiempo suficiente para programar nuestras defensas en contra de estos cambios y, como resultado, nuestro nuevo suministro ha pillado a nuestro cuerpo sin estar preparado. Hace muy poco que la gente ha empezado a darse cuenta de estos peligros y ha comenzado a tomar medidas.

CÓMO UNA DIETA RICA EN GRASA ANIMAL PUEDE DAÑAR AL CEREBRO

¿Por qué la dieta moderna, en gran parte procedente de la industria alimentaria, daña nuestro cuerpo y nuestro cerebro?

Durante años, los científicos han relacionado la enfermedad crónica con el sobrepeso y la obesidad. Esta teoría afirmaba que las células de grasa del cuerpo, en particular las reservas de la barriga, lo que se conoce como grasa visceral, eran la fuente primaria de las moléculas inflamatorias, las citocinas y las adipocinas, que circulan por la sangre y llegan al corazón, el hígado y el cerebro. Se creía que estas moléculas inflamatorias eran la causa principal de la inflamación de bajo grado, también llamada endotoxemia metabólica, que a su vez aumentaba el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular y cáncer. Las enfermedades cerebrales como la depresión, el alzhéimer y el párkinson raras veces se nombraban en el contexto de procesos metabólicos periféricos.

Según esta teoría, siempre y cuando nuestro peso estuviera dentro de los parámetros normales y la cintura no se hubiera ensanchado, podíamos seguir recreándonos con el

beicon del desayuno, las hamburguesas, los perritos calientes y los nachos cubiertos de grasa sin sufrir perjuicio alguno.

Pero ahora sabemos que incluso una sola comida grasienta aislada puede provocar una inflamación de bajo grado del sistema inmunitario del aparato digestivo y que el consumo regular de una dieta rica en grasa animal puede provocar una inflamación de bajo grado mucho antes de que una persona se considere obesa. Un solo cambio en el sistema inmunitario, como cuando engullimos un trozo de un pastel de queso delicioso o un helado de chocolate después de cenar, no tiene por qué causar efectos perjudiciales en el cerebro. Sin embargo, consumir a menudo alimentos repletos de grasa animal ya es un asunto más serio.

Hoy en día hay mucha más grasa animal escondida en todo lo que nos encanta comer, y mientras anhelamos y disfrutamos del consumo de esos sabrosos alimentos, estos van manipulando a escondidas nuestra flora intestinal, sus metabolitos y nuestros hábitos alimentarios. Para entender cómo se produce esta manipulación tenemos que recordar de qué forma el eje aparato digestivo-cerebro regula la ingesta de alimentos.

El lenguaje que se dirige al cerebro para avisarle de que deje de comer cuando ya hemos comido suficiente y que tengamos hambre cuando el estómago está vacío incluye hormonas que pueden estimular o desactivar el apetito, llamadas hormonas de la saciedad. Estas hormonas intestinales tienen como objetivo una región cerebral concreta, el hipotálamo, que es el regulador principal de nuestra relación con la comida. Cuando el sistema funciona correctamente, el hipotálamo puede computar de forma precisa cuántas calorías necesita el cuerpo un día concreto basándose en el nivel de actividad física, la temperatura y otros factores que influyen en nuestro metabolismo. El hipotálamo es una de las regiones mejor conectadas del cerebro, lo que se refleja en su habilidad para recoger grandes cantidades de información vital e influir en otras regiones del cerebro. Una gran porción de esta información proviene del aparato digestivo, que la ha enviado en forma de señales de distintas hormonas intestinales y del nervio vago.

Cuando tenemos hambre, las células enteroendocrinas intercaladas con las células que recubren el estómago secretan una hormona, la grelina, también conocida como la hormona del hambre, que o bien viaja a través del torrente sanguíneo hasta el cerebro, o bien estimula los extremos del nervio vago del intestino para comunicarse con él. Por otro lado, cuando ya hemos comido suficiente se liberan otro tipo de hormonas que eliminan la sensación de hambre, como la colecistoquinina y el péptido similar al

glucagón, desde las células enteroendocrinas hacia el intestino delgado, para desactivar el apetito.

Este sistema ha funcionado a la perfección durante la mayor parte de la historia de la humanidad, manteniendo nuestro peso estable durante bastante tiempo a pesar de las fluctuaciones drásticas en la ingesta de alimento y el ejercicio físico. Nos ha mantenido vivos en las sequías y las hambrunas, y en la transición de la dieta prehistórica a la de la antigüedad, y después a la actual. Sin embargo, para muchos estadounidenses este sistema ya no funciona, y estos cambios en la regulación del apetito que han aparecido en los últimos cincuenta años estarían relacionados con la epidemia actual de obesidad.

Pero ¿qué pasó para que el sistema de control del apetito dejara de funcionar correctamente?

Hace solo unos pocos años que los investigadores empezaron a buscar respuestas. Sabemos, gracias a experimentos con animales, que una dieta rica en grasa puede bloquear la respuesta a la saciedad tanto del aparato digestivo como del cerebro, reduciendo así nuestra capacidad de discernir cuándo hemos comido bastante. Existen pruebas sólidas de que eso ocurre en ambos lugares al provocar una inflamación de bajo grado. En el aparato digestivo, esta inflamación reduce la sensibilidad a las señales de saciedad a través de los sensores del nervio vago, los que avisan al hipotálamo de que ya estamos llenos. En el hipotálamo, reduce la sensibilidad a las señales que este recibe del sistema digestivo.

Pero, para empezar, ¿cómo puede la dieta causar inflamación? Como está revelando la nueva ciencia, la flora intestinal es básica en ello.

QUÉ HACEN LOS MICROBIOS INTESTINALES PARA REGULAR EL APETITO

Cuando ingerimos una comida rica en grasa, los niveles de moléculas inflamatorias en la sangre aumentan en todo el cuerpo. Estas incluyen las citocinas y una sustancia llamada lipopolisacárido (LPS), que forma parte de las células que recubren algún tipo de flora intestinal, las bacterias conocidas como gramnegativas. Entre las bacterias gramnegativas hay varios patógenos, como el *E. coli* y la salmonela, pero también muchos de los grupos dominantes en nuestra flora intestinal, como la cepa de las

firmitudes y las proteobacterias, cuyas poblaciones crecen cuando llevamos una dieta rica en grasa animal. Cuando un microbio intestinal se acerca a las células que recubren el interior del sistema digestivo, estas células reconocen el LPS de la superficie del microbio y usan un receptor para bloquearlo. El LPS estimula esas células para producir otras moléculas inflamatorias, las citocinas, hace más permeable el intestino y activa las células inmunitarias del aparato digestivo.

En condiciones normales, como se explica en el capítulo 6, hay varios bloqueadores que evitan que el LPS y otras señales inflamatorias microbianas inicien esta cadena de acontecimientos. A medida que los niveles de LPS se incrementan (por ejemplo, en respuesta a una dieta rica en grasa animal), la molécula empieza a romper estas barreras que la bloquean y activa el sistema inmunitario del aparato digestivo para que produzca citocinas y llegue a otros lugares lejanos del cuerpo, como el cerebro. Una vez que estas moléculas llegan al cerebro, tienen acceso al sistema inmunitario, a las células gliales, que empiezan a producir moléculas inflamatorias con el objetivo de alcanzar las neuronas del cerebro. En el hipotálamo, estos cambios inflamatorios provocan que ese centro de regulación del apetito tenga menos capacidad de reacción a las señales de saciedad del aparato digestivo y del cuerpo.

Hay varias otras líneas de investigación que tienen pruebas que apoyan la idea de que la flora intestinal es crucial cuando una dieta rica en grasa causa inflamación sistémica. Hace unos años, el experto en microbioma Andrew Gewirtz, de la Universidad Estatal de Georgia, eliminó genéticamente una clase distinta de receptores tipo Toll que participan en la respuesta inmune innata. Los animales que no disponen de estos receptores se vuelven obesos y desarrollan todas las características del síndrome metabólico: resistencia a la hormona insulina, niveles de glucosa altos en sangre y aumento de triglicéridos. La ganancia de peso de los animales se relacionó con su apetito voraz, lo que sugiere que hay un defecto en los mecanismos de saciedad.

Más tarde los investigadores descubrieron algo fascinante. Los ratones genéticamente modificados y obesos tenían una composición de la flora intestinal distinta a la de los ratones normales, y cuando el equipo de Gewirtz trasplantó materia fecal de los ratones obesos a los delgados y libres de gérmenes, estos últimos desarrollaron las mismas características metabólicas que los ratones donantes. Y lo que es más importante,

también desarrollaron la misma forma desinhibida de comer y se volvieron obesos. Cabe la posibilidad de que los cambios en la flora intestinal de los animales y sus relaciones alteradas con su sistema inmunitario innato del aparato digestivo conduzcan a un estado de toxemia metabólica, la inflamación sistémica de bajo grado antes mencionada. Una vez que dichas señales inflamatorias llegan al hipotálamo, el mecanismo de control del apetito se desequilibra.

Una dieta rica en grasa no solo tiene la capacidad de modificar el funcionamiento interno del hipotálamo para cambiar el apetito, sino que también es posible que comprometa la regulación de esta sensación al alterar algunos sensores clave relacionados con el apetito en la propia pared intestinal. El grupo de la neurocientífica Helen Raybould de la Universidad de California, en Davis, se preguntó si los cambios en una dieta rica en grasa podían variar la sensibilidad relativa de los extremos sensoriales del nervio vago en el aparato digestivo para estimular y detener las señales del apetito, y si esos cambios se asocian con la inhibición de la ingesta de alimento. Antes habían demostrado que la hormona de la saciedad, la colecistoquinina, que es secretada por células del aparato digestivo ante la presencia de grasa, podía hacer pasar los extremos del nervio vago del «modo hambre» al «modo saciedad». Los investigadores demostraron que alimentar a ratas con una dieta rica en grasas durante ocho semanas provocaba que algunas de ellas comieran demasiado y engordaran. Esta ingesta excesiva de comida se asociaba a un incremento de receptores en los sensores vagales del sistema digestivo para las señales de estimulación de comida y el desarrollo de resistencia a la hormona leptina, que disminuye el apetito.

EL ALICIENTE DE LA COMIDA RECONFORTANTE PERO INSANA

Si la inflamación de bajo grado puede comprometer los mecanismos de apetito y afectar de forma negativa al cerebro y al aparato digestivo, ¿por qué deseamos ingerir comida poco saludable y llena de grasa cuando estamos estresados? ¿Por qué no nos apetecen zanahorias y manzanas cuando nos encontramos en medio de un atasco o vemos que se acerca una fecha límite?

Un reducido número de estudios llevados a cabo con animales y en individuos

humanos sanos han identificado posibles mecanismos para esos efectos reductores del estrés de alimentos grasos y altos en azúcares. Por ejemplo, varios laboratorios han demostrado que las ratas con estrés crónico presentaban una regulación baja de su sistema de estrés cuando se les permitió ingerir alimentos ricos en grasa o bebidas azucaradas, en comparación con aquellas a las que no se daba comida reconfortante. De un modo similar, cuando se permitía a ratas adultas que habían tenido malas experiencias en la infancia (el paradigma de separación materno-filial después del nacimiento) que siguieran una dieta de alimentos sabrosos y ricos en grasa, este patrón alimentario invirtió la alta regulación de su sistema de respuesta al estrés y redujo los comportamientos depresivos y de angustia. Inspirados por los hallazgos de estos estudios con ratones, varios investigadores analizaron si los individuos humanos experimentaban los mismos efectos positivos de comer alimentos reconfortantes cuando estaban estresados o en un estado emocional negativo.

Janet Tomiyama y su equipo del departamento de psicología de la UCLA investigaron si la capacidad de respuesta al estrés de individuos saludables a un elemento estresante de laboratorio se asociaba a un historial de alto consumo de comida reconfortante después de acontecimientos agobiantes, y también si eso se reflejaba en un mayor grado de obesidad. Basaron sus hipótesis en el hecho de que los animales acumulan grasa en la zona abdominal si comen alimentos muy sabrosos, que a su vez llevan a la inhibición del sistema de respuesta al estrés en animales con estrés crónico.

Para demostrar esta teoría, expusieron a cincuenta y nueve mujeres sanas a un ejercicio estresante en el laboratorio. Midieron sus niveles en sangre de la hormona del estrés cortisol y plasmaron en gráficos su sensación subjetiva de estrés mientras llevaban a cabo el ejercicio. Tal como afirmaba la hipótesis y los estudios con animales, las mujeres que presentaron niveles más bajos de estrés y una menor respuesta de cortisol eran las que tenían un historial de ingesta de comida reconfortante en momentos de estrés y el mayor grado de obesidad. Incluso a pesar de que había otras explicaciones posibles, concluyeron que las mujeres que ingieren comida reconfortante con regularidad cuando están estresadas disminuyen su respuesta al estrés. Por desgracia, la reducción del estrés por medio de la comida se produce a costa de ganar peso y otros cambios nocivos para el cuerpo y el cerebro.

Lukas van Oudenhove, psiquiatra de la Universidad de Lovaina, en Bélgica, estudió los informes subjetivos y las respuestas cerebrales de individuos voluntarios saludables a

través de la resonancia magnética funcional (RMf) para evaluar el efecto de la ingesta de grasa sobre una variedad de parámetros subjetivos, como los estados de ánimo y respuestas en regiones cerebrales específicas. Se les indujo una sensación de tristeza o de indiferencia haciendo que los sujetos escucharan durante treinta minutos música clásica triste o neutra a la vez que se les mostraban imágenes de rostros tristes o neutros.

Además, a algunos individuos se les llenó el estómago con grasa por medio de un tubo de alimentación, mientras que a otros se les inyectaba agua como medida de control. Los niveles de humor y la activación de las regiones emocionales del cerebro durante los estímulos negativos demostraron sin lugar a dudas que en ambos grupos aumentaban los sentimientos de tristeza y las reacciones cerebrales. Cuando los sujetos recibían las dosis de ácidos grasos en el estómago, se reducían tanto la sensación subjetiva de tristeza como las respuestas emocionales del cerebro que se asocian con ella, lo que respaldaba la idea de que la abundante ingesta de grasa puede tener un efecto de consuelo emocional.

Ya hemos visto de qué forma el aparato digestivo, las células enteroendocrinas y el nervio vago responden a la presencia de grasa en el intestino delgado. Si nos basamos en estas interacciones, podemos decir que los ácidos grasos mejoraban el humor de los individuos estimulando la secreción de moléculas de señalización del aparato digestivo, que llegaban a regiones emocionales del cerebro a través del torrente sanguíneo o de la señalización del nervio vago.

Por desgracia, los efectos nocivos que los hábitos alimentarios no saludables tienen sobre el cerebro y el comportamiento no se limitan al control del apetito y a la respuesta al estrés. Pruebas científicas recientes han relacionado estos datos con consecuencias todavía más graves de la función cerebral alterada.

LA ADICCIÓN A LA COMIDA: EL EFECTO DE UNA DIETA RICA EN GRASA EN LOS ANTOJOS

Cuando hablamos de comportamiento adictivo solemos referirnos a las drogas o el alcohol, así como a conductas sexuales compulsivas, pero hace poco se ha aplicado este término a la ingesta de comida en general y al consumo de alimentos específicos como el azúcar. Ahora sabemos que, en algunos individuos vulnerables, la comida puede suscitar

respuestas psicofarmacológicas y conductuales parecidas a las que produce el uso repetido de otros estimulantes.

La cantidad de comida que ingerimos está controlada por tres sistemas que interactúan en el cerebro; además del sistema de control del apetito regulado por el hipotálamo, hay dos sistemas cerebrales básicos: el de recompensa de la dopamina y el de control ejecutivo, que se encuentra en la corteza prefrontal del cerebro y que cuando es necesario puede ignorar de manera voluntaria todos los sistemas de control.

En el mundo de los cazadores recolectores, caracterizado por las ingestas limitadas de alimentos y altas necesidades energéticas, la urgencia de comer venía dada por la necesidad existencial constante de recibir alimento de su cuerpo, lo que a nivel subjetivo sería la sensación intestinal de hambre. El sistema de recompensa asistía a este sistema de evaluación de necesidades calóricas básicas otorgándole el impulso y la motivación de buscar comida. Los nervios que contienen dopamina, que conforman grandes partes de la red de recompensa del cerebro, prometen un premio mayor si ejecutamos ciertas acciones. Son importantes a la hora de modular la motivación y la sostenibilidad de las conductas necesarias para obtener la recompensa, en ese caso, el impulso y la motivación de salir a buscar comida.

No es de extrañar que haya conexiones muy estrechas entre el sistema de recompensa del cerebro y las redes que participan en la regulación del apetito. Por ejemplo, algunas hormonas digestivas y moléculas de señalización influyen sobre la actividad de los canales de la recompensa dopaminérgica: varias señales de estimulación del apetito incrementan la actividad de las células que contienen dopamina, mientras que ciertas señales inhibitoras del apetito disminuyen la secreción de esta sustancia. Además, las neuronas situadas en regiones clave del sistema de recompensa, como el núcleo accumbens, expresan receptores para varias hormonas digestivas que participan en la regulación del apetito: las que eliminan el apetito, como la leptina, el péptido YY y el péptido glucagón, disminuyen la sensibilidad del sistema de recompensa mientras que las hormonas que estimulan el apetito, como la insulina y la grelina, la incrementan.

Millones de años de evolución han optimizado esta elaborada interacción entre la recompensa y el apetito de un mundo de alimentos limitados y difíciles de obtener, una situación que ha persistido durante la mayor parte de la existencia humana en este planeta. Sin embargo, esta programación de los sistemas cerebrales relacionados con la ingesta de alimentos pierde gran parte de su adaptabilidad en el mundo en el que

habitamos la mayoría de nosotros. En la sociedad industrializada moderna, con su fácil acceso a la comida apetecible y con los niveles de ejercicio físico bastante bajos, el impulso del sistema de recompensa puede abrumar al de control al contar nuestras necesidades calóricas diarias, y a menudo debe controlarse de forma voluntaria para evitar comer demasiado o engordar.

Ahora imaginemos un escenario en el que uno de esos sistemas de control está apagado y hay una capacidad limitada de mecanismos de control voluntarios para compensarlo. Esta es justo la situación que he descrito antes, cuando explicaba de qué forma la ingesta crónica de grasas puede dañar la capacidad del hipotálamo para responder a las señales de saciedad que le llegan desde el aparato digestivo. ¡No todo el mundo tiene la fuerza de voluntad necesaria para decir no a un plato extra de patatas fritas, o cuando ve la carta de postres de un restaurante!

Una de las conductas que resulta de la remodelación de los mecanismos de control del apetito es la adicción a la comida. Este concepto fue acuñado por Nora Volkow, la directora del Instituto Nacional de la Adicción a las Drogas, a partir de las sorprendentes similitudes neurobiológicas entre los mecanismos cerebrales que están detrás del abuso de sustancias y la adicción a la comida. Si nos basamos en los datos estadísticos, se estima que al menos el 20 por ciento de los individuos obesos sufren de adicción a la comida. Se ha demostrado que ciertos alimentos, sobre todo los muy calóricos, con niveles altos de grasa y azúcares, activan la conducta adictiva a la hora de comer, tanto en los animales como en los humanos.

Nuestro grupo de trabajo de la UCLA ha identificado cambios estructurales y funcionales en regiones clave del sistema de recompensa del cerebro entre individuos que padecen sobrepeso y obesidad, pero que están sanos. Estos mecanismos no solo fomentan el hecho de comer demasiado, sino que también producen asociaciones aprendidas, conocidas como respuestas condicionadas, entre el estímulo del alimento y las señales de recompensa del cerebro. La importancia de estas respuestas condicionadas es la razón por la cual nuestras salas de estar se ven invadidas cada día por los anuncios de televisión de comida tan sabrosa como rica en grasa. En la mayoría de las personas, estas imágenes estimularán el sistema de recompensa del cerebro, que se ha ido programando a lo largo de la evolución para buscar alimentos de alta densidad calórica, sobre todo grasa y azúcares refinados. Esta reacción en sí misma es un resultado deseable para los publicistas, pues inspira una respuesta condicionada positiva a sus

productos. Sin embargo, en individuos que padecen de adicción a la comida, y en quienes el sistema de control del apetito normal se haya visto dañado por un estado inflamatorio de bajo grado, ver estas imágenes creará la necesidad de levantarse e ir a la cocina, o llamar por teléfono para encargar comida a domicilio.

Cuando la comida era escasa y los animales tenían que sacar provecho al máximo de cualquier situación que les diera la ocasión de conseguir alimento, esta habilidad de la comida sabrosa de estimular el consumo excesivo, y de codificar fuertes recuerdos que intensifican el deseo por ellos, tuvo grandes ventajas evolutivas. Entre otras cosas, ayudó a asegurar que nos diéramos un festín con las fuentes de alimento ricas en calorías cuando las encontrábamos, y que recordáramos dónde encontrarlas en un futuro. En ambientes en que este tipo de alimentos eran abundantes y ubicuos, sin embargo, como pasa en tantas partes del mundo hoy en día, esta propiedad ha acabado siendo una carga muy peligrosa. En la sociedad moderna, los alimentos sabrosos, como el abuso de las drogas, representan un detonante ambiental potente que puede facilitar o exacerbar el comer sin control en individuos vulnerables.

Como ya he explicado antes, hay pruebas de que el dominio de la búsqueda de comida placentera está provocado por la desactivación del sistema de control hipotalámico a causa de la toxemia metabólica. Pero otras pruebas recientes sugieren que esta actividad sin restricciones del sistema de recompensa en los individuos adictos a la comida puede, a la larga, perjudicar a la función digestiva. En un estudio reciente sobre personas dependientes del alcohol se demostró que el deseo de tomar alcohol durante el síndrome de abstinencia estaba relacionado con la permeabilidad intestinal de los individuos y con cambios en la flora intestinal. Dada la fuerte correlación entre la respuesta cerebral al estrés durante el deseo de beber y los ya conocidos efectos del estrés sobre la permeabilidad intestinal, podríamos pensar que los efectos sobre la permeabilidad en este estudio pueden estar relacionados con un incremento del deseo de beber (y también del estrés) a causa de la permeabilidad intestinal y los cambios observados en la composición de la flora intestinal y la función metabólica.

La idea de que los microbios intestinales pueden influir en el sistema de recompensa y en la adicción a la comida ha suscitado muchas especulaciones sobre nuestra relación con el microbioma intestinal, hasta el punto de cuestionar la idea del libre albedrío. En un artículo provocador, Joe Alcock, profesor de la Universidad de México, sugería no hace mucho que los microbios intestinales podrían estar bajo una fuerte presión selectiva

para manipular los hábitos alimentarios humanos con el objetivo de mejorar la salud de los propios microbios, a veces a expensas de nuestra salud.

Esta hipótesis no es tan inverosímil como puede parecer a simple vista; solo cabe recordar las sofisticadas formas en que algunos organismos microbianos, como el parásito *Toxoplasma gondii*, son capaces de manipular la conducta animal. Alcock y los otros coautores proponían que los microbios intestinales podían llevarlo a cabo por medio de dos estrategias capaces en potencia de interactuar entre sí. Por un lado, secuestrando el sistema de recompensa de dopamina podrían conseguir provocar el deseo de determinados alimentos en cuyo consumo se han especializado y que les proporcionan ventaja a la hora de enfrentarse con otras especies microbianas. Un buen ejemplo serían las competiciones entre los taxones de los grupos microbianos de los bacteroidetes y los firmicutes, y entre los de los *Bacteroides* y la *Prevotella*. Por otra parte, pueden provocar estados de ánimo negativos, haciendo que nos sintamos deprimidos, por ejemplo, y que estos sentimientos no desaparezcan hasta que comamos ciertos alimentos que benefician a dichos microbios intestinales.

El impulso de comer lo que llamamos comida reconfortante y el concepto de adicción a la comida son dos ejemplos excelentes de comportamientos que determinados tipos de flora intestinal podrían llegar a manipular para obtener sus alimentos favoritos. Aunque todas estas ideas pertenecen todavía al reino de la ciencia especulativa, es decir, conjeturas basadas en pruebas científicas insuficientes, son hipótesis interesantísimas que es necesario que la ciencia demuestre en el futuro.

Y si lo dicho hasta ahora no ha conseguido que nos preocupemos por nuestra dieta, todavía hay más. La grasa no es ni de lejos la única amenaza que acecha al eje cerebro-aparato digestivo-microbioma en la dieta estadounidense. Como ahora veremos, los microbios intestinales son importantes en esta amenaza.

CÓMO LA AGRICULTURA INDUSTRIAL AFECTA AL SISTEMA DIGESTIVO Y AL CEREBRO

Durante mi infancia en los Alpes bávaros, era raro el fin de semana de verano en que mi padre y yo no salíamos de excursión por las montañas locales. Observar las vacas pastar en los verdes prados alpinos salpicados de flores silvestres me era muy familiar. Aun así,

en aquella época no prestaba mucha atención, y ni por asomo sospechaba que un día volvería a aquellas imágenes de la infancia con importantes preguntas científicas. Los granjeros mandaban la leche sin pasteurizar, directamente de aquellos animales de apariencia tan saludables y felices, a los pequeños restaurantes de montaña. Todos los productos lácteos que consumía mi familia provenían de aquellos animales que vagaban en libertad por las montañas, y éramos conscientes de que los productos que provenían de ellos eran naturales, saludables y deliciosos.

Cuando participé en un congreso sobre gastroenterología en Garmisch, un complejo vacacional idílico a los pies de la montaña bávara más alta, el Zugspitze, tuve otra oportunidad de observar aquella armónica relación entre los animales de granja y su medio, esta vez con una mirada distinta. Durante el viaje en tren hasta la cima de la montaña para dar la conferencia observé aquellos animales pastando en los prístinos prados rodeados de árboles haciendo gala de los colores otoñales. No pude evitar contrastar aquellas imágenes con la triste existencia de las vacas cebadas de forma artificial que había visto en California del Norte, y que desmienten los anuncios de que los lácteos industriales provienen de vacas felices. En su libro *The Missing Microbes*, Martin Blaser ofrece un retrato más exacto de la forma de cebar el ganado:

Filas y filas de vacas, una detrás de otra, cada una en su jaula metálica, con la cabeza encajada en comederos llenos de maíz. Un olor denso y penetrante de estiércol vacuno que se huele a kilómetros de distancia. Las vacas dan vueltas por enormes comederos, en los que deambulan comiendo sin parar, rodeadas de sus propios excrementos.

En realidad, hoy en día los animales de granja viven muy alejados de sus medios y alimentos naturales, como la hierba, la mayor parte de su vida. Engordarlos con maíz, un producto para el que su sistema digestivo no está preparado, les provoca enfermedades que derivan en un estado de inflamación de bajo grado crónico y a menudo infecciones gastrointestinales agudas que requieren la administración continua de antibióticos.

Por lo que sabemos sobre el efecto de una dieta poco saludable y del estrés crónico sobre los microbios intestinales, el sistema inmunitario del aparato digestivo y la permeabilidad del intestino, no podemos dejar de sospechar que los productos que provienen de esos animales con enfermedades crónicas no pueden ser saludables ni buenos para nuestra flora intestinal. Así que la próxima vez que compremos leche, huevos, filetes o costillas de cerdo en el supermercado, pensemos que es probable que

procedan de animales cuyo eje cerebro-aparato digestivo-microbioma ha sido severamente modificado por las condiciones deplorables en que han crecido, la dieta artificial que han seguido, nada adecuada para su sistema digestivo, y la medicación que han recibido; todo eso se traduce en riesgos desconocidos para la función óptima de la relación entre nuestro aparato digestivo, la flora intestinal y el cerebro, y para la salud en general.

Por desgracia, la situación no es mejor para las verduras, las frutas y otros alimentos derivados de los vegetales. Un punto en común entre la producción de alimentos cárnicos y la de vegetales es la interferencia masiva de la industria agropecuaria en la ecología de los animales de granja, plantas y organismos microbianos. La producción industrial de maíz, soja y trigo depende en gran medida de los fertilizantes y los pesticidas que se usan para mantener de forma artificial el crecimiento y dominación de estos cereales por encima de otras especies con las que compiten, como las malas hierbas, y defenderlos de plagas e insectos perjudiciales. El uso de los pesticidas sistémicos que se acabaron por incorporar y que afectan a la totalidad de la planta y a sus derivados, se ha incrementado mucho en la última década.

Una de las razones clave por la cual se necesitan cantidades cada vez mayores de productos químicos para mantener la salud y el predominio de estos vegetales es el hecho de que los monocultivos genéticamente modificados, que se extienden a lo largo de kilómetros y kilómetros de paisaje, han perdido su diversidad natural tanto en lo referente a la variedad genética de los cultivos como la heterogeneidad de otras especies que coexisten con ellas. Es muy probable que se estén produciendo cambios igual de drásticos en la diversidad de los microorganismos que viven en la tierra, en los microbiomas intestinales de las abejas y las mariposas, cuyas poblaciones están en declive, y en los microbios que viven en nuestro tracto gastrointestinal. En la misma línea, hoy en día se sabe muy poco, o al menos el consumidor sabe muy poco, sobre los daños colaterales que el incremento del uso de los herbicidas (como el famoso glifosato, o su marca comercial, Roundup), necesarios para vencer la resistencia de las malas hierbas a estos productos químicos, tiene sobre el microbioma intestinal.

Una pregunta importante es si este doble perjuicio químico sobre los ecosistemas naturales de nuestro entorno (de donde proceden los alimentos) y sobre el ecosistema interno de la flora intestinal, tanto de los animales de granja como de la nuestra (básicos a la hora de preservar la salud del cerebro) tiene algo que ver con el drástico aumento de

determinadas enfermedades cerebrales durante los últimos cincuenta años. Ya hay pruebas científicas que responden a esta pregunta en relación a la obesidad, si lo aplicamos a trastornos del espectro autista y neurodegenerativos, como el alzhéimer y el párkinson, solo podemos especular. Y si dejamos esta pregunta en manos del mundo empresarial, máximo beneficiario de estas prácticas insostenibles en la producción alimentaria, nunca obtendremos respuesta. En lugar de eso seguiremos atrapados en una espiral de dosis cada vez mayores de antibióticos para que los animales de granja sigan produciendo y de productos químicos necesarios para combatir las supermalas hierbas, los superbichos y los supergérmenes de hoy en día.

LA FLORA INTESTINAL Y LOS PELIGROS DE LA DIETA MODERNA ESTADOUNIDENSE

Durante los últimos cincuenta años, los estadounidenses no solo han consumido sin pausa cantidades cada vez mayores de aditivos alimentarios, sino también de sal, azúcar y grasa. Muchos se aprobaron para uso humano sin haber comprobado antes si eran seguros a largo plazo. E incluso cuando lo eran, hay que tener en cuenta que fueron evaluados antes de que conociéramos la importancia del microbioma intestinal para nuestra salud y el papel de intermediario que desempeña entre estos aditivos y la salud cerebral.

Los exámenes de seguridad que llevaba a cabo la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) dependían de modelos animales a corto plazo diseñados para detectar si el aditivo en cuestión contenía algún tóxico de efecto rápido, si incrementaba el riesgo de cáncer, o ambas cosas. Ninguno de estos exámenes a corto plazo nos informa de los posibles efectos nocivos de estos aditivos en la salud cerebral a largo plazo.

Hoy sabemos que varios de los tipos de aditivos más comunes contribuyen al estado inflamatorio de bajo grado de nuestro cuerpo, lo que, junto con una alta ingesta de grasa y azúcar, pone en peligro el cuerpo y el cerebro. Vamos a examinarlos uno por uno.

Edulcorantes artificiales

Uno de los ejemplos más claros de los cambios extremos que ha sufrido nuestra dieta por culpa de los aditivos alimentarios es la respuesta que ha dado la industria alimentaria a nuestro insaciable deseo de azúcares. Por un lado, han añadido cantidades ingentes de azúcar en forma de sirope de maíz, con altos índices de fructosa, a un amplio abanico de alimentos, incluso en productos que no comemos de forma expresa para satisfacer el antojo de dulces, como el pan o las tostadas. Por otro lado, han añadido edulcorantes artificiales solo a los productos pensados para satisfacer el antojo de dulces de las personas que, además, están preocupadas por las calorías.

Introducidos hace más de un siglo, los edulcorantes artificiales se inventaron para que pudiéramos disfrutar de alimentos dulces sin ganar peso ni sufrir peligrosos picos de azúcar en sangre por la ingesta de azúcar. Si los edulcorantes artificiales vinieran con un eslogan incorporado, este sería algo así como «podemos estar en misa y repicando». La FDA ha aprobado el uso en Estados Unidos de seis sustancias químicas de este tipo que, en la actualidad, se añaden en cantidades ingentes a productos de consumo frecuente, como refrescos *light*, cereales y postres sin azúcar. Y siguen siendo populares, incluso entre los científicos. En los congresos médicos de mi departamento de la UCLA, la Coca-Cola *light* y la Pepsi *light* siguen siendo la bebida más común para acompañar las comidas (por no mencionar los bocadillos de pastrami, un amasijo de carne procesada) y las grasientas patatas fritas de bolsa.

A pesar de su ubiquidad, las pruebas de sus beneficios para la salud son, en el mejor de los casos, contradictorias, mientras que van saliendo a la luz evidencias sobre los peligros de los edulcorantes artificiales como el aumento de peso y un mayor riesgo de padecer enfermedades metabólicas como la diabetes de tipo 2. Por ejemplo, el grupo de Jotham Suez del Instituto de Ciencia Weizmann de Jerusalén ha demostrado que tres de los edulcorantes que se comercializan, la sacarina, la sucralosa y el aspartamo, pueden provocar intolerancia a la glucosa e indicios de síndrome metabólico en ratones. Estos hallazgos son interesantes en sí mismos, pero todavía lo es más que hayan descubierto que la flora intestinal es esencial en este efecto. El equipo de Suez probó esta conclusión después de trasplantar excrementos de unos ratones que habían ingerido edulcorantes artificiales a ratones libres de gérmenes que nunca habían comido edulcorantes, que terminaron por desarrollar intolerancia a la glucosa e indicios de síndrome metabólico. Al analizar la flora intestinal de estos animales, se dieron cuenta de que el consumo de edulcorantes artificiales hacía que proliferaran las bacterias bacteroides en el intestino, lo

mismo que ocurre con una dieta rica en grasa. Eso significa que, lejos de ayudar a perder peso, un refresco *light* con una enchilada de queso grasienta podría exacerbar el daño que toda la grasa del queso va a infligir al metabolismo.

Los investigadores también demostraron que los edulcorantes cambiaban los canales metabólicos de los microbios intestinales de forma que estos producen más ácidos grasos de cadena corta, que el colon puede absorber, aportando así más calorías. Eso significa que cuando consumimos edulcorantes artificiales, el cuerpo exhorta a la flora intestinal a recoger más calorías del colon procedentes de los productos metabólicos microbianos para compensar la falta de azúcar en el intestino delgado. Eso sugiere que el intento de recortar la ingesta de calorías con edulcorantes artificiales no funciona, porque el intestino, con la ayuda de sus microbios, extraerá en proporción un mayor número de calorías de los alimentos que ingiramos.

Esos resultados también son válidos para nosotros. Cuando el grupo de Suez examinó varios cientos de sujetos humanos, encontraron que los individuos que habían consumido edulcorantes artificiales pesaban más, tenían niveles de azúcar más altos en ayunas y presentaban alteraciones en la flora intestinal. Y la responsable era, sin duda, la flora intestinal. Cuando los investigadores trasplantaron excrementos de sujetos sanos que consumían sacarina a ratones libres de gérmenes, comer azúcar provocó que estos animales presentaran picos de azúcar en sangre fuera de lo normal.

Estos estudios ofrecen pruebas contundentes de que los edulcorantes artificiales no solo no ayudan a perder peso a corto plazo, sino que también podrían ser la causa principal de los cambios inflamatorios en el eje aparato digestivo-cerebro que pueden dañar el cuerpo y el cerebro. Eso también significa que debemos ser inteligentes y examinar las etiquetas de los productos para evitar los edulcorantes artificiales.

Emulsionantes alimentarios

Los emulsionantes son moléculas parecidas al detergente que ayudan a mezclar dos líquidos, como el agua y el aceite, con facilidad. La industria alimentaria los añade a una gran variedad de alimentos, como la mayonesa, las salchichas, los caramelos y un surtido de productos de bollería, con el fin de crear una consistencia uniforme. Su nombre aparece en las etiquetas de los alimentos: el triestearato de sorbitano en el chocolate,

polisorbatos en el helado y ésteres de ácido cítrico en la carne procesada, por mencionar solo algunos.

Pero estas moléculas parecidas al detergente tienen un inconveniente. Pueden alterar la pared de mucosa que protege la superficie interior del tracto gastrointestinal, ofreciendo a los microbios intestinales un acceso más fácil a la pared intestinal. Los emulsionantes alimentarios también pueden perturbar el cierre sellado que se forma en la pared intestinal intacta, permitiendo así que las bacterias la crucen y accedan a células inmunitarias, provocando la toxemia metabólica.

Para descubrir si los microbios tienen algo que ver en los efectos perjudiciales de los emulsionantes para el aparato digestivo, el grupo de investigación de Andrew Gewirtz en la Universidad Emory dio a ratones concentraciones bajas de dos emulsionantes alimentarios comunes, el polisorbato 80 y la carboximetilcelulosa, lo que les provocó inflamación intestinal de bajo grado, obesidad y síntomas del síndrome metabólico. La flora intestinal de esos animales estaba más pegada a la pared intestinal, la mezcla de microbios cambió y aumentaron los niveles de LPS, lo mismo que les ocurre a los animales que llevan una dieta rica en grasas.

Los emulsionantes no causaron esos cambios metabólicos en ratones en tratamiento antibiótico, lo que sugiere que la flora intestinal era esencial. Los investigadores lo acabaron de confirmar cuando trasplantaron excrementos de los ratones tratados con emulsionantes a ratones libres de gérmenes y observaron los mismos cambios metabólicos.

Aparte de los peligros que los aditivos suponen para nuestra salud, hay implicaciones más importantes para el funcionamiento del eje aparato digestivo-microbioma-cerebro y la salud de nuestro cerebro. De esos experimentos se concluye que los emulsionantes alimentarios, al igual que la grasa animal y los edulcorantes artificiales, pueden cambiar el perfil de la flora intestinal de una forma tal que contribuye al desarrollo de la inflamación de bajo grado del intestino, de otros órganos y del cerebro, donde también afectará a las regiones que se encargan del control del apetito. Si tomamos demasiada cantidad de esos ingredientes estaríamos abusando de alimentos calóricos que solo agravarían la inflamación y empeorarían la situación. Por desgracia, todavía hay más cosas por las que preocuparnos sobre la forma en que la dieta afecta a la salud cerebral.

El gluten vital

En los pasillos de cualquier supermercado encontraremos panes sin gluten, pasta sin gluten, cereales sin gluten e incluso bebidas o vino sin gluten. En la última década, la conocida dieta sin gluten ha ganado una gran popularidad. Según una reciente encuesta, hoy en día más de un tercio de los estadounidenses adultos consumen productos sin gluten en algún momento.

El gluten es una mezcla de proteínas que supone entre el 12 y el 14 por ciento de las proteínas presentes en el trigo, y también, aunque en menor medida, en la cebada, el centeno y en productos derivados de cualquiera de esos cereales. El trigo es el cultivo más extendido del mundo, y la harina de trigo, por supuesto, se utiliza para hacer pan, pasta, rosquillas, pizzas, cereales y otros productos de consumo habitual. El gluten está presente en toda la dieta estadounidense.

El gluten también se extrae del trigo para crear un aditivo alimentario que recibe el nombre de gluten vital. Los productores de alimentos lo añaden a una amplia variedad de alimentos, como el pan, los cereales del desayuno y hasta en productos cárnicos. El gluten vital aporta muchas cualidades a los alimentos, como una textura y consistencia perfectas del pan, además de retrasar la fecha de caducidad y ayudar a ligar el agua y las grasas en las carnes procesadas.

El gluten vital se añade tanto a alimentos que ya tienen gluten por sí mismos, como pan, pasta, pizza o cerveza, como a aquellos que no, como los productos cárnicos, salchichas y leche, e incluso a productos no alimentarios, como los cosméticos. La tasa media de ingesta de gluten en Estados Unidos procedente de harina y otros cereales se ha incrementado un 30 por ciento en el último medio siglo, pasando de los cuatro kilos anuales en 1970, a los cinco y medio en el año 2000, mientras que el consumo de aditivos derivados del gluten presentes en distintos alimentos se ha incrementado por lo menos el triple.

¿Deberíamos preocuparnos por todo ese gluten de más?

Sin duda sí, si estamos entre el 1 por ciento de la población celíaca, es decir, que su sistema inmunitario presenta una reacción adversa exagerada al gluten y produce anticuerpos en el revestimiento del intestino. Estos anticuerpos permanecen en el cuerpo, provocando síntomas crónicos como dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso, fatiga y,

en casos severos, síntomas neurológicos, algunos de los cuales pueden persistir incluso después de que el paciente deje de comer trigo.

La celiacía ha aumentado durante sesenta años y hoy en día afecta al 1 por ciento de la población mundial. Nadie sabe bien por qué. Una de las hipótesis que se han propuesto es que se ha incrementado el consumo de alimentos que contienen gluten; otra, que se ha producido un cambio en el sistema inmunitario, seguramente relacionado con alteraciones en la forma en que el sistema inmunitario del aparato digestivo se ha entrenado durante los primeros años de vida para interactuar con microorganismos extraños. La tercera hipótesis tiene que ver con las alteraciones en el cultivo y las modificaciones genéticas del trigo.

También debemos ir con cuidado si estamos entre la pequeña minoría de la población que tiene alergia al trigo, cuyo sistema inmunitario produce un anticuerpo, la inmunoglobulina E, o IgE, que provoca alergia al gluten y a otras proteínas del trigo. Comer trigo puede ser grave, incluso puede poner en peligro nuestra vida si somos alérgicos al trigo, ya que provoca urticaria, congestión nasal, retortijones e hinchazón en la boca y la garganta que pueden dificultar la respiración y tragar.

Una dieta sin gluten suele ayudar a aliviar los síntomas en los dos casos expuestos anteriormente. La disponibilidad actual de productos sin gluten es de gran ayuda para que quien sufre tales condiciones lleve una vida sin ningún tipo de síntoma de debilidad.

Ahora bien, si no sufrimos ninguno de estos síntomas, ¿tenemos que preocuparnos por lo que el gluten vital añadido a los alimentos provoca en nuestro cerebro? A pesar de que cada vez se levanten más voces que avisan de que el gluten es peligroso para todos los seres humanos, a día de hoy no tenemos pruebas científicas que respalden este punto de vista. No conozco a ningún francés o italiano dispuesto a dejar de comer deliciosas *baguettes* crujientes y recién horneadas, chapatas esponjosas o los succulentos platos de pasta por culpa de los inciertos beneficios de librarse de las dolencias que han existido desde mucho antes de la reciente aparición del gluten vital.

Linda Schmidt estaba convencida de que sus síntomas tenían relación con la sensibilidad al gluten. Esta mujer de mediana edad comía cereales con gluten y, horas o días después, padecía una serie de síntomas parecidos al síndrome del intestino irritable: náuseas, gorgoteo de estómago, distensión abdominal visible, dolor y malestar abdominal,

defecaciones irregulares, fatiga y confusión. Su gastroenterólogo elaboró un diagnóstico y descartó que sufriera celiacía. Sin embargo, después de leer sobre la sensibilidad al gluten y de oír hablar de ella en los medios de comunicación, Linda empezó una dieta sin gluten. En su opinión, los resultados fueron notables: aseguró que sus síntomas digestivos mejoraron desde poco después de abandonar el gluten, desapareció la confusión, y en general se encontraba mucho mejor de lo que se había encontrado en mucho tiempo.

Veo a pacientes como Linda Schmidt con regularidad. No están diagnosticados de celiacía, aunque los síntomas de SII les mejoran de forma drástica cuando inician una dieta sin gluten, aunque siguen viniendo a la consulta por los síntomas residuales.

Puede que los libros de éxito y la atención que los medios dedican a la sensibilidad al gluten, junto con la promesa de una cura milagrosa para las molestias gastrointestinales y los síntomas de fatiga a menudo asociados, como pérdida de energía y dolor crónico, hayan contribuido a que mucha gente decidiera llevar una dieta sin gluten. Podríamos estar delante de una histeria colectiva alrededor de los alimentos que contienen gluten, avivada por campañas de marketing de la industria multimillonaria de los alimentos sin gluten.

Pero también es posible que la dieta estadounidense esté provocando algo en el eje cerebro-aparato digestivo-microbioma, y que Linda Schmidt sufra un tercer trastorno relacionado con el gluten llamado sensibilidad al gluten no celíaca, una condición que parece ser mucho más común que la celiacía pero que todavía no acabamos de entender. En la actualidad, los estudios científicos existentes son, como mucho, incipientes. Estudios sencillos han demostrado que las personas con sensibilidad no celíaca al gluten no presentan reacciones inmunes anormales y sus órganos digestivos no son permeables, como sería de esperar por lo que dicen los defensores de la hipersensibilidad al gluten. ¿Podría ser que la cantidad cada vez mayor de gluten vital que ingerimos actúe haciendo que los microbios produzcan metabolitos perjudiciales para nuestro bienestar? ¿O que, más que el gluten en sí, los verdaderos culpables sean los alimentos procesados y todos sus aditivos, muchos de los cuales tienen grandes cantidades de gluten vital?

No tenemos una respuesta definitiva a todas estas preguntas, y puede que la ciencia todavía tarde en encontrarla. Los que creen en los males de la dieta con gluten no necesitan confirmación científica de lo que es un trastorno muy arraigado. Alto

contenido en grasas, edulcorantes artificiales, emulsionantes alimentarios y otros factores presentes en nuestra dieta podrían haber alterado los miles de sensores de nuestro aparato digestivo, como los receptores de los extremos de los nervios, las células enteroendocrinas y las inmunitarias. No podemos olvidar que el intestino es el órgano más sensible que tenemos. Tantos cambios pueden haber alterado las señales que envía al sistema nervioso entérico y al cerebro. ¿Es posible que las personas con intestinos más sensibles, como Linda Schmidt, presenten ahora signos de sensibilidad alimentaria y alergias alimentarias que antes no hubieran desarrollado? Podrían ser como los canarios de las minas, que presentan síntomas antes de que el resto pueda ni siquiera notarlos.

LA DIETA ESTADOUNIDENSE Y LAS ENFERMEDADES CEREBRALES CRÓNICAS

El estreñimiento de Aubrey aumentó de forma gradual durante dos años, y cuando llegó a mi clínica presentaba síntomas tan graves que necesitaba laxantes diarios y mucho esfuerzo para conseguir defecar de forma regular. Mientras elaboraba su historia clínica, Aubrey, de cincuenta y cinco años, me contó que a menos que tomara todas estas medidas, podía pasarse días sin ir al baño.

Fui recogiendo indicios de lo que le podría estar causando aquellos síntomas. No tomaba ninguna medicación que tuviera el estreñimiento como efecto secundario, como los bloqueadores de los canales de calcio que se usan para controlar la presión arterial. Tampoco se encontraba en los estadios iniciales de la depresión, que pueden conllevar estreñimiento. Cuando le pregunté sobre sus hábitos alimentarios, no encontré nada fuera de lo común. Había llevado la dieta estadounidense típica durante toda su vida, su comida favorita eran los filetes, los perritos calientes y las hamburguesas. Al principio no estaba seguro de lo que causaba sus síntomas, pero cuando reparé en sus manos, percibí un leve temblor en el índice y el pulgar.

Temblores como ese podrían ser un síntoma inicial de párkinson, que afecta a más de siete millones de personas en todo el mundo, entre ellos un millón de estadounidenses. Los síntomas clásicos de un párkinson avanzado nos resultan muy familiares: la característica agitación involuntaria de las manos, movimientos lentos, rigidez y agarrotamiento muscular, desequilibrio y mala postura. Estos síntomas reflejan la

degeneración de varias regiones cerebrales que contienen dopamina como neurotransmisor y que participan en la coordinación motora. Pero mucho antes de que estos síntomas neurológicos aparezcan, los pacientes presentan síntomas gastrointestinales. Estos indicios, sobre todo el estreñimiento, afectan a más del 80 por ciento de los pacientes de párkinson y pueden preceder la aparición de los clásicos síntomas neurológicos décadas antes.

Hace mucho que se sabe que las neuronas de las regiones cerebrales afectadas pueden contener los llamados cuerpos de Lewy, aglomeraciones anormales de proteínas que interfieren con la función nerviosa. Si tenemos en cuenta que los síntomas del estreñimiento se desarrollan en el aparato digestivo, ¿es posible que el párkinson se inicie en el intestino y vaya subiendo poco a poco hasta el cerebro? ¿Puede ser que el párkinson sea un trastorno cerebrointestinal? Y ¿puede ser que el microbioma sea uno de los culpables? Basándonos en las nuevas y alentadoras pruebas científicas, la respuesta a todas estas preguntas podría muy bien ser que sí.

Resulta que la proteína que se aglutina para formar los cuerpos de Lewy, la alfa-sinucleína, no solo está presente en el cerebro del paciente, sino también en las neuronas del aparato digestivo. De hecho, ciertas neuronas del sistema nervioso entérico degeneran años antes de que aparezcan los síntomas de párkinson, de forma que comprometen el elaborado funcionamiento del pequeño cerebro del sistema digestivo, ralentizando la peristalsis y demorando el tránsito de los excrementos por el colon.

Se ha propuesto la posibilidad de que alguien haya comido alimentos o bebido agua infectada por un virus neurotrópico que tiene preferencia por infectar las neuronas, lo que provocaría que de forma gradual este entrara a través del revestimiento del intestino hasta el sistema nervioso entérico. Una vez allí, subiría de manera inexorable hasta el nervio vago, el supercanal de información esencial a la hora de transmitir las sensaciones intestinales al cerebro. Desde el nervio vago podría infectar el bulbo raquídeo y trasladarse a las regiones cerebrales que se ocupan de la movilidad y el humor.

Aunque hasta la fecha no se ha aislado ninguno de estos virus, los investigadores han observado cambios en la flora intestinal de los pacientes que podrían facilitar el proceso de infección o promover el crecimiento de estos virus que suelen vivir en el aparato digestivo.

La flora intestinal sufre importantes cambios en los pacientes de párkinson, como ha demostrado un estudio reciente llevado a cabo por Filip Scheperjans, de la Universidad

de Helsinki, y sus colegas. Los investigadores descubrieron que la flora intestinal de los enfermos de párkinson tenía niveles reducidos de *Prevotella* en comparación con la de personas sanas. Quizá no sea una casualidad que la *Prevotella* proliferen en los intestinos de quienes siguen dietas vegetales, y disminuya en aquellas personas que comen menos vegetales y más carne, leche y lácteos. No sabemos a ciencia cierta si estos cambios en los microbios intestinales en pacientes con la enfermedad de párkinson tienen algo que ver con la causa de la enfermedad, o si bien son consecuencia de la alteración del entorno intestinal asociada al párkinson. Solo se vuelven importantes cuando también están implicados otros factores, como la vulnerabilidad genética u otras toxinas ambientales.

Todavía faltan muchas piezas del puzle del párkinson. Pero otros estudios ofrecen pruebas que respaldan que también podría ser una enfermedad del eje cerebro-aparato digestivo-microbioma. Por ejemplo, una dieta vegetariana, que cambia el microbioma, disminuye el riesgo de contraer párkinson. Y sabemos que la diversidad microbiana decae más adelante en la vida, un período en que el microbioma intestinal se vuelve más vulnerable a las perturbaciones. Puede que no sea una coincidencia que el párkinson aparezca después de los sesenta años.

Si se demuestra esta hipótesis, las intervenciones preventivas en la dieta para calmar el sistema inmunitario del aparato digestivo podrían ayudar a evitar el párkinson en los pacientes de alto riesgo, o por lo menos a ralentizar su progresión. Abandonar la dieta tipo de Estados Unidos puede ayudar a muchísima gente a prevenir el párkinson.

REDESCUBRIR LA DIETA MEDITERRÁNEA

Hace dos años tuve el placer de visitar a mi amigo Marco Cavalieri y a su encantadora esposa Antonella, que regentan una bodega ecológica en Fermo, un pueblecito de la región de las Marcas, en Italia, justo al sur de Ancona, en la costa adriática. Es una tierra de colinas escarpadas cubiertas por pequeños campos de girasoles, viñedos, olivares y campos de trigo que se inclinan hacia el mar azul. Los campos de distintos vegetales y cultivos están separados por hileras de árboles, arbustos y acianos, lo que crea una accidental obra maestra del diseño que refleja belleza, armonía e interrelación. Lo que

atrae de esta imagen es que sea un reflejo de la increíble variedad de vegetales que se utilizan en la agricultura.

Cuando llegamos, a las nueve y media de la noche, esperábamos disfrutar de una cena ligera junto a nuestros amigos, pero nos recibieron en un restaurante cerca de la piazza del Popolo. Del todo coherente con el nombre que ostenta, la plaza del pueblo estaba llena de grupos de vecinos conversando mientras los niños jugaban al fútbol. Después de que el propietario del restaurante, amigo de los Cavalieri, nos diera la bienvenida, fueron apareciendo en la mesa deliciosos platos variados, uno detrás del otro: lasaña integral como aperitivo, pechuga de oca, verduras de temporada a la parrilla, endivias, pulpo, queso pecorino y olivas locales. Todos los platos llevaban aceite de oliva procedente de aceitunas de los mismos árboles que los monjes benedictinos plantaron ¡ochocientos años atrás! No había ni rastro de grasa animal en todo lo que comimos. Al final de la noche también nos habíamos bebido dos botellas del vino ecológico de los viñedos de Marco.

Mientras las familias paseaban arriba y abajo de la plaza, Marco nos explicó algunos de los aspectos singulares de cómo la gente de aquellos parajes italianos cultiva, recoge y consume la comida y el vino. La mayoría de los alimentos que comen han crecido a menos de cincuenta kilómetros, desde el pescado fresco del Adriático a los numerosos tipos de quesos regionales, las aceitunas y la fruta, así como los jabalíes y los ciervos que cazan en otoño. El hecho de que los alimentos se restrinjan a su área geográfica significa que se siguen patrones muy cerrados en cuanto al tipo de comida que preparan en cada estación, ya que dependen de la disponibilidad de los ingredientes locales. La importancia de los diversos productos regionales se extiende también a los vinos: se cultivan distintos tipos de uva en tierras de composición química distinta, en zonas que varían en distancia del mar o la cantidad de sol que reciben.

Fermo es, sin duda, un lugar espiritual, y no solo porque de aquí hayan salido cuatro papas, cuyas estatuas se erigen en las cuatro esquinas de la plaza. La historia de su arquitectura data del 890 d.C., cuando los monjes benedictinos llegaron a la zona y fundaron el monasterio de Farfa. Durante cuatrocientos años, los monjes farfenses contribuyeron a la prosperidad de la zona, gracias a su forma de cultivar y a que enseñaron a los lugareños a hacerlo. Siguiendo la máxima *Ora et labora* (reza y trabaja), trabajaban la tierra, la estudiaban y escribían lo que aprendían. Muchos de estos manuscritos todavía se encuentran en la antigua biblioteca adyacente a la plaza.

La primera botella de vino que tomamos con la lasaña era de un vino blanco seco, elaborado solo con uva pecorino. Marco nos explicó que el nombre de este tipo de uva viene del uso que de ella hacen los pastores en la montaña, que también elaboran el queso pecorino que degustamos con el vino. También nos contó que el logotipo de su bodega representa a un monje que recoge un racimo de uvas con tanta ternura que casi lo acaricia. Marco remarcó que aquella misma pasión, atención y respeto por la naturaleza y sus frutos pervive en los viñedos de los Cavalieri, que debe su nombre a los monjes benedictinos: *Le Corti dei Farfensi*.

Cuando abrieron la segunda botella, un vino tinto añejo elaborado a partir de una mezcla de uvas de Montepulciano y Sangiovese procedentes del sur de las Marcas, y terminábamos aquel ágape educativo con una pequeña porción de tiramisú, había aprendido mucho sobre los antiguos y singulares métodos que se siguen para producir la comida y el vino en aquella parte del mundo. Y lo más importante, me di cuenta de que la cocina mediterránea es mucho más que una lista de alimentos y comidas compuestas de productos vegetales y animales. Lo que experimentamos de primera mano durante los días que vivimos en aquel entorno nos demostró que la estrecha interrelación de factores tanto históricos, espirituales y ambientales como biológicos contribuye de forma significativa a los beneficios para la salud de la dieta mediterránea.

En una placentera escapada del cambiante mundo de las dietas pasajeras, existe un consenso notable entre los expertos en nutrición cuando se trata de los beneficios saludables de la dieta mediterránea y de otras dietas similares. Las dietas mediterráneas tradicionales han evolucionado durante dos mil años; empezaron durante el dominio grecorromano del territorio, con aportaciones posteriores de los países africanos y árabes que rodean el mar Mediterráneo. Estas influencias distintas se han plasmado en una amplia diversidad de frutas y otros alimentos derivados vegetales que se cultivan, procesan y consumen en varios platos regionales en los países que rodean el mar.

Una dieta mediterránea típica contiene al menos cinco raciones de vegetales, una o dos porciones de legumbres, tres piezas de fruta, de tres a cinco raciones de cereales, cinco de grasas vegetales (aceite de oliva, aguacate, frutos secos y semillas), el consumo de pescado o marisco de dos a cuatro veces por semana, y carne roja no más de una vez a la semana.

Los beneficios para la salud de la dieta mediterránea se estudiaron de forma sistemática en los años cincuenta y sesenta del siglo pasado con motivo del Seven

Countries Study (el estudio de siete países), un proyecto de investigación dirigido por Ancel Keys, de la Clínica Mayo, que estudió individuos del pueblo de Montegiorgio, ubicado también en las Marcas, en Italia, donde Marco cultiva sus uvas y olivas ecológicas. A pesar de que las características de las dietas varían según el país y la región, e incluso a pesar de que difieran los hábitos alimentarios desde el momento del estudio inicial, el patrón básico de la dieta se caracteriza por un alto consumo de ácidos grasos monoinsaturados, sobre todo aceite de oliva, así como el consumo diario de frutas, verduras, cereales integrales, productos lácteos desnatados y una cantidad moderada de vino tinto; el consumo semanal de pescado, aves de corral, frutos secos y legumbres; y un bajo e infrecuente consumo de carne roja. Mientras que la media de contenido de grasa de la dieta mediterránea va del 20 por ciento en Sicilia al 35 por ciento de Grecia, la gran mayoría de esta grasa procede de fuentes vegetales, en particular del aceite de oliva.

Hay una extensa bibliografía médica basada en estudios epidemiológicos y ensayos clínicos que documentan los beneficios de la dieta mediterránea en relación con la mortalidad por todas las causas, pero en particular del síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, cáncer, deficiencia cognitiva y depresión. Los beneficios para la salud se han confirmado no hace mucho en un extenso estudio que combina toda la bibliografía publicada antes, de modo que cubre más de medio millón de personas.

Las pruebas a favor de la dieta mediterránea para la salud cerebral no se limitan a los extensos estudios epidemiológicos. Un estudio reciente llevado a cabo en casi setecientos adultos mayores que vivían en Estados Unidos y que se sometieron a escáneres cerebrales para identificar posibles correlaciones entre el cerebro y la dieta mediterránea, demostró un mayor volumen en muchas regiones cerebrales en individuos que habían seguido una dieta mediterránea estricta en comparación con aquellos que no la seguían tanto. Un menor consumo de carne y mayor de pescado son factores muy importantes que explican estas diferencias.

En otro estudio, los investigadores evaluaron los hábitos cotidianos en otros ciento cuarenta y seis individuos mayores y estudiaron su cerebro nueve años después. Según la dieta, el 26 por ciento de los participantes obtuvieron bajas puntuaciones en la dieta mediterránea, lo que demuestra un seguimiento pobre de la dieta; el 47 por ciento sacaron notas medias y el 27 por ciento restante obtuvieron notas altas, lo que representa la mejor adherencia a la dieta. Los investigadores hallaron una fuerte asociación entre el

seguimiento de la dieta mediterránea y las medidas que aparecían relacionadas con la integridad del tejido nervioso cerebral en los pliegues que conectan las distintas regiones cerebrales.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar los extensos beneficios para la salud de la dieta mediterránea. Aparte de los altos niveles de antioxidantes y polifenoles presentes en el aceite de oliva y el vino tinto, que aportan beneficios en la salud celular, el efecto antiinflamatorio de la dieta mediterránea sobre el cuerpo es el que más a menudo se cita. Los polifenoles son compuestos de base vegetal que se encuentran en una amplia variedad de alimentos y bebidas. Aparte de las uvas moradas y las aceitunas, muchas otras frutas y verduras son ricas en polifenoles, como el café, el té, el chocolate y algunos frutos secos.

Un día de octubre volví a reunirme con Marco en las colinas para observar la recogida anual de la aceituna. Un día en concreto, cuando cerca del 30 por ciento de las olivas de los árboles ya han madurado, se incrementa el trabajo de recogida y transporte a la planta de procesamiento a las pocas horas de su recolección. Los trabajadores de Marco recogen aceitunas de unos mil ochocientos árboles en los alrededores de Fermo, ¡la mayoría de los cuales tienen entre quinientos y ochocientos años! No solo es la edad de los olivos lo que impresiona, sino también su tamaño. Se necesitan dos personas para rodear los troncos y sus raíces se extienden más de tres metros en todas direcciones, alimentándose de una amplia área de la tierra fértil en la que proliferan los nutrientes producidos por microbios. Todos los esfuerzos del ritual de la cosecha, la edad de los árboles, recoger la mayoría de las verdes olivas, procesarlas enseguida en una prensa en frío, van dirigidos a preservar al máximo la cantidad de polifenol.

Si nos basamos en los análisis científicos que Marco lleva a cabo cada año del aceite de oliva recién prensado, es obvio que el polifenol en el aceite de esos olivos antiguos es mucho mayor que en el de los jóvenes, de donde procede la mayoría del aceite comercializado. Me pregunté sobre la razón que hay detrás de la relación entre la edad del árbol y su contenido en polifenol. ¿Podría ser que los árboles produjeran su propio cóctel de longevidad en forma de compuestos químicos que los mantienen saludables, productivos y resistentes contra las enfermedades y las inclemencias del tiempo? ¿Hay alguna relación entre el número de personas de noventa años sanos y activos a los que vi pasear por la zona (y que confirmé a través de varias encuestas científicas), la edad y la salud de esos notables olivos y el consumo regular de aquel aceite de oliva medicinal?

La dieta mediterránea presenta la misma tasa alta de alimentos derivados de vegetales respecto a la cantidad de alimentos derivados cárnicos contenidos en las dietas prehistóricas de los yanomami y los hazda, así como en algunas dietas de moda de hoy en día, como los vegetarianos y los vegetarianos que comen pescado. Hoy en día sabemos que, además de los altos niveles de carbohidratos complejos en esa dieta basada en vegetales, los altos niveles de polifenoles ejercen un efecto beneficioso sobre la flora intestinal. Los polifenoles no solo provienen del consumo diario de aceite de oliva virgen; estos compuestos tan buenos para la salud también se encuentran en los frutos secos, las bayas y el vino tinto, todos elementos esenciales de la dieta mediterránea. Un reciente y discreto estudio ha demostrado que la ingesta de vino tinto puede influir en una pequeña parte de la composición de la flora intestinal.

A pesar de toda la investigación que demuestra los beneficios notables de la dieta mediterránea, no deberíamos olvidar los aspectos de la alimentación que resultan más difíciles de medir para la ciencia. El sentimiento de cohesión social cuando se comparte una comida deliciosa, esa actitud y esa perspectiva no se pueden evaluar de forma empírica. Pero si nuestra visita a Fermo sirve de indicio, estos factores tienen muchos números de contribuir a los grandes beneficios de una comida mediterránea.

El sencillo camino hacia el bienestar y la buena salud

El intenso intercambio de información entre el cerebro, el aparato digestivo y su flora intestinal se lleva a cabo veinticuatro horas al día, estemos dormidos o despiertos, desde el día en que nacemos hasta el de nuestra muerte. Toda esta información no solo coordina las funciones digestivas básicas, sino que también tiene un impacto en nuestra existencia humana, en cómo nos sentimos, en las decisiones que tomamos, en cómo nos socializamos y en cuánto comemos. Si escuchamos con atención, esta conversación puede guiarnos hasta alcanzar una salud óptima.

Vivimos en una época sin precedentes. Todo lo que comemos y bebemos ha sufrido unos cambios drásticos y estamos expuestos a más productos químicos y medicamentos de lo que nunca nadie había estado. Estamos empezando a aprender de qué forma estos cambios, junto con el estrés vital crónico, pueden afectar no solo a los microbios intestinales, sino también a su complejo diálogo con el aparato digestivo y el cerebro. Estas conversaciones desempeñan un papel importante y bien arraigado en los síndromes comunes del tracto gastrointestinal, en particular el SII, así como en algunas formas de obesidad.

Y apenas empezamos también a reconocer cómo las perturbaciones de la flora intestinal pueden influir en el cerebro. Estudios recientes han implicado a las interacciones alteradas entre el cerebro, el aparato digestivo y la flora intestinal en trastornos cerebrales como la depresión, la ansiedad, el autismo, el párkinson e incluso el alzhéimer. Pero también quienes no sufren estas enfermedades pueden mejorar su salud si aprenden más sobre esta conversación vital.

¿EN QUÉ CONSISTE UNA SALUD ÓPTIMA?

Hace un par de años, un viejo amigo mío, Melvin Schapiro, se fue de viaje con su esposa y dos parejas más desde San Juan, Puerto Rico, a una isla remota del Caribe para disfrutar de unas vacaciones. Mel y sus amigos ya habían hecho ese mismo viaje varias veces; sin embargo, en esta ocasión algo fue mal. Por error, llenaron el depósito del pequeño avión de hélices que los llevaba con combustible para jets y se estrelló poco después de despegar. Mel y sus compañeros de viaje sobrevivieron de milagro, algunos con heridas graves que necesitaron de hospitalización. Mel tenía varias costillas fracturadas y una vértebra rota, así como una profunda herida en la pierna que necesitó cirugía menor en el centro sanitario local. Pocas horas después del accidente fue trasladado a Los Ángeles para hospitalizarle y recibir atención médica. Ahora viene la parte más interesante de la historia: a pesar de las heridas físicas y emocionales, enseguida pudo andar con muletas y solo tres semanas después ya estaba trabajando en su despacho, preparándose para un congreso médico que se celebraría al cabo de un mes.

Solo un pequeño porcentaje de estadounidenses vive en un estado óptimo de salud, condición que se ha definido como un bienestar completo, físico, mental, emocional, espiritual y social, con vitalidad, un desempeño personal óptimo y muy productivo. En otras palabras, quien ostenta una salud óptima no solo no presenta molestias o síntomas físicos, sino que también es feliz, optimista, tiene muchos amigos y disfruta de su trabajo. Mi amigo Mel es uno de estos individuos. De vez en cuando leemos noticias en el periódico sobre estas personas, gente como Fauja Singh, conocida como Turbaned Tornado, que empezó a correr a los ochenta y nueve años y terminó la maratón de Londres con ciento uno. «Sin sentido del humor, la vida es una pérdida de tiempo, vivir consiste en ser feliz y reír», afirma Singh.

Tengo varios colegas de setenta años largos, o incluso ochenta, que siguen activos, sanos y muy productivos, llevan a cabo sus investigaciones, dan clase, visitan a pacientes, dirigen estudios internacionales y viajan por todo el mundo para hablar de su trabajo en encuentros científicos. Si hay alguna característica personal que destaca en todos ellos es su curiosidad y excitación por todas las cosas de la vida, su punto de vista positivo de la vida y su rechazo a dejarse hundir por gente o hechos negativos. Las decisiones que toman basándose en lo que sienten en las tripas parece que tienden a ser

positivas, ya que asumen que pase lo que pase, les irá bien. También es usual escuchar historias sobre su rápida recuperación de problemas de salud, como es el caso de mi amigo el del accidente de avión, o de pérdidas personales, como la muerte del cónyuge. Todos estos sujetos tienen un alto grado de resistencia, una habilidad por retornar a un estado de salud estable después de que acontecimientos inesperados hayan sacudido su vida y los haya desequilibrado.

Se estima que las personas supersanas apenas alcanzan el 5 por ciento de la población de Estados Unidos. La salud óptima ha sido un tema popular en los medios de comunicación, pero los médicos no se forman para ayudar a sus pacientes a conseguirla. Desde siempre, una gran parte de nuestro sistema de salud, aunque el nombre más apropiado sería sistema de enfermedad, se ha centrado casi en exclusiva en tratar los síntomas de la enfermedad crónica, maximizando los esfuerzos en costosas pruebas diagnósticas y tratamientos farmacológicos igual de caros. De una forma similar, la investigación biomédica con fondos públicos se centra casi en exclusiva en investigar los mecanismos de la enfermedad y no en identificar los factores biológicos y ambientales que contribuyen a un estado de salud óptima.

Mucho más corrientes que la gente supersana son personas como Sandy, una profesional de mediana edad divorciada y muy exitosa que reside en el oeste de Los Ángeles. Sandy se ha deslomado para conciliar sus obligaciones profesionales y ser una buena madre para sus dos hijas adolescentes. A pesar de tener un estómago sensible desde que tiene uso de razón, como la mayoría de la gente que padece estos problemas, siempre se ha considerado una persona sana y nunca ha ido al médico para consultar estos síntomas. Sin embargo, cada vez se cansa más, no tiene la energía de antaño, se levanta cansada por las mañanas y ha engordado siete kilos en un año. Viaja a la costa Este varias veces al mes, a menudo en vuelos nocturnos, y cada vez le cuesta más recuperarse del viaje.

Sandy no ha pensado mucho en su sistema digestivo hasta hace poco, excepto en las contadas ocasiones en que ha oído por la tele anuncios que hablan de los efectos beneficiosos de los yogures probióticos para el bienestar digestivo o a tertulianos hablando de los peligrosos efectos del gluten. Había leído sobre los beneficios para la salud de una dieta sin gluten para un amplio abanico de síntomas similares a los suyos y

estaba interesada en que yo le aconsejara cómo mejorar el microbioma intestinal con pequeñas intervenciones específicas en la dieta.

Sandy forma parte de la cada vez mayor proporción de población que vive en un estado de salud no del todo bueno, lo que podríamos definir como un estado de preenfermedad. Son personas que nunca han recibido un diagnóstico médico. Sus análisis de sangre no muestran ninguna evidencia bioquímica que sugiera que estén enfermos. Pero están estresados y se preocupan de forma crónica, y les cuesta mucho relajarse después de pasar por una experiencia estresante. También tienen tendencia a pesar demasiado o a ser obesos, tener la tensión arterial justo en el límite, sufren malestar digestivo de bajo grado crónico, que puede ir desde acidez a hinchazón y hábitos intestinales irregulares, y les faltan la energía y el tiempo para tener una vida social satisfactoria. Suelen dormir mal, les fallan las fuerzas, están cansados y tienen males y dolores físicos recurrentes, sobre todo en las lumbares y la cabeza. También consideran que estos síntomas son el precio que tienen que pagar por mantener a su familia o para ascender. Incluso a pesar de que a menudo no cumplen con todos los requisitos de los criterios médicos para ser diagnosticados de SII, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica o hipertensión leve, es posible identificar varias anomalías características en exámenes especializados, como marcadores de inflamación sistémica en su cuerpo.

Estos estados de preenfermedad pueden considerarse consecuencias del desgaste físico, lo que se llama carga alostática, que aumenta con el tiempo cuando uno pasa por repetidas experiencias de un estrés menor o está bajo un estrés crónico. Muchos de nosotros vivimos en un mundo estresante, pero el desgaste físico es mayor en unos individuos que en otros. La activación repetida o prolongada de los circuitos de estrés en el cerebro daña nuestra salud metabólica, cardiovascular y cerebral.

La carga alostática también ha tenido un mayor impacto en el eje cerebro-aparato digestivo-microbioma, quizá porque nuestras reacciones intestinales afectan a la conducta de la flora intestinal. A medida que la carga alostática se incrementa, los microbios intestinales y su conexión con el cerebro son más importantes a la hora de mediar con la inflamación sistémica. Cuando la inflamación empeora, los niveles de marcadores inflamatorios en el torrente sanguíneo aumentan, como el LPS, adipocinas (moléculas de señalización que producen las células de grasa) y una sustancia que se llama proteína C reactiva.

Como ya sabemos, la dieta puede interactuar con la flora intestinal para causar estados inflamatorios similares, lo que se llama toxemia metabólica. Hay razones para creer que bastan varias décadas de toxemia metabólica en personas sanas para causar cambios estructurales y funcionales profundos en el cerebro.

Incluso más preocupante es que las reacciones intestinales derivadas del estrés crónico y una dieta rica en grasa pueden combinarse para exacerbar el estado inflamatorio. Lo hacen aumentando la permeabilidad intestinal, lo que provoca que la flora intestinal tenga más tendencia a activar el sistema inmunitario del aparato digestivo. Altos niveles de estrés también provocan que nos sintamos tentados de buscar comida reconfortante, lo que puede provocar que los circuitos del estrés regulados en el cerebro sean la nueva norma, y a su vez aún empeoran más la inflamación intestinal, como en un círculo vicioso.

La combinación de alimentar a nuestros microbios con una dieta rica en grasas y el desgaste físico crónico en el cerebro que se asocia con el estrés crónico representa la tormenta perfecta para empujarnos de algún modo, quizá acompañados por otros factores desconocidos, desde el estado de preenfermedad hasta padecer problemas metabólicos comunes como el síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, cáncer y enfermedades cerebrales degenerativas.

¿Sería capaz de darle un consejo médico a Sandy y de responder a su pregunta sobre cómo desarrollar un microbioma sano? Y ¿sería capaz de aconsejarle sobre cómo dejar de centrarse en el estado de preenfermedad con el objetivo de conseguir una salud óptima? La respuesta es que sí. Estoy convencido de que todo el mundo puede trabajar para conseguir una salud óptima centrándose en establecer y mantener el equilibrio del eje aparato digestivo-microbioma-cerebro. ¿Cómo? Maximizando su resiliencia.

¿QUÉ ES UN MICROBIOMA INTESTINAL SALUDABLE?

Para tener un microbioma intestinal saludable primero necesitamos saber en qué consiste un microbioma intestinal sano.

Ya que el microbioma es un ecosistema, será de gran ayuda pensar en él como lo haría un ecologista. Imaginemos el cuerpo humano como si fuera un paisaje; las distintas

partes del cuerpo serían diferentes zonas y cada una sustentaría su propio hábitat para microorganismos. Estas zonas irían desde la vagina, donde solo residen unas cuantas especies, hasta la boca, donde encontramos diversos tipos de microbios. Incluso en el sistema digestivo hay varias zonas, algunas de baja diversidad, como el estómago y el intestino delgado, y otras de alta diversidad, como es el caso del intestino grueso, que tiene más microbios que cualquier otro lugar del cuerpo, así como el que también ostenta la mayor diversidad microbiana.

Cuando le pedí a Daniel Blumstein, ecologista y colega de la UCLA, que describiera un estado ecológico saludable, me recordó que en hábitats naturales podemos encontrar varios estados saludables estables. En otras palabras, todos los ecosistemas exponen distintos estados saludables. Es decir, que en el ecosistema microbiano humano, algunos estados estables se asocian con la salud y otros con la enfermedad.

Para visualizar el concepto de estados estables dentro de un sistema ecológico me gusta pensar en uno de mis trayectos en coche favoritos de California: conducir desde Santa Bárbara hasta Monterey por la autopista 1 de California, también conocida como la autopista de la costa del Pacífico. Me gusta la vista de las colinas doradas cubiertas de encinas y viñedos a las que siguen montañas más altas, separadas por valles, a medida que nos acercamos a la costa. Muchos factores han participado en dar forma a este precioso paisaje, la geología, los ríos, los terremotos, los cambios tectónicos, el clima y los animales que la han habitado durante miles de años. Imaginemos que pudiéramos tirar una pelota gigante encima de este paisaje desde el aire y verla rodar. Podríamos predecir con facilidad que se detendría en los valles y en otras depresiones. Cuanto más profunda sea la depresión, mayor esfuerzo se necesitará para coger la pelota y hacerla rodar hacia otro valle por encima de una colina. En otras palabras, cuando la pelota está en una de estas depresiones, se encuentra en un estado estable, y cuanto más profunda es la depresión, más estable es el estado.

Por analogía, podemos representar la ecología microbiana del sistema digestivo como si fuera un paisaje de colinas en un gráfico tridimensional. En este caso, la distancia desde la depresión hasta la cima representa la energía que necesitamos para hacer rodar la pelota hasta la cima para después bajarla a la siguiente depresión, que sería lo que nos cuesta cambiar de un estado estable temporal a otro. David Relman, pediatra y eminente microbiólogo de la Universidad Stanford, dice que los estados microbianos más estables

del aparato digestivo, los valles y las colinas más pronunciados, reflejan estados tanto de salud óptima como de enfermedad crónica.

Muchos factores determinan el paisaje del microbioma intestinal, análogos a los factores que han dado forma a los paisajes naturales. Un factor importante es nuestra estructura genética y la forma en que estos genes se ven modificados por la influencia de experiencias en la infancia, las buenas y las malas. La actividad del sistema inmunitario también es importante, como lo son los hábitos alimentarios, el estilo de vida y el ambiente y naturaleza únicos de las reacciones intestinales de cada cual, que reflejan los hábitos mentales.

Se han llevado a cabo un número limitado de estudios de larga duración sobre la composición de la flora intestinal, y todos muestran que los cambios en la dieta, la función inmune y el uso de medicamentos, en particular los antibióticos, pueden provocar el cambio de un estado a otro. Estos cambios pueden ser temporales, retornan en poco tiempo al estado sano por defecto, o persistentes, terminan en una enfermedad crónica. Así, según el paisaje de la flora intestinal, se puede tener más tendencia a desarrollar malestar digestivo prolongado después de una infección intestinal, o mostrar picos no saludables de azúcar en sangre tras un postre. Este paisaje microbiano puede determinar quién se beneficiará más de cambiar a una dieta saludable o de tomar probióticos y quién será más sensible a los efectos de un tratamiento antibiótico.

Diversidad. Uno de los criterios que gozan de mayor acuerdo sobre lo que significa un microbioma sano es su diversidad y la abundancia de especies microbianas que lo conforman. Como en los ecosistemas naturales que nos rodean, una gran diversidad de microbios significa resiliencia, y una escasa diversidad, vulnerabilidad y perturbaciones. Menos especies microbianas nos hacen pensar en una capacidad menor para soportar perturbaciones como las infecciones (por una bacteria patógena, un virus o los patógenos que viven en el intestino), una dieta desequilibrada o los medicamentos.

Hay notables excepciones a estas reglas, como la flora que reside en los intestinos de un recién nacido y en la vagina, que tiene una baja diversidad microbiana cuando gozan de buena salud, y por buenas razones. El microbioma de un recién nacido necesita cierta flexibilidad para crear un patrón de comunidades de microbios intestinales durante el período de programación temprana, que es único para cada individuo. El microbioma vaginal necesita flexibilidad para ajustar su función a las demandas de reproducción y

parto. La naturaleza ha desarrollado estas inteligentes estrategias alternativas para asegurarse la estabilidad de estos hábitats únicos y protegerlos de las infecciones y las enfermedades. Los dos hábitats están dominados por lactobacilos y bifidobacterias. Estas bacterias pueden producir muchas sustancias antimicrobianas, y tienen la habilidad única de producir suficiente ácido láctico para crear un entorno ácido que es hostil a la mayoría de los microorganismos y patógenos restantes.

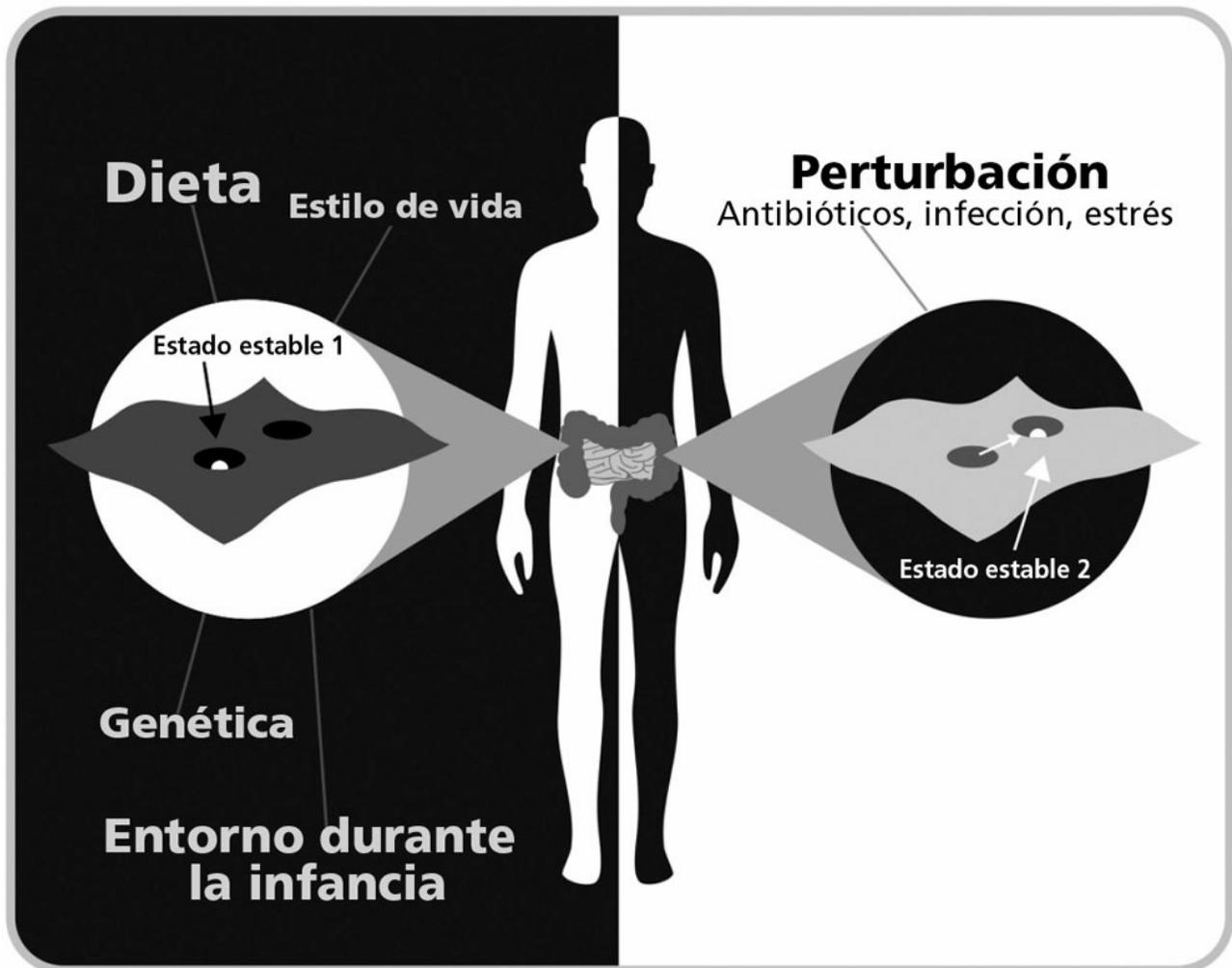


Figura 7. De qué forma los antibióticos, el estrés y las infecciones pueden cambiar el paisaje ecológico del microbioma intestinal

Si usamos la terminología de la ecología, la organización y la función del microbioma intestinal pueden conceptualizarse como un paisaje estable con colinas y valles; cuanto más profundos son los valles, más resistente es el estado a las perturbaciones. La estabilidad del estado viene determinada por una variedad de factores, como los genes y hechos vitales durante la infancia. Cuando el sistema se perturba lo bastante, este dejará el estado estable y cambiará a un nuevo estado, que puede ser tanto estable como transitorio. Muchos de estos nuevos estados están asociados con la enfermedad. Las perturbaciones más comunes son los antibióticos, las infecciones o el estrés.

En alguien con una escasa diversidad, las comunidades microbianas inestables podrían no mostrar nunca ningún signo de enfermedad manifiesta. Sin embargo, cuando la flora de individuos de alto riesgo se ve perturbada es más probable que desarrolle enfermedades. Una cada vez más extensa bibliografía científica demuestra que enfermedades como la obesidad, la enfermedad del intestino inflamado y otros trastornos autoinmunes se asocian con una diversidad de la flora intestinal reducida, a menudo como consecuencia de una exposición repetida a los antibióticos. En el futuro, otras enfermedades podrían formar parte de esta lista.

Por desgracia, parece más fácil reducir la diversidad de los microbios intestinales en un adulto que incrementar la diversidad establecida en los tres primeros años de vida. Por ejemplo, es bastante sencillo disminuir la diversidad microbiana a cualquier edad tomando antibióticos, pero hay estudios que sugieren que es difícil incrementar el nivel normal de la diversidad microbiana por medio de incrementar la resiliencia contra la enfermedad y mejorar nuestra salud. No importa la cantidad de pastillas probióticas que tomemos, cuánto chucrut o kimchi comamos y lo extrema que sea nuestra dieta, la composición básica y la diversidad de nuestra flora intestinal siempre se mantendrá estable.

A pesar de todo, no hay razón para llevarse las manos a la cabeza. Sabemos que las intervenciones probióticas pueden beneficiar la salud intestinal alterando los metabolitos que produce la flora intestinal. El impacto de la intervención de los probióticos en la salud de los microbios intestinales podría ser mayor en los primeros años de vida, cuando el microbioma todavía se encuentra en fase de desarrollo, o también tras un tratamiento con antibióticos de amplio espectro que ha diezariado la diversidad de la flora intestinal, o durante el estrés vital crónico.

¿Qué hace la diversidad microbiana intestinal para protegernos contra las enfermedades? La diversidad está estrechamente relacionada con dos propiedades esenciales de los ecosistemas saludables: la estabilidad y la resiliencia.

Estabilidad y resiliencia. A pesar de hospedar especies de microbios distintas a las de nuestro compañero de trabajo o nuestro primo, tendemos a hospedar el mismo conjunto de especies clave durante largos períodos. Esta estabilidad es básica para nuestra salud y bienestar y nos asegura que los microbios benignos pueden restablecer con rapidez el

equilibrio después de un cambio causado por el estrés, lo que les permite, con el tiempo, reemprender sus actividades beneficiosas. Eso hace que un microbio sea resiliente.

Por el contrario, la flora intestinal de algunas personas es muy sensible a las alteraciones. Es evidente que la señora Stone, que padeció síntomas prolongados de gastroenteritis durante su viaje a México, tenía de inicio un microbioma intestinal menos resiliente y estable que sus compañeros de viaje. ¿Era el estrés crónico al que estaba sometida durante las vacaciones lo que había turbado su paisaje microbiano? ¿O es que de entrada tenía un paisaje microbiano menos estable que ya venía de su infancia, cuando una serie de experiencias vitales negativas lo cambiaron para siempre?

El punto de vista ecológico emergente de la salud microbiana intestinal contrasta con lo que aseguran la industria de suplementos alimentarios y los medios de comunicación, que afirman que un microbioma sano se compone de poblaciones definidas de especies específicas de microbios. De hecho, dos individuos solo comparten el 10 por ciento de las especies microbianas intestinales. En otras palabras, mi amigo y yo podemos gozar de un microbioma sano, pero albergamos comunidades distintas de microbios. Dicho de otra forma, la flora intestinal puede presentar distintos estados igual de estables y saludables.

Todo lo anterior significa que ningún análisis rápido de las especies bacterianas de nuestro intestino, como la ratio de *Prevotella* por *Bacteroides*, o de firmicutes por bacteroidetes, puede evaluar la integridad de nuestro eje aparato digestivo-cerebro y nuestro estado de salud. Eso también significa que no es posible hacer una única recomendación general sobre qué probióticos tomar o qué intervenciones en la dieta nos ofrecerán beneficios específicos.

Sin embargo, comunidades microbianas diferentes en extremo pueden producir asimismo patrones de metabolitos similares. Eso sugiere que los exámenes futuros evaluarán la salud del microbioma intestinal no solo buscando poblaciones microbianas específicas, sino mirando qué tipo de genes se expresan y qué canales metabólicos están activos.

No podemos esperar que cualquier intervención por sí misma, como podría ser seguir una dieta determinada, mejorará nuestro microbioma intestinal si a la vez no prestamos atención al resto de los factores que influyen en la función de los microbios intestinales, como la influencia de las reacciones intestinales no saludables que se asocian con el estrés, la ira y la ansiedad al mismo tiempo. No es tan simple como tomar un yogur

diario enriquecido con probióticos mientras seguimos con una dieta rica en grasa animal pero pobre en vegetales, probar con el kimchi o el chucrut durante un tiempo o eliminar los cereales, los carbohidratos complejos o el gluten. Ninguna de estas medidas mejorará de forma permanente por sí misma el diálogo comprometido entre el aparato digestivo y el cerebro. Cambiar a una dieta sin gluten a pesar de no tener ningún indicio que nos haga pensar que somos celíacos hará feliz a la industria millonaria de productos sin gluten, pero en la mayoría de los casos no surtirá ningún efecto a largo plazo sobre nuestra salud y bienestar. La ciencia sabe hoy que no es suficiente con cambiar la dieta. Es necesario cambiar también el estilo de vida.

¿CUÁNDO ES EL MEJOR MOMENTO PARA INVERTIR EN UNA SALUD ÓPTIMA?

Hay tres períodos en los que el eje cerebro-aparato digestivo-microbioma es más vulnerable a las perturbaciones perjudiciales para la salud: el período perinatal (desde el embarazo hasta la infancia), la edad adulta y la vejez. Los científicos están de acuerdo en que los primeros años de vida, empezando por el crecimiento en el vientre materno, son los más importantes para la salud y el bienestar a largo plazo.

Las interacciones entre el aparato digestivo, la flora intestinal y el cerebro se conforman en los primeros años de vida, desde antes del nacimiento hasta los dieciocho años, mediante interacciones con el mundo, las influencias psicosociales, la dieta y los productos químicos presentes en los alimentos (antibióticos, aditivos alimentarios y edulcorantes artificiales, entre otros). Los primeros años de vida, desde antes del nacimiento hasta los tres años, es un período crucial para la formación de la arquitectura de la flora intestinal. Tanto los circuitos del microbioma como los del cerebro todavía se están desarrollando y los cambios durante esta época tienden a permanecer de por vida. Es más, las sensaciones intestinales y los sentimientos se van registrando en la base de datos del cerebro, dando forma de por vida a las emociones de fondo, el temperamento y la habilidad de tomar decisiones acertadas con las tripas.

A lo largo de la vida adulta, tanto lo que comemos como lo que sentimos ejercen una profunda influencia en las conversaciones químicas que los microbios intestinales mantienen con otros habitantes clave del intestino, como las células inmunitarias, las

células que contienen hormonas y las que contienen serotonina, los extremos nerviosos sensoriales, entre otros. Esta «asamblea» envía señales al cerebro e influye en el deseo de comer, en la sensibilidad al estrés, en cómo nos sentimos y en cómo tomamos las decisiones. Mientras tanto, nuestras emociones y las reacciones intestinales asociadas a ellas ejercen una profunda influencia sobre el complejo diálogo de nuestro aparato digestivo, lo que tiene un enorme peso en el tipo de mensajes que el aparato digestivo devolverá al cerebro.

Las consecuencias de alterar el diálogo entre el aparato digestivo, la flora intestinal y el cerebro puede que no se manifiesten hasta más tarde en la vida, cuando la diversidad y la resiliencia de la flora intestinal disminuyen. Esto provoca que nos volvamos más vulnerables a desarrollar trastornos cerebrales degenerativos como el alzhéimer o el párkinson. Para prevenir tales trastornos devastadores tenemos que prestar atención a cómo tratamos nuestro eje aparato digestivo-cerebro-flora intestinal mucho antes de que el daño cerebral se manifieste con síntomas graves.

MEJORAR LA SALUD CON EL MICROBIOMA INTESTINAL EN EL PUNTO DE MIRA

Del mismo modo que desentrañamos con rapidez las complejas conversaciones químicas entre los microbios, el aparato digestivo y el sistema nervioso, también obtenemos información valiosa sobre cómo aplicar este conocimiento para mejorar la salud de las personas.

Pero antes de ofrecer recomendaciones basadas en pruebas, tenemos que responder importantes preguntas sobre la investigación. David Relman, el experto en microbiología de la Universidad Stanford, las ha resumido hace poco tiempo: ¿Cuáles son los procesos y factores más importantes que determinan la agrupación de la flora intestinal después de nacer? ¿La mezcla de los microbios intestinales cuando somos niños condiciona la salud y el riesgo de padecer enfermedades en la edad adulta? ¿Qué es más importante a la hora de determinar la estabilidad y la resiliencia del microbioma? ¿Qué podemos hacer para tener una flora intestinal más estable y resiliente, y lograr que vuelva a ser saludable cuando lo ha dejado de ser? Para responder todas estas y otras preguntas tenemos que

diseñar estudios clínicos que evalúen los posibles factores múltiples que intervienen en las enfermedades, como el microbioma.

Si más adelante podemos evaluar el paisaje microbiano de una persona y las moléculas de señalización que se generan en ese sistema, podremos determinar su vulnerabilidad a los antibióticos, el estrés, la dieta y otros factores desestabilizadores y así diseñar tratamientos personalizados que prevengan el desarrollo de enfermedades o bien devolver la salud al microbioma intestinal, modificando el estilo de vida, cambiando la dieta o siguiendo terapias médicas que están por inventar. Un estudio reciente demostró que las recomendaciones personalizadas sobre la dieta a seguir mejoraban el control del azúcar en sangre después de una comida, según múltiples factores personales, como la configuración del microbioma intestinal.

También puede que seamos capaces de localizar en el microbioma signos incipientes de alarma de futuras enfermedades tanto del cuerpo como del cerebro. Un análisis de la flora intestinal presente en una muestra de excremento podría convertirse en una de las herramientas diagnósticas más importantes de la atención sanitaria. Eso podría ayudar a detectar determinadas enfermedades, o la vulnerabilidad a enfermedades concretas, como los trastornos cerebro-intestinales, tan poco conocidos, o los del espectro autista, el párkinson, el alzhéimer y la depresión.

Se descubrirán nuevas terapias. Los microbiólogos y los directores ejecutivos de las empresas emergentes están ocupados en extraer el microbioma intestinal humano para desarrollar nuevas terapias usando novedosas herramientas computacionales. Ya han hallado valiosos medicamentos candidatos en la flora intestinal humana. También esperan patentar microbios probióticos modificados genéticamente para tratar enfermedades como la ansiedad, la depresión y trastornos cerebro-intestinales como el SII o el estreñimiento crónico, mediante el cambio de la arquitectura microbiana del paciente. Pero eso podría resultar más difícil de lo que piensan.

La flora intestinal consiste en muchas especies que interactúan, lo que dificulta controlar, añadir o tener como objetivo especies aisladas sin afectar al conjunto del equilibrio ecológico. En un futuro lejano, nuevos y costosos tratamientos que usan nanotecnología y probióticos modificados genéticamente para manipular nuestra propia flora intestinal pueden conseguir llegar a microbios determinados del complejo ecosistema, pero en un futuro próximo, podría no ser la forma más práctica de proceder.

Pero sí hay acciones que cualquiera puede llevar a cabo sin gastar mucho dinero. En

un artículo reciente de *Science*, Jonas Schluter y Kevin Foster, de la Universidad de Oxford, proponen que actuemos como «ingenieros del ecosistema» y manipulemos las propiedades generales de todo el sistema de las comunidades microbianas en beneficio propio. Eso implica que tengamos un conocimiento básico de los planes de construcción del sistema y seamos escépticos con las soluciones simplistas que se promocionan con la promesa de mejorar nuestra salud.

Y ¿cómo podemos hacerlo?

Cultivar de forma natural y ecológica el microbioma intestinal. Pensemos en nuestro microbioma intestinal como si fuera una granja y en la flora intestinal como si fueran los animales; entonces, decidamos con qué los alimentaremos para mejorar su diversidad, estabilidad y salud, y mejorar la producción de moléculas de señalización beneficiosas que afectan al cerebro. ¿Escogeremos alimentos que sabemos que están cargados de productos químicos perjudiciales en potencia o enriquecidos con aditivos no saludables? Este sería el primer paso para tomar el control de lo que comemos. Incrementará nuestra consciencia la próxima vez que vayamos al mercado, estemos tentados de comprar comida rápida para almorzar o dudamos en pedir un postre.

Rebajar el contenido de grasa animal de la dieta. Toda la grasa animal de la dieta típica de Estados Unidos, ya sea visible o escondida en muchos alimentos procesados, es mala para la salud. Está relacionada con el aumento del diámetro de nuestra cintura, y datos recientes demuestran que la carne procesada, que tiene un alto contenido en grasa, acentúa el riesgo de desarrollar varios tipos de tumores malignos, como cáncer de mama, colon y próstata.

La ingesta de altos niveles de grasa animal también es mala para la salud del cerebro. Cada vez existen más pruebas de que los cambios en la dieta inducidos por la grasa en la señalización microbiana desde el intestino al cerebro a través del sistema inmunitario del aparato digestivo pueden cambiar el sistema nervioso tanto a nivel funcional como estructural. Ya que el eje cerebro-aparato digestivo no ha evolucionado lo suficiente como para enfrentarse con la avalancha diaria de grasa y sirope de maíz, y las dietas grasas establecen un círculo vicioso de hábitos alimentarios irregulares que perjudican la salud cerebral, hay que estar alerta a estas consecuencias tan poco saludables.

Maximizar la diversidad microbiana del intestino. Si queremos maximizar la diversidad microbiana del intestino, aumentar su resiliencia y reducir la vulnerabilidad a enfermedades crónicas del cerebro, debemos seguir el viejo consejo de los nutricionistas, cardiólogos y funcionarios de la salud pública: además de comer cantidades moderadas de carne magra, sobre todo de pescado y aves, debemos aumentar la ingesta de alimentos que contienen múltiples prebióticos en forma de distintas fibras vegetales, una combinación de alimentos que hoy en día sabemos que nos aporta una mayor diversidad microbiana.

Los indígenas que viven en la selva del Amazonas conocen cientos de plantas medicinales y alimenticias comestibles, e ingieren una gran variedad de productos derivados de animales salvajes. Durante cientos de miles de años, los mecanismos sensoriales del aparato digestivo han evolucionado para reconocer y codificar un gran número de señales procedentes de dichas plantas nutricionales y medicinales. Existe una cantidad ingente de sensores intestinales que responden a una amplia variedad de hierbas y fitoquímicos, desde el wasabi a los pimientos picantes, desde la menta a los sabores dulces y amargos, por mencionar solo algunos. Sabemos que las señales de estas hierbas y alimentos se transmiten al cerebro y al sistema nervioso entérico y que tienen un profundo efecto tanto en la digestión como en la forma en que nos sentimos. La naturaleza no habría creado y mejorado todos estos mecanismos durante millones de años de evolución a menos que ofrezcan beneficios para la salud.

Aprender a escuchar a nuestro aparato digestivo, que en este contexto significa recordar que ha evolucionado en un elaborado sistema para manejar una enorme variedad de vegetales cultivados de forma natural, frutos y otros alimentos derivados de los vegetales, así como cantidades menores de proteínas animales, pero que se esfuerza en lidiar con toda la grasa, azúcar y aditivos que la industria alimentaria añade a los alimentos procesados. A menos que tengamos un diagnóstico con posibles trastornos médicos graves, como alergia a algún alimento en concreto (del tipo del marisco o los cacahuets) o de celiaquía, debemos intentar evitar dietas extremas que limiten la variedad natural de los alimentos, en particular los derivados vegetales. Desarrollaremos nuestra propia dieta personalizada dentro de los límites generales de las reglas básicas de la gran diversidad de alimentos, sobre todo de origen vegetal.

Evitar los productos de alimentación fabricados en serie y procesados, y

maximizar el cultivo de los alimentos ecológicos. Deberíamos seguir el consejo que Michael Pollan da en su reciente libro, *Saber comer: 64 reglas básicas para aprender a comer bien* y comprar solo aquello del supermercado que tenga apariencia de comida. Si no parece comida, es más probable que contenga aditivos alimentarios que pueden dañar el cerebro, como edulcorantes artificiales, emulsionantes, sirope de fructosa de maíz y gluten vital, por citar algunos. Por las mismas razones, debemos tener cuidado con los peligros escondidos en los alimentos que compramos en el supermercado. Hay que leer las etiquetas, encontrar los componentes y aditivos de cada alimento e intentar encontrar su procedencia. Si hacemos eso de forma regular, nos sorprenderemos a menudo al descubrir que el pescado o el pollo que compramos procede de un país sin legislación sobre la cría y alimentación de los animales, o con la cantidad de calorías que contiene una bolsa de patatas fritas que nos aseguran que son pobres en grasa.

Los actuales productores de alimentos han abandonado cualquier consideración hacia la complejidad del mundo microbiano y la importancia de la diversidad natural de vida, ya que han escogido maximizar la salida y la rentabilidad. La cría de vacuno, aves, pescado y marisco desafía los principios ecológicos y crean zonas de paisajes ecológicos devastados, sostenibles solo a través del uso de antibióticos y otros químicos. Es más, los desechos que producen el ganado y las piscifactorías, y los microorganismos resistentes al antibiótico que salen de estos, también perjudican los hábitats de alrededor. Por último, los productos que provienen de esos ecosistemas comprometidos de los alrededores, ya sean en el agua, la tierra o el aire, encontrarán la forma de llegar hasta nosotros y se convertirán en un riesgo para nuestra salud.

Reducir la diversidad microbiana de la tierra, las plantas y el tracto gastrointestinal de los animales de granja puede acabar perjudicando nuestro propio microbioma intestinal y el sistema nervioso. Debemos tener en cuenta que los pesticidas que se usan para cultivar alimentos transgénicos no dañan al cuerpo humano de forma directa, sino que afectan a la función y la salud de la flora intestinal y a su comunicación con el cerebro. Y lo mismo ocurre con los residuos de bajas dosis de antibióticos que permanecen en mucha de la carne producida en serie y en el marisco.

Tomar alimentos fermentados y probióticos. Mientras la ciencia sigue investigando, es prudente maximizar la ingesta regular de productos alimentarios fermentados y todo tipo de probióticos para mantener la diversidad de los microbios

intestinales, especialmente durante épocas de estrés, tratamiento con antibióticos y edad avanzada. Todos los alimentos fermentados contienen probióticos, microorganismos vivos beneficiosos para la salud, y algunos de los probióticos que se comercializan, que están presentes en los productos lácteos fermentados, bebidas o en forma de pastillas, han sido evaluados por sus beneficios para la salud. Por desgracia, también hay cientos de productos de este tipo en todas sus formas, cuyos productores afirman de forma vaga que tienen beneficios. Todavía hay muchos de los que no sabemos si llega una cantidad suficiente de organismos vivos a los intestinos delgado y grueso como para ejercer los beneficios proclamados para la salud.

Pero la gente lleva miles de años comiendo alimentos fermentados sin pasteurizar, y estaría bien incluirlos en nuestra dieta. Estos productos son, por ejemplo, el kimchi, el chucrut, la kombucha y el miso, por citar algunos. Varios productos lácteos fermentados, como el kéfir, diferentes tipos de yogur y cientos de quesos también aportan probióticos. Recomiendo seleccionar productos pobres en grasas y azúcares y sin emulsionantes, colorantes ni edulcorantes artificiales.

Si tomamos productos lácteos fermentados, como yogures enriquecidos con probióticos, también alimentamos a los microbios con una importante fuente de prebióticos (como los oligosacáridos de la leche de los que hablamos en el capítulo anterior), y si comemos vegetales fermentados, alimentamos a la flora intestinal con otro tipo de prebióticos, como fibra dietética de carbohidratos complejos de origen vegetal. Las bacterias probióticas que ingerimos de adultos no pasan a formar parte de nuestra flora intestinal, pero una ingesta regular de probióticos puede mantener la diversidad microbiana de los intestinos en tiempos difíciles y normalizar el patrón de metabolitos producidos por los microbios intestinales.

Ser conscientes de la nutrición y el estrés prenatales. Es importante que las mujeres en edad reproductiva tengan en cuenta que su dieta también influirá en su hijo, desde el embarazo, pasando por el parto y el período de lactancia materna, hasta que el niño cumpla los tres años y sus microbios intestinales se hayan establecido del todo. El microbioma intestinal materno produce metabolitos que afectan al desarrollo cerebral del feto, y una inflamación del eje aparato digestivo-microbioma-cerebro provocada por la dieta podría dañar el cerebro en desarrollo del feto. De hecho, una inflamación en estado avanzado durante el embarazo es un gran factor de riesgo para las enfermedades

cerebrales como el autismo y la esquizofrenia, y un bajo grado de inflamación de una madre que sigue una dieta rica en grasas puede ser suficiente para afectar de forma negativa al desarrollo del cerebro del feto de una forma mucho más sutil. Por otro lado, se ha documentado que el estrés durante el embarazo o el estrés maternal cuando el niño crece tiene un efecto negativo en el desarrollo del cerebro y de la flora intestinal, lo que a menudo deriva en problemas de comportamiento del niño.

Comer menos cantidad. Eso limitará las calorías que consumimos hasta adecuarlas con las necesidades metabólicas de nuestro cuerpo, y a la vez reducirá la ingesta de grasas. Si tomamos alimentos envasados, debemos tener en cuenta la ración recomendada que aparece en la etiqueta. La cantidad de calorías de la bolsa de patatas fritas que nos hemos comido nos puede parecer razonable, pero se refiere solo a unas pocas patatas. Comer la bolsa entera podría aportarnos más calorías y grasa de lo que querríamos ingerir en todo el día.

Ayunar para que la flora intestinal pase hambre. Los ayunos periódicos han formado parte fundamental de muchas culturas, religiones y tradiciones curativas durante miles de años, y un ayuno prolongado podría tener un impacto positivo para las funciones del cerebro y nuestro bienestar. La explicación popular sobre los beneficios de los ayunos se basa en la idea de que limpia el intestino y el cuerpo, deshaciéndose de sustancias nocivas y tóxicas. Incluso a pesar de que la gente ha creído eso a lo largo de la historia, hay muy pocas pruebas que ratifiquen esta hipótesis. Pero si nos basamos en lo que sabemos sobre las interacciones entre el cerebro, el aparato digestivo y la flora intestinal, ayunar puede tener un efecto profundo sobre la composición y la función del microbioma intestinal y, quizá, del cerebro.

Cabe recordar que cuando el estómago está vacío se activan las contracciones de banda ancha que poco a poco, pero con fuerza, van barriendo los restos desde el esófago hasta el colon. Al mismo tiempo, el páncreas y la vesícula biliar se sincronizan para secretar jugos digestivos. Los efectos combinados de este reflejo, llamado complejo mioeléctrico migratorio, son análogos al barrido semanal de la calle en una comunidad de vecinos. Todavía no sabemos qué efecto tiene este barrido en los microbios o si altera los metabolitos que producen. Tenemos pruebas de que se lleva los microbios del intestino delgado, donde solo residen unos pocos, y los barre hasta el colon, donde viven

la mayoría. En personas cuyo complejo mioeléctrico migratorio está inactivo, los microbios proliferan en abundancia en el interior del intestino delgado, lo que se llama superpoblación de bacterias en el intestino delgado. Eso provoca malestar intestinal, hinchazón y hábitos intestinales alterados. No sabemos si el ayuno también reduce la abundancia de microbios que viven en el intestino grueso o si los microbios más cercanos al revestimiento intestinal también se ven afectados.

Ayunar podría también reiniciar muchos mecanismos sensoriales en el aparato digestivo que son esenciales para la comunicación entre el cerebro y el aparato digestivo, como los principales que controlan el apetito al detectar la saciedad. Que el intestino no contenga grasa durante al menos un día puede permitir que los extremos del nervio vago recobren la sensibilidad hacia las hormonas que reducen el apetito, como la colecistoquinina o la leptina, y puede devolver la sensibilidad del hipotálamo a niveles normales.

No comer estresados, enfadados o tristes. Para cultivar de forma óptima los microbios intestinales, alimentarlos es solo el principio. Ya hemos visto que las emociones pueden provocar profundos efectos sobre el aparato digestivo y el entorno microbiano en forma de reacciones intestinales. Un estado emocional negativo desequilibrará el eje aparato digestivo-flora intestinal-cerebro de varias formas. Permeabiliza los órganos digestivos, activa el sistema inmunitario del aparato digestivo y hace que las células endocrinas de la pared intestinal liberen moléculas de señalización como las hormonas del estrés, la norepinefrina y la serotonina. También puede disminuir la cantidad de importantes miembros de las comunidades microbianas del sistema digestivo, sobre todo de lactobacilos y bifidobacterias, lo que modifica de manera significativa el comportamiento de los microbios intestinales. Esos cambios en el comportamiento pueden influir en la estructura de las comunidades microbianas, en la forma en que descomponen los alimentos y en qué metabolitos mandan al cerebro.

Por todas esas razones, no importa lo conscientes que seamos a la hora de seleccionar los alimentos en el mercado de productos ecológicos, ni lo mucho que creamos en los beneficios para la salud de la última dieta de moda; el estrés, la ira, la tristeza o la ansiedad siempre vuelven a sentarse a la mesa. Y no solo pueden arruinar la comida; comer cuando no estamos bien también es perjudicial para el aparato digestivo y el cerebro. Recordemos a Frank, que era incapaz de comer si estaba preocupado por no

tener un baño cerca en un restaurante que no conocía, o a Bill, que no paraba de vomitar cuando estaba estresado. Si no somos conscientes del estrés o de otras emociones negativas de nuestro cuerpo, podemos terminar recurriendo a la comida reconfortante, aunque no sea nada saludable.

Por todo esto, debemos analizar nuestro cuerpo y nuestra mente y ponerlos en sintonía con nuestras emociones antes de sentarnos a comer. Si estamos estresados, ansiosos o enfadados, intentemos evitar añadir comida al embrollo que tenemos en las tripas.

Además, en las personas nerviosas o que sufren un trastorno de ansiedad o depresión, la influencia de esos estados psicológicos negativos en las actividades que llevan a cabo los microbios intestinales cuando se trata de digerir los restos de las comidas es aún más pronunciada, y podría ser difícil cambiar la situación incluso si son conscientes de ello. En este caso, lo aconsejable es buscar ayuda médica o psiquiátrica para tratar estas condiciones cada vez más comunes.

Disfrutar de las comidas en compañía. Del mismo modo que las emociones negativas son malas para el eje aparato digestivo-microbios-cerebro, es probable que la felicidad, la alegría y el sentimiento de afinidad sean buenas. Si comemos en un estado de felicidad, el cerebro envía señales al aparato digestivo que podríamos definir como los ingredientes especiales que sazonan la comida y complacen a los microbios. Sospecho que los microbios felices producirán a su vez una serie de metabolitos distintos que benefician el cerebro. Como recogen los autores de varios artículos científicos sobre la dieta mediterránea, algunos de los beneficios para la salud que aporta esta dieta puede que provengan de las estrechas relaciones sociales y el estilo de vida de los países donde se sigue. Es muy probable que el sentimiento de afinidad y de bienestar resultante afecten al aparato digestivo e influyan en la respuesta de la flora intestinal a lo que comemos.

Después de analizar nuestro cuerpo y de ser conscientes de cómo nos sentimos, debemos intentar cambiar a un estado emocional positivo y sentir la diferencia que eso provoca en nuestro bienestar general. Varias técnicas, como la terapia cognitiva y conductual, la hipnosis, y técnicas de relajación y de reducción del estrés basadas en la autoconsciencia, han demostrado su eficacia. A veces los beneficios se notan en cada comida y otras veces se dejan ver con el tiempo.

APRENDER A ESCUCHAR LO QUE DICEN LAS TRIPAS

La reducción del estrés basada en la autoconsciencia también nos puede ayudar a mantenernos en contacto con lo que sentimos en las tripas y reducir la tendencia negativa de los pensamientos y recuerdos de esos malos sentimientos. Este tipo de autoconsciencia ayuda a aliviar los trastornos del eje aparato digestivo-cerebro.

La meditación consciente se suele describir como prestar una atención sin prejuicios a lo que se experimenta en el presente. Para ser más conscientes podemos ejercitar tres habilidades: aprender a centrar y mantener la atención en el presente, mejorar la habilidad de regular las emociones y desarrollar una mayor autoconsciencia. Bajo circunstancias normales, no percibimos de manera consciente la mayoría de las señales corporales que llegan a nuestro cerebro. Un elemento clave de este tipo de meditación es aprender a ser más conscientes de estas sensaciones corporales, como las que asociamos con la respiración abdominal y con el estado del sistema digestivo. Siendo más conscientes de lo que sentimos en las tripas, aquello que asociamos con las buenas y las malas reacciones intestinales, podemos regular mejor nuestras propias emociones.

De acuerdo con los estudios de escáneres cerebrales, incluidos los que llevó a cabo mi colega Kirsten Tillisch, la meditación afecta a regiones claves del cerebro que nos ayudan a prestar atención y a juzgar el mundo que nos rodea y los acontecimientos que están teniendo lugar en nuestro cuerpo. Eso también produce cambios estructurales en varias regiones cerebrales, como las que se ven involucradas en la consciencia corporal, la memoria, la regulación de las emociones y las conexiones anatómicas entre el hemisferio derecho y el izquierdo.

MANTENER EN FORMA EL CEREBRO (Y LA FLORA INTESTINAL)

Por supuesto, existen pruebas inequívocas de los efectos beneficiosos para la salud de practicar ejercicio, y a ninguna recomendación sobre cómo alcanzar una salud óptima le puede faltar el ejercicio físico regular. El ejercicio aeróbico tiene efectos beneficiosos bien documentados sobre la estructura y función cerebral, que van desde la reducción del declive con la edad del grosor de la corteza cerebral, hasta la mejora de la función

cognitiva y la reducción de la capacidad de reacción al estrés. A la vista de las estrechas interacciones entre el cerebro, el aparato digestivo y sus microbios, no me cabe duda de que esos beneficios saludables del ejercicio regular relacionados con el cerebro se ven reflejados de forma positiva en la salud del microbioma intestinal.

CÓMO Y CON QUÉ ALIMENTAR A LOS MICROBIOS INTESTINALES

- Fomentar la diversidad microbiana maximizando la ingesta regular de alimentos naturales fermentados y probióticos.
- Reducir el potencial inflamatorio de la flora intestinal tomando mejores decisiones nutritivas.
 - Rebajar la grasa animal de la dieta.
 - Evitar dentro de lo posible los alimentos procesados fabricados en serie y escoger alimentos de cultivo ecológico.
- Comer raciones más pequeñas.
- Tener en cuenta la nutrición prenatal.
- Reducir el estrés y practicar la autoconsciencia.
- Evitar comer cuando estamos estresados, enfadados o tristes.
- Disfrutar de los placeres secretos y los aspectos sociales de la comida.
- Convertirnos en expertos en escuchar lo que sentimos en las tripas.

Incluso a pesar de que a los humanos nos fascina explorar las fronteras del espacio y la vastedad de los océanos, parece que hasta hace poco ignorábamos por completo el complejo universo que albergamos en nuestro interior. Queda mucho por aprender sobre la influencia de este sistema en nuestra salud y bienestar, pero la ciencia emergente ya tiene una importante influencia en nuestro cuerpo y mente.

El eje cerebro-aparato digestivo-microbioma establece una estrecha relación entre la salud cerebral y lo que comemos, cómo cultivamos y procesamos la comida, qué medicación tomamos, cómo llegamos al mundo y de qué forma interactuamos con los microbios de nuestro entorno durante toda la vida. Ahora que empezamos a entender esta maravillosa complejidad de la conectividad universal, en la cual nosotros, los humanos,

representamos una ínfima porción, estoy convencido de que veremos el mundo y nuestra propia salud con ojos diferentes.

Esta nueva forma de ver hará que dejemos de tratar enfermedades para conseguir una salud óptima. Nos permitirá que dejemos de gastar millones de dólares tratando el cáncer con terapias bélicas y de tierra quemada, o la obesidad con cirugía invasiva en el tracto gastrointestinal, o en lidiar con los efectos secundarios de la degeneración cognitiva con costosas medidas a largo plazo. Eso nos hará pasar de ser recipientes pasivos de una cantidad cada vez mayor de medicamentos a aceptar la responsabilidad para el funcionamiento óptimo de nuestro eje cerebro-aparato digestivo convirtiéndonos en ingenieros de sistemas ecológicos con el conocimiento, el poder y la motivación de llevar las interacciones entre el aparato digestivo, la flora intestinal y el cerebro a funcionar de la forma más efectiva, con el objetivo de conseguir una salud óptima.

Agradecimientos

He tenido la suerte de beneficiarme de la contribución de muchas personas que han hecho posible que escribiera el presente libro. Quiero dar las gracias a mis pacientes, que durante décadas me han enseñado, a través de sus historias vitales, la importancia de las interacciones entre la mente, el cerebro y el aparato digestivo, tanto en relación con la enfermedad como con la salud. A mis increíbles colegas y grupo de investigación, que han sido parte esencial de mi carrera como investigador de las interacciones entre el aparato digestivo, su flora intestinal y el cerebro. A Paul Bell, Sue Smalley y Barb Natterson, que me animaron a embarcarme en la redacción de este libro y cuyos ánimos me han ayudado a terminarlo. A Rob Lemelson y Marco Cavalieri, que con su increíble generosidad me han ofrecido preciosos espacios físicos para empezar el proceso creativo de la escritura. A Dan Ferber por sus inestimables consejos y su contribución, que me ha ayudado a traducir la ciencia pura y dura a un texto accesible y entretenido, y a Sandra Blakesley, Billi Gordon y Royce Flippin por sus aportaciones creativas. A Mark Lyte, por ayudarme con los aspectos históricos de la señalización entre el aparato digestivo y el microbioma. A Marco Cavalieri y Nancee Chaffee, por sus consejos prácticos sobre la dieta mediterránea. A Catherine Cowles, mi agente, que me ha introducido en el mundo editorial para permitirme llegar a mucha gente, y a Julie Will, mi editora de HarperWave, que tuvo fe en mi propuesta de libro desde el principio y me ofreció consejos editoriales de inestimable valor a lo largo de todo el proceso. A Jon Lee por crear las ilustraciones de este libro. Y, por último, pero no por ello menos importante, a mi esposa, Minou, que no solo me ha animado a seguir a pesar de las dificultades durante el proceso de escritura, sino por su increíble apoyo y por seguir adelante con un esposo «ausente» durante todo un año.

Bibliografía

- Aagaard, Kjersti, *et al.*, «The Placenta Harbors a Unique Microbiome», *Science Translational Medicine*, n.º 6 (2014), 237ra65.
- Abell, Thomas L., *et al.*, «Cyclic Vomiting Syndrome in Adults», *Neurogastroenterology and Motility* n.º 20 (2008), pp. 269-284.
- Aksenov, Pavel, «Stanislav Petrovic: The Man Who May Have Saved the World.» BBC News, 26 de septiembre de 2013. <<http://www.bbc.com/news/world-europe-24280831>>.
- Albenberg, Lindsey G., y Gary D. Wu, «Diet and the Intestinal Microbiome: Associations, Functions, and Implications for Health and Disease», *Gastroenterology*, n.º 146 (2014), pp. 1564-1572.
- Alcock, Joe, *et al.*, «Is Eating Behavior Manipulated by the Gastrointestinal Microbiota? Evolutionary Pressures and Potential Mechanisms», *Bioessays*, n.º 36 (2014), pp. 940-949.
- Allman, John M., *et al.*, «Intuition and Autism: A Possible Role for Von Economo Neurons», *Trends in Cognitive Neurosciences*, n.º 9 (2005), pp. 367-373.
- Almy, Thomas P., y Maurice Tulin, «Alterations in Colonic Function in Man Under Stress. I. Experimental Production of Changes Simulating the Irritable Colon», *Gastroenterology*, n.º 8 (1947), pp. 616-626.
- Aziz, Imran, *et al.*, «The Spectrum of Noncoeliac Gluten Sensitivity», *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, n.º 12 (2015), pp. 516-526.
- Baekhed, Fredrik, *et al.*, «Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome During the First Year of Life», *Cell Host and Microbe*, n.º 17 (2015), pp. 690-703.
- Bailey, Michael T., *et al.*, «Prenatal Stress Alters Bacterial Colonization of the Gut in Infant Monkeys», *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, n.º 38 (2004), pp. 414-421.
- Bailey, Michael T., *et al.*, «Exposure to a Social Stressor Alters the Structure of the

- Intestinal Microbiota: Implications for Stressor-Induced Immunomodulation», *Brain, Behavior and Immunity*, n.º 25 (2011), pp. 397-407.
- Bercik, Premysl, *et al.*, «The Intestinal Microbiota Affect Central Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Behavior in Mice», *Gastroenterology*, n.º 141 (2011), pp. 599-609, 609.e1-3.
- Berdoy, Manuel, *et al.*, «Fatal Attraction in Rats Infected with *Toxoplasma gondii*», *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, n.º 267 (2000), pp. 1591-1594.
- Bested, Alison C., *et al.*, «Intestinal Microbiota, Probiotics and Mental Health: From Metchnikoff to Modern Advances: Part II-Contemporary Contextual Research», *Gut Pathogens*, n.º 5 (2013), p. 3.
- Binder, Elisabeth B., y Charles B. Nemeroff, «The CRF System, Stress, Depression, and Anxiety: Insights from Human Genetic Studies», *Molecular Psychiatry*, n.º 15 (2010), pp. 574-588.
- Blaser, Martin. *Missing Microbes*. Nueva York, Henry Holt, 2014.
- Braak, Heiko, *et al.*, «Idiopathic Parkinson's Disease: Possible Routes by Which Vulnerable Neuronal Types May Be Subject to Neuroinvasion by an Unknown Pathogen.» *Journal of Neural Transmission* (Vienna), n.º 110 (2003), pp. 517-536.
- Bravo, Javier A., *et al.*, «Ingestion of Lactobacillus Strain Regulates Emotional Behavior and Central GABA Receptor Expression in a Mouse via the Vagus Nerve», *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, n.º 108 (2011), pp. 16050-16055.
- Bronson, Stephanie L., y Tracy L. Bale, «The Placenta as a Mediator of Stress Effects on Neurodevelopmental Reprogramming», *Neuropsychopharmacology*, n.º 41 (2016), pp. 207-218.
- Buchsbaum, Monte S., *et al.*, «Positron Emission Tomography with Deoxyglucose-F18 Imaging of Sleep», *Neuropsychopharmacology*, n.º 25, no. 5 Suppl (2001), S50-S56.
- Caldji, Christian, *et al.*, «Environmental Regulation of the Neural Epigenome», *FEBS Letters*, n.º 585 (2011), pp. 2049-2058.
- Cani, Patrice D., y Amandine Everard, «Talking Microbes: When Gut Bacteria Interact with Diet and Host Organs», *Molecular Nutrition and Food Research*, n.º 60 (2016), pp. 58-66.
- Champagne, Frances, y Michael J. Meaney, «Like Mother, like Daughter: Evidence for

- Non-Genomic Transmission of Parental Behavior and Stress Responsivity», *Progress in Brain Research*, n.º 133 (2001), pp. 287-302.
- Chassaing, Benoit, *et al.*, «Gut Microbiota Drives Metabolic Disease in Immunologically Altered Mice», *Advances in Immunology*, n.º 116 (2012), pp. 93-112.
- Chassaing, Benoit, *et al.*, «Dietary Emulsifiers Impact the Mouse Gut Microbiota Promoting Colitis and Metabolic Syndrome», *Nature*, n.º 519 (2015), pp. 92-96.
- Chu, Hiutung, y Sarkis K. Mazmanian, «Innate Immune Recognition of the Microbiota Promotes Host-Microbial Symbiosis», *Nature Immunology*, n.º 14 (2013), pp. 668-675.
- Collins, Stephen M., *et al.*, «The Interplay Between the Intestinal Microbiota and the Brain», *Nature Reviews Microbiology*, n.º 10 (2012), pp. 735-742.
- Costello, Elizabeth K., *et al.*, «The Application of Ecological Theory Toward an Understanding of the Human Microbiome», *Science*, n.º 336 (2012), pp. 1255-1262.
- Coutinho, Santosh V., *et al.*, «Neonatal Maternal Separation Alters Stress-Induced Responses to Viscerosomatic Nociceptive Stimuli in Rat», *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, n.º 282 (2002), G307-316.
- Cox, Laura M., *et al.*, «Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences», *Cell*, n.º 158 (2014), pp. 705-721.
- Coyte, Katherine Z., *et al.*, «The Ecology of the Microbiome: Networks, Competition, and Stability», *Science*, n.º 350 (2015), pp. 663-666.
- Craig, A. D., *How Do You Feel? An Interoceptive Moment with Your Neurobiological Self*, Princeton, NJ, Princeton University Press, 2015.
- , «How Do You Feel—Now? The Anterior Insula and Human Awareness», *Nature Reviews Neuroscience*, n.º 10 (2009), pp. 59-70.
- , «Interoception and Emotion: A Neuroanatomical Perspective», En *Handbook of Emotions*, 3.^a ed. Michael Lewis, Jeannette M. Haviland-Jones y Lisa Feldman Barrett (eds.), pp. 272-288, Nueva York, Guilford Press, 2008.
- Critchley, Hugo D., *et al.*, «Neural Systems Supporting Interoceptive Awareness», *Nature Neuroscience*, n.º 7 (2004), pp. 189-195.
- Cryan, John F., y Timothy G. Dinan, «Mind-Altering Microorganisms: The Impact of the Gut Microbiota on Brain and Behaviour», *Nature Reviews Neuroscience*, n.º 13 (2012), pp. 701-712.
- Damasio, Antonio, *Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain*, Nueva

- York, Putnam, 1996. [Hay trad. cast.: *El error de Descartes: la emoción, la razón y el cerebro humano*, Barcelona, Destino, 2011.]
- , *The Feeling of What Happens: Body and Emotion in the Making of Consciousness*, Nueva York, Harcourt Brace, 1999. [Hay trad. cast.: *La sensación de lo que ocurre*, Barcelona, Debate, 2001.]
- , y Gil B. Carvalho, «The Nature of Feelings: Evolutionary and Neurobiological Origins», *Nature Reviews Neuroscience*, n.º 14 (2013), pp. 143-152.
- David, Lawrence A., *et al.*, «Diet Rapidly and Reproducibly Alters the Human Gut Microbiome», *Nature*, n.º 505 (2014), pp. 559-563.
- De Lartigue, Guillaume, *et al.*, «Vagal Afferent Neurons in High Fat Diet-Induced Obesity: Intestinal Microflora, Gut Inflammation and Cholecystokinin», *Physiology and Behavior*, n.º 105 (2011), pp. 100-105.
- De Palma, Giada, *et al.*, «Microbiota and Host Determinants of Behavioural Phenotype in Maternally Separated Mice», *Nature Communications*, n.º 6 (2015), p. 7735.
- Diaz-Heijtz, Rochellys, *et al.*, «Normal Gut Microbiota Modulates Brain Development and Behavior», *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, n.º 108 (2011), pp. 3047-3052.
- Dinan, Timothy G., y John F. Cryan, «Melancholic Microbes: A Link Between Gut Microbiota and Depression?», *Neurogastroenterology and Motility*, n.º 25 (2013), pp. 713-719.
- Dinan, Timothy G., *et al.*, «Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic», *Biological Psychiatry*, n.º 74 (2013), pp. 720-726.
- Dorrestein, Pieter C., *et al.*, «Finding the Missing Links Among Metabolites, Microbes, and the Host», *Immunity*, n.º 40 (2014), pp. 824-832.
- Ernst, Edzard, «Colonic Irrigation and the Theory of Autointoxication: A Triumph of Ignorance over Science», *Journal of Clinical Gastroenterology*, n.º 24 (1997), pp. 196-198.
- Fasano, Alessio, *et al.*, «Nonceliac Gluten Sensitivity», *Gastroenterology*, n.º 148 (2015), pp. 1195-1204.
- Flint, Harry J., *et al.*, «The Role of the Gut Microbiota in Nutrition and Health», *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, n.º 9 (2012), pp. 577-589.
- Francis, Darlene D., y Michael J. Meaney, «Maternal Care and the Development of the Stress Response», *Current Opinion in Neurobiology*, n.º 9 (1999), pp. 128-134.

- Furness, John B., «The Enteric Nervous System and Neurogastroenterology», *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, n.º 9 (2012), pp. 286-294.
- , *et al.*, «The Gut as a Sensory Organ», *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, n.º 10 (2013), pp. 729-740.
- , *et al.*, «The Enteric Nervous System and Gastrointestinal Innervation: Integrated Local and Central Control», *Advances in Experimental Medicine and Biology*, n.º 817 (2014), pp. 39-71.
- Gershon, Michael D., «5-Hydroxytryptamine (Serotonin) in the Gastrointestinal Tract», *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, n.º 20 (2013), pp. 14-21.
- , *The Second Brain*. Nueva York, HarperCollins, 1998.
- Groelund, Minna-Maija, *et al.*, «Fecal Microflora in Healthy Infants Born by Different Methods of Delivery: Permanent Changes in Intestinal Flora after Cesarean Delivery», *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, n.º 28 (1999), pp. 19-25.
- Grupe, Dan W., y Jack B. Nitschke, «Uncertainty and Anticipation in Anxiety: An Integrated Neurobiological and Psychological Perspective», *Nature Reviews Neuroscience*, n.º 14 (2013), pp. 488-501.
- Gu, Yian, *et al.*, «Mediterranean Diet and Brain Structure in a Multiethnic Elderly Cohort», *Neurology*, n.º 85 (2015), pp. 1744-1751.
- Hamilton, M. Kristina, *et al.*, «Changes in Intestinal Barrier Function and Gut Microbiota in High-Fat Diet-Fed Rats Are Dynamic and Region Dependent», *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, n.º 308 (2015), G840-851.
- Henry J. Kaiser Family Foundation, «Health Care Costs: A Primer. How Much Does the US Spend on Health Care and How Has It Changed», 1 de mayo de 2012. <<http://kff.org/report-section/health-care-costs-a-primer-2012-report/>>.
- , «Snapshots: Health Care Spending in the United States and Selected OECD Countries», 12 de abril de 2011. <<http://kff.org/health-costs/issue-brief/snapshots-health-care-spending-in-the-united-states-selected-oecd-countries/>>.
- Hildebrandt, Marie A., *et al.*, «High-Fat Diet Determines the Composition of the Murine Gut Microbiome Independently of Obesity», *Gastroenterology*, n.º 137 (2009), pp. 1716-1724.e1-2.
- House, Patrick K., *et al.*, «Predator Cat Odors Activate Sexual Arousal Pathways in

- Brains of *Toxoplasma gondii* Infected Rats», *PLoS One* 6 (2011), e23277.
- Hsiao, Elaine Y., «Gastrointestinal Issues in Autism Spectrum Disorder», *Harvard Review of Psychiatry*, n.° 22 (2014), pp. 104-111.
- Human Microbiome Consortium, «A Framework for Human Microbiome Research», *Nature*, n. ° 486 (2012), pp. 215-221.
- Iwatsuki, Ken, *et al.*, «Detecting Sweet and Umami Tastes in the Gastrointestinal Tract», *Acta Physiologica* (Oxford), n.° 204 (2012), pp. 169-177.
- Jaenig, Wilfrid, *The Integrative Action of the Autonomic Nervous System: Neurobiology of Homeostasis*. Cambridge, Cambridge University Press, 2006.
- Jasarevic, Eldin, *et al.*, «Alterations in the Vaginal Microbiome by Maternal Stress Are Associated with Metabolic Reprogramming of the Offspring Gut and Brain», *Endocrinology*, n.° 156 (2015), pp. 3265-3276.
- , «A Novel Role for Maternal Stress and Microbial Transmission in Early Life Programming and Neurodevelopment», *Neurobiology of Stress*, n.° 1 (2015), pp. 81-88.
- Johnson, Pieter T. J., *et al.*, «Why Infectious Disease Research Needs Community Ecology», *Science*, n.° 349 (2015), 1259504.
- Jouanna, Jacques, *Hippocrates*, Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1999.
- Karamanos, B., *et al.*, «Nutritional Habits in the Mediterranean Basin: The Macronutrient Composition of Diet and Its Relation with the Traditional Mediterranean Diet: Multi-Centre Study of the Mediterranean Group for the Study of Diabetes (MGSD)», *European Journal of Clinical Nutrition*, n.° 56 (2002), pp. 983-991.
- Kastorini, Christina-Maria, *et al.*, «The Effect of Mediterranean Diet on Metabolic Syndrome and Its Components: A Meta-Analysis of 50 Studies and 534,906 Individuals», *Journal of the American College of Cardiology*, n.° 57 (2011), pp. 1299-1313.
- Koenig, Jeremy E., *et al.*, «Succession of Microbial Consortia in the Developing Infant Gut Microbiome», *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, n.° 108 Suppl 1 (2011), pp. 4578-4585.
- Krol, Kathleen M., *et al.*, «Duration of Exclusive Breastfeeding Is Associated with Differences in Infants' Brain Responses to Emotional Body Expressions», *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, n.° 8 (2015), p. 459.

- Le Doux, Joseph, *The Emotional Brain: The Mysterious Underpinnings of Emotional Life*, Nueva York, Simon & Schuster, 1996.
- Ley, Ruth E., *et al.*, «Worlds Within Worlds: Evolution of the Vertebrate Gut Microbiota», *Nature Reviews Microbiology*, n.º 6 (2008), pp. 776-788.
- Lizot, Jacques, *Tales of the Yanomami: Daily Life in the Venezuelan Forest*, Cambridge, Cambridge University Press, 1991.
- López-Legarrea, Patricia, *et al.*, «The Influence of Mediterranean, Carbohydrate and High Protein Diets on Gut Microbiota Composition in the Treatment of Obesity and Associated Inflammatory State», *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, n.º 23 (2014), pp. 360-368.
- Lyte, Mark, «The Effect of Stress on Microbial Growth», *Anima: Health Research Reviews*, n.º 15 (2014), pp. 172-174.
- Mawe, Gary M., y Jill M. Hoffman, «Serotonin Signaling in the Gut: Functions, Dysfunctions, and Therapeutic Targets», *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, n.º 10 (2013), pp. 473-486.
- Mayer, Emeran A., «The Neurobiology of Stress and Gastrointestinal Disease», *Gut*, n.º 47 (2000), pp. 861-869.
- , «Gut Feelings: The Emerging Biology of Gut-Brain Communication», *Nature Reviews Neuroscience*, n.º 12 (2011), pp. 453-466.
- , y Pierre Baldi, «Can Regulatory Peptides Be Regarded as Words of a Biological Language», *American Journal of Physiology*, n.º 261 (1991), G171-184.
- , *et al.*, «Gut Microbes and the Brain: Paradigm Shift in Neuroscience», *Journal of Neuroscience*, n.º 34 (2014), pp. 15490-15496.
- , *et al.*, «V. Stress and Irritable Bowel Syndrome», *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, n.º 280 (2001), G519-524.
- , *et al.*, «Neuroimaging of the Brain-Gut Axis: From Basic Understanding to Treatment of Functional GI disorders», *Gastroenterology*, n.º 131 (2006), pp. 1925-1942.
- , *et al.*, «Altered Brain-Gut Axis in Autism: Comorbidity or Causative Mechanisms?», *Bioessays*, n.º 36 (2014), pp. 933-939.
- , *et al.*, «Gut/Brain Axis and the Microbiota», *Journal of Clinical Investigation*, n.º 125 (2015), pp. 926-938.
- McGovern Institute for Brain Research at MIT, «Brain Disorders by the Numbers», 16

- de enero de 2014. <<https://mcgovern.mit.edu/brain-disorders/by-the-numbers#AD>>.
- Menon, Vinod, y Luciana Q. Uddin, «Saliency, Switching, Attention and Control: A Network Model of Insula Function», *Brain Structure and Function*, n.º 214 (2010), pp. 655-667.
- Mente, Andrew, *et al.*, «A Systematic Review of the Evidence Supporting a Causal Link Between Dietary Factors and Coronary Heart Disease», *Archives of Internal Medicine*, n.º 169 (2009), pp. 659-669.
- Moss, Michael, *Salt, Sugar, Fat*, Nueva York, Random House, 2013. [Hay trad. cast.: *Adictos a la comida basura*. Bilbao, Deusto S. A. Ediciones, 2016.]
- Pacheco, Alline R., *et al.*, «The Impact of the Milk Glycobiome on the Neonate Gut Microbiota», *Annual Review of Animal Biosciences*, n.º 3 (2015), pp. 419-445.
- Panksepp, Jaak, *Affective Neuroscience. The Foundations of Human and Animal Emotions*. Oxford, Oxford University Press, 1998.
- Pelletier, Amandine, *et al.*, «Mediterranean Diet and Preserved Brain Structural Connectivity in Older Subjects», *Alzheimer's and Dementia*, n.º 11 (2015), pp. 1023-1231.
- Pollan, Michael, *Food Rules: An Eater's Manual*. Nueva York, Penguin Books, 2009. [Hay trad. cast.: *Saber comer: 64 reglas básicas para aprender a comer bien*, Barcelona, Debate, 2017.]
- Psaltopoulou, Theodora, *et al.*, «Mediterranean Diet, Stroke, Cognitive Impairment, and Depression: A Meta-Analysis», *Annals of Neurology*, n.º 74 (2013), pp. 580-591.
- Psichas, Arianna, *et al.*, «Gut Chemosensing Mechanisms.» *Journal of Clinical Investigation* 125 (2015), pp. 908-917.
- Qin, Junjie, *et al.*, «A Human Gut Microbial Gene Catalogue Established by Metagenomic Sequencing», *Nature*, n.º 464 (2010), pp. 59-65.
- Queipo-Ortuño, María Isabel, *et al.*, «Influence of Red Wine Polyphenols and Ethanol on the Gut Microbiota Ecology and Biochemical Biomarkers», *American Journal of Clinical Nutrition*, n.º 95 (2012), pp. 1323-1334.
- Raybould, Helen E., «Gut Chemosensing: Interactions Between Gut Endocrine Cells and Visceral Afferents», *Autonomic Neuroscience*, n.º 153 (2010), pp. 41-46.
- Relman, David A., «The Human Microbiome and the Future Practice of Medicine», *Journal of the American Medical Association*, n.º 314 (2015), pp. 1127-1128.
- Rook, Graham A., y Christopher A. Lowry, «The Hygiene Hypothesis and Psychiatric

- Disorders», *Trends in Immunology*, n.º 29 (2008), pp. 150-158.
- Rook, Graham A., *et al.*, «Microbiota, Immunoregulatory Old Friends and Psychiatric Disorders», *Advances in Experimental Medicine and Biology*, n.º 817 (2014), pp. 319-356.
- Roth, Jesse, *et al.* «The Evolutionary Origins of Hormones, Neurotransmitters, and Other Extracellular Chemical Messengers: Implications for Mammalian Biology», *New England Journal of Medicine*, n.º 306 (1982), pp. 523-527.
- Roth, Jesse, *et al.*, «Evolutionary Origins of Neuropeptides, Hormones, and Receptors: Possible Applications to Immunology», *Journal of Immunology*, n.º 135 Suppl (1985), pp. 816s-819s.
- Rutkow, Ira M., «Beaumont and St. Martin: A Blast from the Past», *Archives of Surgery*, n.º 133 (1998), p. 1259.
- Sánchez, M. Mar, *et al.*, «Early Adverse Experience as a Developmental Risk Factor for Later Psychopathology: Evidence from Rodent and Primate Models», *Development and Psychopathology*, n.º 13 (2001), pp. 419-449.
- Sapolsky, Robert, «Bugs in the Brain», *Scientific American*, n.º 288 (2003), pp. 94-97.
- Scheperjans, Filip, *et al.*, «Gut Microbiota Are Related to Parkinson's Disease and Clinical Phenotype», *Movement Disorders* n.º 30 (2015), pp. 350-358.
- Schnorr, Stephanie L., *et al.*, «Gut Microbiome of the Hadza Hunter-Gatherers», *Nature Communications*, n.º 5 (2014), p. 3654.
- Schulze, Matthias B., *et al.*, «Dietary Pattern, Inflammation, and Incidence of Type 2 Diabetes in Women», *American Journal of Clinical Nutrition*, n.º 82 (2005), pp. 675-684; quiz pp. 714-715.
- Seeley, William W., *et al.*, «Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control», *Journal of Neuroscience*, n.º 27 (2007), pp. 2349-2356.
- Sender, Ron, *et al.*, «Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans», *Cell*, n.º 164 (2016), pp. 337-340.
- Shannon, Kathleen M., *et al.*, «Is Alpha-Synuclein in the Colon a Biomarker for Premotor Parkinson's Disease? Evidence from 3 Cases», *Movement Disorders*, n.º 27 (2012), pp. 716-719.
- Spiller, Robin, y Klara Garsed, «Postinfectious Irritable Bowel Syndrome», *Gastroenterology*, n.º 136 (2009), pp. 1979-1988.

- Stengel, Andreas, e Yvette Taché, «Corticotropin-Releasing Factor Signaling and Visceral Response to Stress», *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*, n.º 235 (2010), pp. 1168-1178.
- Sternini, Catia, *et al.*, «Enteroendocrine Cells: A Site of ‘Taste’ in Gastrointestinal Chemosensing», *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, n.º 15 (2008), pp. 73-78.
- Stilling, Roman M., *et al.*, «Friends with Social Benefits: Host-Microbe Interactions as a Driver of Brain Evolution and Development?», *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, n.º 4 (2014), p. 147.
- Sudo, Nobuyuki, *et al.*, «Postnatal Microbial Colonization Programs the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal System for Stress Response in Mice», *Journal of Physiology*, n.º 558 (2004), pp. 263-275.
- Suez, Jotham, *et al.*, «Artificial Sweeteners Induce Glucose Intolerance by Altering the Gut Microbiota», *Nature*, n.º 514 (2014), pp. 181-186.
- Taché, Yvette, «Corticotrophin-Releasing Factor 1 Activation in the Central Amygdale and Visceral Hyperalgesia», *Neurogastroenterology and Motility*, n.º 27 (2015), pp. 1-6.
- Thaler, Joshua P., *et al.*, «Obesity Is Associated with Hypothalamic Injury in Rodents and Humans», *Journal of Clinical Investigation* n.º 122 (2012), pp. 153-162.
- Tillisch, Kirsten, *et al.*, «Consumption of Fermented Milk Product with Probiotic Modulates Brain Activity», *Gastroenterology*, n.º 144 (2013), pp. 1394-1401, 1401.e1-4.
- Tomiyama, A. Janet, *et al.*, «Comfort Food Is Comforting to Those Most Stressed: Evidence of the Chronic Stress Response Network in High Stress Women», *Psychoneuroendocrinology*, n.º 36 (2011), pp. 1513-1519.
- Truelove, Sidney C., «Movements of the Large Intestine», *Physiological Reviews*, n.º 46 (1966), pp. 457-512.
- Trust for America’s Health Foundation y Robert Wood Johnson Foundation, «Obesity Rates and Trends: Adult Obesity in the US», <<http://stateofobesity.org/rates/>>. (Consultado en septiembre de 2015.)
- Ursell, Luke K., *et al.*, «The Intestinal Metabolome: An Intersection Between Microbiota and Host», *Gastroenterology*, n.º 146 (2014), pp. 1470-1476.
- Valls-Pedret, Cinta, *et al.*, «Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A

- Randomized Clinical Trial», *Journal of the American Medical Association Internal Medicine*, n.° 175 (2015), pp. 1094-1103.
- Van Oudenhove, L., *et al.*, «Fatty Acid-Induced Gut-Brain Signaling Attenuates Neural and Behavioral Effects of Sad Emotion in Humans», *Journal of Clinical Investigation*, n.° 121 (2011), pp. 3094-3099.
- Volkow, Nora D., *et al.*, «The Addictive Dimensionality of Obesity», *Biological Psychiatry*, n.° 73 (2013), pp. 811-818.
- Walsh, John H., «Gastrin (First of Two Parts)», *New England Journal of Medicine*, n.° 292 (1975), pp. 1324-1334.
- , «Peptides as Regulators of Gastric Acid Secretion», *Annual Review of Physiology*, n.° 50 (1998), pp. 41-63.
- Weltens, N., *et al.*, «Where is the Comfort in Comfort Foods? Mechanisms Linking Fat Signaling, Reward, and Emotion», *Neurogastroenterology and Motility*, n.° 26 (2014), pp. 303-315.
- Wu, Gary D., *et al.*, «Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes», *Science*, n.° 334 (2011), pp. 105-108.
- , «Comparative Metabolomics in Vegans and Omnivores Reveal Constraints on Diet-Dependent Gut Microbiota Metabolite Production», *Gut*, n.° 65 (2016), pp. 63-72.
- Yano, Jessica M., *et al.*, «Indigenous Bacteria from the Gut Microbiota Regulate Host Serotonin Biosynthesis», *Cell*, n.° 161 (2015), pp. 264-276.
- Yatsunenko, Tanya, *et al.*, «Human Gut Microbiome Viewed Across Age and Geography», *Nature*, n.° 486 (2012), pp. 222-227.
- Zeevi, David, *et al.*, «Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses», *Cell*, n.° 163 (2015), pp. 1079-1094.

En *Pensar con el estómago*, el doctor Emeran Mayer expone las claves y presenta una dieta simple y práctica que nos ayudará a mantener un diálogo óptimo entre mente y cuerpo para conseguir innumerables beneficios en la salud y el estado de ánimo.



Todos hemos experimentado en algún momento la conexión existente entre mente e intestino. ¿Quién no recuerda haberse mareado en una situación estresante o de riesgo, haber tomado una decisión importante basada en una primera impresión, o haber sentido mariposas en el estómago antes de una cita?

Hoy este diálogo, así como su impacto en nuestra salud, puede demostrarse científicamente. Cerebro, intestino y microbioma (la comunidad de microorganismos que reside en el aparato digestivo) se comunican de forma bidireccional. Si esta vía de comunicación se daña, sufriremos problemas como alergias a ciertos alimentos, desórdenes digestivos, obesidad, depresión, ansiedad, fatiga y un largo etcétera.

La neurociencia de vanguardia combinada con los últimos descubrimientos sobre el microbioma humano son la base de esta guía práctica que, a través de sencillos cambios en la dieta y el estilo de vida, nos enseña a ser más positivos, mejorar nuestro sistema inmune, disminuir el riesgo de desarrollar enfermedades como el Parkinson o el Alzheimer, e incluso a perder peso.

«El doctor Emeran Mayer aprovecha de manera exquisita este momento en que la neurociencia ha descubierto que las funciones cerebrales están unidas de forma indeleble a lo que sucede en el sistema digestivo. *Pensar con el estómago* nos presenta una realidad asombrosa, y es que los microbios que viven en nuestro intestino dictan en gran medida la percepción e interpretación del mundo que nos

rodea. Este libro redefine el significado de estar sano y proporciona, de forma elocuente, los medios para conseguir este objetivo.»

DR. DAVID PERLMUTTER, autor de los best sellers *Cerebro de pan* y *Alimenta tu cerebro*

«Basándose en su vasta experiencia como gastroenterólogo, el doctor Emeran Mayer escribe sobre las conexiones del cerebro con el intestino, y en especial con los microbios que hacen que este sea su hogar. Describiendo un ámbito de conocimiento con un alto grado de desarrollo, esta guía reflexiva y fácil de leer proporciona consejos prácticos para mejorar la salud.»

MARTIN J. BLASER, autor de *Missing Microbes*

«Después de un largo silencio, el sistema nervioso entérico ha sido reconocido como el segundo cerebro. El doctor Emeran Mayer, un verdadero experto en este tema, ha escrito sobre esta parte espectacular de nosotros mismos. Una lectura recomendada.»

ANTONIO DAMÁSIO, autor del best seller *Comes to Mind*

«Conozco a Emeran Mayer desde hace años y he aprendido a prestar atención a lo que dice y escribe. Es una delicia. Es, a la vez, un libro académico y de lectura agradable, y lo recomiendo a cualquier persona interesada en saber más acerca de cómo se comunican la mente y el intestino.»

MICHAEL D. GERSHON, autor de *The Second Brain*

«Investigar sobre los microbios está revolucionando nuestra comprensión del cuerpo humano y el cerebro. En *Pensar con el estómago*, el doctor Emeran Mayer aporta un conocimiento de autoridad incuestionable en este campo en desarrollo constante. Sintetizando investigaciones recientes con historias de pacientes y anécdotas personales, ofrece recomendaciones prácticas basadas en la evidencia para mantener un diálogo fluido entre el cerebro, el intestino y sus microbios.»

ROB KNIGHT, autor de *Desde tu intestino* y director del Center for Microbiome Innovation, UC San Diego

El doctor **Emeran Mayer** ha estudiado durante los últimos cuarenta años las interacciones que se establecen entre el cerebro y el resto del cuerpo, y en concreto entre el cerebro y el intestino. Es director ejecutivo del Centro Oppenheimer de Estrés y Resiliencia y codirector del Centro de Investigación de Enfermedades Digestivas de la Universidad de California, en Los Ángeles. Su investigación ha recibido el apoyo de los Institutos Nacionales de Salud durante los últimos veinticinco años, y se le considera pionero y líder mundial en las áreas de las interacciones del microbioma del cerebro-intestino y el dolor visceral crónico. Ha participado en la National Public Radio (NPR), la cadena estadounidense de televisión pública PBS, y el documental *In Search of Balance*. Ha publicado en *The Scientific American*, *The New York Times* y *The Guardian*, entre otros. Vive en Los Ángeles.

Título original: *The Mind-Gut Connection*

Edición en formato digital: septiembre de 2017

© 2016, Emeran Mayer

© 2017, Penguin Random House Grupo Editorial, S. A. U.

Travessera de Gràcia, 47-49. 08021 Barcelona

Publicado por acuerdo con Harper Wave, un sello de HarperCollins Publishers

© 2017, Júlia Sabaté Font, por la traducción

Adaptación del diseño original de la portada de Milan Bozic: Penguin Random House Grupo Editorial / Gemma Martínez

Ilustración de la portada: © Barmaleeva / Getty Images

Penguin Random House Grupo Editorial apoya la protección del *copyright*. El *copyright* estimula la creatividad, defiende la diversidad en el ámbito de las ideas y el conocimiento, promueve la libre expresión y favorece una cultura viva. Gracias por comprar una edición autorizada de este libro y por respetar las leyes del *copyright* al no reproducir ni distribuir ninguna parte de esta obra por ningún medio sin permiso. Al hacerlo está respaldando a los autores y permitiendo que PRHGE continúe publicando libros para todos los lectores. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, <http://www.cedro.org>) si necesita reproducir algún fragmento de esta obra.

ISBN: 978-84-253-5492-2

Composición digital: M.I. Maquetación, S.L.

www.megustaleer.com

Penguin
Random House
Grupo Editorial

Índice

Pensar con el estómago

PRIMERA PARTE. El cuerpo, un ordenador superinteligente

1. La relación entre la mente y el cuerpo es real
2. Cómo se comunica la mente con el aparato digestivo
3. Cómo hablan los intestinos con el cerebro
4. El idioma de los microbios: el componente clave del diálogo entre el aparato digestivo y el cerebro

SEGUNDA PARTE. Intuición y sensaciones en las tripas

5. Recuerdos enfermizos: los efectos de las experiencias en la infancia en el diálogo entre el aparato digestivo y el cerebro
6. Un nuevo enfoque de las emociones
7. Entender el proceso intuitivo de la toma de decisiones

TERCERA PARTE. Cómo mejorar la salud mental y física

8. El papel de la comida: lecciones de cazadores-recolectores
9. La irrupción de la dieta estadounidense: lo que la evolución no había previsto
10. El sencillo camino hacia el bienestar y la buena salud

Agradecimientos

Bibliografía

Sobre este libro

Sobre el Dr. Emeran Mayer

Créditos

Índice

Pensar con el estómago	2
PRIMERA PARTE. El cuerpo, un ordenador superinteligente	5
1. La relación entre la mente y el cuerpo es real	6
2. Cómo se comunica la mente con el aparato digestivo	28
3. Cómo hablan los intestinos con el cerebro	47
4. El idioma de los microbios: el componente clave del diálogo entre el aparato digestivo y el cerebro	66
SEGUNDA PARTE. Intuición y sensaciones en las tripas	90
5. Recuerdos enfermizos: los efectos de las experiencias en la infancia en el diálogo entre el aparato digestivo y el cerebro	91
6. Un nuevo enfoque de las emociones	116
7. Entender el proceso intuitivo de la toma de decisiones	139
TERCERA PARTE. Cómo mejorar la salud mental y física	162
8. El papel de la comida: lecciones de cazadores-recolectores	163
9. La irrupción de la dieta estadounidense: lo que la evolución no había previsto	184
10. El sencillo camino hacia el bienestar y la buena salud	215
Agradecimientos	238
Bibliografía	239
Sobre este libro	250
Sobre el Dr. Emeran Mayer	252
Créditos	253